Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Differenzierung der chronischen Rhinosinusitis mit und ohne Polyposis nasi anhand von Symptomatik, Krankheitsverlauf, Entzündungsmediatoren und Komorbiditäten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Louisa Traser
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. H. Olze

2. Prof. Dr. med. O. Kaschke

3. Prof. Dr. med. H. Behrbohm

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis 6

1. Einleitung 7

1.1. Definition der CRS für Klinik und Forschung 7

1.2. Epidemiologie der chronischen Rhinosinusitis (CRS) und Untersuchungen zur Lebensqualität (engl. quality of live: QOL) bei Patienten mit CRS 9

1.3. Pathophysiologie der CRS 10

1.3.1. Mit CRSsNP assoziierte Faktoren: 10

1.3.2. Mit CRSwNP assoziierte Faktoren: 12

1.3.3. Entzündungsmechanismen bei der CRSsNP und CRSwNP 13

1.4. Therapie der CRS 17

1.4.1. Konservative Therapie der CRS 17

1.4.2. Operative Therapie der CRS 17

2. Zielstellung 18

3. Patienten und Methoden 20

3.1. Patienten 20

3.1.1. Einschlusskriterien 20

3.1.2. Ausschlusskriterien 21

3.1.3. Kontrollgruppe 22

3.2. Studiendesign und -ablauf 22

3.2.1. Besuch 1 23

3.2.2. Besuch 2 23

3.2.3. Evaluierung von Patienten 24

3.2.3.5. Gewebeproben 27

3.3. Methoden 27

3.3.1. Homogenisierung 27

3.3.2. ELISA 27

3.3.3. Statistische Auswertung 28

4. Ergebnisse 29
4.1. Beschreibung der Kohorte 29
4.1.1. Allgemeine Beschreibung 29
4.1.2. Vergleich der Fragebögen zur Selbsteinschätzung der CRS-Symptomatik und QOL 30
4.1.3. Vergleich der Endoskopie-Scores 33
4.1.4. Vergleich des LMS 34
4.1.5. Vergleich der Komorbiditäten 34
4.1.6. Auswertung und Vergleich der Ergebnisse der ELISA- Untersuchungen 35
4.1.7. Korrelation zwischen Entzündungsmediatoren, CRS-Symptomatik und QOL bei Besuch 1 43
4.1.8. Korrelation zwischen dem LMS und Entzündungsmediatoren 45
4.2. Longitudinale Betrachtung 46
4.2.1. Selbsteinschätzung der CRS-Symptomatik und QOL 46
4.2.2. Endoskopie 48
4.2.3. Davos-Score 49
4.3. Beziehung zwischen intraoperativ gemessenen Entzündungsmediatoren und den postoperativen Fragebögen zur CRS-Symptomatik und QOL bei Besuch 2 50
4.3.1. RSOM-31 50
4.3.2. VAS 50
4.3.3. SF-36 52
4.4. Beziehung zwischen den präoperativen Endoskopie-Scores und Fragebögen zur CRS-Symptomatik und QOL bei Besuch 2 52
4.5. Beziehungen zwischen dem präoperativen LMS und Fragebögen zur CRS-Symptomatik und QOL bei Besuch 2 52
4.6. Zusammenhang zwischen Rauchen und den Fragebögen zur Selbsteinschätzung bei Besuch 1 und 2 52
4.7. Vergleich zwischen Patientengruppen mit verschiedenen Komorbiditäten 53

4.7.1. Vergleich Patienten mit/ohne Atopie 53
4.7.2. Vergleich Patienten mit/ohne Rhinitis Allergica 53
4.7.3. Vergleich Patienten mit/ohne Asthma bronchiale 53
5. Diskussion 54
5.1. Vergleich der Subgruppen CRSsNP und CRSwNP 54
5.1.1. Selbsteinschätzung der CRS-Symptomatik und QOL 54
5.1.2. LMS 56
5.1.3. Endoskopie 56
5.1.4. Entzündungsmediatoren 57
5.2. Zusammenhang zwischen Entzündungsmediatoren und präoperativen klinischen Parametern 64
5.3. Longitudinale Betrachtung 65
5.4. Zusammenhang zwischen Entzündungsmediatoren und dem postoperativem Verlauf 66
5.5. Komorbiditäten 69
5.6. Ausblick 73
6. Zusammenfassung 74
7. Literaturverzeichnis 76
8. Tabellenverzeichnis 90
9. Abbildungsverzeichnis 91
10. Danksagung 92
11. Erklärung 93
12. Lebenslauf ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen	
AI	Analgetikaintoleranz
AK	Antikörper
AFS	Nichtinvasive allergische Pilzsinusitis
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne nasale Polyposis
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis
CT	Computertomographie
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ENA-78	Epitheliales Neutrophilen-aktivierendes Peptid
EP3OS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
FESS	Functional endoscopic sinus surgery
GCP-2	Granulozyten chemotaktisches Protein
GRO-α	Growth-related oncogene α
GZ	Granulozyten
QOL	quality of life
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
IgE	Immunglobulin E
Il	Interleukin
LMS	Lund MacKay Score
MCP	Monocyten chemoattraktive Protein
MW	Mittelwert
NAB	Nasenatmungsbehinderung
NNH	Nasennebenhöhle
PARC	Pulmonary and activation-regulated chemokine
RSOM-31	Rhinosinusitis Outcome Measure 31
S. aureus	Staphylococcus aureus
SEB	Staphylokokken Enterotoxin B
SEA	Staphylokokken Enterotoxin A
TARC	Thymus and activation regulated Chemokine
TH1	T-Helfer-1 Zelle
TH2	T-Helfer-2 Zelle
TGF-β	Transforming growth factor -β
VAS	Visuelle Analogskala
ZF	Zystsische Fibrose

1. Einleitung

1.1. Definition der CRS für Klinik und Forschung

Die CRS wird allgemein als chronische Entzündung der Nasenhaupt- sowie Nasennebenhöhle definiert (1). Elementar für die Untersuchung von pathophysiologischen Vorgängen bei CRS ist jedoch eine genaue Definition des Krankheitsbildes. Tahamiler et al. machten darauf aufmerksam, dass bei 73% der allergischen Patienten bzw. bei 63% der nicht allergischen Patienten, bei denen man zwar klinisch eine CRS hätte diagnostiziert können, endoskopisch oder radiologisch jedoch keine Hinweise auf eine CRS gefunden werden konnten (2). Auch Bhattacharyya konnte bei der Untersuchung von 700 CRS Patienten zeigen, dass es nicht möglich war, Patienten mit radiologischen Zeichen einer CRS von Patienten ohne diese, rein durch Symptomkriterien, zu differenzieren (3). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine rein klinisch gestellte Diagnose einer CRS als insuffizient zu betrachten ist. Erst im Jahre 2005 wurde von der „European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Gruppe“ (EP3OS, Europäisches Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen- Gruppe), einer Arbeitsgruppe der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), das erste europäische Positionpaper zum Thema Rhinosinusitis publiziert (4). Darin wurde eine einheitliche Definition der CRS, sowie evidenzbasierte Diagnostik- und Therapieempfehlungen geschaffen.

Diese Definition umfasst sowohl klinische Symptome als auch endoskopische und/oder radiologische Untersuchungsergebnisse (1). Die Diagnosekriterien sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

Bisherige Studien haben Hinweise dafür sammeln können, dass sich die CRS als eine heterogene Gruppen verschiedener Krankheitsentitäten beschreiben lässt und eine Differenzierung dieser im Rahmen von Studien zur Verbesserung der Vergleichbarkeit durchgeführt werden sollte. Eine endoskopisch im mittleren Nasengang sichtbare Polyposis nasi et sinuum (gutartige, wässrige, oft grau-glasige Schleimhauthyperplasien) führt zur Zuordnung in die Gruppe Patienten mit einer CRS und Ausbildung einer Polyposis nasi (CRSwNP). Das Fehlen einer Polyposis (wenn nötig nach Gabe abschwellender Substanzen) wird als CRS ohne Ausbildung einer Polyposis nasi (CRSsNP) gewertet (1). Der Begriff Polyposis nasi et sinuum beschreibt Nasenpolypen, welche als blass-grau gestielte Ausstülpungen überwiegend aus dem

Siebbeinbereich, mittlerem Nasengang und der mittleren Muschel imponieren. Als Ursprungslokalisation wurde von Larsen und Tos et al. die Schleimhaut der mittleren Nasenmuschel sowie des mittleren Nasenganges identifiziert (5).

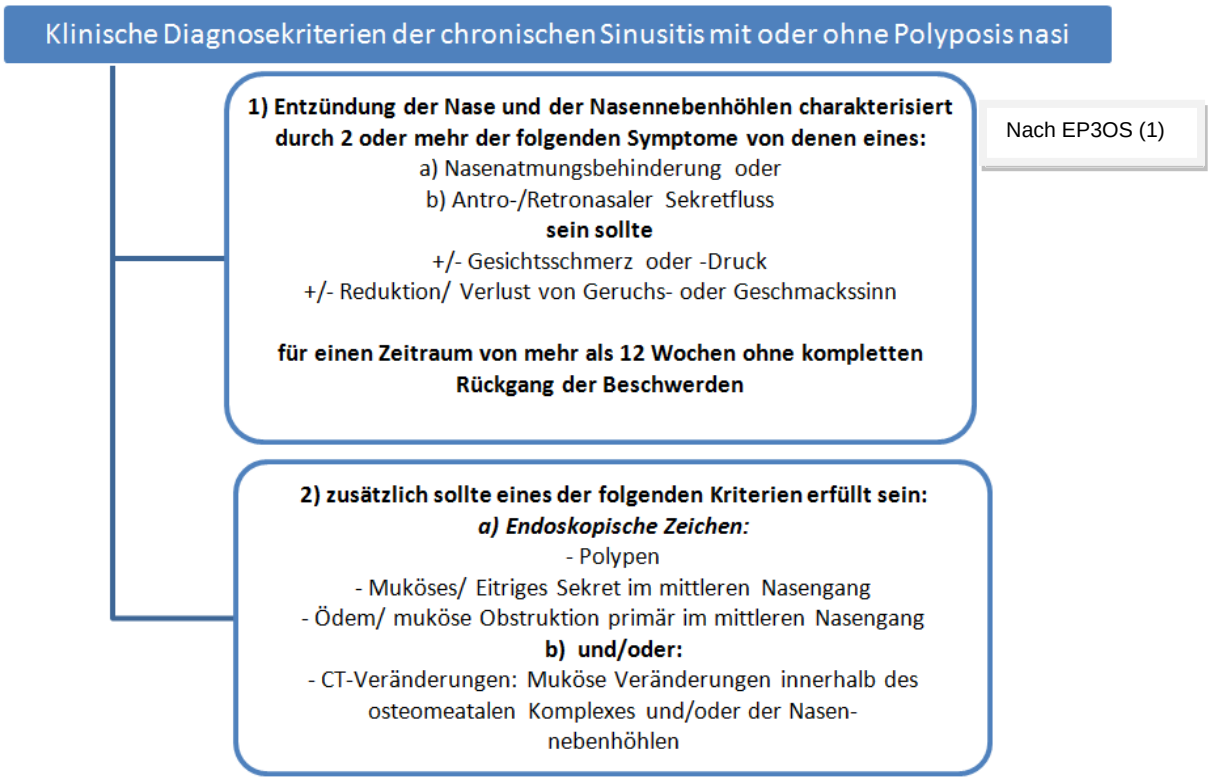

Abbildung 1: *Klinische Diagnosekriterien der CRS mit oder ohne Polyposis nasi*

Desweiteren kann es hilfreich sein, das Erkrankungsbild der CRS über eine visuelle Analogskala (VAS) nach dem Grad der Gesamtbeschwerdestärke (GBS) einzuteilen:

Mild = VAS 0-3

Moderat = VAS 3-7

Schwer = VAS 7-10 (1)

Lim et al. konnten zeigen, dass Patienten ab einem VAS-Wert von >5 ihre QOL als eingeschränkt betrachtet haben (6).

Patienten welche eine CRS im Rahmen der unten genannten Erkrankungen entwickeln, sind für eine allgemeine Betrachtung der CRS im Rahmen von Studien nicht geeignet und sind als separate Entitäten zu betrachten: Zystsische Fibrose (ZF), Immundefizienz, primäre ziliäre Dysfunktion (z.B. Kartagener Syndrom), invasive und nicht-invasive Pilzsinusitis, Erkrankungen mit systemischer Vaskulitis und ganulomatöse Erkrankungen, Kokain-Missbrauch, Neoplasie (1).

1.2. Epidemiologie der chronischen Rhinosinusitis (CRS) und Untersuchungen zur Lebensqualität (engl. quality of live: QOL) bei Patienten mit CRS

Die CRS ist eine Erkrankung mit steigender Prävalenz, welche eine erhebliche sozioökonomische Belastung darstellt (7). So konnte im Fehlzeitenreport von 2008 festgestellt werden, dass 1,1% bzw. 0,6% aller Arbeitsunfähigkeitsfälle/ -tage auf eine chronische Sinusitis zurückzuführen sind (8). Im Jahr 2008 wurden in Deutschland 59 439 Patienten wegen einer chronischen Sinusitis stationär behandelt. Die Tendenz ist steigend (im Jahr 2000 waren es nur 46 808) (9). In den Vereinigten Staaten konnte im Jahre 2004 bezogen auf die Häufigkeit der Diagnosestellung eine Prävalenz der CRS von ca. 2% festgestellt werden (10).

Eine weitere amerikanische Studie von 1997, in welcher in einem telefonischen Interview nach „Problemen mit den Nasennebenhöhlen“ gefragt wurde, antworteten 15% der Befragten mit „Ja“ (11). Telefonische Befragungen in Kanada von 2003 konnten eine CRS-Prävalenz von 5,7% bei Frauen und 3,4% bei Männern feststellen, wobei sich ein Prävalenz-Gipfel im Alter von 50-59 mit 6,6% finden ließ, der im höheren Alter wieder abnahm (12).

Diese unterschiedlichen Prävalenz-Zahlen weisen auf ein elementares Problem bei der Betrachtung der Literatur zum Thema CRS hin: Über Jahrzehnte hinweg wurde keine einheitlich Definition der CRS im Rahmen von Studien verwendet und eine Untergliederung in Subgruppen nicht durchgeführt. Dies führte zu einer großen Heterogenität in der betrachteten Patientenklientel und schränkt die Vergleichbarkeit verschiedener Studien erheblich ein.

Untersuchungen der Häufigkeit des Auftretens einer Polyposis im Rahmen einer CRS aus Korea und Frankreich haben eine Prävalenz von 0,5 – 2,7% in der Gesamtbevölkerung festgestellt, wobei diese im Alter zunahm (13; 14). Da in Autopsie-Studien eine deutlich höhere Prävalenz festgestellt wurde, muss davon ausgegangen werden, dass nur ein Teil der Patienten tatsächlich CRS Symptome ausbilden (15). Patienten mit einer CRSsNP und CRSwNP leiden unter oft erheblichen Symptomen, wie Nasenatmungsbehinderung (NAB), retronasalem Sekretfluss, Schmerzen im Gesichtsbereich sowie Verlust oder Reduktion von Geruchs- und Geschmackssinn. In mehreren Studien konnte eine deutliche Reduktion der QOL bei Patienten mit CRS gezeigt werden (16; 17; 18).

1.3. Pathophysiologie der CRS

Die Pathophysiologie der CRS ist bisher nicht im Detail verstanden worden. Eine Reihe prädisponierender Faktoren für die Entstehung einer CRS wurden in der Vergangenheit postuliert. Diese konnten aber, bei sehr divergenten Studienergebnissen, bisher nicht endgültig belegt werden:

1.3.1. Mit CRSsNP assoziierte Faktoren:

1.3.1.1. Atopie:

Die Studienergebnisse bzgl. der Atopie als Kofaktor für die Entstehung der CRS sind bisher divergierend. Es gibt Studien, welche einen erhöhten Prozentsatz an Atopikern unter den CRS Patienten beschreiben oder eine Korrelation zwischen dem Atopie-Status und dem Schweregrad der CRSsNP Erkrankung postulieren, wobei sich die Ergebnisse in vielen Fällen auf ein gemischtes CRSsNP- bzw. CRSwNP-Patientengut beziehen (19; 20; 21; 22). Andere Autoren konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen und führten eine Erhöhung der Atopie-Prävalenz auf eine Verzerrung durch das eigene Interesse der Autoren an Allergie und den dadurch evtl. resultierenden erhöhten Prozentsatz an Patienten mit Allergien in Ihrer Behandlung zurück (23; 24).

1.3.1.2. Asthma bronchiale

In der Literatur wurden fließende Übergänge und Koexistenzen zwischen Entzündungen der oberen und unteren Atemwege am Beispiel der CRSsNP und Asthma bronchiale beschrieben (25). Der genaue Pathomechanismus dieser Interaktion ist bisher jedoch nicht vollständig verstanden.

1.3.1.3. Ziliäre Dysfunktion:

Der in den Nasennebenhöhlen (NNH) gebildete Schleim wird mit Hilfe eines Flimmerepithels über Ostien in die Nasenhaupthöhle abtransportiert. Es ist bekannt, dass eine ziliäre Dysfunktion im Rahmen einer CRSsNP auftreten und somit in einen circulus vitiosus mit einer weiter verminderten Schleimelemination münden kann (26). Das primäre Auftreten einer ziliären Dysfunktion als Ursache für eine CRS spielt wahrscheinlich eher bei Patienten mit seltenen genetischen Defekten der ziliären Funktion, wie dem Kartagener Syndrom, eine Rolle. Diese werden als eigenständige Erkrankung betrachtet und nicht der CRS untergeordnet.

1.3.1.4. Immundefizienz

Es konnte bei überdurchschnittlich vielen Patienten mit CRSsNP eine Dysfunktion des Immunsystems festgestellt werden (27). Auch bei Patienten, welche sich mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert haben, war eine gegenüber der Normalbevölkerung erhöhte Prävalenz an CRSsNP festzustellen. Der Schweregrad der CRS korrelierte jedoch nicht mit dem Verlauf der HIV-Infektion (28).

Häufig scheint eine humorale Immundefizienz die Entstehung einer CRS zu begünstigen (29).

1.3.1.5. Morphologisch-anatomische Faktoren

Jones et al. konnten zeigen, dass knöcherne anatomische Variationen der Nasenhaupthöhle und der NNH vergleichbar geringe Auswirkungen auf die Prävalenz der CRSsNP haben (30). Die Unterscheidung zwischen einer anatomischen Variante als Zufallsbefund und als Kausalfaktor einer CRS ist im Einzelfall schwierig.

1.3.1.6. Mikroorganismen

Die Rolle der bakteriellen Infektion in der Pathogenese der CRSsNP ist bisher nicht verstanden (31): Obwohl einige Studien einen wichtigen Zusammenhang zwischen der bakteriellen Besiedlung der Nase mit Ausbildung von Biofilmen und der Entwicklung einer CRS vermuten ließen (32; 33; 34), konnten andere Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen der bakteriellen Besiedlung betroffener Nasengänge im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung nachweisen (35; 36). Die häufigste Form der pilzassoziierten CRSsNP ist die nichtinvasive allergische Pilzsinusitis (AFS), welche durch eine evtl. IgE-vermittelte allergische Reaktion des Patienten auf das Wachstum von Pilzen (meist Aspergillus) ausgelöst wird (37). Diese geht normalerweise mit einer deutlichen Gewebeeosinophilie und der Bildung von Polypen einher (38; 39). Die allergische Pilzsinusitis ist durch Massen von eosinophilem Muzin mit Kolonien aus dicht gepackten eosinophilen Granulozyten (GZ) und zellulärem Detritus gekennzeichnet (40). Die AFS wird als eigene Krankheitsentität verstanden und nicht der CRS untergeordnet (1).

1.3.1.7. Umweltfaktoren/ Andere Faktoren

Chen et al. berichteten 2003 für Kanada, dass sowohl Rauchen als auch niedriges Einkommen mit einer erhöhten Prävalenz der CRS einhergeht (12). Diese Daten

basieren jedoch auf einem alleinigen Interview ohne weitere Diagnostik. Eine Differenzierung zwischen CRS-Subgruppen wurde nicht vorgenommen.
Eine Auswirkung endokrinologische Faktoren auf das Entstehen einer nasalen Obstruktion konnte im Rahmen von Schwangerschaften gezeigt werden (41), wobei sich kein erhöhtes Risiko für eine CRSsNP ableiten ließ (42) und die genauen Hintergründe dieses Phänomens auch bisher nicht verstanden sind (43).

1.3.2. Mit CRSwNP assoziierte Faktoren:

1.3.2.1. Atopie

Bei bisherigen Betrachtungen der CRS-Subgruppe CRSwNP konnte kein einheitliches Bild gewonnen werden. So ließen die Ergebnisse von Muñoz del Castillo et al. (44) auf eine nicht vernachlässigbare Bedeutung der Atopie in der Pathogenese der Polyposis schließen. Dagegen konnte Pearlman et.al keine Assoziation zwischen dem atopischem Status und der Entwicklung von NP finden (45).

1.3.2.2. Asthma bronchiale

Bei Asthma-Patienten wurde eine signifikante Erhöhung der Prävalenz der CRSwNP festgestellt (allergisches Asthma: 7%; nicht-allergisches Asthma: 13%) (46; 47; 48). Auch zeigten 26% der CRSwNP-Patienten ein Asthma bronchiale als Komorbidität (im Vergleich zu 6% in der Kontrollgruppe) (14). Die späte Entwicklung eines Asthmas scheint mit einem erhöhten Risiko für eine CRSwNP einherzugehen (49).

1.3.2.3. Analgetikaintoleranz (AI)

Eine Assoziation zwischen einer AI und der Ausbildung einer CRSwNP wurde in verschiedenen Studien bereits vor vielen Jahren gezeigt (50). Samter und Beers beschrieben im Jahr 1968 eine Trias bestehend aus Asthma bronchiale, AI und CRSwNP (51). Der dazugehörige Pathomechanismus ist bis heute nicht im Detail geklärt. Man geht davon aus, dass eine durch die Cyclooxigenaseblockierung hervorgerufene Imbalance zwischen der Synthese protektiver Prostaglandine und proinflammatorischer Leukotriene eine zentrale Rolle spielt. Verschiedene genetische Marker, welche mit einer Imbalance im Eicanosoidstoffwechsel assoziiertsind, konnten bisher identifiziert werden (52).

1.3.2.4. Mikroorganismen

Die Besiedlung der nasalen Schleimhaut mit Staphylococcus aureus (S. aureus), welche bei CRSwNP- Patienten im Vergleich zu CRSsNP-Patienten signifikant häufiger beobachtet wurde (53), könnte eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Polyposis nasi spielen: Enterotoxine von S.aureus wirken als Superantigene und können eine eosinophile Entzündung sowie eine polyklonale IgE-Synthese induzieren (54; 55).

Shin et. al zeigten, dass Patienten mit CRSwNP eine gesteigerte Immunantwort auf bestimmte aerogene Pilzsporen, allen voran Alternaria, aufweisen, welche sowohl humoral als auch zellulär vermittelt ist (56). Trotzdem konnte eine antifungielle Therapie (weder systemisch noch topisch) in aktuellen Therapiestudien keinen nennenswerten Effekt auf die Symptome, die Konzentration von Entzündungsmediatoren und den Krankheitsverlauf von Patienten mit CRS zeigen (57; 58; 59).

1.3.2.5. Ziliäre Dysfunktion

Eine ziliäre Dysfunktion spielt v.a. bei Patienten mit einer ZF, welche in 40% eine Polyposis nasi ausweisen, eine Rolle (60). Diese Polypen sind jedoch anderen pathogenetischen Ursprungs als bei der CRSwNP und werden als eigene Krankheitsentität nicht der CRSwNP untergeordnet (61).

1.3.2.6. Umweltfaktoren/ Andere Faktoren

Umweltfaktoren, welche für das Entstehen von CRSwNP eine signifikante Rolle spielen konnten bisher nicht identifiziert werden (62). Houser et al. postulierten in ihrer retrospektiven Analyse einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Polyposis nasi und Tabakrauch (19). Die Beobachtung, dass bei 50% der Patienten mit CRSwNP eine positive Familienanamnese vorliegt, lässt auf einen genetischen Faktor schließen (62).

1.3.3. Entzündungsmechanismen bei der CRSsNP und CRSwNP

1.3.3.1. Histopathologie und Immunzellen im Rahmen der CRSsNP und CRSwNP

An histologischen Veränderungen wurden bei beiden CRS Subgruppen v.a. eine Verdickung der Basalmembran, vermehrte Kollagenablagerungen, eine Hyperplasie der schleimproduzierenden Drüsen und Becherzellen und ein subepitheliales Ödem beschrieben. Bei der CRSwNP kommen zusätzlich pseudozystische Formationen vor (63). Bei der CRSsNP steht eine Fibrosierung des NNH-Gewebes im Vordergrund (64).

Betrachtet man die zelluläre Immunantwort bei der CRSsNP so konnten Georgitis et al. zeigen, dass eine von Neutrophilen dominierte Immunantwort vorliegt (65). Eine positive Korrelation der Serum-/Gewebeeosinophilie mit der Prognose (66) oder dem Schweregrad (67) wurde jedoch nicht beobachtet. Es konnte im Vergleich zur CRSwNP signifikant weniger Gewebeeosinophilie nachgewiesen werden (68; 69). Patienten mit einer CRSwNP zeigten dagegen eine stark von Eosinophilen dominierte Immunantwort (70). Die Gewebeeosinophilie war bei Patienten mit AI und/ oder Asthma bronchiale noch weiter verstärkt wohingegen eine Allergie keinen Einfluss zeigte (71; 72).

Es wurde mehrfach beschrieben, dass bei der CRSsNP eher eine Immunantwort durch Lymphozyten vom T-Helferzell-1-Typ (TH1) im Vordergrund steht, wohingegen bei der CRSwNP sowohl TH1- als auch TH2-Typ Zytokine im NP Gewebe hochreguliert sind, eine TH2- gewichtete Immunantwort jedoch dominiert (73; 68; 74). Diese Ergebnisse waren vom Atopiestatus des Betroffenen unabhängig (75).

1.3.3.2. Entzündungsmediatoren

Im Folgenden werden die bislang vorliegenden Erkenntnisse über die für die pathophysiologische Reaktionsabläufe der CRS wichtigen Entzündungsmediatoren zusammengefasst.

1.3.3.2.1. Zytokine

Zytokine sind Zellbotenstoffe, welche von einer Mehrzahl von Zelle synthetisiert und freigesetzt werden. Sie sind an der Regulation jeder Immunantwort beteiligt, indem sie die allgemeine Syntheseleistung von Zielzellen, deren Lebenszeit und Migration regulieren. Folgende Zytokine werden derzeit für die CRS als relevant betrachtet:

1.3.3.2.1.1. Interleukin 5 (Il-5)

Viele Studien haben Il-5 als Hauptfaktor für die Entstehung von Gewebeeosinophilien bei der CRSwNP verantwortlich gemacht (72; 76; 77). Simon et al. zeigten, dass eine Behandlung von NP Gewebe mit monoklonalen Anti-Il-5 Antikörpern (AK) zu einer vermehrten Apoptose von eosinophilen GZ und einer verringerten Gewebeeosinophilie führte. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es sich bei Il-5 um einen wichtigen Faktor in der Pathogenese der CRSwNP handeln könnte.

1.3.3.2.1.2. Transformierender Wachstumsfaktor –β (engl.: Transforming growth factor -β; TGF-β)

Van Zele et al. zeigten, dass im Rahmen der CRSsNP eine vermehrte TH-1-Polarisation mit einer im Vergleich zu CRSwNP und Kontrollen signifikant höheren Konzentration des Zytokins TGF-β im NNH Gewebe vorkommt (68). Watelet et al. wiesen im NNH-Gewebe von Patienten mit CRSsNP nach, dass sowohl die TGF-β mRNA Expression, als auch die Proteinkonzentration im Vergleich zu Kontrollen und Patienten mit CRSwNP deutlich gesteigert ist (64). Auch konnten sie zeigen, dass TGF-β eine Fibrosierung, so wie im Rahmen der CRSsNP beobachtet, hervorrufen kann. Diese Daten wurden von Lu et al. (78) und kürzlich von Van Bruaene et al. (79) bestätigt.

TGF-β ist ein Zytokin, welches in die Zelldifferenzierung und –Proliferation über die Beeinflussung sog. Regulatorischer T-Zellen eingreift (80), Überleben und Funktion von Eosinophilen negativ beeinflusst (81) und dem eine Beteiligung bei der Entstehung von Fibrosen zugeschrieben wird (78; 82).

1.3.3.2.2. Chemokine

Chemokine werden heute nicht mehr den Zytokinen zugerechnet sondern als separate Gruppe bezeichnet. Es handelt sich dabei um kleine Signalproteine welche eine entscheidende Rolle bei der Chemotaxis und Migration von Immunzellen im Gewebe spielen (83). Folgenden Chemokinen wurden bisher im Rahmen der Pathogenese der CRSsNP und CRSwNP untersucht:

1.3.3.2.2.1. Eotaxin

Als wichtige Chemoattraktoren für Eosinophile konnten Eotaxin-1,-2 und -3 in verschiedenen Studien identifiziert werden (84; 85; 86). Eotaxine wirken sowohl als Chemoattraktor als auch als Aktivator für eosinophile GZ. So konnte auch gezeigt werden, dass die Gewebeeosinophilie als ein sich selbstverstärkender Prozess betrachtet werden kann, da nicht nur Epithel- und Endothelzellen Eotaxine produzieren, sondern auch Eosinophile selbst (87; 88). Die Ergebnisse verschiedener Studien weisen daraufhin, dass Patienten mit einer CRSwNP eine signifikant höhere Eotaxin-Gewebekonzentration im Polypengewebe besitzen und dass eine Blockade von Eotaxin bzw. des Eotaxin-Rezeptors zu einem signifikanten Rückgang der Chemotaxis von Eosinophilen führt (89; 90; 91; 92; 93; 68; 88; 87; 72).

1.3.3.2.2.2. Pulmonary and activation-regulated chemokine (PARC)

PARC ist ein Chemokin, welches eine chemotaktische Aktivität für naive T-Zellen besitzt (94). Es konnte gezeigt werden, dass die PARC-mRNA-Expression von den TH-2-Typ-Cytokinen IL-4, IL-10 and IL-13 signifikant gesteigert wird (95). Schraufstatter und Mitarbeiter konnten feststellen, dass PARC neben Makrophagen auch von Eosinophilen sezerniert wird (96).

Bisher konnte eine Erhöhung der PARC-Proteinkonzentration im Gewebe bzw. der Expression des PARC-Gens CCL-18 in der Literatur bei verschiedenen atopieassoziierten Erkrankungen wie z.B. der atopischen Dermatitis (97), der allergischen Konjunktivitis (98) und Asthma bronchiale (99) gezeigt werden. Eine aktuelle Arbeit von Plager et al. bringen auch die CRSwNP mit einer vermehrten Expression des PARC Gens CCL18 in Verbindung (100). Ob die PARC Expression in der Pathogenese der CRSwNP eine relevante Rolle spielt, ist bisher unklar. Ob PARC bei der Entstehung der CRSsNP beteiligt ist, wurde bisher nicht untersucht.

1.3.3.2.2.3. Thymus and activation regulated Chemokine (TARC)

TARC ist ein Chemokin mit chemotaktischer Potenz bzgl. TH2-Zellen (101). Eine Stimulation der TARC-Expression in Atemwegsfibroblasten durch Th2-Zytokine und TNF-α konnte von Nonaka et.al gezeigt werden (102; 103) und es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen der Konzentration von TARC im NP Gewebe und der Anzahl der Eosinophilen (104). Welche Rolle TARC in der Pathogenese der CRSwNP spielt ist bisher nur wenig untersucht worden. Das TARC-Gen CCl17 liegt zusammen mit dem PARC Gen CCl18 und den Genen von Eotaxin-1 und MCP auf dem Genlokus 17q11.2. Eine erhöhte Expression dieser Gene konnte von Plager et.al im nasalen Gewebe von CRSwNP-Patienten festgestellt werden (100).

Ob neben der verstärkten Expression vom CCl-17 auch eine vermehrte Proteinkonzentration von TARC bei CRSwNP Patienten vorliegt oder TARC ebenfalls an der Entstehung der CRSsNP beteiligt ist, ist bisher nicht bekannt.

1.3.3.2.2.4. Epitheliales neutrophilen-aktivierendes Peptid (ENA-78)

ENA-78 ist ein potenter Aktivator und Chemoattraktor für neutrophile GZ und wurde in der Literatur mit Erkrankungen wie der rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn assoziiert (105). Ob ENA-78 eine chemotaktische Potenz bzgl. neutrophiler GZ im Rahmen der CRSsNP besitzt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

1.3.3.2.3. Immunglobulin E AK (IgE)

Die Ergebnisse verschiedener Studien konnten auf eine Beteiligung von IgE im Rahmen der CRSsNP und der CRSwNP schließen lassen: Es konnte gezeigt werden, dass IgE in polypösem Gewebe vermehrt vorkommt (106) und mit eosinophilen Entzündungsmediatoren und der Anzahl an Eosinophilen korreliert (72).

Aber auch bei der CRSsNP scheint IgE eine Rolle in der Pathogenese zu spielen und korrelierte z.B. mit dem Lund und MacKay Score (LMS, einem Score zur Beurteilung des Schweregrads der Schleimhautschwellung im CT bei CRS Patienten) (107; 108). Der genaue Pathomechanismus ist dabei unbekannt.

1.4. Therapie der CRS

1.4.1. Konservative Therapie der CRS

Es ist Konsens, dass die Therapie der CRS zunächst konservativ erfolgen sollte. Dabei ist an erster Stelle eine Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden einzuleiten, da diese sowohl entzündungshemmend wirkt, als auch kurative Effekte aufweist (Evidenzgrad Ib, Empfehlungsgrad A, Relevanz Ja) (109). Zur Therapie von mittelschwerer und schwerer CRSsNP wurde der Einsatz von Nasenspülungen mit hypertonen Salzlösungen empfohlen (Evidenz Ib, Empfehlungsgrad A, Relevanz Ja) (110). Die konservative Therapie der CRSwNP beinhaltet ebenfalls alle bei der CRSsNP genannten Optionen. Zusätzlich wurde bei der Therapie der CRSwNP auch der Einsatz von systemischen GKS empfohlen (110), auch wenn es nur beschränkte Hinweise aus Placebo-kontrollierten Studien gibt, die diese Strategie unterstützen (111).

1.4.2. Operative Therapie der CRS

Die operative Intervention bei der CRS ist dann indiziert, wenn die konservative Therapie keine oder keine dauerhafte Besserung der Beschwerden bringt oder wenn der Patient eine weitere konservative Therapie ablehnt (112).

Dabei wird unter Verwendung optischer Hilfsmittel (Endoskop/ Mikroskop) eine minimalinvasive Sanierung der betroffenen NNH zur Wiederherstellung der Ventilation und mukoziliären Clearance durchgeführt (engl. Functional endoscopic sinus surgery; FESS). In einer große Studie (113) profitierten CRSsNP- und CRSwNP-Patienten durch eine Sinusoperation.

2. Zielstellung

Aus dem in der Einleitung dargestellten Kenntnisstand ergeben sich folgende unten dargestellt Fragestellungen. Diese wurden in der vorliegenden Studie, welche im Rahmen der „Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis cohort study“, einer europäischen Multicenterstudie des GA2LEN-Projektes, gefördert vom 6. EU Rahmenprojekt, stattfand, untersucht:

Ziele:

Untersuchung und Vergleich:

- der prä- und postoperativen klinischen Ausprägung und des Krankheitsverlaufs
- der Proteinkonzentration verschiedener Entzündungsmediatoren
- der Häufigkeit des Auftretens von Komorbiditäten

bei CRSsNP- und CRSwNP-Patienten und einer Kontrollgruppe.

Folgende Fragestellungen werden untersucht:

1. Welche Unterschiede gibt es in Symptomatik, Lebensqualität, diagnostischen Befunden, Krankheitsverlauf und Entzündungsmediatoren zwischen CRSsNP- und CRSwNP-Patienten?

- Lassen sich diese Gruppen mit Hilfe von Symptomausprägung, QOL, Endoskopie, LMS, Auftreten von Komorbiditäten und dem Entzündungsmediatorprofil vor FESS sowie im postoperativen Verlauf differenzieren?
- Durch welche Chemo- und Zytokine ist das Entzündungsmediatorprofil der CRSsNP im Vergleich zur CRSwNP geprägt und welche quantitativen Unterschiede in der Proteinkonzentration der einzelnen Mediatoren gibt es im Vergleich zur Kontrollgruppe?
- Lassen sich PARC und TARC auf Proteinniveau in Nasenpolypen oder NNH-Gewebe von CRSsNP-Patienten nachweisen und welche Unterschiede gibt es im Entzündungsmediatorprofil zwischen den beiden CRS-Subgruppen?

2. Welche Beziehungen bestehen zwischen der prä- und postoperativen Symptomatik und Befunden, dem präoperativen LMS und der Proteinkonzentration der Entzündungsmediatoren bei CRSsNP- und CRSwNP-Patienten?

- Gibt es eine signifikante Korrelation zwischen der Proteinkonzentration der Entzündungsmediatoren Il-5, TGF-β, Eotaxin, PARC, TARC, IgE, ENA-78 und den prä- bzw. postoperativen Symptomen und klinischen Befunden?
- Besteht es eine signifikante Korrelation zwischen dem präoperativen LMS und den postoperativen Symptomen und klinischen Befunden?

3. Sind verschiedene CRS-assoziierte Komorbiditäten (Atopie/ Rhinitis allergica/ Asthma bronchiale/ Nahrungsmittelallergie) bei CRSsNP- und CRSwNP-Patienten durch Unterschiede im Profil der Entzündungsmediatoren (Proteingehalt), der klinische Ausprägung oder diagnostischer Befunde charakterisiert?

3. Patienten und Methoden

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum von Juni 2007 bis Juni 2009 mit der Symptomatik einer CRS in der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Campus Virchow Klinikum der Charité- Universitätsmedizin Berlin vorstellten.

Als Kontrollgruppe dienten 23 Patienten ohne CRS, bei denen eine Septumplastik oder eine funktionelle Septorhinoplastik durchgeführt wurde.

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt und war von der Ethik-Kommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

3.1. Patienten

3.1.1. Einschlusskriterien

Für die Studie wurden Patienten nach folgenden Einschlusskriterien erfasst:

Tabelle 1: Einschlusskriterien

1. Allgemeine Kriterien:
Folgende allgemeine Kriterien mussten für alle Patienten zutreffen:
a. Der Proband versteht das Studienkonzept und ist mit schriftlicher Bestätigung an der Teilnahme an der Studie einverstanden. b. Der Proband ist männlich oder weiblich, mindestens 18 Jahre und nicht älter als 60 Jahre alt. **c.** Die Probanden mussten in guter gesundheitlicher Verfassung sein und durften unter keinen klinisch signifikanten Erkrankungen leiden, welche mit der Studie oder weiteren Verfahren interferieren oder ihre Sicherheit beeinträchtigen konnten
2. Diagnosekriterien der chronischen Sinusitis
Basierend auf den EP3OS Diagnosekriterien (1) *für die CRS wurden folgende Einschlusskriterien entworfen: Alle CRS Patienten mussten vorweisen:*
a. Eine Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen charakterisiert durch zwei oder mehr Symptome: i. NAB ii. Rhinorrhoe: anteriorer/posteriorer Sekretfluss iii. Gesichtsschmerz/ -druck iv. Reduktion/ Verlust von Geruch/ Geschmack

b. Ebenfalls musste eines der folgenden endoskopischen Kriterien vorliegen:
   i. Polypen (auch *antrochoanale Polypen)*
   ii. Mukös-Eitriges Sekret im mittleren Nasengang
   iii. Ödem/ muköse Obstruktion primär im mittleren Nasengang
c. Zusätzlich mussten vorliegen:
   i. CT-Veränderungen: Muköse Veränderungen innerhalb des osteomeatalen Komplexes und / oder der NNH
   ii. Dauer der Erkrankung: Symptome >12 Wochen
   iii. Kein kompletter Rückgang der Beschwerden
d. Desweiteren musste bei allen Patienten die Indikationen für eine operative Behandlung nach den EPOS Therapieleitlinien (19) gestellt worden sein.

Patienten, welche endoskopisch eine Polyposis nasi aufwiesen wurden der Subgruppe CRSwNP zugeordnet. Patienten welche keine Polyposis zeigten wurden in der Subgruppe CRSsNP zusammengefasst.

3.1.2. Ausschlusskriterien

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

Generelle Ausschlusskriterien waren:
1. kürzlich (<2 Wochen) abgelaufene akute Exazerbation der Sinusitis
2. Frühere FESS (isolierte Entfernungen von Polypen, Septumplastik und Chirurgie an den Nasenmuscheln waren kein Ausschlusskriterium)
3. Schwangere oder stillende Frauen
4. Alkoholabhängigkeit oder Abhängigkeit von illegalen Drogen (zur Zeit oder in der jüngeren Vergangenheit)
5. anamnestisch maligne Grunderkrankungen, Immundefekte (auch HIV) oder andere Erkrankungen, die mit dem Studienprozess oder wissenschaftlichen Interpretationen interferieren können.
6. Sarkoidose, Vaskulitiden (einschließlich Morbus Wegener), Hepatitis B/ C
7. Der Patient konnte nicht lesen oder das Informationsmaterial nicht verstehen oder war in den Augen der Untersucher ungeeignet, das Procedere der Studie zu verstehen und zu befolgen.

8. Der Patient ist mental oder gesetzlich nicht in der Lage, die schriftliche Einverständniserklärung zu unterschreiben.
9. Nichteinhalten einer präoperativen Karenz für folgende Medikamente:

Medikation	**Karenzzeiten**
Orale Steroide	4 Wochen präoperativ
Nasale Steroide	2 Wochen präoperativ
Anti-Leukotriene	2 Wochen präoperativ

Inhalative Steroide für die Asthmatherapie waren erlaubt, wurden aber dokumentiert.

3.1.3. Kontrollgruppe

In die Kontrollgruppe wurden Patienten ohne CRS Anamnese, welche eine Septumplastik oder eine funktionelle Septorhinoplastik erhalten sollten, eingeschlossen. Allergien bei Kontrollpatienten waren, wenn getestet und dokumentiert, erlaubt.

3.2. Studiendesign und -ablauf

Die Studie wurde in zwei Abschnitte untergliedert: Im Zeitraum von Juni 2007 bis Juni 2009 wurden Patienten und Kontrollen in einer Querschnittstudie zusammengefasst. Dem schloss sich im zweiten Teil der Studie eine longitudinale Beobachtung der Patientengruppe an:

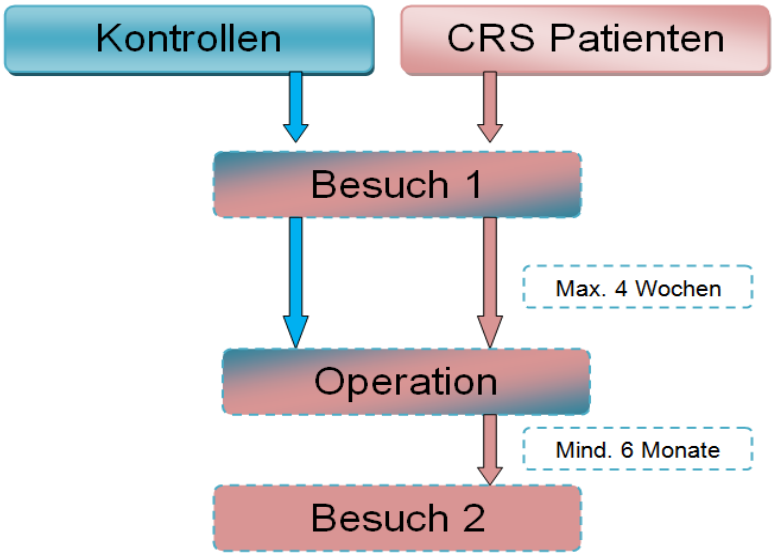

Abbildung 2: Flow-Chart Studiendesign

3.2.1. Besuch 1

Beim ersten Besuch wurden Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert, die Studie wurde dem Probanden erläutert und eine schriftliche Einverständniserklärung wurde erhalten. Karenzzeiten für Medikamente (siehe oben) wurden besprochen und wenn indiziert ein Adaptationsschema angepasst. Die verschiedenen Evaluationsparameter wurden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Patientenevaluation bei Besuch 1

Der erste Besuch beinhaltete folgende Punkte:
- Ausfüllen eines Patientenfragebogens
- Ausfüllen eines Arztfragebogens
- Durchführung eines Prick-Tests
- Endoskopie der Nase
- Auskultation der Lunge
- Computertomographie der NNH
- Spirometrische Untersuchung (bei Patienten mit Asthma bronchiale)

Eine FESS erfolgte, wenn indiziert, maximal 4 Wochen nach dem Besuch 1.

3.2.2. Besuch 2

Mit einem postoperativen Abstand von mindestens einem halben Jahr wurden alle Patienten erneut befragt und untersucht. Dabei wurden folgende Evaluationsparameter erhoben:

Tabelle 4: Patientenevaluation beim Besuch 2

Der zweite Besuch beinhaltete folgende Punkte:
- Ausfüllen eines Patientenfragebogens
- Ausfüllen eines Arztfragebogens
- Endoskopie der Nase

3.2.3. Evaluierung von Patienten

3.2.3.1. Computertomographie (CT)

Präoperativ erhielten die eingeschlossenen Patienten (wenn indiziert und noch nicht vorhanden oder älter als 12 Monate) eine CT Untersuchung. Diese wurde mithilfe des LMS ausgewertet: Bei der Beurteilung einer CT-Untersuchung nach diesem Score erfolgt eine gesonderte Beurteilung hinsichtlich einer pathologischen Schleimhautschwellung für den Sinus maxillaris, die vorderen Siebbeinzellen, die hinteren Siebbeinzellen, den Sinus sphenoidalis und den Sinus frontalis bei jeweils seitengetrennter Bewertung. Für den osteomeatalen Komplex wurde folgende Bewertung vorgenommen: 0 = nicht verlegt, 2 = verlegt. Die Höchstpunktzahl pro Seite beträgt demnach 12 Punkte. Bei einem Patienten sind somit maximal 24 Punkte erreichbar.

3.2.3.2. Endoskopie

Beim ersten und zweiten Besuch wurde jeweils eine Nasenendoskopie durchgeführt. Zur semiquantitativen Auswertung der Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung wurde ein Score für den Grad der Schwellung und das Ausmaß der Sekretion ermittelt. Dieser ergab sich aus der Addition der Einzelpunkte (0= keine Schwellung, 1= geringe Schwellung, 2= starke Schwellung) welche an drei Bewertungsorten (Mittlere Nasenmuschel, Untere Nasenmuschel, Generelles Ödem) erhoben wurden. Der Score wurde für beide Nasenhöhlen getrennt erhoben und addiert, sodass eine Maximalpunktzahl von 12 Punkten erreicht werden konnte. Äquivalent dazu wurde zur Bewertung der Sekretion vorgegangen (0= keine Sekretion, 1=Sekret durchsichtig/ flüssig, 2= Sekret eitrig/ undurchlässig; jeweils bewertet für den unteren Nasengang, den mittleren Nasengang und die generelle Sekretbildung).

Zusätzlich wurden die Befunde klinisch beschrieben und der semiquantitativer Davos-Score für die Beschreibung der nasalen Polypen verwendet. Dafür wurde für beide Nasenhöhlen getrennt Größe und Ausdehnung der Polypen auf einer Skala von 1-3 bestimmt (68).

3.2.3.3. Allergietest

Es wurde bei allen Patienten und Kontrollen beim Besuch 1 ein Pricktest mit folgenden potentiellen Allergene durchgeführt:

Tabelle 5: Pricktestlösungen und Firma

Pricktestlösung	Firma
Positive Kontrolle: Histamin 1:100	*ALK Abello; Hørsholm, Dänemark*
Negative Kontrolle: NaCl 0,9%	*ALK Abello; Hørsholm, Dänemark*
Katze	*ALK Abello; Hørsholm, Dänemark*
Hund	*ALK Abello; Hørsholm, Dänemark*
Gräsermix	*ALK Abello; Hørsholm, Dänemark*
Beifußblättriges Traubenkraut (Ambrosia)	*ALK Abello; Hørsholm, Dänemark*
Alternaria	*ALK Abello; Hørsholm, Dänemark*
Glaskraut (Parietaria)	*ALK Abello; Hørsholm, Dänemark*
Cladosporium	*Allergopharma; Reinbek, Deutschland*
Aspergillus	*Allergopharma; Reinbek, Deutschland*
Birke	*Allergopharma; Reinbek, Deutschland*
Hasel	*Allergopharma; Reinbek, Deutschland*
Erle	*Allergopharma; Reinbek, Deutschland*
Blatella	*Leti; Witten, Deutschland*
Dermatophagoides pteronyssinus	*Stallergenes; Antony, Frankreich*
Dermatophagoides farinae	*Stallergenes; Antony, Frankreich*
Olive	*Stallergenes; Antony, Frankreich*
Zypresse	*Stallergenes; Antony, Frankreich*
Plantane	*Stallergenes; Antony, Frankreich*
Beifuß (Artemisia)	*Stallergenes; Antony, Frankreich*

3.2.3.4. Fragebögen

3.2.3.4.1. Patientenfragebögen

Der verwendete allgemeine Patientenfragebogen beinhaltete sowohl Parameter zur Einschätzung des individuellen Krankheitsschweregrads als auch zur Einschätzung der allgemeinen QOL, sowie Fragen zur Evaluierung der Krankheitsvorgeschichte und von Umweltfaktoren.

3.2.3.4.1.1. Rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31)

Der RSOM-31 beinhaltet 31 CRS-spezifische Punkte (z.B. Laufende Nase, Gesichtsschmerz etc.), welche in 7 Obergruppen/Domänen (Nase, Auge, Schlaf, Ohr, generelle Symptome, Praktische Probleme und emotionale Konsequenzen) untergliedert sind. Es wurden zwei kategorische Beurteilungsskalen ausgewählt, sodass die Patienten sowohl Schweregrad als auch Wichtigkeit jedes Symptoms bewerten

mussten. Berechnet wird der RSOM-31 Score als Summe der Schweregrade mal Wichtigkeit für jedes Symptom.

3.2.3.4.1.2. Short Form Health Survey 36 (SF-36)

Als Instrument zur Messung der QOL wurde der SF-36 Fragebogen verwendet.

Der Fragebogen SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen QOL von Patienten. Er erfasst 8 Dimensionen, welche sich in die Bereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen (114; 115):

- körperliche Funktionsfähigkeit
- körperliche Rollenfunktion
- körperliche Schmerzen
- allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Vitalität
- soziale Funktionsfähigkeit
- emotionale Rollenfunktion und
- psychisches Wohlbefinden

Eine Zusatzfrage bezieht sich auf die Veränderung des subjektiven Gesundheitszustands im Vergleich zum vergangenen Jahr.

Die Antwortkategorien beim SF-36 variieren von Fragen, die einfach binär „ja – nein“ zu beantworten sind, bis hin zu 6-stufigen Antwortskalen. Es wurden zur Auswertung sowohl ein Score zur Einschätzung der körperlichen als auch ein Score zur Einschätzung der psychischen Gesundheit ermittelt.

3.2.4.1.3. Visuelle Analogskala (VAS)

Zusätzlich wurde die Schwere der CRS-Symptome basierend auf einer visuellen Analogskala bestimmt. Dabei stellt 0 die Abwesenheit eines Symptoms und 10 die maximal mögliche Ausprägung dar. Folgende Symptome wurden bestimmt: Gesamtbeschwerdestärke, NAB, Gesichtsschmerz, laufende Nase, retronasaler Sekretfluss, Geruchsverlust, juckende Nase, kratzender Rachen, juckende Ohren, Nasenbluten, Naseschnauben und Kopfschmerzen.

3.2.3.4.2. Arztfragebögen

Jeder Termin erforderte das Ausfüllen eines Fragebogens durch den Studienarzt. Es wurden sowohl Begleiterkrankungen erfragt, als auch eine Medikamentenanamnese

erhoben sowie die Untersuchungsbefunde der Nasenendoskopie (siehe oben) vermerkt.

3.2.3.5. Gewebeproben

3.2.3.5.1. Entnahme der Gewebeproben bei CRS Patienten

Bei Patienten mit einer CRSwNP wurden intraoperativ Proben von nasalen Polypen und bei Patienten mit einer CRSsNP auffälliges NNH Gewebe entnommen. Umgehend wurden Knorpel- oder Knochenanteile entfernt. Das verbleibende Gewebe wurde RNase/DNase freien Stickstoffröhrchen aufbewahrt und in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Danach erfolgte eine Lagerung bei -70°C bis zur Homogenisierung.

3.2.3.5.2. Gewebeproben für die Kontrollgruppe:

Es wurden intraoperativ Schleimhautproben von der unteren Nasenmuschel entnommen. Weiteres Verfahren entspricht dem bei CRS Patienten.

3.3. Methoden

Zur Bestimmung der Gewebekonzentration von Eotaxin, PARC, TARC, ENA-78, TGF-β, Il-5 und IgE wurden enzymgekoppelte Immunadsorptionstest (engl.= Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA) durgeführt. Dabei oblag die Durchführung der ELISAs zur Bestimmung der Konzentration von TGF-β, Il-5 und IgE unserem Studienkooperationspartner in Gent (Belgien). Die ELISA Untersuchungen zur Bestimmung der spezifischen Proteinkonzentrationen von Eotaxin, PARC, TARC und ENA-78 wurden in der Charité- Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

3.3.1. Homogenisierung

Die intraoperativ entnommenen Gewebeproben wurden gewogen, zerkleinert und in einem Glas-Teflon Homogenisator (*Janke und Kunkel, IKA Labortechnik*) in eiskaltem 0,1 molaren PBS-Puffer unter Zusatz eines Protease Inhibitor Cocktails (*Complete, Roche Mannheim, Deutschland*) homogenisiert. Bei 4°C wurden die Proben zentrifugiert (3000rpm, 10 Minuten) und die aliquotierten Überstände (250 µl) analysiert.

3.3.2. ELISA

Die Messung erfolgte mit „Luminex multiplex cytokine analysis“ Kits, welche, im Gegensatz zum klassischen ELISA, eine simultane Bestimmung verschiedener Immunmediatoren gleichzeitig sowie eine geringeres Probenvolumen erfordern und 2005 von Dupont et al. validiert wurden (116).

Die Durchführung der ELISA erfolgte nach dem im Kit mitgelieferten Protokoll.
Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Proteinkonzentrationen von Eotaxin (in pg/mg), PARC (in pg/mg), TARC (in pg/mg) und ENA-78 (in pg/mg) in Berlin bestimmt. Die Messungen der Proteinkonzentrationen von TGF-β (in pg/ml), Il-5 (in pg/ml) und IgE in (kUA/l) erfolgte im Labor des Studienkooperationspartners in Gent (Belgien).

3.3.2.1. Messung der totalen Proteinkonzentration:

Die Bestimmung der totalen Proteinkonzentration erfolgte mittels Protein Assay Reagent Kit (Pierce). Die Standards sowie die zu messenden Proben wurden nach entsprechender Verdünnung (50 µl) in Wells mit Puffer pipettiert (200 µl). Nach einer Inkubation bei 37° wurde die Farbintensität gemessen und daraus der Wert in µg/ml bestimmt.

3.3.2.2. Berechnung des Proteingehaltes

Das Ergebnis wird angegeben als Proteinkonzentration in pg/µg (Menge des zu bestimmenden Proteins in pg/µg Gesamtprotein).

3.3.3. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe der Software Statistica ausgewertet.
Die Gruppen wurden mittels des Mann-Whitney U Tess verglichen. Dieser parameterfreie Test wurde verwendet, da die Grundgesamtheit nicht normalverteilt war und somit die Verwendung des T-Tests nicht in Frage kam. Die Korrelation der Daten wurde mit Hilfe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten, ein parameterfeies Maß für Korrelation, der von einer Äquidistanz der Ränge ausgeht, ermittelt.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Kohorte

4.1.1. Allgemeine Beschreibung

In die Studie wurden insgesamt 71 Personen eingeschossen. Davon wurden 48 als CRS-Patienten und 23 als Kontrollen eingestuft. In diesem Patientenkollektiv waren 19 Personen weiblichen (40%) und 29 (60%) männlichen Geschlechts. In der Gruppe der Kontrollpatienten war ein ähnliches Geschlechterverhältnis festzustellen (9 weiblich (39%), 14 männlich (61%).Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 39 Jahre (Spannweite: 20-59 Jahre), das durchschnittliche Alter der Kontrollen betrug 30 Jahre (Spannweite: 18-59 Jahre).

Entsprechend den Ergebnissen der Evaluierung ergab sich eine Verteilung auf folgende Gruppen (Mehrfachnennungen waren möglich):

1) Kontrollgruppe n=23 (32%)
    a. Atopie: n=10 (43%)
    b. Asthma bronchiale: n=0 (0%)
    c. Rhinitis Allergica: n=4 (17%)
    d. Nahrungsmittelallergie: n=0 (0%)
    e. AI: n=0 (0%)

2) Patienten mit einer CRSsNP n= 32 (67%)
    a. Atopie n= 19 (63%)
    b. Asthma bronchiale n=6 (19%)
    c. Rhinitis Allergica n=8 (27%)
    d. Nahrungsmittelallergie n=3 (9%)
    e. AI: n=0 (0%)

3) Patienten mit einer CRSwNP n= 16 (33%)
    a. Atopie n= 7 CRS (47%)
    b. Asthma bronchiale n= 4 Patienten (25%)
    c. Rhinitis Allergica n=2 (13%)
    d. Nahrungsmittelallergie: n=1 (7%)
    e. AI: n=2 (13%)

4.1.2. Vergleich der Fragebögen zur Selbsteinschätzung der CRS-Symptomatik und QOL

4.1.2.1. RSOM-31 Auswertung

Sowohl CRSsNP- als auch CRSwNP-Patienten wiesen einen signifikant höheren RSOM 31 Score im Vergleich zu Kontrollgruppe auf.

Der Mittelwert (MW) des RSOM-31 war bei Patienten mit einer CRSwNP 196,85 und bei Patienten mit CRSsNP 218,69. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 6: Vergleich des RSOM-31 Scores bei Besuch 1 bei CRS Patienten und Kontrollen

Gruppe A	Gruppe B	Gruppe A MW (SD)	Gruppe B MW (SD)	Signifikanz
CRSsNP	**Kontrollen**	218.69 (111.15)	112.22 (74.192)	p= 0.0002
CRSwNP	**Kontrollen**	196.88 (103.32)	112.22 (74.192)	p= 0.011
CRSsNP	**CRSwNP**	218.69 (111.15)	196.88 (103.32)	p= 0.607

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.2.2. VAS-Auswertung

Der VAS Score war bei Patienten mit CRSsNP signifikant höher als in der Kontrollgruppe für die GBS, sowie die Symptome Gesichtsschmerz, Retronasaler Sekretfluss (RNSF), kratzender Rachen, Nasenbluten, Nasenschauben und Kopfschmerzen.

Bei Patienten mit einer CRSwNP konnte ein im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höherer VAS Score für die GBS sowie für die Symptome Gesichtsschmerz, laufende Nasen, RNSF, Geruchsverlust und Naseschnauben festgestellt werden. Die Gruppen CRSsNP und CRSwNP unterschieden sich signifikant für folgende Parameter: Laufende Nase, Geruchsverlust und Naseschnauben (VAS Score bei Patienten mit CRSwNP höher) und für die Unterpunkte juckende Ohren und Nasenbluten (VAS Score bei Patienten mit CRSsNP höher).

Tabelle 7: Vergleich der VAS Scores bei Besuch 1 für CRSsNP-Patienten und Kontrollen.

VAS Scores	MW CRSsNP (SD)	MW K (SD)	Signifikanz
GBS	71.88 (21.92)	53.09 (29.98)	p=0.016
NAB	72.50 (26.48)	67.83 (30.20)	p=0.778
Gesichtsschmerz	35.41 (28.51)	7.78 (19.63)	p=0.000004
Laufende Nase	34.44 (31.15)	23.26 (29.18)	p=0.081
RNSF	50.75 (35.22)	17.78 (28.25)	p=0.0007
Geruchsverlust	24.03 (29.35)	13.35 (21.85)	p=0.073
Juckende Nase	24.41 (27.22)	16.26 (24.24)	p=0.134
Kratzender Rachen	28.53 (27.79)	15.52 (23.79)	p=0.041
Juckende Ohren	20.28 (27.81)	13.17 (22.56)	p=0.150
Nasenbluten	12.00 (22.28)	10.57 (26.34)	p=0.028
Naseschnauben	23.75 (25.30)	14.30 (24.82)	p=0.049
Kopfschmerzen	47.78 (33.53)	30.13 (33.40)	p=0.023

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben. . K= Kontrollen, CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, RSSF= Retronasaler Sekretfluss, NAB= Nasenatmungsbehinderung, GBS= Gesamtbeschwerdestärke.

Tabelle 8: Vergleich der VAS Scores bei Besuch 1 für CRSwNP-Patienten und Kontrollen.

VAS Scores	MW CRSwNP (SD)	MW K (SD)	Signifikanz
GBS	77.75 (21.81)	53.09 (29.98)	p=0.009
NAB	75.19 (30.73)	67.83 (30.20)	p=0.391
Gesichtsschmerz	35.88 (33.86)	7.78 (19.63)	p=0.0005
Laufende Nase	59.06 (30.36)	23.26 (29.18)	p=0.002
RNSF	35.81 (29.63)	17.78 (28.25)	p=0.019
Geruchsverlust	66.50 (38.37)	13.35 (21.85)	p=0.0001
Juckende Nase	28.25 (29.56)	16.26 (24.24)	p=0.191
Kratzender Rachen	28.13 (32.02)	15.52 (23.79)	p=0.193
Juckende Ohren	8.50 (15.94)	13.17 (22.56)	p=0.468
Nasenbluten	5.50 (13.18)	10.57 (26.34)	p=0.900
Naseschnauben	44.69 (29.91)	14.30 (24.82)	p=0.0005
Kopfschmerzen	34.88 (40.82)	30.13 (33.40)	p=0.673

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben. . K= Kontrollen, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi, RSSF= Retronasaler Sekretfluss, NAB= Nasenatmungsbehinderung, GBS= Gesamtbeschwerdestärke.

Tabelle 9: Vergleich der VAS Scores bei Besuch 1 für CRSwNP- und CRSsNP-Patienten.

VAS Scores	MW CRSsNP (SD)	MW CRSwNP (SD)	Signifikanz
GBS	71.88 (21.92)	77.75 (21.81)	p=0.382
NAB	72.50 (26.48)	75.19 (30.73)	p=0.477
Gesichtsschmerz	35.41 (28.51)	35.88 (33.86)	p=0.743
Laufende Nase	34.44 (31.15)	59.06 (30.36)	p=0.021
RNSF	50.75 (35.22)	35.81 (29.63)	0.179
Geruchsverlust	24.03 (29.35)	66.50 (38.37)	p=0.002
Juckende Nase	24.41 (27.22)	28.25 (29.56)	p=0.826
Kratzender Rachen	28.53 (27.79)	28.13 (32.02)	p=0.699
Juckende Ohren	20.28 (27.81)	8.50 (15.94)	p=0.046
Nasenbluten	12.00 (22.28)	5.50 (13.18)	p=0.042
Naseschnauben	23.75 (25.30)	44.69 (29.91)	p=0.018
Kopfschmerzen	47.78 (33.53)	34.88 (40.82)	p=0.181

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben. . K= Kontrollen, CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi, RSSF= Retronasaler Sekretfluss, NAB= Nasenatmungsbehinderung, GBS= Gesamtbeschwerdestärke.

4.1.2.3. SF-36 Auswertung

Der physische und psychische Score des SF-36 zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen CRSsNP/ CRSwNP und Kontrollen.

Tabelle 10: Vergleich der SF-36 Scores bei Besuch 1 für CRSsNP-Patienten und Kontrollen.

SF-36 Score	MW CRSsNP (SD)	MW K (SD)	Signifikanz
SF-36 physisch	48.53 (9.75)	49.30 (8.39)	p=0.001
SF-36 psychisch	47.49 (9.45)	51.98 (8.31)	p=0.005

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben. K= Kontrollen, CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi.

Tabelle 11: Vergleich der SF-36 Scores bei Besuch 1 für CRSwNP-Patienten und Kontrollen.

SF-36 Score	MW CRSwNP (SD)	MW K (SD)	Signifikanz
SF-36 physisch	49.68 (8.74)	49.30 (8.39)	p=0.018
SF-36 psychisch	51.13 (6.12)	51.98 (8.31)	p=0.032

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben. K= Kontrollen, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

Tabelle 12: Vergleich der SF-36 Scores bei Besuch 1 für CRSsNP- und CRSwNP-Patienten.

SF-36 Score	MW CRSsNP (SD)	MW CRSwNP (SD)	Signifikanz
SF-36 physisch	48.53 (9.75)	49.68 (8.74)	p=0.646
SF-36 psychisch	47.49 (9.45)	51.13 (6.12)	p=0.896

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.3. Vergleich der Endoskopie-Scores

4.1.3.1. Schwellung

Bei der endoskopischen Untersuchung im Rahmen des ersten Studienbesuchs zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen CRSsNP (p=0.002)/ CRSwNP (p=0.007) und der Kontrollgruppe. Der Vergleich der beider Subgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied.

4.1.3.2. Sekretion

Der zur Beurteilung der Sekretion erhobene Score war beim ersten Besuch signifikant höher bei CRS Patienten (p=0.021) sowie bei CRSwNP-Patienten im Vergleich zu Kontrollen (p=0.028). Der Sekretionsscore von Patienten mit CRSsNP im Vergleich Kontrollpatienten und der Vergleich beider Subgruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 13: Vergleich der Scores zur Beurteilung von Schwellung und Sekretion bei Besuch 1 für CRSsNP-Patienten und Kontrollen.

Endoskopie	MW CRSsNP (SD)	MW K (SD)	Signifikanz
Schwellung	4.31 (3.96)	2.39 (2.66)	p=0.002
Sekretion	3.72 (3.10)	1.96 (2.64)	p=0.055

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben. K= Kontrollen, CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi.

Tabelle 14: Vergleich der SF Scores zur Beurteilung von Schwellung und Sekretion für CRSwNP-Patienten und Kontrollen.

Endoskopie	MW CRSwNP (SD)	MW K (SD)	Signifikanz
Schwellung	5.19 (3.85)	2.39 (2.66)	p=0.007
Sekretion	4.38 (4.46)	1.96 (2.64)	p=0.028

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben. K= Kontrollen, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

Tabelle 15: Scores zur Beurteilung von Schwellung und Sekretion für CRSsNP- und CRSwNP-Patienten.

Endoskopie	MW CRSsNP (SD)	MW CRSwNP (SD)	Signifikanz
Schwellung	4.31 (3.96)	5.19 (3.85)	p=1.000
Sekretion	3.72 (3.10)	4.38 (4.46)	p=0.615

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

Es konnte ein durchschnittliches Davos Score bei CRSwNP-Patienten von 2,89 erhoben werden.

4.1.4. Vergleich des LMS

Bei CRSsNP-Patienten war der LMS mit einem MW von 7,14 signifikant niedriger als bei Patienten mit einer CRSwNP (MW: 14,4; p= 0.00004).

4.1.5. Vergleich der Komorbiditäten

Bei der Betrachtung der Häufigkeit der Atopie, der allergischen Rhinitis und der Nahrungsmittelallergie konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens zwischen CRSsNP- und CRSwNP-Patienten festgestellt werden. Dagegen zeigte sich eine Komorbidität der CRS mit Asthma bronchiale in der Kontrollgruppe signifikant seltener im Vergleich zu CRSsNP- bzw. der CRSwNP-Patienten.

Zwischen den beiden CRS-Subgruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Eine statistischer Auswertung der Häufigkeit in der AI wurde bei zu kleiner Patientenzahl (n=2) nicht durchgeführt.

Tabelle 16: Vergleich der Häufigkeit der Komorbidität Atopie bei CRSsNP-, CRSwNP-Patienten und Kontrollen

Gruppe A	Gruppe B	Vergleich Gruppe A vs. Gruppe B	Signifikanz
CRSsNP	Kontrollen	1,9 mal höher in Gruppe A	p=0,244
CRSwNP	Kontrollen	1,3 mal höher in Gruppe A	p=0,688
CRSsNP	CRSwNP	1,46 mal höher in Gruppe A	p=0,537

Es wird die exakte Signifikanz und die Gruppen in welcher die Komorbidität häufiger auftrat angegeben. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

Tabelle 17: Vergleich der Häufigkeit der Komorbidität Rhinitis allergica bei CRSsNP-, CRSwNP-Patienten und Kontrollen

Gruppe A	Gruppe B	Vergleich Gruppe A vs. Gruppe B	Signifikanz
CRSsNP	Kontrollen	1,33 mal höher in Gruppe A	p=0,682
CRSwNP	Kontrollen	0,9 mal höher in Gruppe A	p=0,913
CRSsNP	CRSwNP	1,2 mal höher in Gruppe A	p=0,802

Es wird die exakte Signifikanz und die Gruppen in welcher die Komorbidität häufiger auftrat angegeben. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

Tabelle 18: Vergleich der Häufigkeit der Komorbidität Asthma bronchiale bei CRSsNP-, CRSwNP-Patienten und Kontrollen

Gruppe A	Gruppe B	Vergleich Gruppe A vs. Gruppe B	Signifikanz
CRSsNP	Kontrollen	∞ mal höher in Gruppe A	p=0,028
CRSwNP	Kontrollen	∞ mal höher in Gruppe A	p=0,011
CRSsNP	CRSwNP	0,69 mal höher in Gruppe A	p=0,615

Es wird die exakte Signifikanz und die Gruppen in welcher die Komorbidität häufiger auftrat angegeben. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

Tabelle 19: Vergleich der Häufigkeit der Komorbidität Nahrungsmittelallergie bei CRSsNP-, CRSwNP-Patienten und Kontrollen

Gruppe A	Gruppe B	Vergleich Gruppe A vs. Gruppe B	Signifikanz
CRSsNP	**Kontrollen**	∞ mal höher in Gruppe A	p=0,131
CRSwNP	**Kontrollen**	∞ mal höher in Gruppe A	p=0,225
CRSsNP	**CRSwNP**	1,55 mal höher in Gruppe A	p=0,712

Es wird die exakte Signifikanz und die Gruppen in welcher die Komorbidität häufiger auftrat angegeben. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.6. Auswertung und Vergleich der Ergebnisse der ELISA- Untersuchungen

Folgende Proteinkonzentrationen der untersuchten Entzündungsmediatoren konnten ermittelt werden:

Tabelle 20: Mittewert und Standardabweichung der untersuchten Entzündungsmediatoren

	CRSsNP	CRSwNP	Kontrollen
	MW (SD)	**MW (SD)**	**MW (SD)**
Eotaxin (pg/mg)	20.29 (39.67)	48.03 (44.92)	9.29 (10.25)
IgE (kUA/L)	72.22 (139.74)	399.02 (590.84)	19.76 (26.49)
TGF-β (pg/ml)	18032.20 (14344.44)	8544.85 (6469.83)	7766.14 (6574.25)
PARC (pg/mg)	410.88 (462.16)	683.72 (495.32)	304.26 (298.44)
TARC (pg/mg)	7.29 (13.88)	15.779 (11.951)	2.341 (1.477)
Il-5 (pg/ml)	38.61 (73.23)	226.29 (250.49)	3.19 (2.75)
ENA-78 (pg/mg)	64.48 (77.81)	45.14 (61.99)	70.38 (113.09)

Mittewert (MW) und Standardabweichung (SD) für die untersuchten Entzündungsmediatoren Eotaxin, IgE, TGF-β, PARC, TARC, Il-5 und ENA-78 für die Gruppen CRSsNP-, CRSwNP- sowie Kontrollpatienten.

4.1.6.1. Il-5

Der Vergleich der Il-5 Konzentration in den Gruppen CRSsNP und CRSwNP mit der Kontrollgruppe zeigte einen signifikanten Unterschied (CRSsNP p=0.012, CRSwNP p=0.000003), wobei die Kontrollgruppe jeweils den niedrigeren Wert aufwies. Gewebe von Patienten mit einer CRSwNP wies eine signifikant höhere Il-5 Proteinkonzentration im Vergleich zu Gewebe von Patienten mit einer CRSsNP auf (p=0.0003).

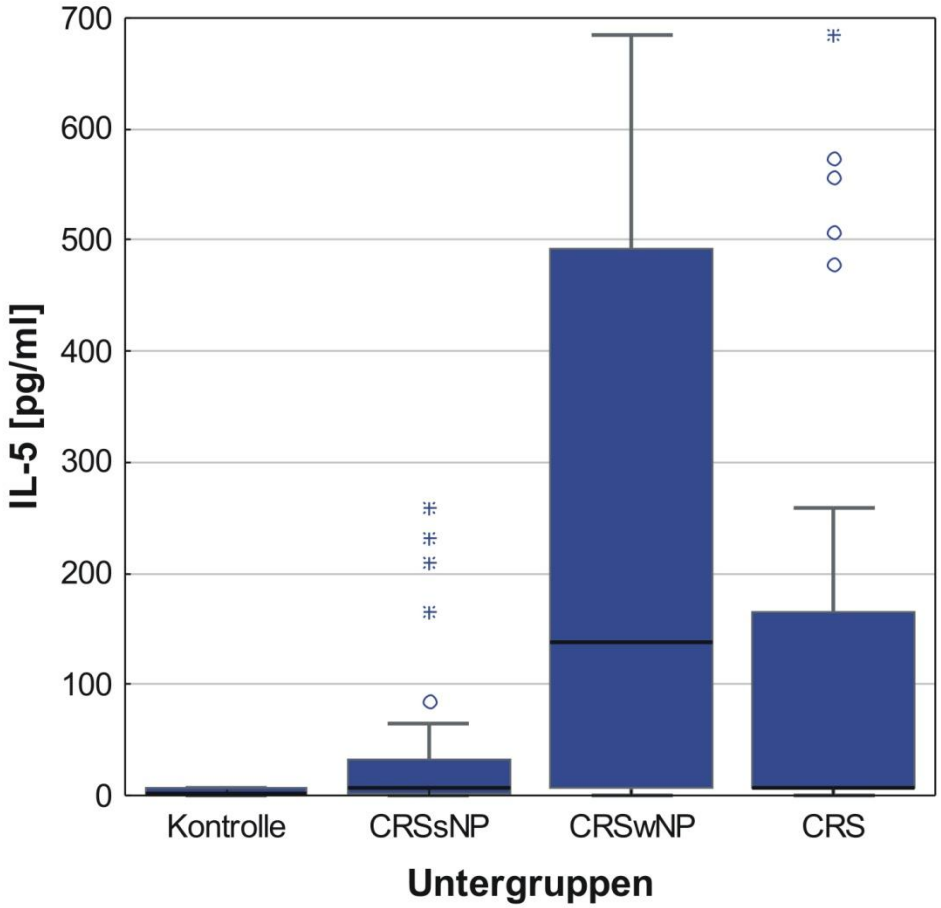

Abbildung 3: Darstellung der Il-5 Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP-Patienten in Boxplots. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.6.2. TGF-β

Die spezifische Proteinkonzentration von TGF-β war bei Patienten mit einer CRSsNP im Vergleich zur Kontrollgruppe (p= 0.00006) sowie zur CRSwNP Gruppe (p= 0.005) signifikant erhöht.

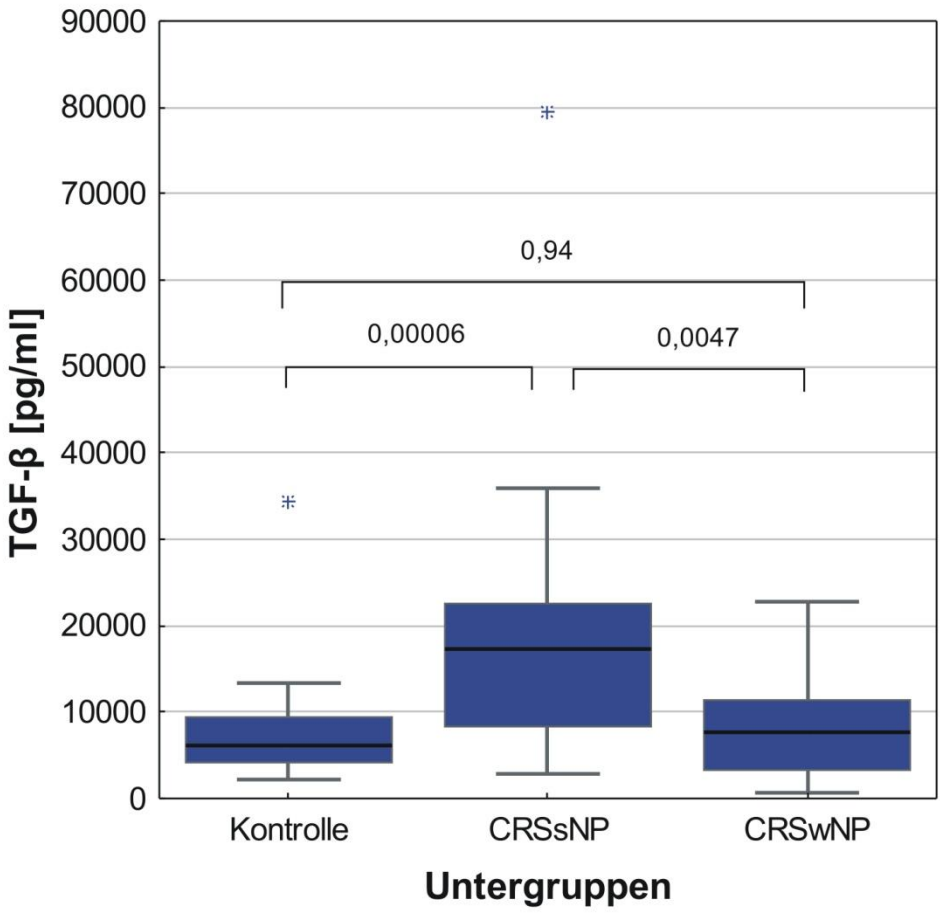

Abbildung 4: Darstellung der TGF-β Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP-Patienten in Boxplots. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.6.3. Eotaxin

Die Untersuchung der Konzentration von Eotaxin im Gewebe, zeigt eine signifikante Erhöhung der Konzentration bei Patienten mit CRSsNP bzw. CRSwNP (CRSsNP: p= 0.012; CRSwNP: p= 0.000003) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Der Vergleich beider Subgruppen untereinander zeigte bei CRSwNP-Patienten signifikant mehr Eotaxin (p= 0.0003) im Vergleich zu CRSsNP-Patienten.

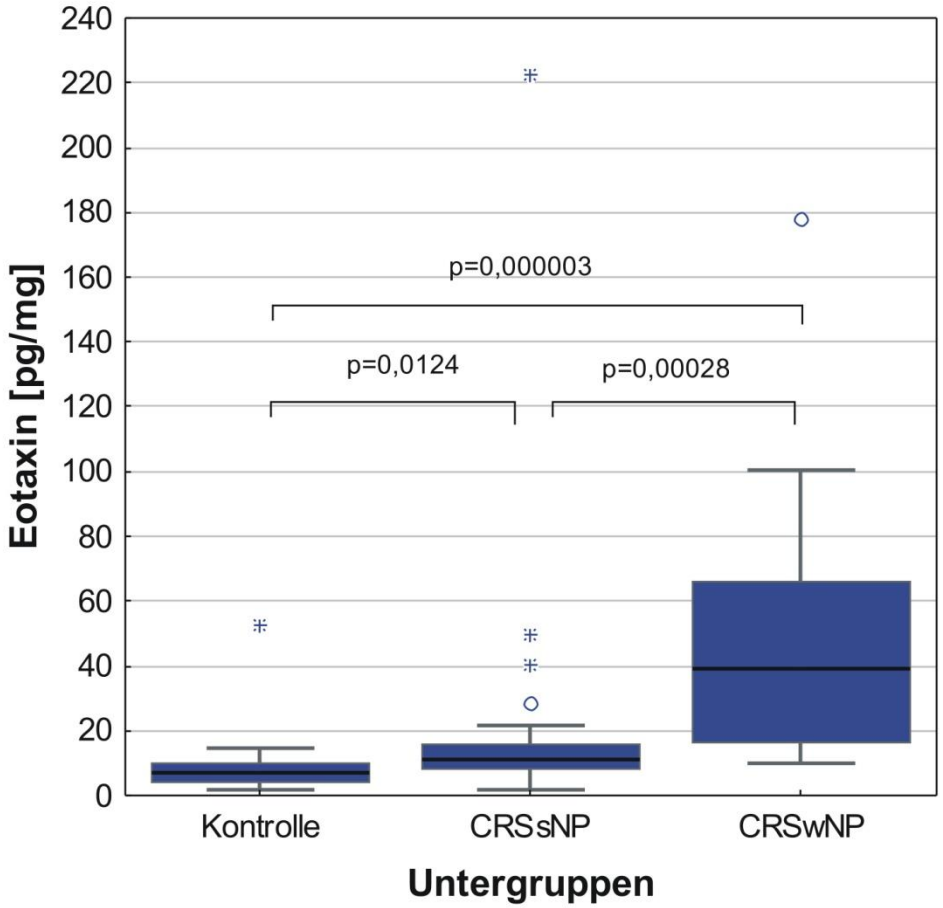

Abbildung 5: Darstellung der Eotaxin Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP-Patienten in Boxplots. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.6.4. PARC

Die Analyse der Konzentration von PARC im Gewebe zeigte ein signifikante Erhöhung der Proteinkonzentration bei CRSwNP-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (p= 0.001), nicht jedoch für die CRSsNP Gruppe (p= 0.374). Der Unterschied zwischen beiden Subgruppen war ebenfalls signifikant (p= 0.005).

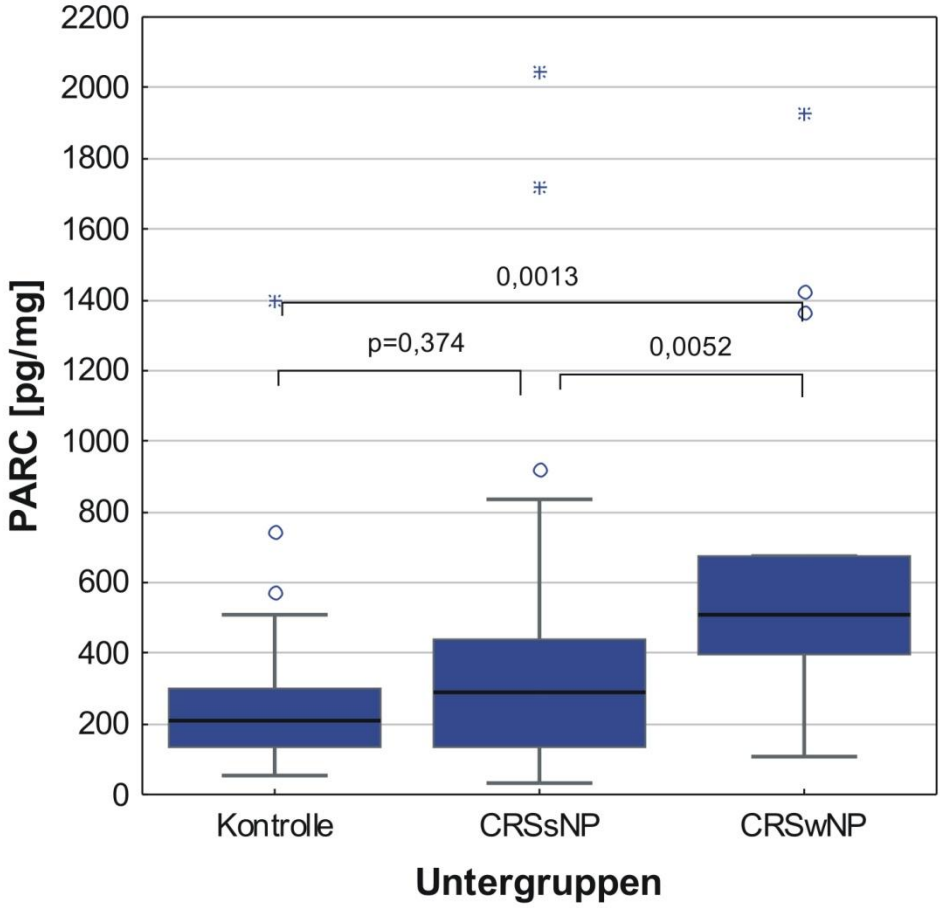

Abbildung 3: Darstellung der PARC Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP- und CRS-Patienten in Boxplots. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.6.5. TARC

Die Konzentration von TARC war bei beiden Subgruppe (CRSsNP: p= 0.005; CRSwNP: p= 0.000007) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Auch durch den Vergleich beider Subgruppen konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden, wobei CRSwNP-Patienten höhere Konzentration aufwiesen (p= 0.001).

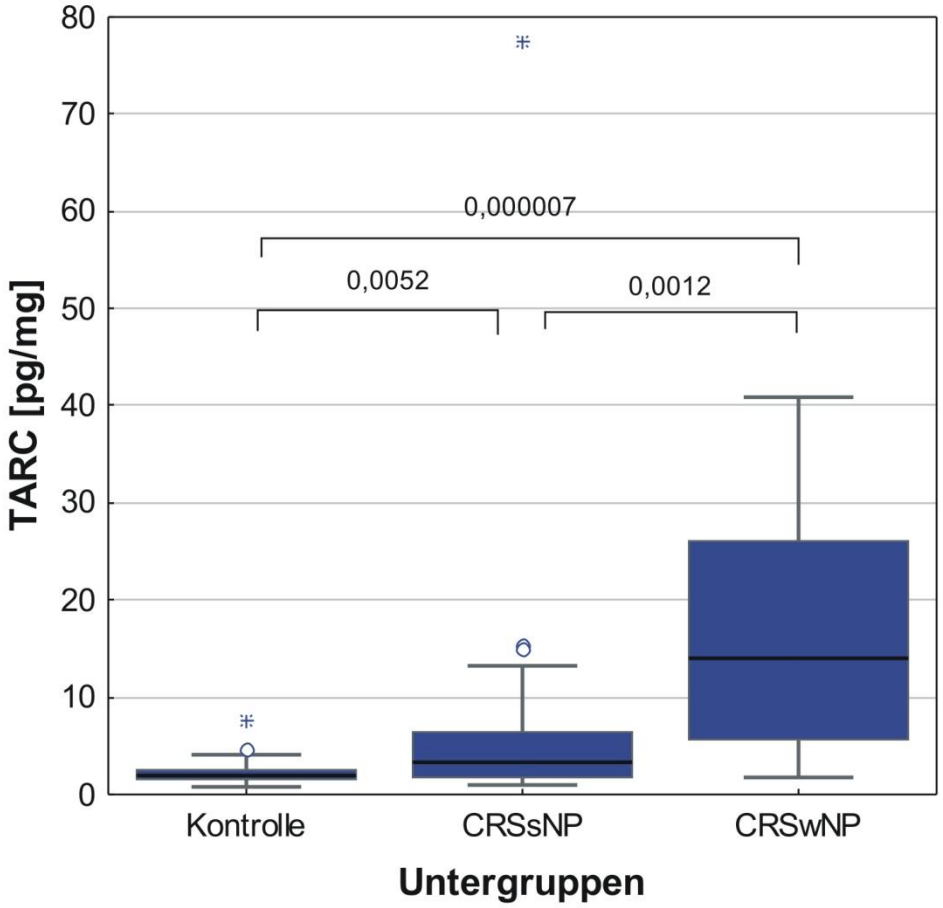

Abbildung 7: Darstellung der TARC Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP- und CRS-Patienten in Boxplots. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.6.6. IgE

Es konnte eine signifikant höhere IgE Konzentration für CRSwNP- im Vergleich zu Kontrollpatienten (p= 0.00008), nicht aber für CRSsNP-Patienten (p=0.051) festgestellt werden. IgE konnte in signifikant höherer Konzentration bei Patienten mit CRSwNP im Vergleich zu CRSsNP-Patienten gemessen werden (p= 0.005).

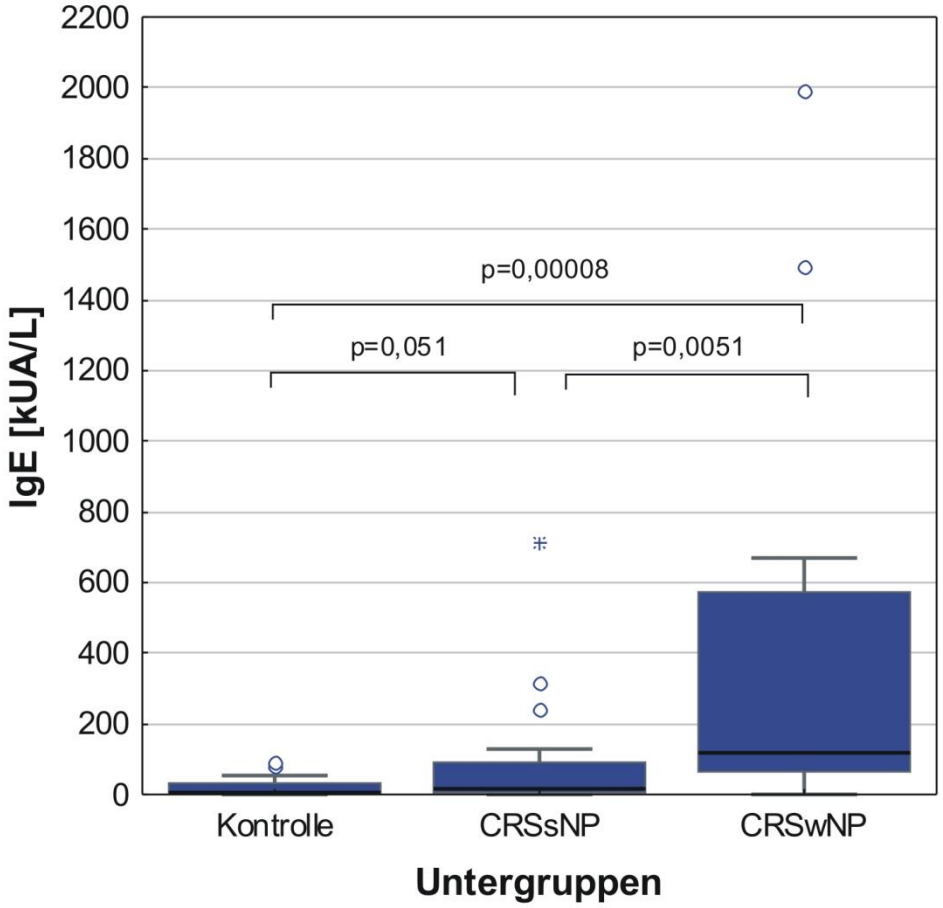

Abbildung 8: Darstellung der IgE Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP- und CRS-Patienten in Boxplots. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.6.7. ENA-78

In der hier vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und CRSsNP- (p= 0.810) und CRSwNP-Patienten (p= 0.228) sowie zwischen den Subgruppen (p= 0.2195) festgestellt werden.

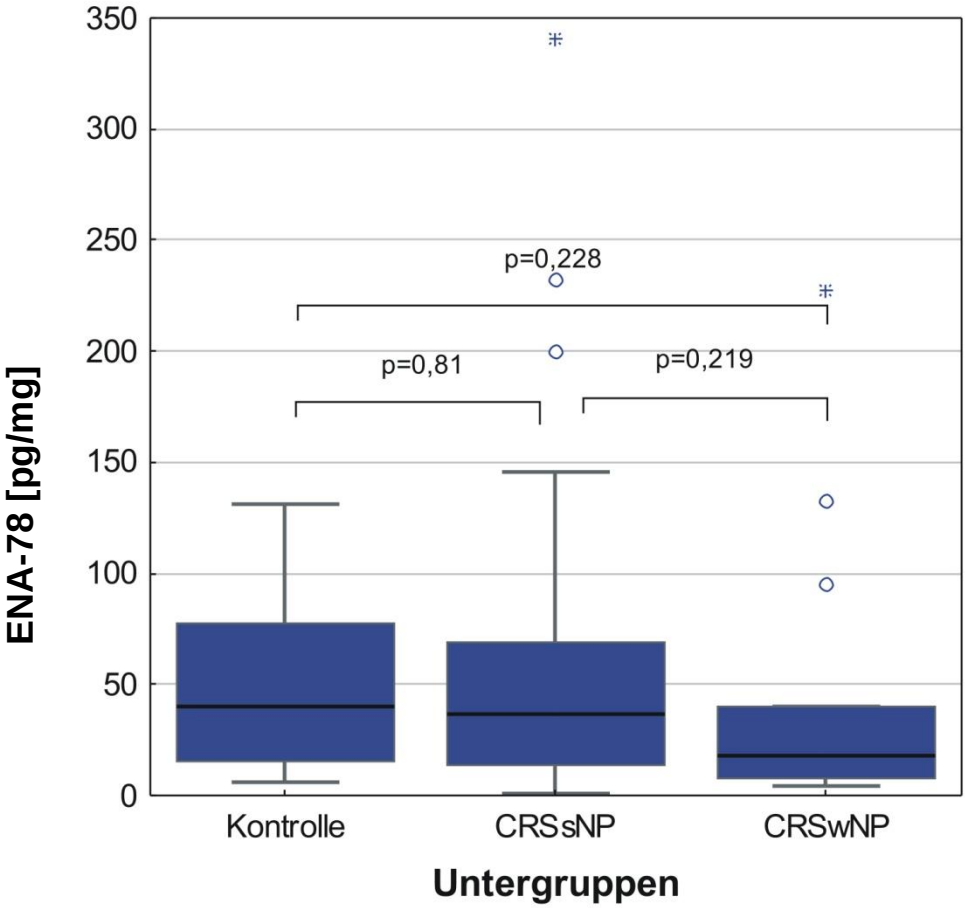

Abbildung 9: Darstellung der ENA-78 Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP- und CRS-Patienten in Boxplots. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.7. Korrelation zwischen Entzündungsmediatoren, CRS-Symptomatik und QOL bei Besuch 1

4.1.7.1. RSOM-31

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem RSOM-31 bei Besuch 1 und der Konzentration der untersuchten Entzündungsmediatoren im NNH-Gewebe beider Patientengruppen festgestellt werden.

Tabelle 21: Korrelation der Gewebekonzentrationen der Entzündungsmediatoren mit dem RSOM-1 bei Besuch 1

	CRSsNP		CRSwNP	
	p-Wert	**r-Wert**	**p-Wert**	**r-Wert**
IgE	0.332	**-0.180**	0.657	**0.125**
Il-5	0.102	**-0.300**	0.498	**-0.183**
Eotaxin	0.813	**0.045**	0.413	**-0.229**
PARC	0.822	**-0.043**	0.334	**-0.268**
TARC	0.993	**-0.002**	0.271	**0.303**
ENA-78	0.529	**0.120**	0.603	**0.146**
TGF-β	0.252	**0.212**	0.156	**0.386**

Dargestellt wird der Spearman Korrelationskoeffizient (r) und die Signifikanz (p) für die Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β- Gewebekonzentration mit dem RSOM-31 Score bei Besuch 1. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.1.7.2. VAS

Der VAS Score für die GBS bei Besuch 1 korrelierte signifikant positiv mit der Konzentration von ENA-78 bei CRSsNP-Patienten im Gewebe. Desweiteren zeigten sich positive Korrelationen zwischen den VAS Scores für den Geruchsverlust sowie die NAB mit der Il-5 Proteinkonzentration bei CRSwNP-Patienten.

Die Daten der Spearmann-Korrelationsanalyse zwischen den untersuchten Proteinkonzentrationen und der verschiedenen VAS Scores sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 22: Korrelation der Gewebekonzentrationen der Entzündungsmediatoren mit den VAS Scores bei Besuch 1.

	IgE	Eotaxin	Il-5	TGF-β	PARC	TARC	ENA 78
Gesamt-beschwerde-stärke	NS	NS	NS	NS	NS	NS	sNP: r= 0.381 p=0,038 wNP: NS
Nasen-atmungs-behinderung	NS	NS	sNP: NS wNP: r= 0.507 p=0.045	NS	NS	NS	sNP: r= 0.479 p=0.0074 wNP: NS
Gesichts-schmerz	NS	NS	sNP: NS wNP: r= -0.619 p=0.011	sNP: NS wNP: r= 0.613 p=0.015	NS	NS	NS
Laufende Nase	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retronasaler Sekretfluss	sNP: NS wNP r=- 2.165 p=0.050	NS	NS	sNP: NS wNP: r= 0.656 p=0.0079	NS	NS	NS
Geruchs-verlust	NS	NS	sNP: NS wNP r= 0.506 p=0.045	NS	NS	NS	NS
Juckende Nase	NS	NS	NS	sNP: NS wNP r= 0.589 p=0.021	NS	NS	NS
Kratzender Rachen	NS	NS	sNP: NS wNP: r= -0.554 p=0.026	NS	NS	NS	NS
Juckende Ohren	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Nasenbluten	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Nase-schnauben	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Kopf-schmerzen	NS	sNP: NS wNP: r= - 2.919 p=0.012	NS	NS	sNP: p=0.04 r= -0.371 wNP:NS	NS	NS

Dargestellt wird der Spearman Korrelationskoeffizient (r) und die Signifikanz (p) für die Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β- Gewebekonzentration mit den VAS Scores bei Besuch 1. sNP=CRSsNP, wNP= CRSwNP, rote Hinterlegung= negative Korrelation, grüne Hinterlegung= positive Korrelation.

4.1.7.3. SF-36 1

Mit Ausnahme von TGF-β, ENA-78 und PARC konnte für alle anderen Parameter eine signifikante positive Korrelation der Protein Konzentrationen mit dem psychischen SF-36 Score festgestellt werden. ENA-78 zeigte eine signifikante negative Korrelation mit dem psychischen SF-36 Score.

Der physische SF-36 Score korrelierte mit keinem der untersuchten Entzündungsparameter.

Tabelle 23: Korrelation der Gewebekonzentrationen der Entzündungsmediatoren mit den SF-36 Scores bei Besuch 1.

	IgE	Eotaxin	Il-5	TGF-β	PARC	TARC	ENA 78
Physischer Score	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Psychischer Score	sNP: r= 0.493 p=0.0049 wNP: NS	sNP: r= 0.455 p=0.012 wNP: NS	sNP: NS wNP: r= 0.516 p=0.041	NS	NS	sNP: r= 0.424 p=0.020 wNP: NS	sNP: NS wNP: r= -0.536 p=0.039

Dargestellt wird der Spearman Korrelationskoeffizient (r) und die Signifikanz (p) für die Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β- Gewebekonzentration mit den SF-36 Scores bei Besuch 1. sNP=CRSsNP, wNP= CRSwNP, rote Hinterlegung= negative Korrelation, grüne Hinterlegung= positive Korrelation.

4.1.8. Korrelation zwischen dem LMS und Entzündungsmediatoren

Es konnte eine signifikante positive Korrelation konnte zwischen dem LMS und den Entzündungsmediatoren IgE und Il-5 bei CRSwNP-Patienten festgestellt werden.

Tabelle 24: Korrelation der Gewebekonzentrationen der Entzündungsmediatoren mit dem Lund McKay Score bei Besuch 1.

	CRSsNP		CRSwNP	
	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert
Eotaxin	p=0.776	r= 0.054	p=0.090	r= 0.470
IgE	p=0.702	r= 0.071	p=0.025	r= 0.594
TGF-β	p=0.883	r= -0.027	p=0.196	r= -0.368
PARC	p=0.994	r= -0.001	p=0.785	r= 0.080
TARC	p=0.678	r= 0.079	p=0.053	r= 0.526
Il-5	p=0.681	r= 0.077	p=0.021	r= 0.587
ENA-78	p=0.077	r= -0.327	p=0.511	r= -0.191

Dargestellt wird der Spearman Korrelationskoeffizient (r) und die Signifikanz (p) der Gewebekonzentration für die Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β- Gewebekonzentration mit dem Lund McKay Score bei Besuch 1. Rote Hinterlegung= negative Korrelation, grüne Hinterlegung= positive Korrelation.

4.2. Longitudinale Betrachtung

Die Follow-up Periode hatte eine Spannweite von mindestens 6 und maximal 16 Monaten. Die durchschnittliche Follow-up Zeit betrug 8,7 Monate (278 Tage).

4.2.1. Selbsteinschätzung der CRS-Symptomatik und QOL

4.2.1.1. RSOM-31

Im Verlauf zwischen Besuch 1 und dem postoperativen Besuch 2 kam es zu einer signifikanten Abnahme des RSOM-31 Scores in allen Patientengruppen. Der RSOM-31 Score unterschied sich zwischen den beiden Subgruppen bei Besuch 2 nicht signifikant (p=0.376).

Tabelle 25: Vergleich der RSOM-31 Scores zwischen den Besuchen 1 und 2 .

	MW Besuch 1 (SD)	MW Besuch 2 (SD)	Signifikanz
CRSsNP	218.69 (111.15)	114.75 (129.64)	p=0.0002
CRSwNP	196.88 (103.32)	63.19 (54.83)	p=0.0008

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben; CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.2.1.2. VAS

Im Verlauf zwischen dem ersten und dem zweiten Besuch konnte für Patienten mit einer CRSsNP ein signifikanter Rückgang für die GBS und die Symptome NAB, Gesichtsschmerz, laufende Nase, RNSF, kratzender Rachen, juckende Ohren und Kopfschmerzen festgestellt werden.

Für Patienten mit einer CRSwNP war der Rückgang signifikant für die GBS sowie die Symptome NAB, Gesichtsschmerz, laufende Nase, Geruchsverlust, Naseschnauben und Kopfschmerzen.

Tabelle 26: Vergleich der VAS Scores zwischen den Besuchen 1 und 2.

VAS Score Subgruppen	MW bei Besuch 1 (SD)	MW bei Besuch 2 (SD)	Signifikanz
Gesamtbeschwerdestärke			
CRSsNP	71.88 (21.92)	26.72 (27.95)	p=0.002
CRSwNP	77.75 (21.81)	30.56 (31.82)	p=0.000002
NAB			
CRSsNP	72.50 (26.48)	25.19 (27.43)	p=0.000005
CRSwNP	75.19 (30.73)	13.13 (16.48)	p=0.0008
Gesichtsschmerz			
CRSsNP	35.41 (28.51)	12.56 (24.12)	p=0.0002
CRSwNP	35.88 (33.86)	8.63 (23.63)	p=0.004
Laufende Nase			
CRSsNP	34.44 (31.15)	18.09 (25.05)	p=0.005
CRSwNP	59.06 (30.36)	21.25 (29.47)	p=0.021
Retronasaler Sekretfluss			
CRSsNP	50.75 (35.22)	29.06 (31.15)	p=0.001
CRSwNP	35.81 (29.63)	20.75 (32.47)	p=0.182
Geruchsverlust			
CRSsNP	24.03 (29.35)	15.59 (28.15)	p=0.078
CRSwNP	66.50 (38.37)	35.19 (40.15)	p=0.031
Juckende Nase			
CRSsNP	24.41 (27.22)	15.56 (24.37)	p=0.057
CRSwNP	28.250 (29.56)	13.31 (24.76)	p=0.060
Kratzender Rachen			
CRSsNP	28.53 (27.79)	15.88 (23.52)	p=0.007
CRSwNP	28.13 (32.02)	13.38 (25.56)	p=0.209
Juckende Ohren			
CRSsNP	8.50 (15.94)	7.00 (22.32)	p=0.006
CRSwNP	20.28 (27.79)	12.22 (14.34)	p=0.515
Nasenbluten			
CRSsNP	12.00 (22.28)	8.84 (15.05)	p=0.434
CRSwNP	5.50 (13.18)	3.50 (8.05)	p=0.726
Naseschnauben			
CRSsNP	23.75 (25.30)	20.06 (27.26)	p=0.183
CRSwNP	44.69 (29.91)	12.88 (23.30)	p=0.011
Kopfschmerzen			
CRSsNP	47.78 (33.53)	20.31 (32.09)	p=0.00006
CRSwNP	34.88 (40.82)	8.63 (23.91)	p=0.038

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben; CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

Einen signifikanten Unterschied der VAS-Scores bei Besuch 2 zwischen den beiden Subgruppen konnte für den Unterpunkt Geruchsverlust festgestellt werden (p= 0.0421).

4.2.1.3. SF-36

Bei Betrachtung der Gruppen CRSsNP/wNP war der Anstieg des physischen und psychischen SF-36 Scores zur Einschätzung der allgemeinen QOL signifikant (mit Ausnahme des psychischen Scores für CRSsNP).

Tabelle 27: Vergleich der SF-36 Scores zwischen den Besuchen 1 und 2.

SF-36 Scores	MW bei Besuch 1 (SD)	MW bei Besuch 2 (SD)	Signifikanz
SF-36 phys.			
CRSsNP	41.65 (9.06)	48.53 (9.75)	p=0.0001
CRSwNP	43.04 (7.08)	49.68 (8.74)	p=0.023
SF-36 psych.			
CRSsNP	45.42 (8.57)	47.49 (9.45)	p=0.166
CRSwNP	44.32 (11.90)	51.13 (6.12)	p=0.030

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben; CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen bei der Betrachtung des SF-36 festgestellt werden.

4.2.2. Endoskopie

Der Rückgang der Schleimhautschwellung und der Sekretion erreichte keine Signifikanz.

Tabelle 28: Vergleich der Schwellungs- und Sekretionsscores zwischen den Besuchen 1 und 2 .

	MW bei Besuch 1 (SD)	MW bei Besuch 2 (SD)	Signifikanz
Schwellungsscore			
CRSsNP	4.59 (2.30)	4.31 (3.96)	p=0.523735
CRSwNP	5.00 (3.18)	5.19 (3.85)	p=0.875329
Sekretionsscore			
CRSsNP	3.38 (2.98)	3.72 (3.10)	p=0.770141
CRSwNP	3.63 (2.25)	4.38 (4.46)	p=0.550924

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) sowie die exakte Signifikanz angegeben; . MW= Mittelwert. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.2.3. Davos-Score

Zum Zeitpunkt Besuch 2 konnten 4 Polyposis Rezidive (entspricht 25%) diagnostiziert werden.

Patienten mit einer Rezidivpolyposis wiesen tendenziell eine höhere Gewebeproteinkonzentration der untersuchten Entzündungsmediatoren, ausgenommen Il-5 auf. Eine statistische Auswerte wurde bei einer zu geringen Fallzahl nicht durchgeführt.

Tabelle 29: Vergleich der Entzündungsmediatoren für CRSwNP-Patienten mit und ohne Polyposisrezidiv

	MW CRSwNP mit Rezidiv (SD)	MW CRSwNP ohne Rezidiv (SD)
Il-5	90.37 (103.55)	305.86 (261.24)
TGF-β	10107.52 (4286.23)	6696.01 (6891.31)
IgE	95.93 (84.73)	380.88 (452.84)
Eotaxin	98.55 (56.62)	28.81 (20.25)
PARC	891.86 (695.87)	603.01 (421.09)
TARC	26.11 (17.16)	12.02 (7.29)
ENA-78	94.78 (105.90)	27.08 (25.93)

Es wird der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD) angegeben. CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.3. Beziehung zwischen intraoperativ gemessenen Entzündungsmediatoren und den postoperativen Fragebögen zur CRS-Symptomatik und QOL bei Besuch 2

4.3.1. RSOM-31

Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation im Spearman-Test zwischen dem RSOM-31 beim 2. Besuch und der Gewebekonzentration von IgE, Eotaxin, PARC und TARC für CRSsNP-Patienten.

Tabelle 30: Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β- Gewebekonzentration mit dem RSOM-31 bei Besuch 2.

	CRSsNP		CRSwNP	
	p=Werte	r=Werte	p=Werte	r=Werte
IgE	p=0.004821	r= - 0.493	p=0.558141	r=0.164
Il-5	p=0.108893	r= - 0.294	p=0.416327	r= - 0.218
Eotaxin	p=0.002275	r= - 0.536	p=0.056414	r=0.502
PARC	p=0.031176	r= - 0.394	p=0.969743	r=0.011
TARC	p=0.003334	r= - 0.518	p=0.404667	r=0.232
ENA-78	p=0.721582	r=0.068	p=0.824723	r=0.063
TGF-β	p=0.281101	r=0.200	p=0.680111	r=0.116

Dargestellt wird der Spearman Korrelationskoeffizient (r) und die Signifikanz (p) für die Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β- Gewebekonzentration mit dem RSOM-31 Score bei Besuch 2. CRSsNP= Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, CRSwNP= Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi.

4.3.2. VAS

Es konnte im Spearman Test keine signifikante Korrelation zwischen der GBS in der VAS bei Besuch 2 und der Proteinkonzentration der intraoperativ gewonnenen Entzündungsmediatoren festgestellt werden.

Signifikante Korrelationen zwischen den untersuchten Laborparametern und den einzelnen VAS Scores sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 31: Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β- Gewebekonzentration mit den VAS Scores bei Besuch 2.

	IgE	Eotaxin	Il-5	TGF-β	PARC	TARC	ENA 78
Gesamt-beschwerde-stärke	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Nasenatmungs-behinderung	NS	NS	NS	NS	sNP: r= - 0.482 p=0.007 wNP: NS	sNP: r= - 0.392 p=0.032 wNP: NS	NS
Gesichts-schmerz	NS	sNP: r= - 0.380 p=0.038 wNP: NS	sNP: NS wNP: r= - 0.524 p= 0.037	NS	NS	sNP: r= - 0.412 p=0.024 wNP: NS	NS
Laufende Nase	sNP: r= - 0.366 p=0.043 wNP: NS	sNP: r= - 0.456 p=0.011 wNP: NS	NS	NS	sNP: r= - 0.366 p=0.046 wNP: NS	sNP: r= - 0.406 p=0.026 wNP: NS	NS
Retronasaler Sekretfluss	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Geruchsverlust	sNP: r= - 0.491 p=0.0049 wNP: NS	sNP: NS wNP: r= 0.599 p=0.018	NS	sNP: r= - 0.366 p=0.043 wNP: NS	NS	NS	NS
Juckende Nase	sNP: p=0.03 r= - 0.385 wNP: NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Kratzender Rachen	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Juckende Ohren	NS	sNP: r= - 0.520 p=0.0031 wNP: NS	NS	NS	NS	sNP: r= - 0.368 p=0.045 wNP: NS	NS
Nasenbluten	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Naseschnauben	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Kopfschmerzen	NS	sNP: r= - 0.573 p=0.0009 wNP: NS	sNP: NS wNP r= - 0.536 p=0.032	NS	NS	sNP: r= - 0.439 p=0.015 wNP: NS	NS

Dargestellt wird der Spearman Korrelationskoeffizient (r) und die Signifikanz (p) für die Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β- Gewebekonzentration mit den VAS Scores bei Besuch 2.

4.3.3. SF-36

Folgende signifikante Korrelationen wurden bei dem Vergleich der Gewebekonzentrationen der untersuchten Laborparameter und der SF-36 Scores festgestellt:

Tabelle 32: Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β- Gewebekonzentration mit den SF-36 Scores bei Besuch 2.

	IgE	Eotaxin	Il-5	TGF-β	PARC	TARC	ENA 78
Physischer Score	NS	sNP: r=0.489 p=0.006 wNP: NS	NS	NS	NS	NS	NS
Psychischer Score	sNP: r=0.448 p=0.011 wNP: NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Dargestellt wird der Spearman Korrelationskoeffizient (r) und die Signifikanz (p) für die Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β- Gewebekonzentration mit den SF-36 Scores bei Besuch 2.

4.4. Beziehung zwischen den präoperativen Endoskopie-Scores und Fragebögen zur CRS-Symptomatik und QOL bei Besuch 2

Der präoperativer Sekretionsscore korrelierte signifikant positiv mit den postoperativen VAS Scores für GBS (r=0.521, p=0.002), laufende Nase (r=0.376, p=0.034), retronasalen Sekretfluss (r=0.379, p=0.032) und Naseschnauben (r=0.395, p=0.025) bei CRSsNP-Patienten. Eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Score zur Einschätzung der Schwellung bei Besuch 1 und dem RSOM-31 bei Besuch 2 bestand bei CRSwNP-Patienten (r= 0.525, p=0.037).

4.5. Beziehungen zwischen dem präoperativen LMS und Fragebögen zur CRS-Symptomatik und QOL bei Besuch 2

Der präoperative LMK zeigte eine signifikante negative Korrelation zwischen den VAS Scores für Gesichtsschmerzen (p= 0.039, r= - 0.536), Juckende Ohren (p= 0.004, r= - 0.702) und Naseschnauben (p= 0.049, r= - 0.516).

4.6. Zusammenhang zwischen Rauchen und den Fragebögen zur Selbsteinschätzung bei Besuch 1 und 2

Raucher und Nichtraucher zeigten keinen signifkanten Unterschied im RSOM-31, VAS Scores oder dem SF-36 bei CRSsNP Patienten (Eine Auswertung bei CRSwNP Patienten konnte bei zu geringer Fallzahl mit Raucher und CRSwNP n=2 nicht statistisch ausgewertet werden).

4.7. Vergleich zwischen Patientengruppen mit verschiedenen Komorbiditäten

4.7.1. Vergleich Patienten mit/ohne Atopie

Bzgl. der prä- und postoperativen Selbsteinschätzung (RSOM-31, VAS, SF-36) konnte zwischen CRSsNP- und CRSwNP-Patienten mit und ohne Atopie kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Ebenso wenig unterschieden sich die Patienten mit und ohne Atopie in der Ausprägung von Sekretion und Schwellung (sowohl prä- als auch postoperativ), sowie der Gebekonzentrationen der gemessenen Entzündungsmediatoren und dem LMS in beiden Gruppen.

4.7.2. Vergleich Patienten mit/ohne Rhinitis Allergica

Bzgl. der prä- und postoperativen Selbsteinschätzung (RSOM-31, VAS, SF-36) konnte zwischen CRSsNP- und CRSwNP-Patienten mit und ohne Rhinitis allergica ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auch unterschieden sich die Patienten in der Ausprägung von Sekretion und Schwellung (sowohl prä- als auch postoperativ), sowie im LMS in beiden Gruppen nicht. Es konnte jedoch ein signifikanter Unterschied der IgE Gewebekonzentration zwischen CRSsNP-Patienten mit und ohne Rhinitis allergica festgestellt werden ($p= 0.015868$) festgestellt werden (Gesamt IgE im NNH-Gewebe von CRSsNP-Patienten mit Rhinitis Allergica: 94.15 kUA/l, Gesamt IgE im NNH-Gewebe von CRSsNP-Patienten ohne Rhinitis Allergica: 41.84 kUA/l).

4.7.3. Vergleich Patienten mit/ohne Asthma bronchiale

Die Bertachtung der prä- und postoperativen Selbsteinschätzung (RSOM-31, VAS, SF-36) von CRSsNP- und CRSwNP-Patienten mit und ohne Asthma bronchiale zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Genauso wenig unterschieden sich diese Patienten in der Ausprägung von Sekretion und Schwellung (sowohl prä- als auch postoperativ), sowie der Gebekonzentrationen der gemessenen Chemo- und Zytokine und dem LMS.

5. Diskussion

In dieser Studie wurde untersucht, welche Unterschiede in der Symptomatik, der QOL, den diagnostischen Befunden, der Prävalenz von Komorbiditäten, dem Krankheitsverlauf und den Entzündungsmediatoren zwischen CRSsNP- und CRSwNP-Patienten auftreten, sowie ob Beziehungen und Zusammenhänge zwischen diesen Parametern prä- und postoperativ bestehen. Weiterhin wurden verschiedene CRS-assoziierte Komorbiditäten (Atopie/ Rhinitis allergica/ Asthma bronchiale/ Nahrungsmittelallergie) bei CRSsNP- und CRSwNP-Patienten in ihren Unterschieden im Entzündungsmediatormuster, der klinischen Ausprägung oder den Ergebnissen diagnostischer Befunde analysiert.

Im Folgenden werden die erzielten Ergebnisse zunächst separat diskutiert:

5.1. Vergleich der Subgruppen CRSsNP und CRSwNP

5.1.1. Selbsteinschätzung der CRS-Symptomatik und QOL

Die Analyse der in der vorliegenden Studie verwendeten Instrumente zur subjektiven Selbsteinschätzung der Beschwerdestärke und der QOL des Patienten (RSOM-31, SF-36 und VAS) zeigte, dass sich die CRS Subgruppen in der überwiegenden Anzahl der untersuchten Parametern von der Kontrollgruppe unterscheiden, eine Differenzierung untereinander jedoch nur durch spezielle symptombezogene Parameter möglich war. CRS Patienten beider Subgruppen wiesen eine im Vergleich zur Kontrollgruppe ähnlich verminderte QOL sowie verstärkte CRS-Beschwerdesymptomatik auf. Nur bei Betrachtung einzelner Symptome zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen CRSsNP- und CRSwNP-Patienten: letzere wiesen einen stärkeren Verlust des Geruchssinnes, laufende Nase sowie das Bedürfnis sich die Nase zu schnauben auf. Diese Ergebnisse befinden sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren: So konnten auch Liu et al. CRSsNP- und CRSwNP-Patienten nicht an der GBS, wohl aber an dem Selbsteinschätzungsparameter für den Geruchsverlust differenzieren (117). Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Bonfils et.al aus einer Studie von 2005 und unterstreichen die Aussagekraft des Parameters Geruchsverlust als Differenzierungsparameter zwischen CRSsNP- und CRSwNP-Patienten.

Ein Grund warum sich kein signifikanter Unterschied bei dem Vergleich der VAS Scores für die NAB zwischen CRS-Subgruppen und Kontrollen feststellen ließ, könnte die Zusammensetzung unserer Kontrollgruppe aus Patienten, welche sich für die Durchführung einer Septorhinoplastik in unserer Klinik vorstellten, sein.

Der RSOM-31 wurde erstmals 1995 von Piccirillo et al. vorgestellt und validiert (118).
Van Oene et al. analysierten die Qualität verschiedener CRS-spezifischer Fragebögen und postulierten, dass der RSOM-31 für eine Analyse der CRS-spezifischen QOL besonders gut geeignet sei (119). Auch in einem aktuellen Review von Alobid et al. wurde dem RSOM-31 ein adäquates Ausmaß an diskriminanter Validität zugeschrieben (120). In der vorliegenden Studie gelang es mit Hilfe des RSOM-31-Scores CRS-Patienten zuverlässig von Kontrollpatienten zu trennen. Für die Differenzierung des Gesamtpatientenguts in Subgruppen zeigt sich dieser Parameter in der vorliegenden Studie als weniger gut geeignet. Es ist anzunehmen, dass eine Untergliederung des RSOM-31 in symptomspezifische Subscores für die einzelnen Domänen diese Differenzierungsfähigkeit verbessern würde, was in einer weiteren Studie analysiert werden könnte.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied für den physischen und psychischen SF-36 Score zwischen beiden CRS Patientengruppen und der Kontrollgruppe, wobei sowohl CRSsNP-Patienten als auch CRSwNP-Patienten eine verminderte QOL aufwiesen, sich aber nicht signifikant voneinander unterschieden.
Analoge Ergebnisse für den SF-36 wurden bei CRS-Patienten, jedoch ohne Differenzierung in Subgruppe, in Taiwan, Kanada und den USA gefunden (121; 122) und sind vergleichbar mit anderen Untersuchungen zur Einschätzung der QOL bei CRS (17; 18; 123). In verschiedenen Literaturstudien wurde der SF-36 als das weltweit am häufigsten eingesetzte allgemeine Messinstrument identifiziert und seine Aussagekraft als valide eingeschätzt (124; 125).
Gliklich und Metson konnten mit Hilfe des SF-36 feststellen, dass Patienten mit einer chronischen Sinusitis nicht nur im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung deutliche Einschränkungen in den Bereichen allgemeine Gesundheit, gesellschaftliche Funktionsfähigkeit, Vitalität und körperliche Schmerzen aufwiesen, sondern auch im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen (Angina pectoris, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz und chronischer Rückenschmerz)

signifikant schlechter abschnitten (16). Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Wee et al., welche signifikant schlechtere Resultate bei Patienten mit CRS im Vergleich zu Patienten mit Diabetes mellitus, Rheumatischer Arthritis, Herzinfarkt oder Migräne feststellen konnten (17). Diese Ergebnisse bestätigten auch Bousquet et al. (18) sowie Arthoven et al. (123). Zheng et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls keinen Unterschied in der QOL zwischen CRSsNP- und CRSwNP-Patienten feststellen (126).

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, das CRSwNP Patienten v.a. durch einen ausgeprägten Geruchsverlust charakterisiert werden. Eine Differenzierung von CRSsNP- und CRSwNP-Patienten mit Hilfe der allgemeinen Beschwerdestärke oder der QOL war nicht möglich

5.1.2. LMS

Der präoperative LMS war in unserer Studie bei CRSwNP-Patienten höher als bei CRSsNP-Patienten. Diese Beobachtung lässt sich durch die Ergebnisse anderer Autoren bestätigen (127; 45). Im Jahr 1993 publizierten Lund et al. dieses Stagingsystem für Patienten mit Sinusitis (128). Das System fand weltweite Bedeutung, da es bei einfacher Anwendung eine hohe Untersucherübereinstimmung aufwies. Es ist im klinischen Alltag die am häufigsten eingesetzte Anwendung zur Beurteilung der Schleimhautschwellung im CT (129). Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass CRSwNP-Patienten eine stärker ausgeprägte Schleimhauschwellung ausbilden, was ursächlich durch eine stärker ausgeprägte Schleimhautpathologie bedingt sein könnte.

5.1.3. Endoskopie

Die von uns angewendeten Scores zur Einschätzung von Schwellung und Sekretion der Nase, zeigten präoperativ in der überwiegenden Zahl der Fälle signifikant höhere Werte bei CRSsNP- und CRSwNP-Patienten gegenüber Kontrollen. Nicht signifikant war der Unterschied zwischen den Subgruppen.

Dieses Ergebnis könnte auf eine zu geringe Differenzierungsfähigkeit der gewählten Scores hindeuten. Diese konnten evtl. nur einen semiquantitativen Eindruck des Untersuchungsergebnisses wiederspiegeln und besaßen ein zu grobes Raster. Ebenfalls nachteilig könnte sich die Durchführung der endoskopischen Untersuchungen von verschiedenen Untersuchern ausgewirkt haben, was evtl. zu einer schlechten Vergleichbarkeit der Werte untereinander geführt haben könnte. Auch kann die

Endoskopie allgemein nur eine Momentaufnahme des intranasalen Geschehens wiederspiegeln.
Insgesamt ist die endoskopische Untersuchung zur Differenzialdiagnose der CRS Subruppen anhand des Vorhandensein einer Polyposis zwar unablässig, der verwendete Score konnte jedoch keine Beitrag zur Differenzierung dieser Patienten leisten.

5.1.4. Entzündungsmediatoren

Die Betrachtung der Gewebekonzentrationen der von uns untersuchten Gewebe-Parameter Il-5, TGF-β, Gesamt IgE, PARC, TARC, Eotaxin und ENA-78 zeigte in allen Fällen (ausgenommen ENA-78) einen signifikanten Konzentrationsunterschied zwischen den Subgruppen CRSsNP und CRSwNP.
In der CRSwNP-Patientengruppe wurden verglichen mit CRSsNP-Patienten und der Kontrollgruppe signifikant höhere Konzentrationen der Entzündungsmediatoren Il-5, IgE, PARC, TARC und Eotaxin festgestellt. Bei CRSsNP-Patienten hingegen zeigte sich TGF-β gegenüber CRSwNP-Patienten und der Kontrollgruppe erhöht. TARC- und Eotaxin-Konzentration waren bei CRSsNP-Patienten nur gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höher.

Die hier untersuchten Entzündungsmediatoren werden nun einzeln diskutiert:

5.1.4.1. Eotaxin

Wir konnten in dieser Studie eine signifikante Erhöhung der Eotaxin-Konzentration im Gewebe von CRSwNP-Patienten feststellen. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit den Ergebnissen anderer Studien. Bereits 1997 konnten Bartels et al. eine erhöhte Eotaxin-Konzentration in NP Gewebe im Vergleich zu gesunder NNH-Schleimhaut nachweisen (91). Auch konnten die Arbeitsgruppe um Olze et al. in einer Studie von 2006 zeigen, dass alle Mitglieder der Eotaxin-Familie (Eotaxin-1,-2,-3) an der selektiven Migration eosinophiler GZ bei der Entstehung der CRSwNP beteiligt sind, wobei für Eotaxin-2 die höchste Proteinkonzentration im Polypengewebe nachgewiesen werden konnte (90). Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Eotaxin im Rahmen der CRSwNP durch seine eosinophilenchemotaktische Potenz an der Aktivierung und selektiven Migration eosinophiler Granulozyten beteiligt ist und daher vermehrt synthetisiert wird.

Auch bei CRSsNP-Patienten zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung eine grenzwertig signifikante Erhöhung der Eotaxin-Gewebekonzentration gegenüber der Kontrollgruppe. Diese könnte v.a. im Rahmen einer eosinophilen CRSsNP aufgetreten sein, wobei in der vorliegenden Studie auf eine Differenzierung zwischen eosinophiler und nicht eosinophiler CRSsNP, bei zu geringer Fallzahl, verzichtet wurde.
Chuang et al. konnten durch eine Blockierung des Eotaxin-Rezeptors im Mausmodell die Gewebeeosinophilie im Rahmen von Infektionen mit Protozoen signifikant senken (130). Ein solches Prinzip könnte evtl. bei CRS Patienten als neue Therapieoption untersucht werden.

5.1.4.2. PARC

In dieser Studie wurde die Proteinkonzentration des Chemokins PARC in nasalem Gewebe von CRSsNP- und CRSwNP-Patienten bestimmt. Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, welche die Proteinkonzentration von PARC in nasalem Gewebe von CRSsNP- und CRSwNP-Patienten beschreibt.
Die NNH-Gewebekonzentration von PARC zeigte sich bei CRSwNP-Patienten gegenüber CRSsNP-Patienten und der Kontrollgruppe signifikant erhöht. CRSsNP-Patienten wiesen gegenüber der Kontrollgruppe keine signifikante Erhöhung der PARC Konzentration auf.
In bisherigen Untersuchungen wurde PARC eine wichtige Rolle in der Pathogenese der atopischen Dermatitis zugesprochen: So konnte z.B. eine signifikante Erhöhung der Gewebekonzentration von PARC bei der atopischen Dermatitis im Vergleich zu gesunder Haut oder anderen autoimmunen Hauterkrankungen (z.B. Psorisasis) festgestellt werden (131). Andere Arbeiten zeigten eine Verbindung zwischen PARC und der allergische Konjunktivitis bzw. dem Asthma bronchiale (im Affen-Modell) mit einer Erhöhung der Expression von PARC mRNA (98; 99).
Plager et al. konnten in einer aktuellen Studie von 2010 auf mRNA Ebene zeigen, dass die Expression des PARC Gens CCL 18 bei Patienten mit einer CRSwNP im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht ist (100). Dieselbe Arbeitsgruppe konnte in einer früheren Studie eine erhöhte Proteinkonzentration von PARC im Sputum von Patienten mit einem Asthma bronchiale feststellen (132).
Die vorliegenden Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass PARC als Chemoattraktor für naive T-Zellen und damit Akzelerator einer eosinophilen Entzündung nicht nur bei

der Entstehung atopieassoziierten Atemwegs- oder Hauterkrankungen, sondern auch bei der Entstehung der CRSwNP eine Rolle spielt. So könnte postuliert werden, dass in einem Th2 assoziierten Cytokin-Mileu in der Nasenschleimhaut alternativ aktivierte Mitglieder des Monozyten-Makrophagen-Systems (Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen) zur vermehrten Transkription und Translation von Genen des 17q11.2 Genlokus (welcher neben CCL18 auch CCL17, Eotaxin-1 und MCP Gene trägt) führen (133; 100). Dieses Chemokin-Milieu würde neben einer Verschiebung des Th1-Th2 Gleichgewichtes auf die Th2-Seite, auch eine Gewebeeosinophilie und damit eine eosinophile Entzündungsreaktion bedingen.

In den vorliegenden Daten konnten wir also Hinweise dafür finden, dass PARC nicht nur in der Pathogenese von atopieassoziierten Haut- bzw. Atemwegserkrankungen wie Asthma Bronchiale oder der atopischen Dermatitis eine Rolle spielt, sondern auch im Rahmen der CRSwNP verstärkt produziert wird. Dies weist auf eine mögliche Verbindung in der Pathogenese dieser Erkrankungen hin.

In der Literatur konnte im Rahmen der atopischen Dermatitis gezeigt werden, dass ein Kontakt mit S.aureus Superantigenen zu einer weiteren signifikanten Erhöhung der PARC Gewebekonzentration führte (131). Diese Ergebnisse lassen evtl. die Vermutung zu, dass S.aureus Superantigene, welche möglicherweise ebenfalls im Rahmen der CRSwNP Entstehung eine Rolle spielen, die CCL 18-Expression auch im Rahmen der CRSwNP intensivieren könnten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefern weitere Hinweise für die Beteiligung von PARC an der Entstehung der Polyposis nasi. Eine Beteiligung von PARC in der Entwicklung der CRSsNP scheint hinsichtlich der vorliegenden Ergebnisse eher unwahrscheinlich.

5.1.4.3. TARC

In der vorliegenden Studie wurde die Proteinkonzentration des Chemokins TARC in NNH Gewebe von CRSwNP-Patienten und CRSsNP-Patienten bestimmt. Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, welche die Konzentration von TARC im NNH Gewebe bei beiden CRS Subgruppen bestimmt und vergleichend betrachtet.

Die TARC Konzentration zeigte sich in unseren Gewebeproben bei CRSwNP- gegenüber CRSsNP-Patienten Gewebe sowie Kontrollgewebe signifikant erhöht. Auch bei CRSsNP-Patienten konnten wir eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikante Erhöhung der TARC-Konzentration im NNH Gewebe feststellen.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass TARC, welches eine ausgeprägte für TH-2-chemotaktische Potenz besitzt (101), in der Pathogenese der CRSwNP eine Rolle spielt und befinden sich in Übereinstimmung mit Studien anderer Autoren: So konnten Saigusa et al. eine signifikante, positive Korrelation zwischen der Konzentration von TARC im NP Gewebe und der Anzahl der Eosinophilen feststellen konnten (104). Auch war es Fukumoto et al. möglich die TARC Produktion von isolierten nasalen Fibroblasten (sowohl normale Fibroblasten als auch solche aus nasalen Polypen) durch Stimulation mit Il-4, Il-13, TNF-α und bakteriellen Lipopolysacchariden zu steigern (103; 102). Ein solcher Pathomechanismus wäre auch im Rahmen der Entzündungsreaktion bei CRSwNP-Patienten vorstellbar.

Ergänzend dazu konnten wir auch Hinweise für eine Beteiligung von TARC an der Pathogenese der CRSsNP finden. Dies wäre möglicherweise v.a. im Rahmen einer eosinophilen CRSsNP vorstellbar. Bisher gibt es in der Literatur noch keine Untersuchungen zu der Fragestellung, ob TARC auch im Rahmen der Entzündung bei der CRSsNP vermehrt produziert wird. Da in der vorliegenden Studie keine Differenzierung zwischen eosinophiler und nicht eosinophiler CRSsNP vorgenommen wurde, wäre eine weiterführende Untersuchung dieser Fragestellung mit Differenzierung der oben genannten Gruppen sinnvoll.

5.1.4.4. Il-5

In der vorliegenden Studie wiesen CRSwNP-Patienten signifikant höhere Il-5-Proteinkonzentration gegenüber Kontrollen und CRSsNP-Patienten auf. Il-5 wird in der Literatur eine Schlüsselrolle in der Entzündungsreaktion bei CRSwNP-Patienten zugesprochen (72; 134; 135). Erst kürzlich konnten Gevaert et al. zeigen, dass der membranständige Il-5 Rezeptor (TM-IL-5Rα) im Vergleich zu Kontrollen in NP Gewebe verstärkt nachweisbar ist und zusammen mit dem löslichen Il-5 Rezeptor (SOL-IL-5Rα) für die Feinregulation der Eosinophilen-Einwanderung in NP-Gewebe verantwortlich ist (136). Es scheint wahrscheinlich, dass im Rahmen der CRSwNP nicht nur die ausgeprägte eosinophilenchemotaktische Potenz von Il-5 wichtig ist, sondern zusätzlich auch die stimulierende Wirkung dieses Zytokins auf die Differenzierung eosinophiler Progenitorzellen im Rahmen der Entzündungsreaktion eine Rolle spielt (137). Auch wird Il-5 zusätzlich zu TH-2 Lymphozyten und Mastzellen auch von Eosinophilen produziert (137).

Für CRSsNP-Patienten konnten wir keine signifikante Erhöhung der Il-5-Konzentration gegenüber Kontrollgewebe feststellen. Dieses Ergebnis befindet sich in Übereinstimmung mit Studien anderer Autoren wie z.B. von der Arbeitsgruppe um Van Zele et al. (68).

5.1.4.5. IgE

Die Konzentration von IgE AK im NNH Gewebe war bei CRSwNP im Vergleich zu CRSsNP-Patienten und der Kontrollgruppe erhöht, wobei CRSwNP-Patienten nicht signifikant häufiger eine Atopie aufwiesen als CRSsNP-Patienten. Es ist daher wahrscheinlich, dass die erhöhte IgE Konzentration im NP Gewebe nicht auf eine allgemeine Erhöhung der IgE Konzentration im Rahmen einer Atopie, sondern auf einen lokalen IgE-bildenden Prozess zurückzuführen ist.

In der Literatur konnte bereits mehrfach (erstmals von Donovan et al. 1970) eine lokale IgE-Konzentrations-Erhöhung bei NP Patienten beschrieben werden (138; 72). So zeigten Nikakhlagh et.al in einer Studie von 2010 eine signifikant erhöhte Konzentration von IgE in Polypengewebe von Patienten mit einer CRSwNP im Vergleich zu gesunder Schleimhaut (106). Zusätzlich konnten Bachert et.al auch eine positive Korrelation der IgE-Konzentration im NP-Gewebe mit verschieden eosinophilen Entzündungsmediatoren wie Il-5 oder der Anzahl der Eosinophilen nachweisen (72).

Die Analyse der IgE-Zusammensetzung zeigte, einen hohen Prozentsatz spezifischer IgE-AK gegen S.aureus Enterotoxine (54; 55). Bachert et.al konnte kürzlich in 50% der von ihm untersuchten NP-Gewebeproben von 20 CRSwNP-Patienten spezifische IgE-AK gegen S.aureus Enterotoxine nachweisen (72). S.aureus wurde intraepithelial nachgewiesen, was für eine gestörte Barrierefunktion spricht und eine Abgabe von Enterotoxinen in das Gewebe wäre somit denkbar (72). Ein Immundefekt in der adaptiven oder angeborenen Immunantwort könnte für dieses Phänomen verantwortlich sein. IgE-AK gegen Enterotoxine waren in einer Arbeit von Bachtert et al. bei der Mehrheit der Patienten mit CRSwNP und v.a. bei zusätzlich vorhandener AI und Asthma bronchiale nachweisbar (72).

Patou et al. zeigten, dass das Staphylokokken Enterotoxin B (SEB) eine Th2-Zell Bildung (über die Induktion der Il-5 Synthese) begünstigt und T-regulatorische Cytokine wie Il-10 und TGF-β unterdrückt. Das Staphylokokken Enterotoxin A (SEA) zeigte durch Verstärkung der Mastzelldegranulation einen entzündungsfördernden Effekt (139).

Kürzlich wurde auch eine Verbindung zwischen Enterotoxin spezifischen IgE AK und Veränderungen im Eicanosoid Stoffwechseln gezeigt werden: Perez-Novo et al. konnten eine verstärkte Eicanosoid-Synthese in Polypen von CRSwNP Patienten nachweisen welche mit der Stärke der Immunantwort gegen SE aufwiesen korrelierte (140). Über diese pathogenetische Verbindung könnte möglicherweise auch der Zusammenhang zwischen der CRSwNP und der Analgetikaintoleranz erklärt werden.
Die durch Superantigene hervorgerufene Immunantwort könnte auch eine Verbindung zu der auch in unserer Studie beobachteten, signifikant erhöhten Komorbidität von CRSwNP und Asthma bronchiale hinweisen. Studien konnten zeigen, das Asthma Patienten ebenfalls auf Enterotoxin Superantigene reagieren (141).
Einen neuen Ansatzpunkt untersuchten Penn et al. in einer placebokontrollierten Pilotstudie bei 4 Patienten mit CRSwNP und einem Asthma bronchiale (142): Die Behandlung mit dem monoklonalen anti-IgE AK Omalizumab zeigte eine verminderte Rezidivrate sowie eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik.

Bei CRSsNP-Patienten konnte dagegen keine signifikante Erhöhung der IgE-Konzentration festgestellt werden. In der Literatur konnten andere Studien Hinweise für eine pathogenetische Beteiligung von IgE im Rahmen der CRSsNP finden: Carney et al. wiesen in einer Studie in der infundibulären Schleimhaut von 59 CRSsNP, AFS und eosinophiler CRSsNP-Patienten eine im Vergleich zu gesundem Kontrollgewebe vermehrte Anzahl IgE positiver Zellen nach (143). Unsere Ergebnisse weisen dagegen nicht auf eine Beteiligung von IgE AK im Rahmen der CRSsNP hin.

5.1.4.6. TGF-β

Im Gegensatz zu den bisher diskutierten Entzündungsmediatoren konnte TGF-β vermehrt in Gewebe von CRSsNP im Vergleich zu CRSwNP Patienten festgestellt werden. Bereits 2006 konnte eine Arbeitsgruppe um Van Zele et al. TGF-β als zentralen Pathogenesefaktor für die Entstehung der Fibrosierung bei der CRSsNP charakterisieren (68). Andere Studien konnten diese Ergebnisse ebenfalls bestätigen (78; 82) und eine Ausweitung des gesamten TGF-β Signalweges inklusive Kollagenanlagerung nachweisen (82). Weiterhin wurde gezeigt, dass TGF-β das Überleben und die Funktion von Eosinophile signifikant negativ beeinflusst (81) und die Suppressorfunktion CD4 positiver T-Regulatorzellen drosselt (80). Dies könnte evtl. die

stark verminderte Konzentration von TGF-β im Rahmen von eosinophil- und TH-2-dominierten Erkrankungen wie der CRSwNP erklären.
Bisher werden Anti-TGF-β AK z.B. in der Therapie und Prävention einer Fibrosierung der Niere bei chronischen Nierenerkrankung untersucht. Ein solcher Therapieansatz für CRSsNP-Patienten könnte in Zukunft in Rahmen von Studien beleuchtet werden.

5.1.4.7. ENA-78

Die ENA-78 Gewebekonzentration zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen CRSwNP-, sNP- und Kontrollpatienten. Diese Ergebnisse sind mit den in der Literatur publizierten Daten vereinbar: So konnten Sachse et al. ebenfalls keine Unterschiede in der Konzentration von ENA-78 in NNH-Epithelzellen bei CRSsNP, CRSwNP und Muschelgewebe feststellen (144). Desweiten konnte Rudack et.al zeigen, dass die Blockade von ENA-78 in NNH-Mukosa von CRSsNP-Patienten mithilfe von anti-ENA-78 zu keiner Inhibition der Chemotaxis von Neutrophilen führte (145).

Die hier beschriebenen Resultate der Auswertung von Symptomausprägung, LMS und Entzündungsmediatoren in den CRS-Subgruppen CRSsNP und CRSwNP unterstreichen die Hypothese, dass es sich bei diesen um verschiedene Krankheitsentitäten handelt. Sie liefern weitere Hinweise darauf, dass Il-5, IgE, Eotaxin, PARC und TARC eher die CRSwNP charakterisieren während eine TGF-β-Konzentrationssteigerung im NNH Gewebe die CRSsNP kennzeichnet und ENA-78 in beiden Subgruppen evtl. nur bei speziellen Untergruppen eine Rolle spielt. Van Zele et al. konnten in einer Studie aufzeigen, dass neben der Gewebeeosinophilie die Konzentration von Il-5 im NP-Gewebe eine mit einer Sensitivität und Spezifizität von über 80% gute Differenzierungsmöglichkeit zwischen CRSwNP- und CRSsNP-Patienten darstellt (68).
Neben den Unterschieden in der Ausprägung der spezifischen Symptomen (wie z.B. dem Geruchsverlust) und Befunde (z.B. dem LMS), stützen vor allem die Unterschiede im Profil der Entzündungsmediatoren bei CRS Patienten mit und ohne Polyposis nasi die Hypothese der Heterogenität der CRS.

5.2. Zusammenhang zwischen Entzündungsmediatoren und präoperativen klinischen Parametern

Insgesamt konnten in der vorliegenden Studie überwiegend positive Korrelationen zwischen der Höhe der Konzentration einzelner Entzündungsmediatoren und der präoperativen Ausprägung klinischer Symptome sowie bildgebender Verfahren festgestellt werden. Diese Beobachtung konnte v.a. bei CRSwNP-Patienten gemacht werden. Die Ergebnisse lassen evtl. die Vermutung zu, dass es bei CRSwNP-Patienten insgesamt eine stärkere Korrelation zwischen der Ausprägung der Schleimhautpathologie und dem klinischen Befinden des Patienten vorliegt als bei CRSsNP-Patienten. So zeigten präoperativ CRSwNP-Patienten mit einer im CT besonders stark ausgeprägten Schleimhautschwellung und NAB sowie starkem Geruchsverlust auch eine höhere Il-5 Konzentration im NNH Gewebe. Auch konnten wir bei CRSwNP-Patienten mit einer hohen IgE AK-Konzentration im NNH-Gewebe eine stärker ausgeprägte Schleimhautschwellung im CT beobachten. Bei CRSsNP-Patienten zeigte sich dagegen in unserer Studie keine Korrelation der Konzentration von IgE im Gewebe mit dem präoperativen LMS. Andere Studien konnten dagegen zeigen, dass die IgE Konzentration (in diesen Fällen im Blut bei CRSsNP-Patienten) mit dem Ausmaß der Verdickung der NNH-Schleimhaut korreliert (107; 108), wobei ein Rückgang nach FESS jedoch nicht beobachtet werden konnte (146). Die vorliegenden Daten sprechen, da auch insgesamt keine Erhöhung der IgE Konzentration bei CRSsNP-Patienten festgestellt werden konnte, eher für eine untergeordnete Rolle von IgE für die Ausprägung der Schleimhauschwellung.

An dieser Stelle ist jedoch auch zu beachten, dass die Berechnung des Spearman´schen Korrelationskoeffizienten dabei nur den rein mathematischen Zusammenhang zwischen den ermittelten Werten widerspiegelt. Das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Mediatoren und deren direkte klinische Auswirkung können dadurch evtl. nur unzureichend erfasst werden. Die Korrelationsanalyse ist deshalb als eine vereinfachte Darstellung der Zusammenhänge zu werten, könnte aber Anhaltspunkte für mögliche Zusammenhänge zwischen dem Mediatorprofil und der CRS Symptomatik liefern.

5.3. Longitudinale Betrachtung

In beiden CRS Subgruppen konnten wir einen signifikanten Rückgang der allgemeinen CRS Beschwerdesymptomatik (RSOM-31 Score) sowie eine Verbesserung der QOL (SF-36) beobachten. Auch postoperativ unterschieden sich die CRSsNP-Patienten nicht signifikant von CRSwNP-Patienten in ihrer Selbsteinschätzung bzgl. dieser Parameter.
Smith et al. konnten in einer multizentrischen Studie ebenfalls einen signifikanten postoperativen Rückgang der subjektiven Beschwerdesymptomatik feststellen, wobei in diesem Fall keine Analyse der Subgruppen durchgeführt wurde (147). Lee et al. zeigten in einer Studie an CRSwNP-Patienten eine signifikante postoperative Verbesserung verschiedener Messinstrumente zur subjektiven Selbsteinschätzung des Patienten (148). Auch in diesem Fall konnte der RSOM-31 Gesamtscore keinen Unterschied zwischen den CRSsNP- und CRSwNP-Patienten feststellen. Hopkins et al. postulierte dagegen, dass Patienten mit einer CRSwNP mehr von einer Operation profitierten als Patienten mit einer CRSsNP (113).

Eine Betrachtung der einzelnen VAS Scores zeigte zwar ebenfalls einen Rückgang in der Mehrzahl der Unterpunkte, konnte jedoch durchaus auch Unterschiede im Beschwerdeverlauf zwischen den CRS Subgruppen markieren:
Der Rückgang des VAS Scores für den retronasalen Sekretfluss zeigte sich bei CRSwNP-Patienten nicht signifikant. Dies könnte auf eine stärker ausgeprägte und trotz operativer Versorgung persistierende Schleimhautpathologie bei CRSwNP im Vergleich zu CRSsNP-Patienten hinweisen.
Ebenfalls nur einen moderaten Rückgang des retronasalen Sekretflusses konnten Chester et.al in einem Review von 2009 feststellen, wobei eine Differenzierung zwischen CRSs- und –wNP Patienten nicht erfolgte (149).
Baumann et al. konnte mit Hilfe von Fragebögen zur Einschätzung des Schweregrades verschiedener Symptome feststellen, dass sich die NAB von CRSsNP-Patienten nach einer funktionellen Sinusoperation deutlich gebessert hatte. Dagegen waren die Erfolge bei der Verbesserung der Riechfunktion und der Reduktion der Produktion von zähem schleimigem Sekret von geringerem Ausmaß. Die erhobene QOL war vor der OP bei Frauen schlechter als bei Männern und normalisierte sich bei beiden Geschlechtern postoperativ nach drei Monaten (115).
Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass sowohl CRSsNP- als auch CRSwNP-Patienten von einer FESS bzgl. ihrer QOL und der

allgemeinen CRS Beschwerdesymptomatik profitieren, einzelne Symptome bei den unterschiedlichen Subgruppen jedoch weniger durch eine operative Therapie beeinflussbar sind.

Insgesamt konnten wir bei CRSwNP-Patienten eine Rezidivpolyposis bei 25% der Patienten postoperativ in dem von uns gewählten Beobachtungszeitraum feststellen. Frühere Studien konnten vergleichbare Rezidivraten bei CRSwNP-Patienten berichten (150).
Im Vergleich zum ersten Besuch konnten wir bei beiden Subgruppen beim zweiten Besuch nicht signifikant weniger Schwellung der Nasenschleimhaut bzw. der Sekretion durch den von uns gewählten Score erfassen. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Endoskopie v.a. für die Differenzialdiagnostik der CRSsNP und CRSwNP unerlässlich ist. Bzgl. der allgemeinen Schwellung und Sekretion konnten wir zwischen CRSsNP und CRSwNP Patienten im Verlauf keinen Unterschied feststellen.

5.4. Zusammenhang zwischen Entzündungsmediatoren und dem postoperativem Verlauf

In der vorliegenden Studie konnte mehrfach ein mathematischer Zusammenhang zwischen den intraoperativ gemessenen Gewebekonzentration einzelner Entzündungsmediatoren und den postoperativen Parametern zur Einschätzung der klinischen Beschwerdestärke festgestellt werden. Diese Korrelationen zeigten sich für beide Subgruppe und waren für CRSsNP-Patienten überwiegend negativ. So bewerteten z.B. CRSsNP-Patienten mit einer intraoperativ besonders erhöhten TGF-β Proteinkonzentration ihren Geruchsverlust postoperativ signifikant niedriger.
Dagegen zeigten CRSwNP-Patienten auch positive Korrelationen der Entzündungsmediatorkonzentration mit den postoperativen Selbsteinschätzungskriterien. Dies könnte evtl. für eine postoperative Persistenz der Schleimhautpathologie und durch diese verursachte Symptome sprechen. So zeigten Patienten, welche intraoperativ eine besonders hohe Eotaxin-Gewebekonzentration aufwiesen, postoperativ eine stärker ausgeprägte Störung des Geruchssinnes. Dies könnte darauf hinweisen, dass neben der durch Verlegung der Riechspalte durch Polypen hervorgerufene Verminderung des Geruchssinnes, auch die über Eotaxin vermittelte eosinophile Entzündungsreaktion Auswirkungen auf den Schweregrad der olfaktorischen Einschränkungen besitzt.

Sowohl Turner et al. als auch Lane et al. konnten in einem Mausmodell zeigen, dass es bei der einer chronischen Entzündung in der Nasenschleimhaut zu einer Anlagerung von Entzündungszellen im olfaktorischen Epithel und zu einer reversiblen Zerstörung der Organisation im sensorischen Neuroepithelium kommt. Auch konnten sie zeigen, dass eine chronische Entzündung der Nase mit einer verminderten Expression verschiedener Marker für die Reifung olfaktorischer Neurone einhergeht (151; 152).
Wäre der Verlust des Geruchssinnes bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten alleine auf eine mechanische Verlegung der Riechspalte zurückzuführen gewesen, hätte sich bei postoperativ freier Riechspalte das Riechvermögen wieder normalisieren müssen. Das dies in dem von uns untersuchten Patientengut nicht der Fall war und die intraoperative Eotaxin-Konzentration mit dem Schweregrad des postoperativen Geruchsverlust positiv korrelierte, könnte ein Hinweis darauf sein, dass zusätzlich zu der rein respiratorischen Komponente des Geruchsverlustes auch die Störung des olfaktorischen Epithels durch eine über Eotaxin vermittelte Anlagerung eosinophiler GZ eine Rolle spielt. Durch die operative Versorgung von CRSwNP-Patienten wird die vorhandene Schleimhautpathologie bei diesen Patienten evtl. unzureichend beeinflusst, sodass eine Persistenz der Gewebeeosinophilie weiterhin eine Irritation des olfaktorischen Epithels und damit des Geruchssinnes verursacht. Eine Persistenz dieser Entzündungsmediatoren im nasalen Gewebe könnte evtl. auch die Entstehung einer frühen Rezidivpolyposis bedingen, wofür in der vorliegenden Untersuchung Hinweise gefunden werden konnten.
Dagegen bewerteten CRSwNP mit einer hohen Il-5 Konzentration im Gewebe bei der postoperativen Frage nach den Symptomen Gesichts- und Kopfschmerzen diese als besonders niedrig. Diese Patienten profitierten bei intraoperativ hohen Mediatorkonzentrationen evtl. besonders von einer FESS und gaben daher postoperativ besonders niedrige Werte an. In der vorliegenden Untersuchung konnten wir jedoch keinen Hinweis auf eine Korrelation der Konzentration von Il-5 im Gewebe mit dem postoperativen Wiederauftreten von Polypen feststellen.
In einer Studie Voegels et al. von 2005 trat dagegen eine positive Korrelation zwischen der Il-5 Proteinkonzentration im NNH-Gewebe und dem postoperativen Wiederauftreten einer Polyposis bei insg. 39 CRSwNP-Patienten auf (153). Dieselbe Beobachtung konnten Sun et al. auch für die Il-5-Proteinkonzentration im Nasensekret von 78 Patienten mit einer CRSwNP machen (154). Da unsere Follow-up Periode nur durchschnittlich 8,7 Monate betrug, konnten wir in unseren Ergebnissen jeweils nur

schnelle Rezidive erfassen. Eine längere Follow-up Periode wäre zur erneuten Betrachtung dieser Fragestellung wünschenswert.

Eine andere Studie konnte in einer Untersuchung von Gewebe aus den Ethmoidalzellen von 15 Pateinten mit einer CRSsNP und einer Allergie feststellen, dass Patienten, die von einer FESS nicht profitierten (8 Patienten= Nonresponder) eine im Vergleich zu FESS-Respondern (7 Patienten) erhöhte Il-5 mRNA Expression aufwiesen. Es wurde postuliert, dass Il-5 evtl. auch als Prädiktor für ein Ansprechen des Patienten auf eine operative Therapie der CRSsNP gewertet werden könnte (155). Unsere Ergebnisse zeigten jedoch keine Korrelation zwischen der Il-5 Gewebekonzentration mit Parametern zur subjektiven Selbsteinschätzung und lassen daher die Vermutung zu, dass Il-5 in der Pathogenese der CRSsNP möglicherweise eine untergeordnete Rolle spielt.

Insgesamt zeigten CRSwNP-Patienten welche in dem von uns untersuchten Beobachtungszeitraum eine Rezidivpolyposis erlitten tendenziell höhere Konzentrationen der Entzündungsmediatoren im NNH Gewebe. Dies konnte für die Entzündungsmediatoren Eotaxin, PARC und TARC gezeigt werden. Möglicherweise könnte eine Erhöhung der Konzentration dieser Parameter ein Indiz für einen Anstieg der Rezidivwahrscheinlichkeit darstellen. Eine statistische Evaluation dieser Daten erfolgt bei zu geringer Fallzahl der Polyposisrezidive (n=4) nicht. Die Betrachtung eines größeren Patientenkollektivs wäre evtl. zur weiteren Evaluation dieser Punkte zielführend.

Interessanterweise konnten wir feststellen, dass CRSsNP-Patienten mit einer höheren Konzentration von ENA-78 im NNH Gewebe präoperativ signifikant mehr NAB sowie einer höhere GBS angaben, obwohl sich insgesamt keine signifikante Erhöhung der ENA-78 Konzentration bei diesen Patienten feststellen ließ.
Ob ENA-78 trotz der nicht signifikanten Erhöhung im NNH Gewebe der untersuchten Subgruppen für die klinische Ausprägung der CRS eine wichtige Rolle spielt, bleibt an dieser Stelle unklar. Evtl. ist ENA-78 v.a. im Rahmen spezieller CRSsNP-Subgruppen bei denen eine neutrophile Entzündung im Vordergrund steht aktiv und fiel daher im Rahmen unserer Untersuchungen nicht als erhöht auf.

Weiterhin betrachteten wir in der vorliegenden Studie mögliche Zusammenhänge zwischen dem LMS und dem postoperativen Krankheitsverlauf bei beiden CRS-Subgruppen. CRSwNP-Patienten, welche präoperativ eine besonders ausgeprägte Schleimhautschwellung aufwiesen, bewerteten die Symptome Gesichtsschmerzen, Juckende Ohren und Naseschnauben postoperativ besonders niedrig. Dieses Ergebnis könnte ein Hinweis darauf sein, dass diese Patienten besonders von einer operativen Versorgung profitierten.

Für CRSsNP-Patienten zeigten sich keine Korrelationen mit den von uns verwendeten Messinstrumenten zur Selbsteinschätzung.

Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein, dass CRSwNP-Patienten durch eine operative Versorgung v.a. in diesen Punkten besonders stark profitiert haben und die Indikation zu einer FESS evtl. großzügig gestellt werden könnte.

Hopkins et al. konnten in einer Untersuchung an 1840 Patienten, welche sich in Großbritannien einer FESS unterzogen haben, keine Korrelation zwischen dem postoperativen Score des Sinusitis spezifischen Fragebogen SNOT-20 und dem präoperativen LMS feststellen (156). In dieser Studie wurde jedoch auf eine Differenzierung der CRS Subgruppen verzichtet.

5.5. Komorbiditäten

Im Vergleich zur Kontrollgruppe bestand in beiden CRS-Subgruppen häufiger Asthma bronchiale. Keinen Unterschied gab es hinsichtlich Atopie, allergischen Rhinitis und Nahrungsmittelallergie. Insgesamt konnten wir keinen Einfluss des Vorhandenseins einer Atopie, eines Asthma bronchiale, einer Rhinitis allergica und einer Nahrungsmittelallergie auf den LMS, das Ergebnis der Endoskopie, die Lebensqualität oder spezifische CRS Symptome bei Besuch 1 oder 2 feststellen.

Bei der Betrachtung der Literatur zum Thema Allergie und CRS zeigen sich verschiedene widersprüchliche Studienergebnisse für beide Subgruppen:

Die Ergebnisse einiger Studien zeigten bei CRSsNP Patienten, eine signifikante Erhöhung der Prävalenz der Atopie im Vergleich zur Normalbevölkerung (21; 157; 20) sowie eine verstärkt Einwanderung von Eosinophilen bei CRS Patienten mit einer Allergie im Vergleich zu CRS Patienten ohne Allergie (21). Dagegen konnten andere Studien keine Auswirkung des Vorhandenseins einer Allergie auf die CRS-Symptomausprägung, Bakteriologie oder Schleimhautschwellung im CT zeigen (157). Im Einklang damit stehen Ergebnisse von der Arbeitsgruppe um Emanual et al., welche

ebenfalls keine Korrelation der Häufigkeit der Atopie mit dem klinischen Schweregrad der CRS feststellen konnte (20). Auch wurde kein Anstieg der Inzidenz von CRS in der Pollensaison beobachtet (23). Hinriksdóttir konnte in einer prospektiven Studie an 64 Patienten mit allergischer Rhinitis und 23 nicht allergischen Patienten, welche über einen Zeitraum von 11.4 Monaten begleitet wurden, keinen Unterschied in der Häufigkeit sinusidaler Symptome feststellen (24).
Robinson et al. konnte in einer Studie an 190 CRS Patienten eine grenzwertig signifikante Korrelation zwischen dem Atopiestatus und der Höhe des LMS nachweisen, diese verlor bei Betrachtung der Subgruppen CRSwNP/CRSsNP ihre Signifikanz (22). Auch nahm die Arbeitsgruppe einen Einfluss der Atopie auf den Schweregrad der CRS an, da sie eine signifikante Aggravation einiger Parametern der subjektiven Selbsteinschätzung (mehr Naseschnauben, verminderte Konzentrationsfähigkeit und Produktivität) im SNOT-20 Fragebogen der CRS Patienten mit Atopie feststellte (22). Ob diese Ergebnisse durch eine Zunahme der CRS-Symptomatik oder alleine durch das zusätzliche Vorhandensein der Rhinitis allergica zu erklären sind sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Auch die Betrachtung der Komorbiditäten bei CRSwNP-Patienten zeigte in bisherigen Studien divergierende Ergebnisse: In einer aktuellen Studie von Muñoz del Castillo et al. wiesen CRSwNP-Patienten signifikant häufiger positive Pricktest Ergebnisse auf im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (44). Pearlman et al. konnten dagegen aber keine Assoziation zwischen dem atopischen Status und der Entwicklung von NP und auch keine signifikanten Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer Atopie und mit dem Krankheitsausmaß (bewertet durch den LMS) bei Patienten mit NP finden (45). In Studien bzgl. allergischer Rhinitis wurde eine Prävalenz der CRSwNP von 0,5%-4% gefunden was der Häufigkeit der allergischen Rhinitis in der Normalbevölkerung entspricht (158). Bachert et.al. konnten in einer aktuellen Studie zeigen, dass es eine Assoziation zwischen erhöhten IgE Konzentrationen in Polypengewebe und der Ausprägung der eosinophilen Entzündung gibt, diese jedoch nicht mit den Ergebnissen der Prick-Tests korrelierte.

Es ist möglicherweise problematisch zu trennen ob das vermehrte Auftreten von allergischen Krankheitsentitäten im Rahmen der CRSsNP oder CRSwNP, möglicherweise auf eine Verzerrung durch das eigene Interesse der Autoren an Allergie

und den dadurch evtl. resultierenden erhöhten Prozentsatz an Patienten mit Allergien in Ihrer Behandlung zurückgeführt werden könnten. Dieser Bias trat in unserer Studie evtl. daher nicht auf, da sich unsere Kontrollgruppe ebenfalls aus Patienten der Klinik rekrutierte und damit den gleichen Präselektionsfaktoren unterlag.

Asthma bronchiale als gehäufte Komorbidität der CRSwNP und CRSsNP ist dagegen in der Literatur einheitlich beschrieben worden. Dies ist auch mit den vorliegenden Ergebnissen vereinbar. Eine vielfache Koexistenz von Entzündungen der oberen und unteren Atemwege wurde z.B. in dem 2008 veröffentlichten ARIA Dokument beschrieben (25). Der Pathomechanismus dieser Interaktion könnte evtl. über IgE vermittelt werden (siehe 5.1.4.5.), ist jedoch bisher nicht vollständig verstanden. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass zwar möglicherweise ein Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen der oberen unteren Atemwege, wie der CRSwNP und einem gehäuften Auftreten von Asthma bronchiale besteht, dies jedoch keinen Einfluss auf CRS-Symptomausprägung, diagnostischen Parameter und den Krankheitsverlauf hat.

Patienten mit einer allergischen Rhinitis und einer CRSsNP wiesen im lokalen Entzündungsprozess eine gegenüber CRSsNP-Patienten ohne Rhinitis signifikant erhöhte gesamt-IgE Konzentration auf. Wir konnten jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikante Erhöhung der lokalen IgE Konzentration im NNH Gewebe bei diesen Patienten nachweisen. Dieses Ergebnis könnte also auf eine bei Patienten mit allergischer Rhinitis allgemein erhöhte IgE-Konzentration im nasalen Schleimhautgewebe unabhängig von der CRS zurückgeführt werden. Auch die Arbeitsgruppe um Klein et al. konnte eine erhöhte lokale IgE Produktion in nasaler Schleimhaut bei Patienten mit einer allergischen Rhinitis nachweisen (159).
Die von uns untersuchten Entzündungsparameter Il-5, TGF-β, PARC, TARC, Eotaxin und ENA-78 zeigten in unserer Untersuchung in beiden Subgruppen keine Korrelation mit dem Vorhandensein der Komorbiditäten Atopie, allergische Rhinitis, Asthma bronchiale oder Nahrungsmittelallergie. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit einer Studie von Saigusa et al. in der keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl eosinophiler GZ oder der Konzentration von IL-5, Eotaxin, TARC oder RANTES in NP Gewebe bei Patienten mit oder ohne atopischer Prädisposition festgestellt werden konnten (104).

Zusammenfassend könnten unsere Ergebnisse darauf schließen lassen, dass die Rolle der Atopie, des Asthma bronchiale, der Rhinitis allergica und der Nahrungsmittelallergie bei der Ausprägung der klinischen Symptome und dem Verlauf der CRS als eher untergeordnet eingestuft werden könnten. Ob die oben beschrieben Komorbiditäten in Verbindung mit einer CRS häufiger auftreten konnte nicht abschließend geklärt werden, scheint jedoch für das Asthma bronchiale wahrscheinlich. Zur abschließenden Betrachtung dieser Frage könnten Untersuchungen mit einer höheren Patientenzahl zielführend sein.

5.6. Ausblick

Die in der vorliegenden Studie beschriebenen Ergebnisse verdeutlichen, dass die Interpretation und Klassifikation der CRS auf der Basis von Biomarkern in Zukunft essenziell zum besseren Verständnis von Subgruppen, klinischer Zusammenhänge, diagnostischer Marker und therapeutischer Ziele beitragen könnte.

Ein Laborscreening des intraoperativ gewonnenen NNH Gewebes könnte als erweitertes Diagnostik-Tool zur genauen Charakterisierung des individuellen Entzündungsprozesses mit Entzündungstyp und Remodelling Status angewendet werden und Ausgangspunkt für neue Therapiestrategien, welche auf der Inhibierung bestimmter in der Pathogenese beteiligter Entzündungsmediatoren mithilfe von AK beruhen, darstellen. Auch eine laborchemische Beurteilung der Effekte dieser neuer Therapiekonzepte ist auf diesem Wege denkbar.

Genaue Kenntnisse über den pathogenetischen Verlauf der CRS helfen diesen zu verändern oder zu hemmen und zusätzlich evtl. einen Einfluss auf bestehende Komorbiditäten auszuüben.

Eine weitere Vertiefung in Genomik und Proteomik der CRS ist essenziell um ein integriertes Bild aller regulatorischen Prozesse über alle Ebenen bis hin zum Verhalten und zur Biomechanik des Gesamtorganismus zu bekommen.

So könnte es zukünftig möglich sein, über ein Laborscreening mit Gewebeanalyse das interindividuell unterschiedliche Entzündungsmediator-Profil zu ermitteln und damit einen Patienten spezifischen Fingerabdruck mit spezifizierter Diagnose zu entwickeln. Aus diesem kann dann ein selektives Therapieziel generiert werden. Diese Vorgehensweise könnte möglicherweise eine signifikante Outcome Verbesserung für die CRS-Therapie erreichen.

6. Zusammenfassung

Untersuchungen der letzten Jahre haben das Verständnis der Entzündungsreaktion der chronische Rhinosinusitis (CRS) erweitert, die Heterogenität dieser Erkrankung betont sowie die Notwendigkeit einer Untergliederung in die Subgruppen CRS-Patienten mit Polyposis nasi (CRSwNP) und ohne Polyposis nasi (CRSsNP) aufgezeigt.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, inwiefern sich CRSsNP- und CRSwNP-Patienten hinsichtlich Symptomatik, Lebensqualität, diagnostischer Befunde, Komorbiditäten und Krankheitsverlauf nach funktioneller endoskopischer Sinusoperation (FESS) und der beteiligten Entzündungsmediatoren untereinander und im Vergleich zu einer Kontrollgruppe unterscheiden. Weiterhin wurde untersucht ob es Beziehungen zwischen den oben genannten Parametern gibt und ob CRS-assoziierte Komorbiditäten wie Allergie, Asthma und Analgetika-Intoleranz für diese eine Rolle spielen.

Patienten und Methoden: In die prospektive Studie wurden 48 CRS Patienten vor geplanter FESS eingeschlossen und den Gruppen CRSsNP (n=32) und CRSwNP (n=16) (nach EP3OS-Kriterien) zugeordnet. Als Kontrollgruppe dienten 23 Patienten ohne CRS, bei denen eine Septumplastik durchgeführt wurde. Alle Patienten und Kontrollen wurden präoperativ, die CRS Patienten auch 6 Monate postoperativ, bzgl. Symptomatik und Lebensqualität mittels RSOM-31, SF-36 sowie Visuellen Analogskalen befragt. Zusätzlich wurde ein Nasenendoskopie- und CT-Score erhoben. In der Nasenschleimhaut von CRS- und Kontroll-Patienten wurden die Proteinkonzentrationen von Eotaxin, PARC, TARC, Il-5, IgE, TGF-β und ENA-78 mittels ELISA bestimmt.

Beide Subgruppen zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Einschränkung der allgemeinen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. CRSwNP-Patienten wiesen im Vergleich zu CRSsNP-Patienten einen signifikant stärkeren Geruchsverlust, laufende Nase, das Bedürfnis sich die Nase zu schnauben, sowie eine ausgeprägtere Schleimhautschwellung im CT auf. Beide Subgruppen zeigten nach FESS einen signifkanten Rückgang der allgemeinen Beschwerdesymptomatik. In der CRSwNP-Patientengruppe wurden, verglichen mit CRSsNP-Patienten und der Kontrollgruppe, signifikant höhere Konzentrationen der

Entzündungsmediatoren Il-5, IgE, PARC, TARC und Eotaxin festgestellt. Bei CRSsNP-Patienten hingegen war die TGF-β-Konzentration gegenüber CRSwNP-Patienten und der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Zusätzlich zeigte sich eine signifikant erhöhte TARC- und Eotaxin-Konzentration bei CRSsNP-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe.

Präoperativ korrelierte bei CRSwNP-Patienten der CT-Score mit der Il-5- bzw. IgE-Konzentration in der Nasenschleimhaut. Für Il-5 zeigte sich ebenfalls präoperativ eine positive Korrelation mit den visuellen Analogskalen (VAS) für die Symptome Nasenatmungsbehinderung und Geruchsverlust. Der postoperative VAS-Score für Geruchsverlust korrelierte mit der intraoperativ bestimmten Konzentration von Eotaxin bei CRSwNP-Patienten positiv, mit der von TGF- β bei CRSsNP-Patienten dagegen negativ. CRSwNP-Patienten mit einem Poylposis-Rezidiv (n = 4) zeigten tendenziell höhere Konzentrationen von PARC, TARC und Eotaxin im Polypen-Gewebe.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe bestand in beiden CRS-Subgruppen häufiger Asthma bronchiale, keinen Unterschied gab es hinsichtlich Atopie, allergischer Rhinitis und Nahrungsmittelallergie. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen bestehenden Komorbiditäten und diagnostischen Parametern oder Entzündungsmediatoren war nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die CRS in beiden Patientengruppen mit einer ausgeprägten sinunasalen Symptomatik und einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden war, wobei Patienten beider Subgruppen von der Operation profitieren. Neben den Unterschieden in der Ausprägung der Symptomatik und Befunde, stützen vor allem die Unterschiede im Profil der Entzündungsmediatoren bei CRS Patienten mit und ohne Polyposis nasi die Hypothese der Heterogenität der CRS. Die Zusammenhänge zwischen den Entzündungsmediatoren und der prä- und postoperativen Symptomausprägung weisen möglicherweise auf eine direkte Auswirkung dieser Mediatoren auf Klinik und Verlauf der Erkrankung hin.

Zukünftige Studien mit größeren Patientenzahlen werden zur weiteren Differenzierung der CRS beitragen und über das individuelle Entzündungsmediator-Profil möglichweise eine gezieltere und effektivere Therapie ermöglichen.

7. Literaturverzeichnis

1. **Fokkens W, Lund V, Mullol J.** European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology. 2007.* (20):1-136.

2. **Tahamiler R, Canakcioglu S, Ogreden S, Acioglu E.** The accuracy of symptom-based definition of chronic rhinosinusitis. *Allergy. 2007.* 62(9):1029-32.

3. **Bhattacharyya, N.** Clinical and Symptom Criteria for the Accurate Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope. 2006.* 116(7 Pt 2 Suppl 110):1-22.

4. **Fokkens W, Lund V.** European position paper on rhinosirhinosinusitisand nasal polyps. *Rhinol Suppl. 2005.* (18):1-87.

5. **Larsen PL, Tos M Laryngoscope.** Origin of nasal polyps . *Laryngoscope. 1991.* 101:305-12.

6. **Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ.** The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology. 2007.* 45(2):144-7.

7. **Bachert C, Hörmann K, Mösges R, Rasp G, Riechelmann H, Müller R, Luckhaupt H, Stuck BA, Rudack C.** An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy. 2003.* 58(3):176-91.

8. **Badura B, Schöder H, Vetter C.** *Fehlzeiten-Report 2008.* Heidelberg : Springer, 2008. S. 238.

9. **Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn.** *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000.* s.l. : www.gbe-bund.de, 2009.

10. **Shashy RG, Moore EJ, Weaver A.** Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004.* 130(3):320-3.

11. **Collins, JG.** Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat 10.1997.* 194:1-89.

12. **Chen Y, Dales R, Lin M.** The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope. 2003.* 113(7):1199-205.

13. **Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY.** Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol. 1996.* 253(7):435-9.

14. **Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, El Hasnaoui A.** Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy. 2005.* 60(2):233-7.

15. **Larsen PL, Tos M.** Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology. 1995.* 33(4):185-8.

16. **Gilkrich R, Metson R.** The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg. 1995.* 113(1):104-9.

17. **Wee HL, Cheung YB, Li SC, Fong KY, Thumboo J.** The impact of diabetes mellitus and other chronic medical conditions on health-related Quality of Life: is the whole greater than the sum of its parts? *Health Qual Life Outcomes. 2005.* 12(3):1-11.

18. **Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B.** Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol. 1994.* 94(2 Pt 1):182-8.

19. **Houser SM, Keen KJ.** The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope. 2008.* 118(9):1521-7.

20. **Emanuel IA, Shah SB.** Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg. 2000.* 123(6):687-91.

21. **Beninger, M.** Comparison of sinusitis with and without allergic rhinitis: Characteristics of paranasal sinus effusion and mucosa. *Am J Rhinol. 1992.* 6:37-43.

22. **Robinson S, Douglas R, Wormald PJ.** The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol. 2006.* 20(6):625-8.

23. **Karlsson G, Holmberg K.** Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl. 1994.* 515:26-8.

24. **Hinriksdóttir I, Melén I.** Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Acta Otolaryngol Suppl. 1994.* 515:30-2.

25. **Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Aït-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP et.al. World Health Organization, GA(2)LEN und AllerGen.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy. 2008.* 63 Suppl 86:8-160.

26. **Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA.** Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope. 1998.* 108(12):1816-23.

27. **Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK.** Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope. 2001.* 111(2):233-5.

28. **Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG.** Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *Am J Rhinol. 1999.* 13(3):203-8.

29. **Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M.** The prevalence of humoral immunodeficiency. *B-ENT. 2006.* 2:161–166.

30. **Jones, NS.** CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation. *Clin Otolaryngol. 2002.* 27(1):7-11.

31. **Brook, I.** Bacterial infection and antibiotic treatment in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol. 2007.* 20:147-62.

32. **Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP.** Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol. 2009.* 124(1):37-42.

33. **Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, Cohen NA.** Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy. 2009.* 23(3):255-60.

34. **Ramadan, HH.** Chronic rhinosinusitis and bacterial biofilms. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2006.* 14(3):183-6.

35. **Araujo E, Dall C, Cantarelli V, Pereira A, Mariante AR.** Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol. 2007.* 73(4):549-55.

36. **Bhattacharyya, N.** Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: a controlled paired analysis. *Am J Rhinol. 2005.* 19(6):544-8.

37. **Stuck B, Bachert C, Federspil P, Hosemann H, Klimek L, Mösges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Hörmann K.** Leitlinie „Rhinosinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *HNO. 2007.* 58(3):272-8.

38. **Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU.** New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2005.* 13(1):2-8.

39. **Schubert, MS.** Allergic fungal sinusitis: pathophysiology, diagnosis and management. *Med Mycol. 2009.* 47(1):324-30.

40. **Bent JP 3rd, Kuhn FA.** Allergic fungal sinusitis/polyposis. *Allergy Asthma Proc. 1996.* 17(5):259-68.

41. **Ellegård, EK.** The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med. 2003.* 2(6):469-75.

42. **Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C.** Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol. 2001.* 30(1):24-8.

43. **Ellegård EK, Karlsson NG, Ellegård LH.** Rhinitis in the menstrual cycle, pregnancy, and some endocrine disorders. *Clin Allergy Immunol. 2007.* 19:305-21.

44. **Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, Soler R, Barasona MJ, Cantillo E, Moreno C, Guerra F.** Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol. 2009.* 19(2):110-6.

45. **Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB, Tripathi-Peters A, Grammer LC, Schleimer RT, Kern RC.** Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy. 2009.* 23(2):145-8.

46. **Settipane, G.** Epidemiology of nasal polyps. *Rhode Island: Oceanside Publications. 1997.* 17(5):231-6.

47. **Settipane GA, Chafee FH.** Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol. 1977.* 59(1):17-21.

48. **Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, Simeonidis G, Demeroutis I, Tsioulos T.** Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc. 2002.* 23(3):169-74.

49. **Larsen, K.** The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc. 1996.* 17(5):243-9.

50. **Settipane GA, Chafee FH, Klein DE.** Aspirin intolerance. II. A prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol. 1974.* 53(4):200-4.

51. **Samter M, Beers RF.** Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med. 1968.* 68:975-83.

52. **Palikhe NS, Kim SH, Park HS.** What do we know about the genetics of aspirin intolerance? *J Clin Pharm Ther. 2008.* 33(5):465-72.

53. **Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB.** Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol. 2004.* 114:981–983.

54. **Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P.** Aspirin sensitivity and IgE antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: studies onthe relationship. *Int Arch Allergy Immunol. 2004.* 133(3):255-60.

55. **Tripathi A, Conley DB, Grammer LC, Ditto AM, Lowery MM, Seiberling KA.** Immunoglobulin E to staphylococcal and streptococcal toxins in patients with chronic sinusitis/nasal polyposis. *Laryngoscope. 2004.* 114(10):1822-6.

56. **Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, Swanson MC, Gleich GJ, Kita H.** Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol. 2004.* 114(6):1369-75.

57. **Weschta M, Rimek D, Formanek M, Podbielski A, Riechelmann H.** Effect of nasal antifungal therapy on nasal cell activation markers in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006.* 132(7):743-7.

58. **Ebbens FA, Georgalas C, Luiten S, van Drunen CM, Badia L, Scadding GK, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, Cardesin A, Bachert C, van Zele TP, Lund VJ, Fokkens WJ.** The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study. *Laryngoscope. 2009.* 119(2):401-8.

59. **Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, Cardesin A, Bachert C, van Zele TP, Dijkgraaf MG, Lund V, Fokkens WJ.** Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol. 2006.* 118(5):1149-56.

60. **Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS.** The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci. 2000.* 25(1):19-22.

61. **Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS.** Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol Allied Sci. 1997.* 22(2):167-71.

62. **Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, Perrahia M, Rouvier P, Peynegre R.** Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology. 2002.* 40(2):75-9.

63. **Pawankar R, Nonaka M.** Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep. 2007.* 7(3):202-8.

64. **Watelet JB, Claeys C, Perez-Novo C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Bachert C.** Transforming growth factor beta1 in nasal remodeling: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol. 2004.* 18(5):267-72.

65. **Georgitis JW, Matthews BL, Stone B.** Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol. 1995.* 106(4):416-21.

66. **Zadeh MH, Banthia V, Anand VK, Huang C.** Significance of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol. 2002.* 16(6):313-7.

67. **Szucs E, Ravandi S, Goossens A, Beel M, Clement PA.** Eosinophilia in the ethmoid mucosa and its relationship to the severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol. 2002.* 16(3):131-4.

68. **Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C.** Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy. 2006.* 61(11):1280-1289.

69. **Seiberling KA, Grammer L, Kern RC.** Chronic rhinosinusitis and superantigens. *Otolaryngologic Clinics of North America. 2005.* 38(6):1215-36.

70. **Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S.** Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol. 1993.* 91(2):616-22.

71. **Conley DB, Tripathi A, Ditto AM, Reid K, Grammer LC, Kern RC.** Chronic sinusitis with nasal polyps: Staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *American Journal of Rhinology. 2004.* 18(5):273-8.

72. **Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P.** Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol. 2001.* 107(4):607-14.

73. **Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, Schmidt-Weber C, Akdis C, Van Cauwenberge P, Bachert C, Gevaert P.** T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol. 2008.* 121(6):1435-41.

74. **Elhini K, Abdelwahab A, Ikeda S,.** Th1 and Th2 Cell Population in Chronic ethmoidal Rhinosinusitis A Chemokine Receptor Assay. *The Laryngoscope. 2005.* 115(7):1272-1277.

75. **Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Höpken K, Hillebrandt M, Wang D, van Cauwenberge P.** The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy. 1998.* 53(1):2-13.

76. **Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K.** Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol. .* 1997, Bd. 8, 158, S. 3902-8.

77. **Lee CH, Rhee CS, Min YG.** Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol. .* 1998, Bd. 8, 107, S. 665-70.

78. **Lu X, Liu Z, Cui Y.** The protein expression difference of transforming growth factor beta1, matrix metalloproteinases 1,7,9 and tissue inhibitors of matrix

metalloproteinases-1 between chronic rhinosinusitis, nasal polyps and normal mucosa tissues. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 2005.* 19(14):633-5.

79. **Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, Cuvelier C, Van Cauwenberge P, Bachert C.** TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol. 2009.* 124(2):253-9.

80. **Nakamura K, Kitani A, Fuss I, Pedersen A, Harada N, Nawata H, Strober W.** TGF-beta 1 plays an important role in the mechanism of CD4+CD25+ regulatory T cell activity in both humans and mice. *J Immunol. 2004.* 172(2):834-42.

81. **Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y.** Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. *J Exp Med. 1994 .* 179(3):1041-5.

82. **Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, Cuvelier C, Van Cauwenberge P, Bachert C.** TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol. 2009.* 124(2):253-9.

83. **Fernandez, E. J.** Structure, function, and inhibition of chemokines. *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol. 2002.* 42:469-99.

84. **Dulkys Y, Schramm G, Kimmig D, Knöss S, Weyergraf A, Kapp A, Elsner J.** Detection of mRNA for eotaxin-2 and eotaxin-3 in human dermal fibroblasts and their distinct activation profile on human eosinophils. *J Invest Dermato. 2001.* 116(4):498-505.

85. **Kitaura M, Nakajima T, Imai T, Harada S, Combadiere C, Tiffany HL, Murphy PM, Yoshie O.** Molecular cloning of human eotaxin, an eosinophil-selective CC chemokine, and identification of a specific eosinophil eotaxin receptor, CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem. 1996.* 271(13):7725-7730.

86. **Kitaura M, Suzuki N, Imai T, Takagi S, Suzuki R, Nakajima T, Hirai K, Nomiyama H, Yoshie O.** Molecular cloning of a novel human CC chemokine (Eotaxin-3) that is a functional ligand of CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem. 1999.* 274(39):2775-2780.

87. **Schaefer D, Meyer JE, Pods R, Pethe W, Hedderich J, Schmidt C, Maune S.** Endothelial and Epithelial Expression of Eotaxin-2 (CCL24) in Nasal Polyps. *Int Arch Allergy Immunol. 2006.* 140(3):205-214.

88. **Yao T, Kojima Y, Koyanagi A, Yokoi H, Saito T, Kawano K, Furukawa M, Kusunoki T, Ikeda K.** Eotaxin-1, -2, and -3 immunoreactivity and protein concentration

in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope. V.* 119(6):1053-1059.

89. **Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE.** Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol. 1999.* 163(3):1545-1551.

90. **Olze H, Forster U, Zuberbier T, Morawietz L, Luger EO.** Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3. *Rhinology. 2006.* 44(2):145-150.

91. **Bartels J, Maune S, Meyer JE, Kulke R, Schlüter C, Röwert J, Christophers E, Schröder JM.** Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology. 1997.* 35(4):171-4.

92. **Shin SH, Park JY, Jeon CH, Choi JK, Lee SH.** Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope. 2000.* 110(8):1353-1357.

93. **Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P.** Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol. .* 2000, Bd. 5, 14, S. 279-90.

94. **Adema GJ, Hartgers F, Verstraten R, de Vries E, Marland G, Menon S, Foster J, Xu Y, Nooyen P, McClanahan T, Bacon KB, Figdor CG.** A dendritic-cell-derived C-C chemokine that preferentially attracts naive T cells. *Nature. 1997.* 387(6634):713-7.

95. **Goerdt S, Orfanos C E.** Other functions, other genes: alternative activation of antigen-presenting cells. *Immunity. 1999.* 10(2):137-42.

96. **Schraufstatter I, Takamori H, Sikora L, Sriramarao P, and DiScipio RG.** Eosinophils and monocytes produce pulmonary and activation-regulated chemokine, which activates cultured monocytes/macrophages. *American Journal of Physiology. 2004.* 286(3):494-501.

97. **Zhang RX, Yu SQ, Jiang JZ, Liu GJ.** Complementary DNA microarray analysis of chemokines and their receptors in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol. 2007.* 17(5):329-36.

98. **El Asrar A. M, Struyf S, Al Kharashi SA, Missotten L, Van Damme J, Geboes K.** Expression of T lymphocyte chemoattractants and activation markers in vernal keratoconjunctivitis. *British Journal of Ophthalmology.* 2002, 86(10):1175-80.

99. **Zou J, Young S, Zhu, F, Gheyas F, Skeans S, Wan Y, Wang L, Ding W, Billah M, McClanahan T, Coffman RL, Egan R, and Umland S.** Microarray profile of differentially expressed genes in a monkey model of allergic asthma. *Genome Biology. 2002.* 3(5):20-22.

100. **Plager DA, Kahl JC, Asmann YW, Nilson AE, Pallanch JF, Friedman O, Kita H.** Gene transcription changes in asthmatic chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comparison to those in atopic dermatitis. *PLoS One. 2010.* 6;5(7):e11450.

101. **Baggiolini, M.** Chemokines in pathology and medicine. *J Intern Med. 2001.* 250:91-104.

102. **Nonaka M, Ogihara N, Fukumoto A, Sakanushi A, Pawankar R, Yagi T.** Combined stimulation of nasal polyp fibroblasts with poly IC, interleukin 4, and tumor necrosis factor alpha potently induces production of thymus- and activation-regulated chemokine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008.* 134(6):630-5.

103. **Nonaka M, Ogihara N, Fukumoto A, Sakanushi A, Kusama K, Pawankar R, Yagi T.** Combined stimulation with Poly(I:C), TNF-alpha and Th2 cytokines induces TARC production by human fibroblasts from the nose, bronchioles and lungs. *Int Arch Allergy Immunol. 2010.* 152(4):327-41.

104. **Saigusa H, Miyazawa T, Suzuki M, Iino Y, Kodera K.** Eosinophil chemoattractants and related factors in nasal polyps. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 2006.* 109(11):774-80.

105. **Walz A, Schmutz P, Mueller C, Schnyder-Candrian S.** Regulation and function of the CXC chemokine ENA-78 in monocytes and its role in disease. *J Leukoc Biol. 1997.* 62(5):604-11.

106. **Nikakhlagh S, Ghafourian-Boroujerdnia M, Saki N, Soltan-Moradi MR, Rahim F.** Immunologic factors in patients with chronic polypoid sinusitis. *Niger J Med. 2010.* 19(3):316-9.

107. **Baroody FM, Suh SH, Naclerio RM.** Total IgE serum levels correlate with sinus mucosal thickness on computerized tomography scans. *J Allergy Clin Immunol. 1997.* 100(4):563-8.

108. **Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW.** Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *JAMA. 1994.* 271(5):363-7.

109. **Förster U, Olze H.** Konservative Therapie der chronischen Rhinosinusitis. *Laryngo-Rhino-Otol .* 2009, 88, S. 339– 357.

110. **Fokkens W, Lund V, Mullol J.** European Position Paper on Nasal Polyps. *Rhinology.* suppl. 20, 2007, 45, S. 1-139.

111. **Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, Kette F.** Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized,

placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol. .* 2006, Bd. 1, 118, S. 128-33.

112. **Stuck B, Ganzer U, Arnold W.** AWMF online Leitlinien der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie für Rhinosinusitis. [Online] 11. 7 2007. [Zitat vom: 1. 9 2009.] http://leitlinien.net/.

113. **Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, Copley L, Brown P, van der Meulen J.** The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol. 2006.* 31(5):390-8.

114. **Bullinger M, Kirchberger I, Ware J.** Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften. 1995.* 43(3):190-7.

115. **Baumann, I.** Validated instruments to measure quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *HNO. 2009.* 57(9):873-81.

116. **Dupont NC, Wang K, Wadhwa PD, Culhane JF, Nelson EL.** Validation and comparison of luminex multiplex cytokine analysis kits with ELISA: determinations of a panel of nine cytokines in clinical sample culture supernatants. *J Reprod Immunol. 2005.* 66(2):175-91.

117. **Liu Z, Lu X, Wang H, You X, Gao Q.** The difference in some clinical and pathological characteristics between chronic sinusitis patients with and without nasal polyps. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2007.* 21(23):1064-7.

118. **Piccirillo J, Edwards D, Haiduk A Yonan C, Stanley E.** Psychometric and Clinimetric Validity of the 31-Item Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31). *American Journal of Rhinology. 1995.* 9(6):297-306.

119. **van Oene CM, van Reij EJ, Sprangers MA, Fokkens WJ.** Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. *Allergy. 2007.* 62(12):1359-71.

120. **Alobid I, Guilemany JM, Mullol J.** The impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in quality of life. *Front Biosci. 2009.* 1:269-76.

121. **Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EA Jr.** Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. Student Research Award 1998. *Otolaryngol Head Neck Surg. 1999.* 121:702–707.

122. **Wang PC, Tai CJ, Chu CC, Liang SC.** Translation and validation assessment of the Chinese version of the chronic sinusitis survey. *Chang Gung Med. 2000.* 25:9–15.

123. **van Agthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ.** Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of filgrastim treatment. *Am J Rhinol. 2001.* 15(4):231-7.

124. **Ware JE Jr, Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care. 1992.* 30(6):473-83.

125. **Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R.** Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ. 2002.* 324(7351):1417.

126. **Zheng Y, Zhao Y, Lv D, Liu Y, Qiao X, An P, Wang D.** Correlation between computed tomography staging and quality of life instruments in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy. 2010.* 24(1):41-5.

127. **Dudvarski Z, Janosević L, Pender I, Djukić V, Jesić S, Dimitrijević M, Arsović N.** Impact of rhinosinusal polyposis on CT score in patients with chronic rhinosinustis. *Vojnosanit Pregl. 2010.* Mar;67(3):209-12.

128. **Lund VJ, Mackay IS.** Staging in rhinosinusitus. *Rhinology. 1993.* 31(4):183-4.

129. **Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P.** A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci. 1996.* 21(1):91-5.

130. **Chuang CC, Su KE, Chen CW, Fan CK, Lin FK, Chen YS.** Anti-CCR3 monoclonal antibody inhibits eosinophil infiltration in Angiostrongylus cantonensis-infected ICR mice. *Acta Trop. 2010.* 113(3):209-13.

131. **Gunther C, Bello-Fernandez C, Kopp T, Kund J, Carballido-Perrig N, Hinteregger S, Fassl S, Schwarzler C, Lametschwandtner G, Stingl G, Biedermann T, Carballido JM.** CCL18 is expressed in atopic dermatitis and mediates skin homing of human memory T cells. *J Immunol. 2005.* 174:1723–1728.

132. **Kim HB, Kim CK, Iijima K, Kobayashi T, Kita H.** Protein microarray analysis in patients with asthma: elevation of the chemokine PARC/CCL18 in sputum. *Chest. 2009.* 135(2):295-302.

133. **Martinez FO, Helming L, Gordon S.** Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol. 2009.* 27:451–483.

134. **Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K.** Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol. 1997.* 158(8):3902-8.

135. **Lee CH, Rhee CS, Min YG.** Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998.* 107(8):665-70.

136. **Gevaert P, Hellman C, Lundblad L, Lundahl J, Holtappels G, van Cauwenberge P, Tavernier J, Bachert C.** Differential expression of the interleukin 5 receptor alpha isoforms in blood and tissue eosinophils of nasal polyp patients. *Allergy. 2009.* 64(5):725-32.

137. **Dubucquoi S, Desreumaux P, Janin A, Klein O, Goldman M, Tavernier J.** Interleukin 5 synthesis by eosinophils: association with granules and immunoglobulin-dependent secretion. *J Exp Med. 1994.* 179(2):703-708.

138. **Donovan R, Johansson SG, Bennich H, Soothill JF.** Immunoglobulins in nasal polyp fluid. *Int Arch Allergy Appl Immunol. 1970.* 37(2):154-66.

139. **Patou J, Van Zele T, Gevaert P.** Staphylococcus aureus enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol. 2008.* 121(1):110-5.

140. **Perez-Novo CA, Claeys C, van Zele T.** Eicosanoid metabolism and eosinophilic inflammation in nasal polyp patients with immune response to Staphylococcus aureus enterotoxins. *Am J Rhinol 2006.* 20:456–460.

141. **Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C.** An update on the impact of Staphylococcus aureus enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology. 2005.* 43(3):162.8.

142. **Penn R, Mikula S.** The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol. 2007.* 21(4):428-32.

143. **Carney AS, Tan LW, Adams D, Varelias A, Ooi EH, Wormald PJ.** Th2 immunological inflammation in allergic fungal sinusitis, nonallergic eosinophilic fungal sinusitis, and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol. 2006.* 20(2):145-9.

144. **Sachse F, von Eiff C, Stoll W, Becker K, Rudack C.** Induction of CXC chemokines in A549 airway epithelial cells by trypsin and staphylococcal proteases - a possible route for neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol. 2006.* 144(3):534-42.

145. **Rudack C, Sachse F, Alberty J.** Primary role of growth-related oncogene-alpha and granulocyte chemotactic protein-2 as neutrophil chemoattractants in chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy. 2006.* 36(6):748-59.

146. **Lal D, Baroody FM, Weitzel EK, deTineo M, Naclerio RM.** Total IgE levels do not change 1 year after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Arch Allergy Immunol. 2006.* 139(2):146-8.

147. **Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, Loehrl TA, Mace JC, Fong KJ, James KE.** Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg. 2010.* 142(1):55-63.

148. **Lee JY, Lee SW, Lee JD.** Comparison of the surgical outcome between primary and revision endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Otolaryngol. 2008.* 29(6):379-84.

149. **Chester AC, Antisdel JL, Sindwani R.** Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg. 2009.* 140(5):633-9.

150. **Mauz PS, Gensch S, Brosch S.** Chronisch polypöse Rhinosinusitis Genese, Klinik, Therapie und Rezidivrate – eine retrospektive Studie. *HNO. 2007.* 55:551–556.

151. **Turner JH, May L, Reed RR, Lane AP.** Reversible loss of neuronal marker protein expression in a transgenic mouse model for sinusitis-associated olfactory dysfunction. *Am J Rhinol Allergy. 2010.* 24(3):192-6.

152. **Lane AP, Turner J, May L, Reed R.** A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci. 2010.* 30(6):2324-9J.

153. **Voegels RL, de Melo Pádua FG.** Expression of interleukins in patients with nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg. 2005.* 132(7):613-9.

154. **Sun DI, Joo YH, Auo HJ, Kang JM.** Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009.* 266(7):981-6.

155. **Lavigne F, Nguyen CT, Cameron L, Hamid Q, Renzi PM.** Prognosis and prediction of response to surgery in allergic patients with chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol. 2000.* 105(4):746-51.

156. **Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P.** The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg. 2007.* 137(4):555-61.

157. **S, Savolainen.** Allergy in patients with acute maxillary sinusitis . *Allergy. 1989 .* 44(2):116-22.

158. **AB, Drake-Lee.** Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med. 1984.* 77(2):120-4.

159. **KleinJan A, Godthelp T, van Toornenenbergen A.** Allergen binding to specific IgE in nasal mucosa of allergic patients. *J Allergy Clin Immunol. 1997.* 99:515–521.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle Nr.	Inhalt	Seite
Tabelle 1	Einschlusskriterien	23
Tabelle 2	Ausschlusskriterien	24
Tabelle 3	Patientenevaluation bei Besuch 1	26
Tabelle 4	Patientenevaluation beim Besuch 2	26
Tabelle 5	Pricktestlösungen und Firma	28
Tabelle 6	Vergleich des RSOM-31 Scores bei Besuch 1 bei CRS Patienten und Kontrollen	33
Tabelle 7	Vergleich der VAS Scores bei Besuch 1 für CRSsNP-Patienten und Kontrollen.	34
Tabelle 8	Vergleich der VAS Scores bei Besuch 1 für CRSwNP-Patienten und Kontrollen.	34
Tabelle 9	Vergleich der VAS Scores bei Besuch 1 für CRSwNP- und CRSsNP-Patienten.	35
Tabelle 10	Vergleich der SF-36 Scores bei Besuch 1 für CRSsNP-Patienten und Kontrollen.	35
Tabelle 11	Vergleich der SF-36 Scores bei Besuch 1 für CRSwNP-Patienten und Kontrollen.	35
Tabelle 12	Vergleich der SF-36 Scores bei Besuch 1 für CRSsNP- und CRSwNP-Patienten.	35
Tabelle 13	Vergleich der Scores zur Beurteilung von Schwellung und Sekretion bei Besuch 1 für CRSsNP-Patienten und Kontrollen.	36
Tabelle 14	Vergleich der SF Scores zur Beurteilung von Schwellung und Sekretion für CRSwNP-Patienten und Kontrollen.	36
Tabelle 15	Scores zur Beurteilung von Schwellung und Sekretion für CRSsNP- und CRSwNP-Patienten.	36
Tabelle 16	Vergleich der Häufigkeit der Komorbidität Atopie bei CRSsNP-, CRSwNP-Patienten und Kontrollen.	37
Tabelle 17	Vergleich der Häufigkeit der Komorbidität Rhinitis allergica bei CRSsNP-, CRSwNP-Patienten und Kontrollen.	37
Tabelle 18	Vergleich der Häufigkeit der Komorbidität Asthma bronchiale bei CRSsNP-, CRSwNP-Patienten und Kontrollen.	37
Tabelle 19	Vergleich der Häufigkeit der Komorbidität Nahrungsmittelallergie bei CRSsNP-, CRSwNP-Patienten.	38
Tabelle 20	Mittewert und Standardabweichung der untersuchten Entzündungsmediatoren.	38
Tabelle 21	Korrelation der Gewebekonzentrationen der Entzündungsmediatoren mit dem RSOM-1 bei Besuch 1.	46
Tabelle 22	Korrelation der Gewebekonzentrationen der Entzündungsmediatoren mit den VAS Scores bei Besuch 1.	47
Tabelle 23	Korrelation der Gewebekonzentrationen der Entzündungsmediatoren mit den SF-36 Scores bei Besuch 1.	48
Tabelle 24	Korrelation der Gewebekonzentrationen der Entzündungsmediatoren mit dem Lund McKay Score bei Besuch 1.	48
Tabelle 25	Vergleich der RSOM-31 Scores zwischen den Besuchen 1 und 2 .	49
Tabelle 26	Vergleich der VAS Scores zwischen den Besuchen 1 und 2.	50
Tabelle 27	Vergleich der SF-36 Scores zwischen den Besuchen 1 und 2.	51

Tabelle 28	Vergleich der Schwellungs- und Sekretionsscores zwischen den Besuchen 1 und 2	51
Tabelle 29	Vergleich der Entzündungsmediatoren für CRSwNP-Patienten mit und ohne Polyposisrezidiv	52
Tabelle 30	Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β-Gewebekonzentration mit dem RSOM-31 bei Besuch 2	53
Tabelle 31:	Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β-Gewebekonzentration mit den VAS Scores bei Besuch 2	54
Tabelle 32	Korrelation der IgE-, Il-5-, Eotaxin-, PARC-, TARC-, ENA 78- und TGF-β-Gewebekonzentration mit den SF-36 Scores bei Besuch 2.	55

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung Nr.	Inhalt	Seite
Abbildung 1	Klinische Diagnosekriterien der CRS mit oder ohne Polyposis nasi	10
Abbildung 2	Flow-Chart Studiendesign	25
Abbildung 3	Darstellung der Il-5 Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP-Patienten in Boxplots.	39
Abbildung 4	Abbildung 4: Darstellung der TGF-β Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP-Patienten in Boxplots.	40
Abbildung 5	Darstellung der Eotaxin Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP-Patienten in Boxplots.	41
Abbildung 6	Darstellung der PARC Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP- und CRS-Patienten in Boxplots.	42
Abbildung 7	Darstellung der TARC Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP- und CRS-Patienten in Boxplots.	43
Abbildung 8	Darstellung der IgE Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP- und CRS-Patienten in Boxplots.	44
Abbildung 9	Darstellung der ENA-78 Konzentrationen im NNH-Gewebe in den Gruppen Kontrollen, CRSsNP-, CRSwNP- und CRS-Patienten in Boxplots.	45

10. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD. Dr. med. Heidi Olze für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundlich gewährte Hilfe und unablässig konstruktive und kompetente Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Ebenfalls ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. med. Ulrike Förster für die enge persönliche Betreuung bei der Durchführung der Studie sowie die zahlreichen hilfreichen Tipps und die praktische Hinweise.

Für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie möchte ich auch Frau Dr. med. Silke Strathmann herzlich danken.

Mein ganz großer Dank gilt auch Herrn Dr. Stefan Gräbel für die außergewöhnlich engagierte Unterstützung bei allen statistischen Fragestellungen und deren Umsetzung.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank unserem Studienkooperationspartner der Uniklinik in Gent (Belgien) für die Unterstützung hinsichtlich inhaltlicher Fragen und Durchführung eines Teils der Untersuchungen.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Ute Kruse für die Hilfestellungen und Beantwortung der vielen Fragen im Rahmen der Labortätigkeiten.

Für die hilfreiche Unterstützung möchte ich mich auch beim Stations- und Pflegepersonal der Station 5c bedanken.

Mein ganz spezieller Dank gilt Tilman Hottenrott für die außerordentlich hilfreichen inhaltlichen Anmerkungen, die orthographische Korrektur dieser Arbeit sowie die ausdauernde moralische Unterstützung.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mir während der Erstellung dieser Arbeit und meinem ganzen Studium immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

11. Erklärung

„Ich, Louisa Traser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Differenzierung der chronischen Rhinosinusitis mit und ohne Polyposis nasi anhand von Symptomatik, Krankheitsverlauf, Entzündungsmediatoren und Komorbiditäten

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum Unterschrift

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.