

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Untersuchung von Zytokinen und Chemokinen hat in den letzten Jahren zu einer rasanten Entwicklung unseres Verständnisses von Entzündungsreaktionen geführt. Für die Polyposis nasi konnten bestimmte Zytokine und Chemokine definiert werden, die offenbar am Pathomechanismus der Erkrankung zentralen Anteil haben. Jedoch ergaben sich auch kontroverse Befunde, die u.a. auf eine mangelnde Charakterisierung des Patientengutes und Unterschiede in der Definition der Erkrankungsbilder zurückzuführen sind.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Chemokinrezeptors CCR3 und für die Polyposis nasi relevanter Chemokine und Zytokine anhand eines genau charakterisierten und damit vergleichbaren Patientengutes unter besonderer Berücksichtigung möglicherweise zugrundeliegender ätiologischer Faktoren, wie einer Allergie oder ASS-Intoleranz. Die Bestimmung von Zytokin- und Chemokinmustern ermöglicht eine bessere Einsicht in immunologische Prozesse. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten zudem zielsetzend für neue therapeutische Strategien zur Behandlung der Polyposis nasi sein.

In der ersten Studie wurde die mRNA-Expression des CCR3 Rezeptors, der Chemokine Eotaxin und RANTES und der Zytokine IL-10, IL-4, IL-5 und IFN- γ in Nasenpolypen von Patienten mit chronisch hyperplastischer Pansinusitis (n=30) und der unteren Nasenmuschel von Kontrollpersonen (n=10) mit der Real-Time TaqMan PCR untersucht. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, wurden hier erstmals Patienten mit ähnlich ausgeprägtem Stadium der Erkrankung (Lund-MacKay-CT-Score) und hoher Gewebeeosinophilie (>100Eos./HPF) ausgewählt. Aufgrund dieser Auswahlkriterien betrug der Anteil der Patienten mit einer Allergie 30%, einer ASS-Intoleranz 20% und der Kombination beider Faktoren 17% des Patientengutes. Der CCR3-Rezeptor konnte erstmals auf mRNA-Ebene im Gewebe von Nasenpolypen und Nasenmuscheln detektiert werden. Die Hochregulation dieses Rezeptors ($p < 0,001$) und die Korrelation der mRNA-Expression von CCR3 und Eotaxin ($p = 0,01$) in eosinophilen Nasenpolypen weisen auf eine Schlüsselposition der CCR3/ Eotaxin-Interaktionen in der Pathogenese der Polyposis nasi hin. Die RANTES mRNA-Expression der Patienten- und Kontrollgruppe unterschied sich dagegen nicht. Das Zytokinprofil der Patientengruppe zeigte ein gemischtes TH2/ TH1-Profil, wobei die mRNA-Expression der Zytokine IL-10 ($p = 0,003$) und IL-4 ($p = 0,04$) gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht war. IL-5 mRNA konnte nur in der Patientengruppe nachgewiesen werden. IFN- γ wurde in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede exprimiert. Ätiologische Faktoren, wie eine Allergie oder ASS-Intoleranz, waren innerhalb der Patientengruppe auch durch signifikante Unterschiede im Zytokinprofil charakterisiert. Bei Allergikern war die mRNA-

Expression des TH2- Zytokins IL-4 gegenüber nicht allergischen Patienten ($p=0,008$) und ASS- Intoleranten ($p=0,032$) erhöht. Bei Patienten mit Allergie und zusätzlicher ASS- Intoleranz ergab sich sogar eine signifikant erhöhte IL-4 mRNA-Expression gegenüber allen anderen Patienten ($p=0,003$). Nasenpolypen von Allergikern und von Patienten mit Allergie und ASS- Intoleranz zeigten somit ein TH2 betontes TH2/ TH1 Profil. Dagegen war die mRNA-Expression des TH1 Zytokins IFN- γ bei den nicht allergischen Patienten ($p=0,01$) und ASS- Intoleranten ($p=0,029$) gegenüber den Allergikern erhöht und somit das Zytokinprofil bei diesen Patienten in Richtung der TH1-Zytokine verschoben. Dies könnte auf Unterschiede im Pathomechanismus verschiedener zugrundeliegender ätiologischer Faktoren bei der Entstehung der Polyposis nasi hindeuten. Allen gemeinsam war, dass alle vorrangig eosinophilen-assoziierten Mediatoren wie CCR3, Eotaxin und IL-5 vergleichbar hochreguliert und Unterschiede durch möglicherweise zugrundeliegende ätiologische Faktoren nicht mehr nachweisbar waren.

In einer weiterführenden Studie wurde die Proteinkonzentration verschiedener CCR3 bindender Chemokine (Eotaxin, Eotaxin-2, Eotaxin-3, RANTES, MCP-3, MCP-4) in Gewebeproben von Patienten mit Polyposis nasi ($n=24$) und Kontrollen aus der Concha inferior ($n=8$) mittels ELISA untersucht und zwischen zahlenmäßig gleichen Patientengruppen ohne/ mit Allergie bzw. ASS- Intoleranz verglichen sowie mit dem Grad des Gewebeeosinophilie korreliert. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die sich mit dem simultanen Vorkommen aller o.g. Chemokine im Gewebe von Nasenpolypen beschäftigt. Eotaxin-3 Protein war bislang in Nasenpolypen nicht detektiert worden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass vor allem Eotaxin ($p=0,001$), Eotaxin-2 ($p=0,007$), Eotaxin-3 ($p= 0,001$) sowie MCP-4 ($p=0,004$) eine spezifische Rolle in der Pathogenese der Polyposis nasi zukommen könnte, da hier die Proteinkonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht war und zudem signifikant mit der Anzahl der Eosinophilen ($p<0,01$) korrelierte. An der Entstehung der Eosinophilie könnte auch MCP-3 beteiligt sein, da es mit der Anzahl der Eosinophilen korrelierte, jedoch war es in der Kontrollgruppe in vergleichbarem Ausmaß nachweisbar. Der RANTES-Proteingehalt war unter allen untersuchten Chemokinen am höchsten, jedoch ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe und ohne Korrelation zur Eosinophilie. Damit scheint RANTES in der Genese der Polyposis nasi eine eher unspezifische Rolle für Eosinophile zu spielen. Die simultane Expression verschiedener Chemokine oder das Erreichen einer bestimmten Konzentrationsschwelle ist möglicherweise eine Voraussetzung für den starken Eosi-

nophileneinstrom und es ist anzunehmen, dass hier vor allem die Komplexität des Zusammenspiels der verschiedenen Mediatoren von Bedeutung ist. Darauf weisen auch die zahlreichen ermittelten Korrelationen zwischen den verschiedenen Mediatoren in beiden Studien hin. Die Daten stützen die Hypothese einer multifaktoriellen Genese der Polyposis nasi, wobei es durch verschiedene Faktoren (z.B. Allergene, Bakterien, Auto-AK) zur Aktivierung von Zellen, zur Freisetzung entzündlicher Mediatoren und zur selektiven Migration von Eosinophilen kommt. Der initiale Mechanismus, der zur Akkumulation von Eosinophilen und Entzündungsmediatoren und zur andauernden Propagation der Erkrankung führt, ist nach wie vor nicht bekannt. Offenbar trägt sich ab einer bestimmten Konzentrationsschwelle der Chemokine bzw. einem gewissen Grad der Eosinophilie das System über autokrine Regulationsmechanismen und führt dann indirekt durch die Aktivierung struktureller Zellen zur Ausbildung der Polypen. Eine erhöhte Zahl aktivierter eosinophiler Granulozyten kann somit auf verschiedenen Wegen zur Entstehung einer Polyposis nasi beitragen. Unterschiedliche Pathomechanismen münden dann in dieselbe „Endstrecke“, eine chronisch hyperplastische Sinusitis - die Polyposis nasi.

Der Tonsille kommt durch ihre exponierte Lage am Eingang zum Respirations- und Gastrointestinaltrakt und als Teil des mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes eine Schlüsselrolle bei der Generierung der Immunantwort zu. Auch für die Immunabwehr der Nasenmukosa spielt sie eine wichtige Rolle. In einer dritten immunhistochemischen Studie wurde der Einfluss der Betv1 spezifischen Immunantwort auf die Zellkomposition der Sekundärfollikel und die Immunglobulinsynthese in humanen Tonsillen untersucht. Die Tonsillen Betv1 allergischer (n=7) und nicht allergischer (n=7) Patienten zeigten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Anzahl der Sekundärfollikel, der Zellkomposition der Follikel sowie der Anzahl proliferierender Zellen in den Follikeln. Die erhöhte Anzahl der Follikel und der höhere Anteil an proliferierenden Zellen in den Keimzentren der Tonsille gegenüber den beiden gesunden Kontrollpersonen reflektiert möglicherweise die andauernde Keimzentren-Reaktion durch eine erhöhte Antigen Stimulation. In den Tonsillenschnitten der Betv1 allergischen Patienten konnte eine verminderte Expression von IgA-positiven Plasmazellen gegenüber den nicht allergischen Patienten festgestellt werden, was auf einen möglichen Einfluss der Tonsille im Rahmen der Immunantwort auf Allergene hinweist. Die Reduktion IgA-positiver Plasmazellen bei den Betv1 allergischen Patienten könnte zu einer reduzierten Immunantwort gegen Allergene führen.

Bereits heute hat die Untersuchung von Zytokinen, Chemokinen und zahlreichen anderen Mediatoren zu einem besseren Verständnis der Pathomechanismen bei der Polyposis nasi geführt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass diese Erkenntnisse in Zukunft dazu beitragen können, verschiedene Nasennebenhöhlen- Erkrankungen besser zu differenzieren und pathophysiologisch einzuordnen. Die Untersuchung einzelner Mediatoren ist zudem wichtig für die Identifizierung selektiver Therapieziele. Als neuer erfolgversprechender Therapieansatz bietet sich hier, auch in Auswertung der eigenen Ergebnisse, die Antagonisierung des CCR3- Rezeptors an. Insbesondere die topische Anwendung eines CCR3-Rezeptorantagonisten könnte für die Behandlung der Polyposis nasi von großem Interesse sein.