

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
Universitätsklinik für Pneumologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Direktor: Prof. Dr. med. habil. J. Schreiber

**Expression von Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) und Lipoxygenase  
(5-LOX) in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut bei Patienten mit  
Asthma bronchiale, rezidivierender Polyposis nasi und Analgetikaintoleranz  
– Korrelation mit klinischen und funktionellen Parametern**

## **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von: Monique Vorsprach  
aus: Burg bei Magdeburg  
Magdeburg 22. März 2020

## **Bibliographische Beschreibung**

Vorsprach, Monique:

Expression von Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) und Lipoxygenasen (5-LOX) in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut bei Patienten mit Asthma bronchiale, rezidivierender Polyposis nasi und Analgetikaintoleranz.

*2019. - 109 Bl., 48 Abbildungen, 6 Tab., 3 Anl.*

## **Kurzreferat**

Das Krankheitsbild der Analgetikaintoleranz ist sowohl in der klinischen Praxis, als auch pathophysiologisch, eine unterdiagnostizierte Entität. Diese prospektive Studie untersucht, ob Unterschiede in der immunhistochemischen Expression der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2), Lipoxygenase (5-LOX) und des Leukotrienrezeptors CysLT<sub>2</sub> bei Patienten mit einem analgetikainduziertem Asthma bronchiale im Vergleich zu Patienten, ohne Analgetikaintoleranz bzw. Asthma bronchiale, bestehen. Alle Studienpatienten wurden mit der Indikation zur Nasennebenhöhlenoperation in der Klinik vorstellig. Im Rahmen der Operation wurde eine Bronchoskopie durchgeführt, um zusätzlich zum nasalen Gewebe Bronchialschleimhaut für die immunhistochemische Untersuchung zu gewinnen. Die Einteilung der Patienten in die drei Gruppen erfolgte mittels Anamnese, Fragebögen und im postoperativen Intervall durchgeführten Pricktests und bronchialen Provokationstestungen. In der immunhistochemischen Analyse konnte sowohl in den Nasenpolypen, als auch in der Bronchialschleimhaut eine stärkere Expression von 5-LOX und CysLT<sub>2</sub> in den submukösen Drüsen, im Vergleich zu den Epithelien nachgewiesen werden. Die COX-1 und COX-2 Expression war hingegen in den Epithelien stärker ausgeprägt. Statistisch relevante Patientengruppenunterschiede zeigten sich in der Studie nicht. Die nasale Expression verhielt sich analog zur bronchialen Expression.

## **Schlüsselwörter**

ANALGETIKAINTOLERANZ, ARACHIDONSÄUREMETABOLISMUS, ASTHMA BRONCHIALE, POLYPOSIS NASI, COX-1, COX-2, CYSLT<sub>2</sub>, 5-LOX

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis . . . . .	v
<b>1 Einführung</b>	<b>1</b>
<b>2 Einleitung</b>	<b>2</b>
2.1 Wissenschaftlicher Hintergrund . . . . .	2
2.1.1 Asthma bronchiale . . . . .	2
2.1.2 Polyposis nasi . . . . .	3
2.1.3 Morbus Widal . . . . .	5
2.1.4 Biomarker . . . . .	7
2.1.4.1 Gesamt IgE . . . . .	8
2.1.4.2 Tryptase . . . . .	8
2.1.4.3 Eosinophile Granulozyten im Blut . . . . .	8
2.1.5 Histologie des Respirationstrakts . . . . .	9
2.1.6 Operationstechniken von Nasennebenhöhlenoperationen . . . . .	9
2.1.7 Pathophysiologie und Arachidonsäurestoffwechsel . . . . .	11
2.1.7.1 Der 5-Lipoxygenaseweg und Leukotriene . . . . .	11
2.1.7.2 Der Cyclooxygenaseweg und Prostaglandine . . . . .	13
2.1.7.3 Klinische Auswirkungen der Dysbalance im Arachidonsäurestoffwechsel . . . . .	13
2.2 Ziel- und Fragestellung . . . . .	14
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>15</b>
3.1 Studiendesign . . . . .	15
3.2 Ethikvotum . . . . .	17
3.3 Erfassung klinischer Daten . . . . .	17
3.3.1 Bestimmung der Laborparameter . . . . .	17
3.3.2 Ermittlung des Riechvermögens mittels Riechtest . . . . .	17
3.3.3 Fragebogen und Asthmakontrolltest (ACT) . . . . .	18
3.3.4 Inhalative Provokationstestungen . . . . .	18
3.3.5 Prick Test . . . . .	20
3.4 Histologische Untersuchungen . . . . .	20
3.4.1 Materialgewinnung, Fixierung und Einbettung . . . . .	20

3.4.2	Immunhistochemische Färbung . . . . .	21
3.4.3	Beurteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Reaktionen .	23
3.5	Statistische Methoden . . . . .	23
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>25</b>
4.1	Auswertung klinischer Daten . . . . .	25
4.1.1	Deskriptive Statistik . . . . .	25
4.1.2	Einteilung Asthma bronchiale . . . . .	26
4.1.3	Unverträglichkeiten . . . . .	26
4.1.4	Begleiterkrankungen . . . . .	27
4.1.5	Symptomatik . . . . .	27
4.1.6	Voroperationen an den Nasennebenhöhlen . . . . .	28
4.1.7	Riechvermögen . . . . .	30
4.1.8	Asthmakontrolltest (ACT) . . . . .	30
4.1.9	Laborparameter . . . . .	31
4.1.9.1	Gesamt IgE . . . . .	31
4.1.9.2	Tryptase . . . . .	33
4.1.9.3	Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut . . . . .	33
4.2	Auswertung immunhistochemischer Daten . . . . .	34
4.2.1	Histomorphologie der Nasenpolypenschleimhaut . . . . .	34
4.2.1.1	5 – LOX Expression in der Nasenpolypenschleimhaut . . .	35
4.2.1.2	COX-1 Expression in der Nasenpolypenschleimhaut . . . .	35
4.2.1.3	COX-2 Expression in der Nasenpolypenschleimhaut . . . .	37
4.2.1.4	Cys-LT <sub>2</sub> Expression in der Nasenpolypenschleimhaut . . .	37
4.2.2	Histomorphologie der Bronchialschleimhaut . . . . .	44
4.2.2.1	5 – LOX Expression in der Bronchialschleimhaut . . . . .	44
4.2.2.2	COX-1 Expression in der Bronchialschleimhaut . . . . .	45
4.2.2.3	COX-2 Expression in der Bronchialschleimhaut . . . . .	45
4.2.2.4	Cys-LT <sub>2</sub> Expression in der Bronchialschleimhaut . . . . .	52
4.3	Adaptive Desaktivierung . . . . .	54
4.4	Korrelationsanalyse . . . . .	54
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>59</b>
5.1	Diskussion der Ergebnisse klinischer Daten . . . . .	59
5.2	Diskussion Ergebnisse immunhistochemischer Daten . . . . .	61
5.2.1	Expression von 5-LOX in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut .	61
5.2.2	Expression von COX-1 in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut	62
5.2.3	Expression von COX-2 in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut	62
5.2.4	Expression von CysLT <sub>2</sub> in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut	63
5.2.5	Limitationen der immunhistochemischen Analyse . . . . .	64

5.3	Diskussion Ergebnisse Korrelationsanalyse . . . . .	64
5.4	Fazit und Ausblick . . . . .	65
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
	Abbildungsverzeichnis . . . . .	81
	Tabellenverzeichnis . . . . .	85
<b>7</b>	<b>Danksagung</b>	<b>87</b>
<b>8</b>	<b>Ehrenerklärung</b>	<b>88</b>
<b>9</b>	<b>Curriculum Vitae</b>	<b>89</b>
<b>A</b>	<b>Anhang</b>	<b>90</b>
	A.1 Patientenfragebögen . . . . .	90
	A.2 Deskriptive Statistik . . . . .	95

## Abkürzungsverzeichnis

ACT	Asthmakontrolltest
AERD	Aspirin exacerberated respiratory disease
AIA	Analgetikaintolerantes Asthma bronchiale
ASS	Acetylsalicylsäure
ATA	Analgetikatolerantes Asthma bronchiale
ATP	Adenosintriphosphat
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CGRP	Calcitonin gene related peptide
CD4+	Cluster of differentiation 4 positive T-Zellen
CHES	Chronische hyperplastische eosinophile Sinusitis
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CT	Computertomographie
CysLTs	Cysteinyl-Leukotriene
CysLT <sub>2</sub>	Cysteinyl – Leukotrienrezeptor Typ 2
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
FESS	Functional endoscopic sinus surgery
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
GA <sup>2</sup> LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
H&E	Hämatoxylin und Eosin Färbung
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
ICS	Inhalatives Glukokortikoid
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
Il-3	Interleukin 3
Il-4	Interleukin 4
Il-5	Interleukin 5
Il-9	Interleukin 9
Il-13	Interleukin 13
IRS	Immunereaktiver Score
LABA	Langwirksames Betamimetikum
5-LOX	5 – Lipoxygenase
LTB <sub>4</sub>	Leukotrien B <sub>4</sub>

LTC <sub>4</sub>	Cysteinyl Leukotrien C <sub>4</sub>
LTC <sub>4</sub> S	Cysteinyl Leukotrien C <sub>4</sub> Synthase
LTD <sub>4</sub>	Cysteinyl Leukotrien D <sub>4</sub>
LTE <sub>4</sub>	Cysteinyl Leukotrien E <sub>4</sub>
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
NNH	Nasennebenhöhlen
NP	Gruppe operierte Nasenpolypen ohne Asthma brochiale, Referenzgruppe
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OCS	Orales Glucocorticoid
$p_i^*$	Adaptiertes Signifikanzniveau nach Bonferroni
PAR <sub>2</sub>	Proteinase aktivierter Rezeptor Typ 2
PCR	Polymerasekettenreaktion
PGD <sub>2</sub>	Prostaglandin D <sub>2</sub>
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
PP	Anzahl immunpositiver Zellen
SABA	Kurzwirksames Betamimetikum
SP	Substanz P
SS	Intensität der Färbung
Th <sub>2</sub>	Typ2-T-Helferzelle

# 1 Einführung

Vielfältige essentielle Lebensfunktionen werden vom Respirationstrakt übernommen. Die dazu gehörenden unteren und oberen Atemwege gehen aufgrund ihrer embryonalen Entwicklung und funktionellen Lage kontinuierlich in einander über. Durch die Einatmung wird die einströmende Luft über die Nase aufgenommen, angefeuchtet sowie erwärmt und gelangt in die Lunge zum Gasaustausch. Dieser ist nicht nur für die Versorgung des Organismus mit Sauerstoff lebensnotwendig; durch Abatmung von Kohlenstoffdioxid erfolgt zusätzlich eine Regulierung des Säure-Basen-Haushaltes. Die Geruchswahrnehmung, als einer der fünf Sinne, findet im Bereich des Riechepithels statt und trägt zusätzlich zur Geschmackswahrnehmung bei. Weiterhin spielt der Respirationstrakt eine große Rolle in der Abwehr von schädlichen Einflüssen, wie Noxen oder Krankheitserregern. Diese Funktion wird u.a. vom respiratorischen Epithel mit Flimmerzellen übernommen, welches durch Schleimbildung und – transport, im Zusammenspiel mit Makrophagen und dem immunologischen Abwehrsystem den Körper vor schädlichen Einflüssen schützt. Durch die Filterfunktion, können lediglich Stoffe kleiner als 10  $\mu\text{m}$  passieren. Dies ist von besonderer Bedeutung, da der Organismus über die Nase ständig Schadstoffen aus der Umwelt ausgesetzt wird. Erreger können leicht über die Nasenschleimhaut in den Körper gelangen. Das Nasensekret enthält bakteriostatische Enzyme wie Lysozym und Antikörper, welche eine primäre immunologische Abwehrfunktion bieten.

Sowohl das Krankheitsbild des Asthma bronchiales, als auch die chronische Rhinitis sind Folge entzündlicher Prozesse im gesamten respiratorischen System. Die Erkrankung der Analgetikaintoleranz, besser bekannt als Morbus Widal mit der Trias Asthma bronchiale, Nasenpolypen und Analgetikaintoleranz betrifft somit den gesamten Respirationstrakt und ist Gegenstand dieser Arbeit.

## 2 Einleitung

### 2.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

#### 2.1.1 Asthma bronchiale

Beim Asthma bronchiale handelt sich um eine multifaktoriell bedingte chronische Entzündung der Atemwege, welche zu einer meist variabel ausgeprägten reversiblen Bronchialobstruktion führen kann. Als weiteres Charakteristikum besteht meist eine bronchiale Hyperreagibilität gegenüber multipler, exogener und endogener, Stimuli. Die pathophysiologischen Besonderheiten bestehen in der Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskulatur, einer vermehrten Zytokin- und Schleimproduktion, sowie der chronischen Infiltration von Entzündungszellen. Je nach klinischem Schweregrad der Erkrankung, treten respiratorische Symptome wie Luftnot, thorakales Engegefühl, pfeifendes Atemgeräusch, Husten und Kurzatmigkeit wiederholt anfallsartig mit wechselnder Intensität auf. Dies kann sich funktionell als eine obstruktive Ventilationsstörung manifestieren. Weltweit leiden etwa 300 Millionen Menschen an der Erkrankung [18, 58].

Insgesamt ist das Asthma eine heterogenes Krankheitsbild und wird hinsichtlich ätiologischer und pathophysiologischer Kriterien in unterschiedliche Phänotypen eingeteilt. Unter anderem besteht eine extrinsische, intrinsische sowie gemischtförmige Variante. Der extrinsischen Form, welche sich oft bereits in der Kindheit manifestiert, liegt eine allergische Diathese zugrunde und tritt häufig saisonal auf. Zusätzlich besteht die Einteilung nach Anzahl der Eosinophilen Granulozyten in ein eosinophiles bzw. nicht eosinophiles Asthma. Außerdem gibt es das belastungsinduzierte Asthma, welches bei körperlicher Anstrengung auftritt. Beim sogenannten Cough-Variant-Asthma steht symptomatisch vor allem eine trockene Hustensymptomatik im Vordergrund. Das durch Analgetika induzierte Asthma bronchiale stellt eine weitere Form dar und wird später ausführlich erläutert.

Immunologisch sind in den Atemwegen aktivierte  $CD4 + T$ -Zellen und  $Th_2$ -zellassoziierte Zytokine vorzufinden. Die Ätiologie des intrinsischen Asthma bronchiales, welches eher im höheren Alter erscheint ( $> 40$  Jahre), ist hingegen multikausal als Folge von Infekten, chemisch – irritativen Toxinen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und anderen.

Pathophysiologisch beruht die Entzündung der Atemwege auf einem massiven Einstrom von inflammatorischen und immunologischen Zellen. In der Bronchialschleimhaut lässt sich

oft eine Akkumulation von Th<sub>2</sub>-Lymphozyten sowie eosinophilen Granulozyten nachweisen. Daraufhin erfolgt die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen (u.a. IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13) [13]. Diese Zytokine führen zu einer vermehrten IgE - Bildung durch aktivierte B-Zellen, zur Degranulation von Mastzellen und zur Ausschüttung weiterer Botenstoffe wie Bradykinin und Histamin. Daraufhin entsteht eine Bronchialobstruktion, Ödembildung der Schleimhaut, aber auch Dyskrie, der Bildung von zähem Schleim [63, 88]. Verschiedene äußere Faktoren können einen Asthmaanfall triggern bzw. verstärken. Dazu gehören Allergene, Kälteexposition, sportliche Aktivität, chemische Reizstoffe und virale Infekte der oberen Atemwege [68]. Bei länger bestehendem unkontrolliertem Asthma bronchiale kann es im Verlauf zum Atemwegs - Remodelling kommen, was sich klinisch als strukturell fixierte Obstruktion manifestieren kann.

Das Therapieziel besteht bei dem chronischen Krankheitsbild in einer ausreichend eingestellten medikamentösen Krankheitskontrolle. In der Abbildung 2.1 ist die Therapie des Asthma bronchiale, gemäß Stufentherapie der aktuellen GINA Leitlinie von 2017 [58] mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und Beta-2-Sympatikomimetika dargestellt. Diese Therapie kann je nach Stufe um Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) und nach neuesten GINA Empfehlungen auch um Tiotropium auf Stufe 4 und 5 erweitert werden. Bei schweren therapierefraktären Verläufen sollte der Einsatz von Biologika, z.B. Anti-IgE (Omalizumab) bzw. Anti-IL-5- Antikörper, evaluiert werden um eine ausreichende Asthmakontrolle zu erreichen [58].

### 2.1.2 Polyposis nasi

Die Polyposis nasi ist eine chronische Erkrankung der Nase und der Nasennebenhöhlen. Es handelt sich um ein Krankheitsbild, welches je nach Ausprägung von reversiblen, ödematösen Schwellungen der Schleimhaut, über solitäre Polypen bis hin zu massiv ödematös polypös veränderten Schleimhautveränderungen reichen kann. Der Erkrankungsprogress kann bis hin zu einer kompletten Degeneration der Nasennebenhöhenschleimhaut, mit häufiger Rezidivneigung nach operativer Revision, führen. Die verschiedenen Formen der Rhinitis nach Eccles sind in der Abbildung 2.2 dargestellt [19].

Mit einer Prävalenz von 1-2% gehört die Polyposis nasi zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Pathophysiologisch ist dieses Krankheitsbild aktuell noch nicht komplett erforscht. Die Polypenbildung der Nasenschleimhaut scheint eine inflammatorische Reaktion auf unterschiedliche Noxen zu sein. Morphologisch handelt es sich um ödematöse, hyperplastische Pseudotumore von gelblicher oder blassgrauer bzw. transparenter Farbe, welche sich in der Schleimhaut von Nase und Nasennebenhöhlen bilden. Ausgehend von den Engstellen des osteomeatalen Komplexes bzw. von den anterioren Siebbeinzellen entwickeln sich Nasenpolypen oft gestielt, seltener aus anderen Nasennebenhöhlen [43].

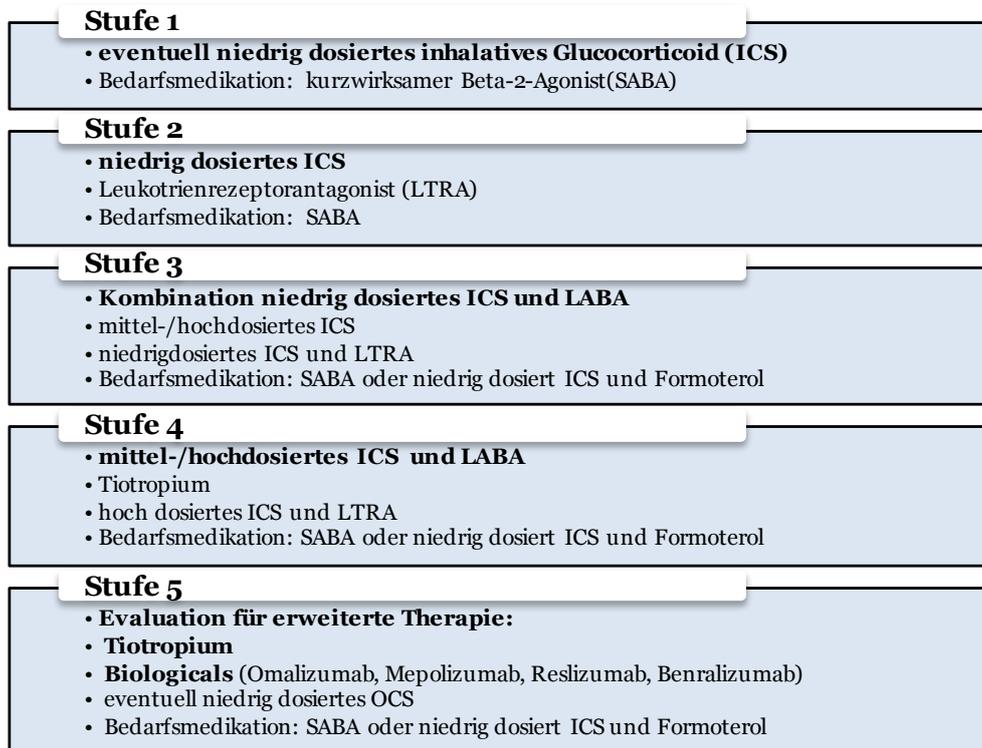


Abbildung 2.1: Darstellung der Stufentherapie des Asthma bronchiales, modifiziert nach GINA 2017 [58]

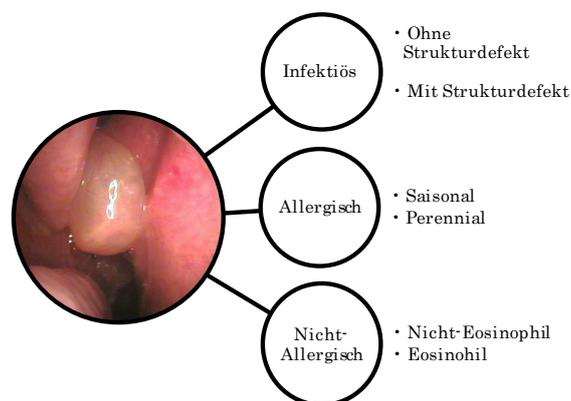


Abbildung 2.2: Darstellung eines Nasenpolypen und Formen der Rhinitis nach Eccles (1995) [19]

Klinisch bestehen bei den Patienten eine nasale Obstruktion, rezidivierende Gesichts- und Kopfschmerzen, eine anteriore bzw. posteriore Rhinorrhoe und eine Einschränkung der Riechfunktion bis hin zur kompletten Anosmie bei Verlegung des Riechepithels durch die Nasenpolypen [20]. Eine Beteiligung der Nachbarorgane, wie der Augen oder des Mittelohres, treten in seltenen Fällen auf. Therapeutisch kommen topische, aber auch gelegentlich systemische Glukokortikoide oder hypertone Salzspülungen („Nasendusche“) zur Anwendung. Wenn die konservativen Maßnahmen nicht ausreichend sind, ist eine minimal invasive Operation nötig, um die natürlichen Ventilations- und Drainagewege der Nasennebenhöhlen wiederherzustellen oder zu erweitern. Eine Rezidivneigung besteht trotz intensiver Maßnahmen häufig. Aufgrund ihrer Ausdehnung kann eine Stenosierung bis zum kompletten Verschluss der Nasenhaupthöhle bzw. einzelner Nasennebenhöhlen entstehen. Weiterhin kann auch eine Verlegung des Riechepithels und des sphenoethmoidalen Recessus auftreten. Normalerweise bestehen die beschriebenen Veränderungen beidseitig. Beim einseitigen Auftreten nasaler Polypen sollte in jedem Fall eine histologische Sicherung erfolgen, um ein Malignom auszuschließen. Wie von Lurie 1957 erstmals beschrieben, sollte beim Auftreten von Nasenpolypen im Kindesalter als weitere Differentialdiagnose, auch immer an eine Mukoviszidose gedacht werden, da die nasale Polypenbildung oft ein erster Hinweis auf diese Erkrankung sein könnte [44].

Die Mehrheit der Patienten mit Analgetikaintoleranz entwickelt im Laufe der Zeit Nasenpolypen. Dies konnte in der AINE Studie nachgewiesen werden. Es wurden 500 Patienten mit analgetikaintolerantem Asthma bronchiale aus 14 unterschiedlichen Studienzentren untersucht. Durch eine nasale Endoskopie wurde klinisch bei 60 % der betroffenen Patienten Nasenpolypen gesehen. Im Rahmen von Computertomographien der Nasennebenhöhlen, konnte sogar bei 90% der Betroffenen nasale Polypen diagnostiziert werden [76].

### 2.1.3 Morbus Widal

Die Trias Analgetikaintoleranz, die Bildung von Nasenpolypen und Asthma bronchiale, wie in Abbildung 2.3 dargestellt, wurde erstmals von Widal et al in 1922 beschrieben [87]. In neueren Nomenklaturen spricht man von der Aspirin-exacerberated respiratory disease (AERD) [6, 21, 32, 66, 82].

Als Grundlage der AERD wird eine erworbene Idiosynkrasie angenommen, eine Überempfindlichkeitsreaktion, die bereits beim ersten Kontakt mit der Substanz ohne vorherige Sensibilisierung entsteht. Dieser Mechanismus beruht nicht auf einem IgE- vermittelten Mechanismus sondern auf einer Fehlfunktion der entsprechenden Enzyme [4, 82]. Bei den Patienten besteht nicht nur eine Unverträglichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure (ASS), sondern auch gegenüber allen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) mit

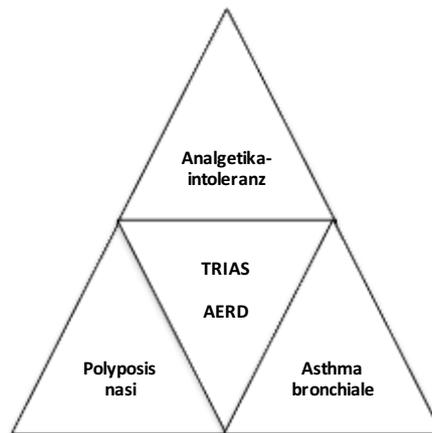


Abbildung 2.3: Trias Analgetikaintoleranz

COX-1 inhibierender Wirkung. Weiterhin besteht sowohl eine Kreuzreaktion, als auch eine Unverträglichkeit gegenüber dem Anilinderivat Paracetamol [34, 42, 80].

Die Diagnosestellung der Erkrankung erfolgt häufig erst nach Auftreten eines akuten Asthmaanfalls, infolge der Einnahme von NSAR. Bei dem Krankheitsbild handelt es sich jedoch um eine langsam progrediente inflammatorische Atemwegserkrankung mit frühem Auftreten einer nasalen Symptomatik. Die primär klinische Symptomatik besteht in einer nasalen Obstruktion und Fließschnupfen ohne Nachweis einer allergischen Genese. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Anosmie, auch häufig damit einhergehender Geschmacksstörung und einer operationspflichtigen Polyposis nasi im Rahmen einer chronischen hyperplastischen eosinophilen Sinusitis (CHES) [48]. Diese Erkrankung ähnelt immunologisch gesehen dem Asthma bronchiale, da eine über Th<sub>2</sub>-Zellen induzierte Immunantwort mit gleichem Zytokinspektrum (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, Eotaxin und GM-CSF) [5, 25, 49] induziert wird und zu einer unregulierten Akkumulation von aktivierten Eosinophilen führt [84]. Die Operation ist neben den oben erläuterten konservativen Maßnahmen ein rein symptomatisches Therapieverfahren und führt häufig lediglich zu einer temporären Symptomlinderung. Mehrfache operative Eingriffe sind häufig die Folge, da die Polypen zur Rezidivbildung neigen. Weiterhin erfolgt die Behandlung mit topischen und zeitweise auch systemischen Kortikosteroiden. Das intrinsische Asthma bronchiale entwickelt sich in vielen Fällen erst zu einem späteren Zeitpunkt. Die akute Intoleranzreaktion tritt in der Regel erst als letzter Entwicklungsschritt auf. Nach Daten einer Metaanalyse von 2014 besteht epidemiologisch unter allen Patienten mit Asthma bronchiale eine Prävalenz von 7% ein AERD zu entwickeln. Bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma ist die Prävalenz mit 14% sogar doppelt so hoch. Bei Vorkommen einer chronischen Rhinosinusitis oder Nasenpolypen besteht die Prävalenz etwa zwischen 9 und 10% [61].

In der Regel beginnt die aspirinsensitive Rhinosinusitis im mittleren Lebensalter und eher seltener im Kindesalter. Gelegentlich kann diese Form der Rhinosinusitis auch als Mischform

bei Atopikern auftreten. Diese leiden vorwiegend an einer Aspirinunverträglichkeit mit einer Kreuzreaktivität gegenüber anderen nicht-steroidalen antiinflammatorischen Rheumatika – NSAR. Im weiteren Verlauf kann es auch zu weiteren Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Alkohol, Narkotika, Konservierungsstoffen oder Tartazin kommen [70, 74].

Wie oben bereits erwähnt, beträgt die Inzidenz einer AERD zwischen 3% und 5% bei Asthmatikern. Wenn diese Patienten jedoch mit ASS provoziert werden, steigt diese Zahl auf das Doppelte bzw. Dreifache an. Dies wurde bereits in drei großen Studien, welche vorwiegend auf Fragebögen basierten, veröffentlicht. Eine großflächige Analyse in Polen mit 12 971 Patienten wies eine Prävalenz von AIA mit 0,6% in der Gesamtpopulation und 4,3% bei den Asthmatikern auf [35]. Eine finnische Untersuchung mit einer Anzahl von 4300 Patienten beiderlei Geschlechts hingegen konnte bei allen Patienten eine Prävalenz von 1,2% und bei denen mit vordiagnostiziertem Asthma bronchiale von 8,8% nachweisen [27]. In Perth, Australien, wurden 516 Asthmatiker untersucht und mit einer Referenzgruppe von  $n = 1298$  verglichen. Durch eine ASS Provokation ließen sich bei 10% bis 11% der Asthmatiker und bei 2,5% der Referenzgruppe ein AERD diagnostizieren [83]. Diese Ergebnisse implizieren, dass es sich unabhängig von der Größe der Patientenpopulationen, bei dem Krankheitsbild der AERD weiterhin um ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild handelt. Ursächlich dafür scheinen zum einen die Vermeidung einer NSAR Einnahme bei Asthmatikern, welche früher bereits auf Analgetika reagiert haben und sich somit den möglichen Konsequenzen bereits bewusst seien und zum anderen die anamnestisch häufig zu wenig diagnostizierten Fälle von NSAR Unverträglichkeit einiger Patienten. In der europaweiten AIANE Studie ( $n = 500$ ) waren sich 15% der teilnehmenden Asthmatiker vor Durchführung einer ASS Provokation ihrer NSAR Unverträglichkeit nicht bewusst [76]. Bei gleichzeitig bestehender Rhinosinusitis waren sich sogar 34% vor der Testung dessen nicht bewusst [78].

Pathogenetisch besteht eine Imbalance im Arachidonsäurestoffwechsel, so dass eine vermehrte Bildung von Leukotrienen ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) entsteht, welche zu einer vermehrten Bronchialobstruktion, Schleimbildung sowie zu erhöhten Konzentrationen von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten führen. Weitere Erläuterungen hierzu folgen im Abschnitt über die Pathophysiologie (2.1.7).

#### **2.1.4 Biomarker**

Die Bestimmung von sogenannten Biomarkern spielt eine immer größere Rolle in der Charakterisierung des Phänotyps der Asthmaerkrankung und ist somit Grundlage für eine adäquate Asthmatherapie.

#### **2.1.4.1 Gesamt IgE**

Das Immunglobulin E (IgE) ist ein von B-Zellen produzierter Antikörper, welcher funktionell u.a. der parasitären Abwehr dient. Außerdem spielt der Antikörper eine große Rolle bei atopischen Erkrankungen durch Bindung und Aktivierung von Mastzellen, was u.a. zur Histaminfreisetzung führt. Eine IgE Persistenz im Blut kann über Jahre bestehen. Die Bestimmung vom Gesamt IgE im Serum bildet neben der Anamnese einen Hinweis auf das Vorliegen einer Atopie [52]. Zur genauen Allergenbestimmung können auch spezifische IgE Level im Serum gemessen werden [9]. Eine erhöhte serologische Gesamt-IgE Konzentration kann allerdings auch Folge einer polyklonalen IgE-Vermehrung infolge von Superantigen-Stimulation sein [81].

#### **2.1.4.2 Tryptase**

Bei dem Enzym Tryptase handelt es sich um eine Serin-Protease, welche gemeinsam mit Histamin in den Granula der Mastzellen gespeichert wird. Das Enzym hat eine wichtige Funktion bei der parasitären Abwehr des Körpers und wird auch im Rahmen der asthmatischen Entzündung freigesetzt. Weiterhin spielt es eine Rolle bei der Freisetzung von Neuropeptiden wie der Substanz P (SP) oder dem Calcitonine Gene-related Peptide (CGRP) nach Bindung an den PAR<sub>2</sub> Rezeptor (Proteinase-activated receptors 2) auf Nervenzellen. Durch die Interaktion mit diesem Rezeptor wird der Serin-Protease auch noch eine Rolle in der Proliferation von Epithelzellen, Endothelzellen und Muskelzellen sowie bei Aktivierung und Chemotaxis neutrophiler Granulozyten zugeschrieben [50]. Der Referenzbereich für Normwerte besteht bis zu 11,4 µg/l.

#### **2.1.4.3 Eosinophile Granulozyten im Blut**

Die Eosinophile Granulozyten sind den Leukozyten zugehörig und entsprechen etwa 1–5% aller Leukozyten im Differentialblutbild. Der Name stammt vom Farbstoff Eosin, mit dem sie rötlich angefärbt werden können. Ihre Hauptaufgabe besteht in der zellulären Immunabwehr. Im Inneren enthalten diese Zellen sog. „Granula“, welche basische Proteine, u.a. das Major Basic Protein, lysosomale hydrolytische Enzyme und Peroxidase enthalten. Durch Exozytose kann ihr Inhalt an die Umgebung abgegeben werden. Dies wird u.a. durch IgE-Antikörper initiiert. Weitere wichtige Aufgaben bestehen in der Chemotaxis, Phagozytose und Parasitenabwehr [56]. Eine Eosinophilie im Differentialblutbild bildet einen Indikator zur weiteren Diagnostik u.a. für atopische Erkrankungen. Im Rahmen von Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale, der CHES oder bei anderen Erkrankungen

nehmen sie, wie oben bereits beschrieben, eine wichtige Rolle ein. Neben der Abwehrfunktion können die toxischen Proteine, je nach Lokalisation auch körpereigenes Gewebe schädigen [48].

### 2.1.5 Histologie des Respirationstrakts

Die luftleitenden Atemwege sind mit mehrreihigem Flimmerepithel ausgekleidet. Alle Epithelzellen haben trotz unterschiedlicher Höhe in einer basalen Ebene Kontakt zur Basalmembran. Als weitere Charakteristik tragen die Zellen bewegliche Zilien, welche sich wellenförmig bewegen und das Sekret in Richtung Pharynx befördern. Dieser Mechanismus erfolgt „wellenförmig“ unter ATP Verbrauch. Zusätzlich sind schleimproduzierende Becherzellen vorhanden. Diese Zellen sind an der Basalmembran schlank, oben von bauchiger Form und bilden einen sauren Schleimfilm an der Epitheloberfläche. Außerdem sind undifferenzierte Basalzellen vorhanden, welche sich später zu Flimmerzellen entwickeln. Unterhalb der Basalmembran befindet sich die Lamina propria, ein lockeres zellreiches Bindegewebe mit vereinzelt Gefäßen. Hier sind zusätzlich Zellen der Immunabwehr wie Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen vorzufinden [65]. Bei Allergikern sind zudem vermehrt histaminfreisetzende Mastzellen nachweisbar. Weiterhin lassen sich neuroendokrine Drüsenzellen vorfinden, die Granula mit verschiedenen Peptiden enthalten. Zudem typisch sind submuköse seromuköse Drüsen, die ihr Sekret über Ausführungsgänge ans Epithel abgeben [26]. Dieses Sekret vermischt sich mit dem der Becherzellen und bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie Asthma bronchiale, tritt eine vermehrte Sekretolyse auf [88]. In mechanisch stark beanspruchten Bereichen lässt sich zusätzlich eine Plattenepithelmetaplasie beobachten [26].

### 2.1.6 Operationstechniken von Nasennebenhöhlenoperationen

Die Polyposis nasi gilt als Leitsymptom der chronischen hyperplastischen eosinophilen Sinusitis (CHES). Ein entscheidender Unterschied zur nichteosinophilen Form der chronischen Sinusitis besteht in der generell schlechteren Ansprache auf operative Verfahren [36, 40]. Operativ ist die transnasale, funktionelle, endoskopische Sinusoperation (FESS) die Therapie der Wahl zur Behandlung der Polyposis nasi. Im Folgenden sind die üblichen Operationstechniken dargestellt.

Die klinisch endoskopische Untersuchung und Durchführung einer computertomographischen Aufnahme der Nasennebenhöhlen, wie in Abbildung 2.4 dargestellt, sind die Voraussetzungen für die Operation. Bei erschwerten Operationsverhältnissen kann eine weitere Optimierung durch intraoperative Navigation, welche auf der präoperativ durchgeführten Bildgebung basiert, erreicht werden.

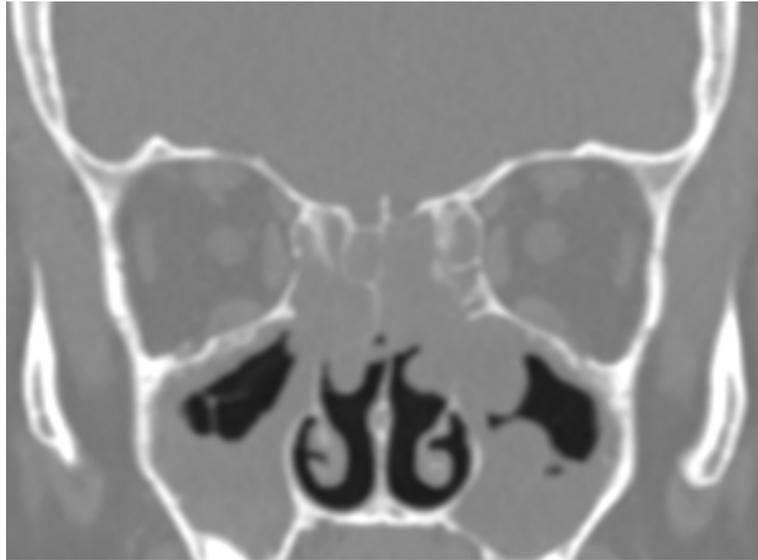


Abbildung 2.4: Koronare CT Darstellung der Nasennebenhöhlen mit massiver Polyposis nasi in den Sinus maxillares und ethmoidales; Aufnahme aus dem Archiv der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- Ohrenheilkunde Magdeburg

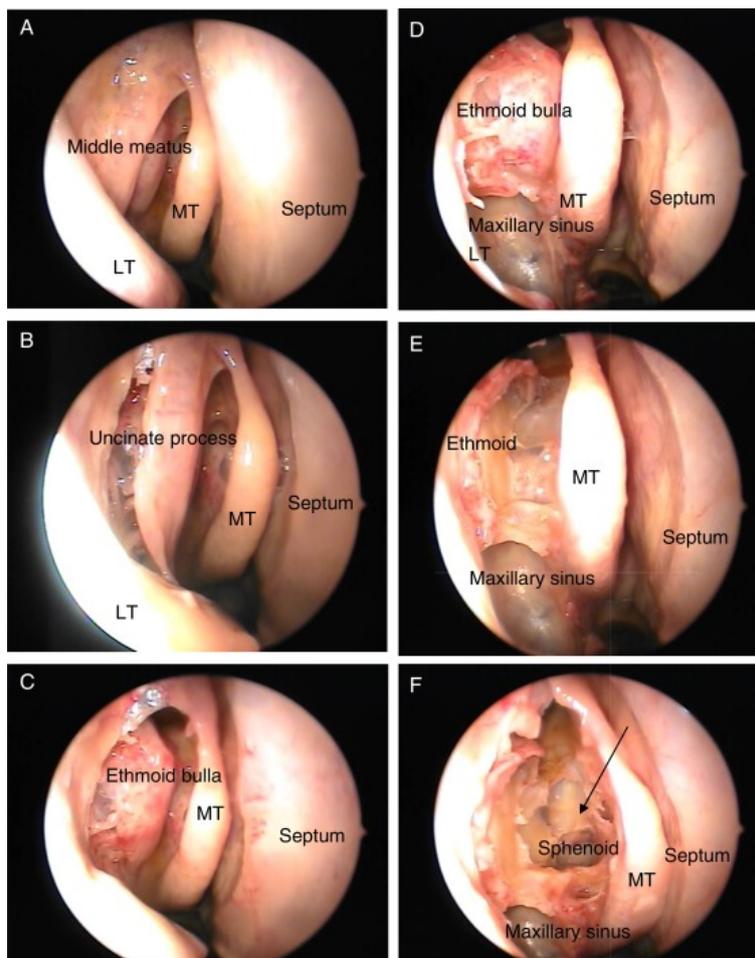


Abbildung 2.5: Operative Zugangswege endonasaler Chirurgie auf Basis von Kadaverstudien nach Vinha Zanuncio [91]

Das operative Prinzip der funktionellen endoskopischen Nebenhöhlenchirurgie besteht in der Entfernung der Polypen, einer Eröffnung der ostiomeatalen Einheit, der Erweiterung der natürlichen Ostien der Nasennebenhöhlen und der operativen Sanierung der Nebenhöhlen durch Ausräumen der entzündlich veränderten Schleimhaut. Die entsprechenden Zugangswege sind in der Abbildung 2.5 dargestellt. Durch die Wiederherstellung der physiologischen Ventilation der Nasennebenhöhlen unter Berücksichtigung der mukoziliären Clearance wird im Vergleich zu anderen Techniken der Nasennebenhöhlenchirurgie der nasalen Physiologie vermehrt Rechnung getragen. Bestehende septale Deformitäten können so, bei Bedarf, in der gleichen Operation korrigiert werden. Die postoperative Nachsorge wird ebenfalls endoskopisch durchgeführt und umfasst zum einen die Wundpflege (Entfernung von Krusten, Sekretionen und Detritus) aber auch die Verabreichung topischer Steroide zur Rezidivprophylaxe [71].

### **2.1.7 Pathophysiologie und Arachidonsäurestoffwechsel**

Die pathophysiologischen Grundlagen der AERD sind zum derzeitigen Stand noch nicht komplett erforscht. Ursächlich scheint jedoch eine Dysbalance im Arachidonsäurestoffwechsel zu sein, welcher in der Abbildung 2.6 dargestellt ist.

Die Arachidonsäure ist eine mehrkettige ungesättigte Fettsäure, welche sich fast ubiquitär als Bestandteil von Phospholipiden in allen Säugetierzellen vorfinden lässt. Ihre Metabolite, die Eicosanoide, spielen eine große Rolle in der physiologischen Regulation des Körpers [12]. Zu ihnen gehören Leukotriene, Prostaglandine, Thromboxane und Prostacyclin. Insbesondere im Bereich der Pathogenese von respiratorischen Erkrankungen, wie Asthma und Rhinitis nehmen sie eine wichtige Rolle ein.

Als Bestandteil von Membranphospholipiden wird die Arachidonsäure durch die Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), Phospholipase C (PLC) oder Diglyceridlipase (DAG) hydrolysiert. Diese hydrolytischen Enzyme werden durch Prozesse in der Zellmembran, wie G-Proteinaktivierung, aktiviert. Wie in Abbildung 2.6 dargestellt, werden durch die einzelnen Stoffwechselschritte pro- und antiinflammatorische Produkte gebildet [77].

#### **2.1.7.1 Der 5-Lipoxygenaseweg und Leukotriene**

Über den 5-LOX werden, wie in der Abbildung 2.6 dargestellt, Leukotriene als Endprodukte gebildet. Die Bildung von Cysteinyl-Leukotrienen (CysLTs) führt zur Bronchokonstriktion, zur vermehrten Schleimsezernierung und zur Schwellung von Nasenschleimhaut und respiratorischer Schleimhaut durch Ödembildung. Außerdem werden durch die Leukotriene LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> in Mastzellen [11] vermehrt eosinophile Granulozyten rekrutiert. Das

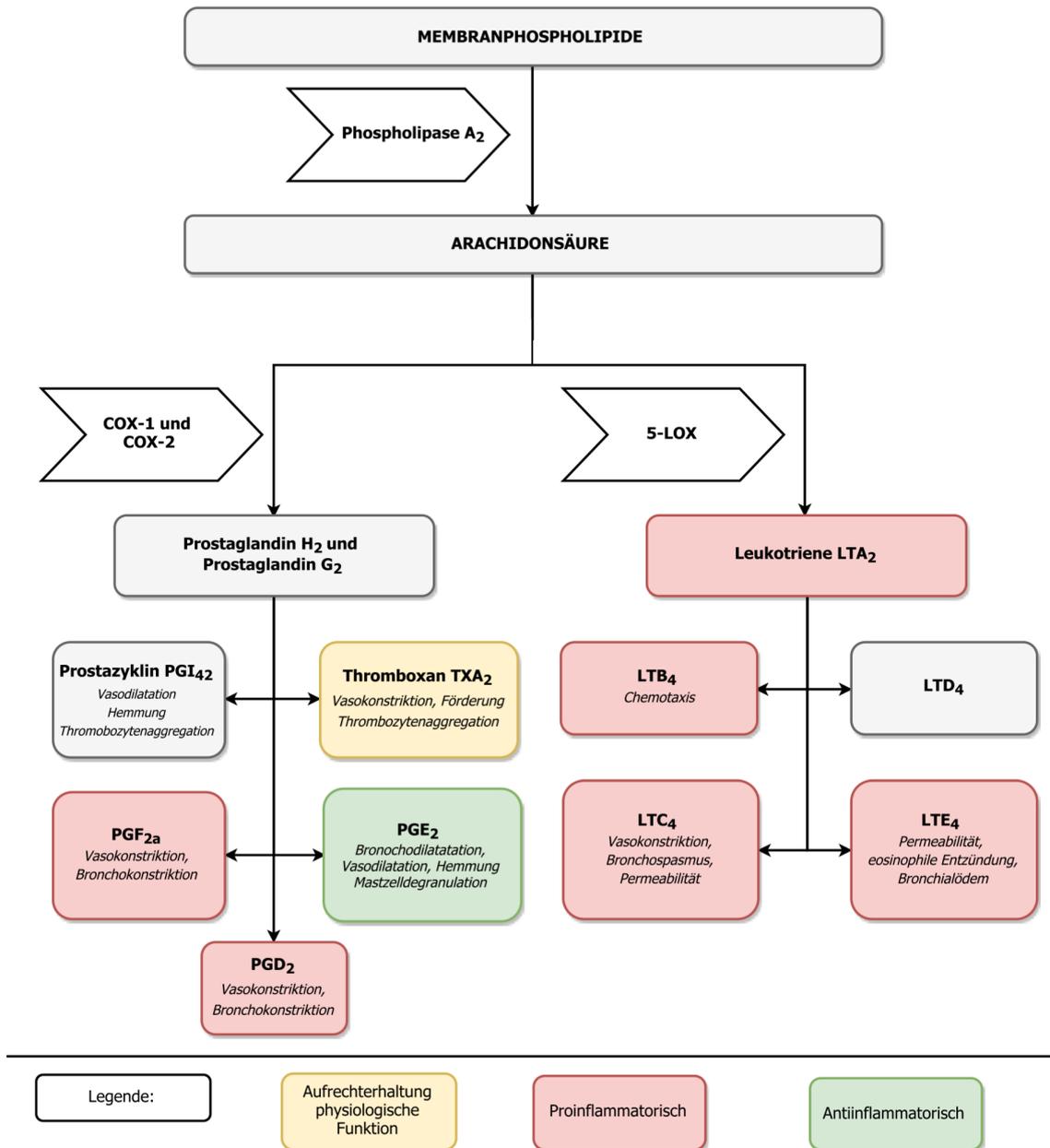


Abbildung 2.6: Arachidonsäuremetabolismus, modifiziert nach Szczeklik [77]

Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) hingegen ist kein Cysteinyl- Leukotrien [16, 39]. Die Wirkung von Cysteinyl Leukotrienen erfolgt über die entsprechenden Rezeptoren CysLT<sub>1</sub> und CysLT<sub>2</sub>.

### 2.1.7.2 Der Cyclooxygenaseweg und Prostaglandine

Der Cyclooxygenaseweg findet bei beiden Isoformen des Enzyms auf gleiche Art und Weise statt. Während es sich bei der COX-1 um ein ubiquitär vorkommendes Enzym handelt, erfolgt die Expression von COX-2 durch die Stimulation von Zytokinen im inflammatorischen Gewebe. Die Endprodukte dieses Weges sind Prostaglandine und Thromboxane [53]. Als ein wichtiger Vertreter ist an dieser Stelle das von Mastzellen produzierte Prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) zu erwähnen, welches bronchokonstriktorisch wirkt. Es scheint am Anfang der AERD Erkrankung überproduziert und nach Kontakt zu ASS vermehrt gebildet zu werden [8, 10, 53]. Im Gegensatz dazu wird das von multiplen Zellarten gebildete Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) als Bronchodilatator mit antiinflammatorischen Eigenschaften nach COX-1 Inhibition weniger synthetisiert, so dass die protektive Funktion nicht weiter besteht [10, 53, 72]. Dies führt wiederum zu einer weiteren Mehrproduktion von CysLTs.

### 2.1.7.3 Klinische Auswirkungen der Dysbalance im Arachidonsäurestoffwechsel

Durch die Einnahme von NSAR wird der Abbau der Arachidonsäure über die Cyclooxygenasen verhindert, so dass ein vermehrter Abbau über die Lipoxigenasen mit Bildung von Leukotrienen erfolgt. Das Missverhältnis im Arachidonsäurestoffwechsel beim Krankheitsbild der AERD resultiert in einem Ungleichgewicht zwischen entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Mediatoren. Es besteht eine verminderte Hemmung der 5 – Lipoxigenase (5-LOX). Dies führt zu einer Mehrproduktion an Leukotrienen. Weiterhin scheint eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Cysteinyl-Leukotrienen vorzuliegen. Durch die oben beschriebenen Veränderungen besteht ein deutliches Missverhältnis zwischen protektiven und proinflammatorischen Mediatoren. Als Folge der vermehrten Produktion von Leukotrienen kommt es zur Aufrechterhaltung einer kontinuierlichen Entzündungsreaktion der Atemwege. Durch Einnahme von NSAR wird diese Reaktion weiter verschlimmert, da die COX-1 weiter blockiert wird, was eine gesteigerte Leukotrienproduktion zur Folge hat [22, 46]. In verschiedenen Studien konnten bei Patienten nach diagnostischer Aspirinprovokation in Urin, BAL, nasaler Lavage und Sputum erhöhte Level der Produkte der 5-LOX und Leukotrien – C<sub>4</sub> Synthase sowie erhöhte Leukotrien E<sub>4</sub> Werte nachgewiesen werden [22, 29, 38, 59].

## 2.2 Ziel- und Fragestellung

Bei Patienten mit Analgetikaintoleranz besteht ein Missverhältnis im Arachidonsäurestoffwechsel. Dieser Zusammenhang ist auf pathophysiologischer Ebene bisher noch nicht komplett erforscht. Ziel dieser klinisch prospektiven Studie war es, zu ermitteln, ob Gruppenunterschiede im Expressionsmuster der Arachidonsäureschlüsselenzyme bestehen.

Als Nullhypothese wurde festgelegt, dass keine Unterschiede im Expressionsmuster der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2), Lipoxygenase (5-LOX), bzw. des CysLT<sub>2</sub> Rezeptor zwischen Patienten mit Analgetikaintoleranz (AIA) im Vergleich zu Patienten ohne dieses Krankheitsbild bestehen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Für die vorliegende Arbeit wurden im Zeitraum zwischen April 2010 und Februar 2013 Patienten der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Magdeburg sowie der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Plastische Operationen des Städtischen Klinikums Dessau, im Alter zwischen 18 und 70 Jahren rekrutiert. Die Voraussetzung für die Auswahl bestand in der Operationsindikation für eine Nasennebenhöhlenoperation bei bekannter chronischer Sinusitis und Polyposis nasi. Zum Teil bestand eine rezidivierende Polyposis nasi.

Die Operationsindikation wurde im Vorfeld im Rahmen von Anamnese, klinischer Untersuchung und bildmorphologischer Computertomographien der Nasennebenhöhlen durch die Fachärzte für HNO festgestellt. Vor Studieneinschluss wurden die Patienten über alle invasiven Eingriffe aufgeklärt und über eventuell auftretende Risiken informiert. Zusätzlich wurden die rekrutierten Patienten mit Hilfe eines Fragebogens (Abbildung A.1) über ihre klinische Symptomatik sowie weitere Vorerkrankungen befragt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in (Tabelle 3.1) dargestellt.

Tabelle 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Polyposis nasi	Schwangerschaft
Mindestalter 18 Jahre	Systemische Glukokortikoideinnahme >10 mg Prednisolonäquivalent
	Schwerwiegende chronische Begleiterkrankung
	Tumorerkrankung
	Einnahme von NSAR bzw. LTRA in letzten 3 Wochen

Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wurden die Patienten ausführlich über den Eingriff und die zusätzlichen Untersuchungen aufgeklärt. Sie wurden zunächst gebeten, einen Fragebogen (Abbildung A.1) auszufüllen. Außerdem wurde bei der routinemäßigen präoperativen Blutentnahme ein Differentialblutbild im EDTA- Röhrchen abgenommen, um die Anzahl der eosinophilen Granulozyten zu bestimmen. Desweiteren wurde in der serologischen Untersuchung die Konzentrationen von Gesamt-IgE sowie Tryptase, als ein Marker für die

Aktivität der Mastzellen, im Serum gemessen. Präoperativ wurde weiterhin ein Riechtest durchgeführt, um einen Ausgangswert über die Riechfunktion des Patienten zu gewinnen. Keine Einschränkung des Riechens wurde als Normosmie gewertet, eine leichte bis mittlere Einschränkung als Hyposmie beurteilt und der komplette Verlust der Riechfunktion als Anosmie eingeschätzt. Überdies wurde allen Patienten im Vorfeld ein Fragebogen zur Asthmaerkrankung, der Asthmakontrolltest (ACT, Abbildung A.5, [54]) ausgehändigt. Durch diesen Fragebogen konnte nach Beantwortung der Fragen ein entsprechender Score ermittelt werden. Dieser lieferte einen Hinweis für die aktuelle medikamentöse Einstellung der Asthma Erkrankung. Die Punkteverteilung erfolgt von 0 bis 25 Punkten. Bei dem Höchstwert handelt es sich um Patienten, welche ein medikamentös sehr gut eingestelltes Asthma bronchiale hatten bzw. bei unserem Patientenkollektiv der NP Gruppe zugehörig waren und unter keiner Asthmaerkrankung litten.

Die Nasennebenhöhlenoperationen (FESS und Pansinusoperationen) erfolgten nach entsprechender Vorbereitung mit Aufklärung und Prämedikation in Intubationsnarkose. Nach Narkoseeinleitung und Intubation erfolgte präoperativ eine Bronchoskopie über den liegenden Tubus. Dabei wurden Schleimhautproben aus der Bronchialschleimhaut im Bereich der Hauptcarina bzw. des rechten Hauptbronchus entnommen und es wurde eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) zur zytologischen und immunologischen Diagnostik durchgeführt.

Sowohl die Schleimhautbiopsien der Bronchialschleimhaut, als auch die Operationspräparate der Nasenpolypen wurden zusätzlich zur routinemäßigen H&E-Färbung, hinsichtlich des Enzymexpressionsmusters immunhistochemisch gefärbt. Anschließend wurde die Expression der Enzyme COX-1, COX-2, 5-LOX und CysLT<sub>2</sub> in den verschiedenen Subgruppen ermittelt. Nach Färbung und Aufarbeitung wurde die Beurteilung lichtmikroskopisch, mit Hilfe eines semiquantitativen Scores, dem IRS, durchgeführt.

Im postoperativen Intervall erfolgte ambulant, eine Wiedervorstellung in der pneumologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Magdeburg und weiterführende Untersuchungen wurden durchgeführt. Diese umfassten zunächst, eine Lungenfunktionsprüfung und nach entsprechender Aufklärung einen Methacholinprovokationstest, zur Überprüfung der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität. Um eine weitere atopische Genese der Asthmaerkrankung bzw. chronischen Rhinitis zu eruieren, wurde ein Pricktest durchgeführt. Zur Fragestellung einer spezifischen bronchialen Hyperreagibilität auf NSAR wurde ein inhalativer Provokationstest mit Lysyl-Acetylsalicylsäure (Aspisol®) durchgeführt. Anhand der Ergebnisse der Provokationsteste wurden die Patienten entsprechend in die verschiedenen Gruppen eingeteilt. Bei Nachweis einer Analgetikaintoleranz wurde den Patienten anschließend die Therapieoption zur adaptiven Desaktivierung eingeräumt und auf Wunsch im Verlauf eingeleitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS®.

## 3.2 Ethikvotum

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen einer klinisch prospektiven Studie erhoben, welche entsprechend der Deklaration von Helsinki zu den „Ethischen Grundsätzen für die Forschung am Menschen“ [64] durchgeführt wurde.

Diese Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Ausstellung eines positiven Ethikvotums mit dem Aktenkennzeichen 25/10, unter Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten, am 30.03.2010 genehmigt.

Alle Patienten wurden vor Beginn der Studienteilnahme ausführlich über Zielsetzung, Durchführung sowie Risiken und Nutzen der Studie informiert. Die Aufklärung über die zusätzlich zur Operation durchgeführten Bronchoskopie erfolgte sowohl mündlich als auch schriftlich anhand eines Aufklärungsbogens. Nur nach schriftlicher Einwilligung erfolgte die Teilnahme an der Studie. Bestandteil war auch die Information über das Recht des Patienten, jederzeit und ohne Angaben von Gründen aus der Studie zurückzutreten.

## 3.3 Erfassung klinischer Daten

### 3.3.1 Bestimmung der Laborparameter

Die Laborparameter wurden mittels präoperativer Blutentnahme entnommen und gemessen. Zusätzlich zur routinemäßigen präoperativen Laborbestimmung wurde ein Differentialblutbild im EDTA- Röhrchen abgenommen, um die Anzahl der eosinophilen Granulozyten zu bestimmen. Außerdem wurde serologisch die Immunglobulin-E (IgE) Konzentration, sowie Tryptase, als ein Marker für die Aktivität der Mastzellen gemessen.

### 3.3.2 Ermittlung des Riechvermögens mittels Riechtest

Das Riechvermögen wurde mit Hilfe der Sniffin Sticks®, der Firma Burghart Messtechnik, bestimmt. Dabei handelt es sich um Riechstifte, welche Alltagsgerüche unterschiedlicher Qualität beinhalten und von den Patienten identifiziert werden. Die Ergebnisse wurden je nach Befund beim Riechgesunden als „Normosmie“, bei leicht eingeschränktem Riechvermögen als „Hyposmie“ und beim Auftreten eines kompletten Riechverlustes als „Anosmie“ eingeteilt [31].

### 3.3.3 Fragebogen und Asthmakontrolltest (ACT)

Die Studienteilnehmer wurden gebeten einen Fragebogen zur Beurteilung von Anamnese mit Unverträglichkeiten, Vorerkrankungen, Symptomen und Medikamentenanamnese (Abbildung A.1) auszufüllen. Außerdem wurde allen Patienten im Vorfeld ein Fragebogen zur Asthmaerkrankung, der Asthmakontrolltest (ACT, Abbildung A.5, [54]) ausgehändigt. Durch diesen Fragebogen konnte nach Beantwortung der Fragen ein Score ermittelt werden. Dieser lieferte einen Hinweis für die aktuelle medikamentöse Einstellung der Asthmaerkrankung in den letzten vier Wochen. Die Punkteverteilung erfolgte von 0 bis 25. Bei dem Höchstwert handelt es sich um Patienten mit einem medikamentös sehr gut kontrolliertem Asthma bronchiale, bzw. wie bei unserem Patientenkollektiv der NP Gruppe zugehörig, ohne Vorliegen einer Asthmaerkrankung. Bei einer Punktzahl zwischen 20 und 24 besteht eine gute Asthmakontrolle und bei weniger als 20 Punkten ist die Erkrankung nicht ausreichend kontrolliert und die Therapie sollte optimiert werden.

### 3.3.4 Inhalative Provokationstestungen

Die Patienten wurden etwa vier Wochen postoperativ über die pneumologische Ambulanz einbestellt und einer unspezifischen Inhalationstestung mit Metacholin sowie einer spezifischen Inhalationstestung mit Acetylsalicylsäure (ASS) unterzogen, zum Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität bzw. einer pseudoallergischen Reaktion auf ASS. Zuvor wurden die inhalative antiobstruktive Medikation sowie Steroidgabe pausiert. Die medizinisch indizierten inhalativen Testungen wurden im Krankenhaus durchgeführt und es bestand zu jeder Zeit Notfallbereitschaft [23].

Tabelle 3.2: Durchführung bronchiale Metacholinprovokation

Stufe	Konzentration	Dosis	Substanz	Minuten
B1				0
B2	0,9%	100 $\mu$	NaCl	2
P3	20 mg/ml	0,03 mg	Metacholin	2
P4	20 mg/ml	0,06 mg	Metacholin	2
P5	20 mg/ml	0,125	Metacholin	2
P6	20 mg/ml	0,25 mg	Metacholin	2
P7	20 mg/ml	0,25	Metacholin	2
P8	20 mg/ml	0,72 mg	Metacholin	2
D9		2 Hübe	Salbutamol	10

Die unspezifische inhalative bronchiale Provokation mit Metacholin (Acetyl- $\beta$ -Methylchlorid) ist eine Methode um die individuelle Reagibilität des Bronchialsystems zu überprüfen. Diese Untersuchung beruht auf der Inhalation einer definierten Menge eines

Metacholin-Aerosols in aufsteigender Dosierung, welches bei Patienten mit hyperreaktivem Bronchialsystem zu einer Obstruktion der Atemwege führt. Bei Lungengesunden besteht keine Atemwegsverengung. Dieses Verfahren findet weltweite Anwendung in der Routinediagnostik der obstruktiven Atemwegserkrankungen [69]. Die Testung erfolgte nach dem Schema in Tabelle 3.2. Die spezifische inhalative Testung mit ASS zur Bestimmung einer bronchialen Hyperreagibilität gegenüber Acetylsalicylsäure ist neben der unspezifischen Testung ebenfalls Bestandteil der Routinediagnostik und weist bei positivem Befund auf eine Analgetikaintoleranz hin [67]. Diese Art der Provokationstestung ist neben der oralen Provokation unter stationären Bedingungen, nach Leitlinien der Fachgesellschaften EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) und GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network) der Goldstandard in der Diagnostik der AERD [55]. Bronchiale Provokationen sind im Vergleich zu oralen Testungen sicherer und schnellerer, haben jedoch eine geringere Sensitivität [75]. Die Untersuchung dauert etwa 3 bis 5 Stunden und erfolgt analog nach Schema wie in Tabelle 3.3 dargestellt.

Tabelle 3.3: Durchführung bronchiale Aspirinprovokation

Stufe	Konzentration	Dosis	Substanz	Minuten	Messung
B1				0	Ausgang Lungenfunktion
B2	0,9%	100 µg	NaCl	5	Lungenfunktion
P3	90 mg/ml	1,125mg	Aspirin 90	15	Lungenfunktion
P4				15	Lungenfunktion
P5	90 mg/ml	2,45 mg	Aspirin 90	15	Lungenfunktion
P6				15	Lungenfunktion
P7	180 mg/ml	4,5 mg	Aspirin 180	15	Lungenfunktion
P8				15	Lungenfunktion
P9	180 mg/ml	9,005 mg	Aspirin 180	15	Lungenfunktion
P10				15	Lungenfunktion
P11	360 mg/ml	18 mg	Aspirin 360	15	Lungenfunktion
P12				15	Lungenfunktion
P13	360 mg/ml	36 mg	Aspirin 360	15	Lungenfunktion
N14				15	Lungenfunktion
D15		100 µg	Salbutamol	30	Lungenfunktion

Anhand der durchgeführten ASS-Provokations- und Metacholinprovokationstestungen wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Der Gruppe mit nachgewiesener Analgetikaintoleranz (AIA) wurden jene zugeordnet, die auf die Gabe von ASS nasale oder bronchiale Reaktionen zeigten, die Patienten ohne Reaktion auf ASS mit Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität und klinisch bestehendem Asthma bronchiale wurden in die zweite Gruppe mit analgetikatolerantem Asthma bronchiale (ATA) eingeteilt. Die anderen Teilnehmer, ohne Nachweis von Asthma oder Schmerzmittelunverträglichkeit, welche sich lediglich einer Nasennebenhöhlenoperation aufgrund von nasalen Polypen unterzogen, wurden der Kontrollgruppe (NP) zugeordnet.

### 3.3.5 Prick Test

Zur Beurteilung einer allergischen Sensibilisierung als Differenzierung des Asthma bronchiales wurde ein Standard- Pricktest mit verbreiteten Aeroallergenen; Bencard, München durchgeführt (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Übersicht der getesteten Allergene im Pricktest

Code	Allergenbezeichnung
S Q 299	Gräsermischung
S Q 231	Roggen
S Q 108	Birke
S Q 113	Hasel
S Q 106	Erle
S Q 138	Eiche
S Q 312	Beifuß
N 342	Spitzwegerich
S Q 503	Derm. pteronyssinus
S Q 504	Derm. farinae
S Q 553	Hundehaare
S Q 555	Katzenhaare
N 402	Alternaria alternata
N 417	Cladosporium herbarum

Ablauf eines Pricktestes: Nach Aufbringen eines Tropfens der Testsubstanz auf die Haut, wird durch den Tropfen hindurch die Haut mit einer Prick-Lanzette schräg angestochen und angehoben. Nach etwa 20 Minuten Wartezeit wird die Reaktion abgelesen. Es wird die Ausdehnung von Quaddel und Erythem beurteilt. Als positiv wird der Test bei einem Quaddeldurchmesser von mindestens 2 mm bewertet. Fraglich positive Testergebnisse werden diagnostisch nicht berücksichtigt. Als Positiv- und Negativkontrolle werden Histaminhydrochlorid (0,1%) und physiologische Kochsalzlösung nach der gleichen Methode angewandt.

## 3.4 Histologische Untersuchungen

### 3.4.1 Materialgewinnung, Fixierung und Einbettung

Das Untersuchungsmaterial bestand aus Nasenpolypengewebe sowie Schleimhautbiopsien der Bronchialschleimhaut, welches im Rahmen einer notwendigen Polypektomie mit intraoperativer Biopsie der Bronchialschleimhaut und einer bronchoalveolären Lavage stammte. Nach bioptischer Gewinnung wurde das operativ entnommene Gewebe in einer 4%-igen Formalinlösung an das pathologische Institut der Universität Magdeburg übersandt. Es

folgte die automatisierte Entwässerung mittels Äthylalkohol und Xylol in aufsteigender Konzentration und die anschließende Einbettung in Paraffin. Für die histochemischen und immunhistochemischen Färbungen wurden Schnitte von  $3\mu\text{m}$  Dicke angefertigt (Mikrotom RM 2155, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland). Die standardisierte Hämatoxylin-Eosin-(H&E)-Färbung diente als Übersichtsfärbung.

### 3.4.2 Immunhistochemische Färbung

Die immunhistochemische Detektion der Expression von 5 – LOX, COX-1 und COX-2 erfolgte an  $3\mu\text{m}$ -dicken Paraffinschnitten. Nach Trocknung über Nacht ( $60^\circ\text{C}$ ), Entparaffinierung in einer absteigenden Alkoholreihe (3x 100%, 2x 96% und 1x 75% Xylol) und zweifacher Wässerung der Schnitte erfolgte das weitere Procedere unter standardisierten Automatenbedingungen im BENCHMARK® ULTRA Immunostainer (Ventana, Tucson, USA).

Nach Antigendemaskierung der Schnittpräparate im jeweiligen Puffer und Blocken von endogenem Biotin (iVIEW®-BLOCKER, Ventana) mittels iVIEW-BIOTIN Ig schloss sich die Inkubation mit dem Primär- und Sekundärantikörper an. Die detaillierten Angaben zu den jeweiligen Primärantikörpern sind der Tabelle 3.5 zu entnehmen. Die Färbreaktion wird durch Hinzugabe von iVIEW Diamino-Benzidin (iVIEW®-DAB) und dem Farbverstärker iVIEW®-COPPER (beides Ventana) erreicht. Anschließend wurden die Präparate unter fließendem Wasser mit Spülmittel gewaschen und die Kerngegenfärbung mit Hämatoxylin nach Mayer durchgeführt.

Vor der Eindeckung der Schnitte mit Canada-Balsam wurden diese erneut in einer aufsteigenden Alkoholreihe mit Xylol entwässert. Als Positivkontrolle wurden Schnittpräparate von Magenkorpuschleimhaut mitgeführt. Für die Negativkontrolle wurde der Primärantikörper wahlweise durch Maus- bzw. Kaninchen-IgG-Antikörper ersetzt (ab27479/ab27478, Abcam, Cambridge, UK).

Tabelle 3.5: Antikörperübersicht

Antikörper	Clone	Spezies	Isotyp	Verdünnung	Puffer	Hersteller	Code-Nr.	Testgewebe
COX-1	CX229	Mouse	IgG	1:50	CC2 mild	Cayman Chemical	160112	Magen
COX-2	CX111	Mouse	IgG	1:50	CC2 mild	Cayman Chemical	160110	Magen
5-LOX	-	Mouse	IgG	1:50	CC2 mild	ABCAM	ab103765	Magen
CystLT2	-	Rabbit	IgG	1:100	EDTA	Lifespan (Biozol)	BYT-ORB312193-100	Sinus maxillaris

### 3.4.3 Beurteilung der Ergebnisse der immunhistochemischen Reaktionen

Die semiquantitative Beurteilung der immunhistochemischen Reaktion gegen 5-LOX, CysLT<sub>2</sub>, COX-1 und COX-2 erfolgte bei 100-facher bis 400-facher Vergrößerung (Mikroskop: Eclipse E200, Nikon, Japan).

Ausgewertet wurde die zytoplasmatische Expression der Epithelzellen der Nasen- und Bronchialschleimhaut getrennt für respiratorisches Epithel, metaplastisches Plattenepithel und das Epithel der ortsständigen submukösen Drüsen. Für die zytoplasmatische Expression wurde die Intensität der Färbung (SI) und die Anzahl immunpositiver Zellen (PP) entsprechend dem von Remmele et al. [62, 85] etablierten immunreaktiven Score (IRS) bewertet. Die Skalierung der Farbintensität umfasste die Werte 0 bis 3, wobei 0 keine Farbreaktion, 1 eine schwache Farbreaktion, 2 eine mäßige Farbreaktion und 3 eine starke Farbreaktion darstellten. Die Einteilung der Anzahl gefärbter Zellen reichte von 1 bis 10 wobei der prozentuale Anteil immunpositiver Zellen an der Gesamtzahl epithelialer Zellen in 10% Schritten erfolgte (z.B. 5 = 50% der Zellen waren immunpositiv). Sowohl die Farbintensität als auch der prozentuale Anteil immunpositiver Zellen wurde für je 3 repräsentative Regionen pro Epithelart eines Falles bewertet und anschließend der jeweilige Mittelwert gebildet. Aus diesem wurde der immunreaktive Score ( $IRS = SI \times PP$ ) berechnet.

## 3.5 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS® (Statistical Packages for Social Sciences), Version 25 für Microsoft Windows® benutzt. Bei Betrachtung zweier Gruppen wurden Gruppenvergleiche mit einem t-Test für unabhängige Variablen untersucht. In der Regel wurde bei Betrachtung aller drei Gruppen das Verfahren der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA®) angewandt um die Gruppen adäquat untereinander zu vergleichen. Da ANOVA® allein keine ausreichenden Angaben über die Unterschiede zwischen den Mittelwerten der einzelnen Gruppen liefert, wurde zusätzlich eine Post-Hoc Untersuchung (Mehrfachvergleichstest, Tukey) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen darzustellen. In den Boxplots entsprechen jeweils die untere und obere Begrenzung des Kastens dem 25%- und dem 75%-Quartil und die Länge des Kastens dem Interquartilabstand. Weiterhin sind minimaler und maximaler Wert als Linien, welche auch als „Whiskers“ bezeichnet werden, außerhalb und der Median durch einen horizontalen Strich innerhalb des Kastens dargestellt. Es wurden Fehlbalkendiagramme als Darstellung gewählt um die Mittelwerte und die dazugehörigen 95%- Konfidenzintervalle bzw. Standardfehler darzustellen.

Bei den Vergleichen zwischen den unterschiedlichen Gewebetypen bei den gleichen Patienten wurde mit der Gruppeneinteilung und Gewebeart als Faktoren ein gemischtes lineares Modell verwendet. Paarweise Gewebevergleiche wurden mit der Bonferronikorrektur durchgeführt.

Die Korrelationsanalyse wurde explorativ zur Identifizierung multipler Korrelationen durchgeführt. Der Spearman-Korrelationskoeffizient wurde benutzt, um Korrelationen zwischen Variablen herauszufinden. Diese Ergebnisse wurden ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni mit einem Niveau von 0,05 verglichen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Auswertung klinischer Daten

#### 4.1.1 Deskriptive Statistik

Nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt 55 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen werden, darunter 21 Frauen und 34 Männer mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren (siehe Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Ergebnisse Gruppenübersichten

Gruppen- bezeichnung	Analgetika- intoleranz (AIA)	Analgetikatolerantes Asthma bronchiale (ATA)	Kontrollgruppe (PN)	Gesamt
Patientenzahl, n	23	17	15	55
Weiblich, n	12	5	4	21
Männlich, n	11	12	11	34
Alter $\bar{O}$	48,7	51,2	43,2	48

In der Analgetikaintoleranzgruppe (AIA) Gruppe konnten 23 Teilnehmer eingeschlossen werden, zwölf Frauen und elf Männer mit einem Durchschnittsalter von 48,7 Jahren. Bei den Patienten mit analgetikatolerantem Asthma bronchiale bestand die Gruppe aus 17 Personen, davon fünf Frauen und zwölf Männer mit einem Durchschnittsalter von 51,2 Jahren. Die Kontrollgruppe hingegen bestand aus 15 Probanden, von denen vier weiblich und 11 männlich waren. Das Durchschnittsalter betrug 43,2 Jahre. Zur Einteilung der einzelnen Gruppen wurde zum Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität ein Metacholintest und zur Bestimmung der spezifischen bronchialen Hyperreagibilität gegenüber Acetylsalicylsäure ein inhalativer Provokationstest mit Lysin-Acetylsalicylsäure (Aspisol®) durchgeführt. Bei negativem Ergebnis beider Testungen wurden die Patienten in die Referenzgruppe (NP) eingeteilt. Bei positivem Metacholintest und negativem Aspisoltest erfolgte die Einteilung in die aspirintolerante Gruppe (ATA). Bei Nachweis einer Aspirinunverträglichkeit mittels Aspisoltest erfolgte die Einteilung in die AIA Gruppe. Bei zwei Patienten dieser Gruppe war die inhalative bronchiale Aspisoltestung zwar negativ, jedoch wurde anamnestisch eine starke Reaktion auf die Einnahme von

oralen NSAR beschrieben. Des Weiteren reagierte ein Patient nach oraler ASS-Einnahme mit unmittelbar auftretenden Fließschnupfen.

#### 4.1.2 Einteilung Asthma bronchiale

Zur erweiterten Differenzierung wurden die Probanden nach Durchführung eines kutanen Pricktestes und der anamnestischen Auswertung von Fragebögen bezüglich der Form des Asthma bronchiales wie folgend in Abbildung 4.1 eingeteilt.

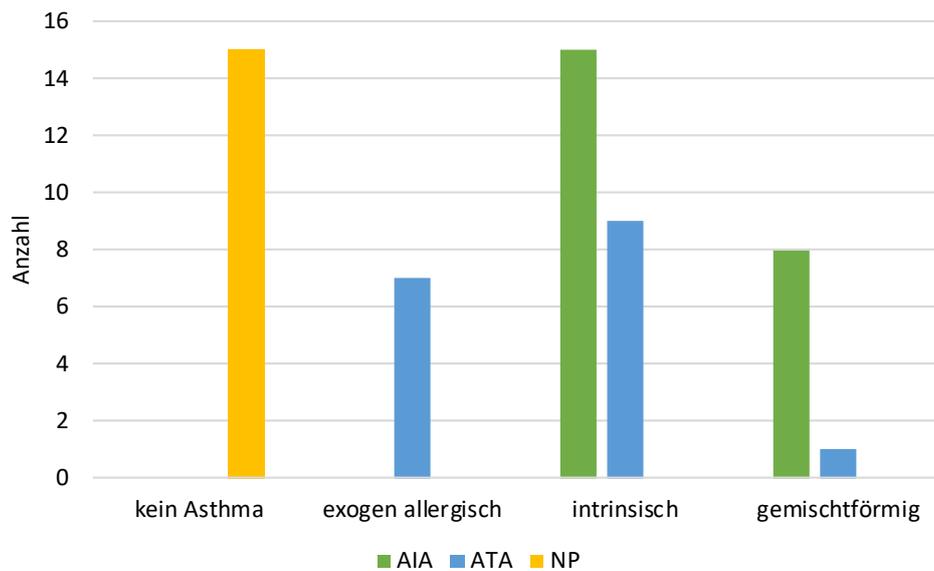


Abbildung 4.1: Einteilung Asthmaformen mit Darstellung der Häufigkeiten,  $n = 55$

Bei den betrachteten Patienten der AIA Gruppe besteht bei 15 ein intrinsisches Asthma bronchiale und bei acht Patienten ein gemischtförmiges Asthma (Abbildung 4.1). Bei den Patienten der ATA Gruppe bestand bei sieben Patienten ein exogen allergisches, bei neun ein intrinsisches und bei einem ein gemischtförmiges Asthma bronchiale. Bei den Patienten der NP Gruppe bestand kein Asthma. In der Abbildung 4.2 sind die nachgewiesenen Allergene des Pricktestes aufgeführt und im Gruppenvergleich dargestellt. Patienten ohne Allergennachweis wurden in der Graphik nicht berücksichtigt.

#### 4.1.3 Unverträglichkeiten

Im Fragebogen wurde anamnestisch zusätzlich zur Symptomatik auch die Unverträglichkeiten von Substanzen im Sinne einer Hypersensitivität, früher auch als Pseudoallergie bekannt, eruiert. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 4.3 dargestellt.

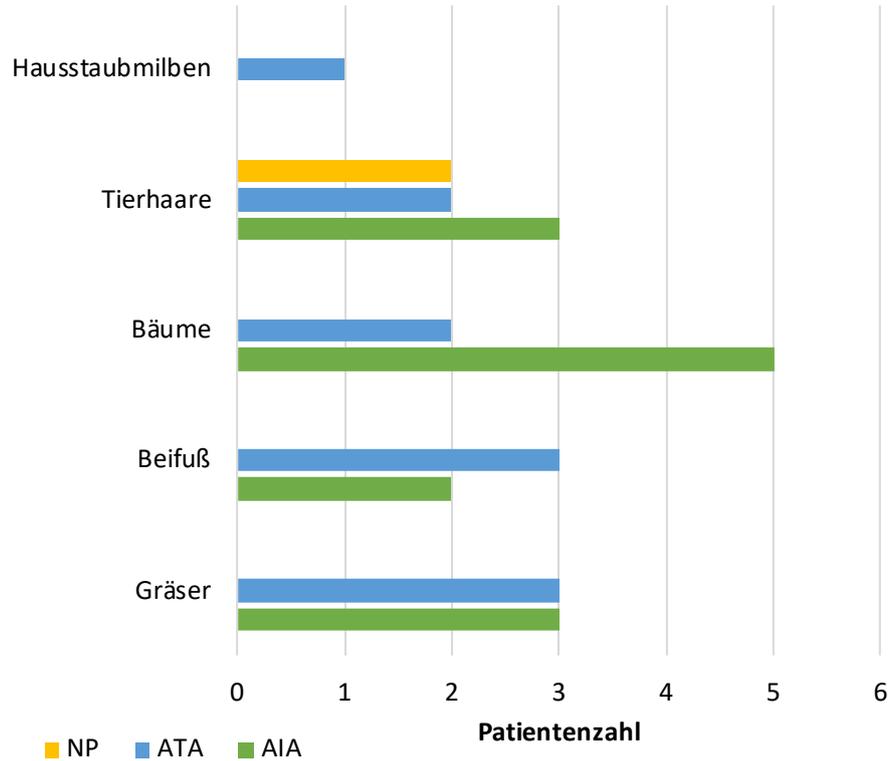


Abbildung 4.2: Ergebnisse Pricktest im Gruppenvergleich

#### 4.1.4 Begleiterkrankungen

Im Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen lagen bei den Patienten der AIA Gruppe die wenigsten Begleiterkrankungen vor. Die häufigste Nebenerkrankung war die arterielle Hypertonie, welche bei sechs Patienten der ATA Gruppe als größte Population bestand. Die anderen Nebenerkrankungen, welche nur in Einzelfällen auftraten sind in Abbildung 4.4 dargestellt. Patienten mit schwerwiegenderen Begleiterkrankungen, wie einer Tumorerkrankung, wurden bereits im Vorfeld von der Studie ausgeschlossen.

#### 4.1.5 Symptomatik

Im Rahmen des Fragebogens aus Anlage Abbildung A.1 wurden auch Fragen bezüglich der präoperativen Symptomatik eruiert und in Abbildung 4.5 dargestellt. Die Patienten der AIA Gruppe litten vorwiegend an Kurzatmigkeit und anteriorer Rhinorrhoe.

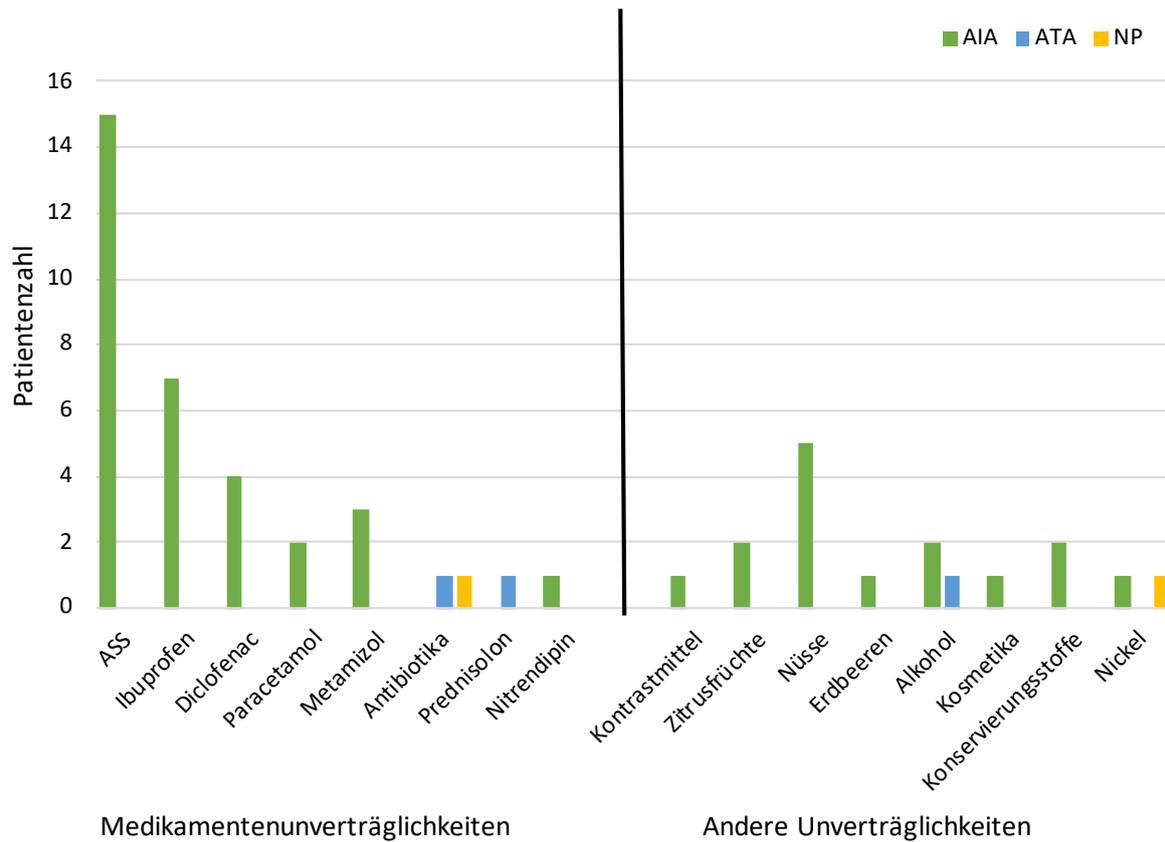


Abbildung 4.3: Auswertung Fragebogen: Darstellung von Medikamenten- und Nahrungsmittelunverträglichkeiten im Gruppenvergleich

#### 4.1.6 Voroperationen an den Nasennebenhöhlen

Von allen teilnehmenden Patienten waren 36 bereits mindestens einmal voroperiert. In der AIA Gruppe stellten sich sechs Patienten zur Erstoperation vor. Alle anderen 17 Patienten waren bereits voroperiert, ein Patient bereits acht Mal. Im Durchschnitt hatten die Patienten dieser Gruppe zwei Nasennebenhöhlenoperationen wie in Abbildung 4.6 dargestellt.

Die erste Operation lag zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich acht Jahre zurück. In der ATA Gruppe waren 14 Patienten bereits voroperiert, eine Person bereits sechsfach. Im Schnitt hatten die Patienten bereits 1,4 Operationen an den Nasennebenhöhlen. Die erste Operation lag durchschnittlich 17 Jahre zurück. Im Vergleich dazu wurden 10 Patienten der Kontrollgruppe (NP) erstmalig an den Nasennebenhöhlen operiert. Die erste Operation der fünf voroperierten Patienten lag durchschnittlich sieben Jahre zurück. Zwischen den einzelnen Gruppen ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Anzahl der Voroperationen, Zeitpunkt der ersten Operation, bzw. erstmalig aufgetretener Symptome nachweisen.

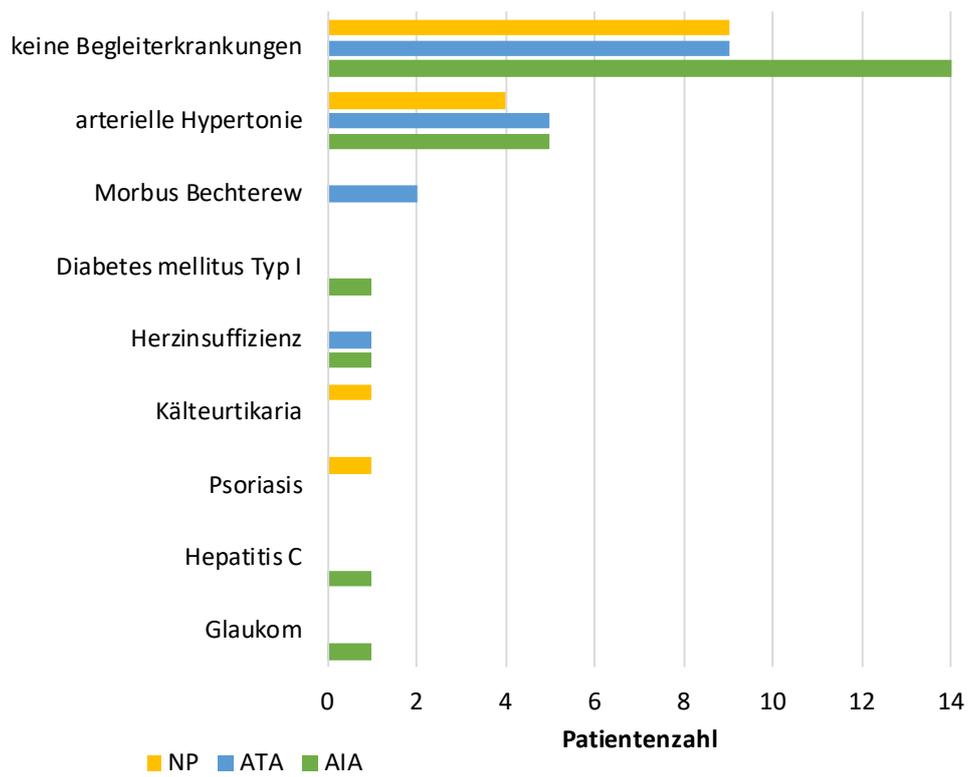


Abbildung 4.4: Darstellung der Begleiterkrankungen

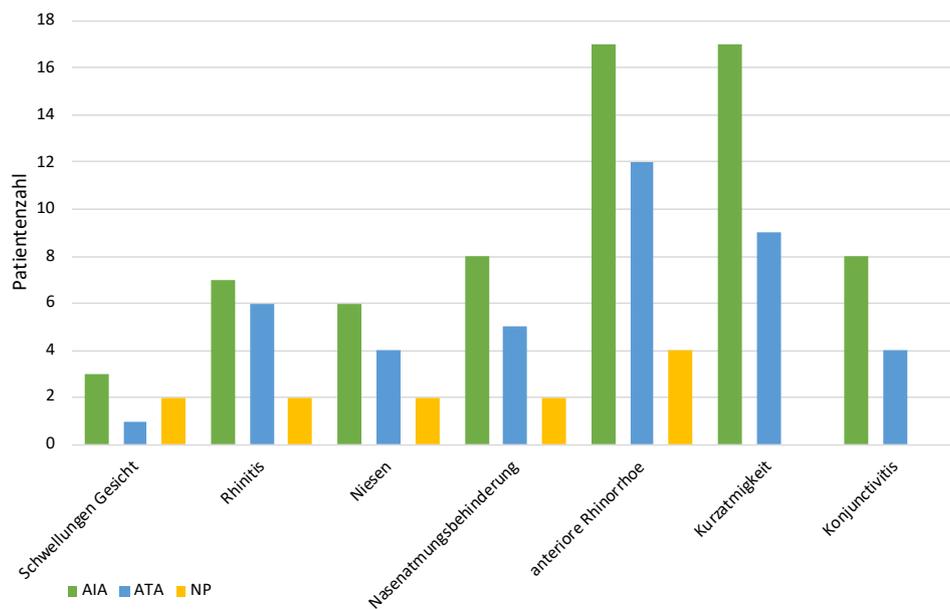


Abbildung 4.5: Präoperative Symptomatik der Patienten

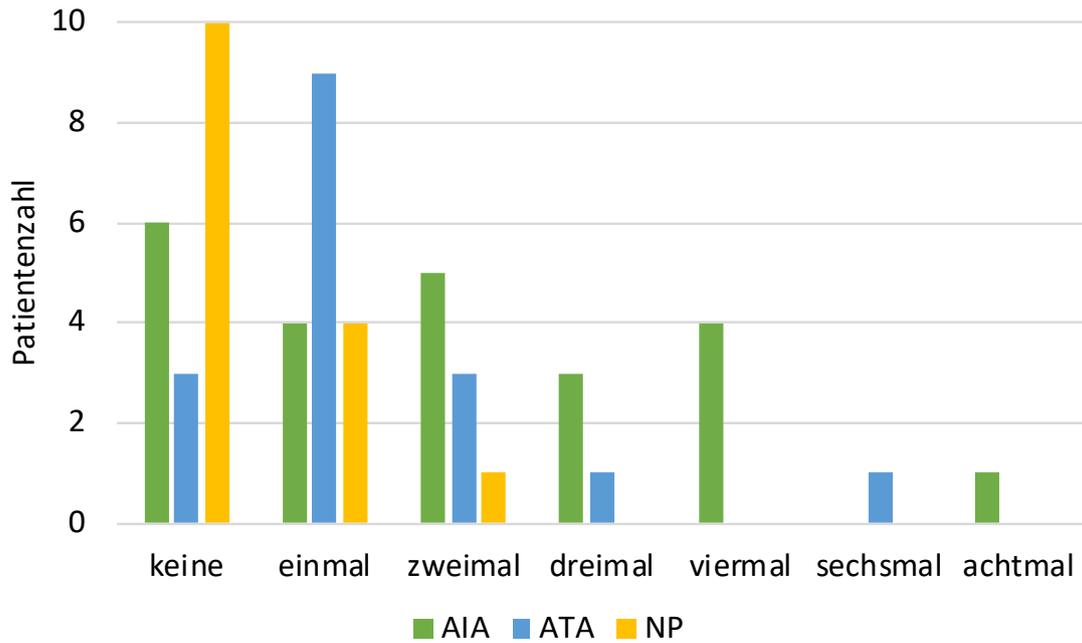


Abbildung 4.6: Darstellung aller voroperierten Patienten im Gruppenvergleich;  $n = 36$

#### 4.1.7 Riechvermögen

In der Abbildung 4.7 ist das präoperative Riechvermögen dargestellt. Mittels Sniffin' Sticks® wurden die Ergebnisse ermittelt. Je nach Befund erfolgte die Einteilung beim Riechgesunden als „Normosmie“, bei leichter Einschränkung als „Hyposmie“ und beim Auftreten eines kompletten Riechverlustes als „Anosmie“. Anhand des Balkendiagramms ließ sich erkennen, dass die Patienten in der AIA und ATA Gruppe im Vergleich zur NP Gruppe präoperativ eher eine komplette Anosmie hatten. Die Patienten der Referenzgruppe hatten im Test eher eine Hyposmie im Sinne eines Restriechvermögens. Diese Ergebnisse wiesen jedoch auch nach Anwendung des exakten Tests nach Fisher (mit einem  $p = 0,16$ ) keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen auf.

#### 4.1.8 Asthmakontrolltest (ACT)

Wie in der Abbildung 4.8 dargestellt, ließ sich bei der Auswertung des präoperativen ACT Fragebogen (Abbildung A.5) [54] ein statistisch signifikanter Unterschied in den unterschiedlichen Gruppen nachweisen. Dieser bestand zwischen den Gruppen AIA und NP im Post Hoc Test mit einem  $p = 0,01$ . Bei Patienten mit vorbekannter Analgetikaintoleranz bestand die größte Spannweite der Werte im Vergleich zu den untersuchten Patienten mit Asthma bronchiale anderer Genese. Dies ist damit zu erklären, dass Einschränkungen natürlich nur bei Patienten mit Asthma bronchiale bestehen. Da bei den Patienten der

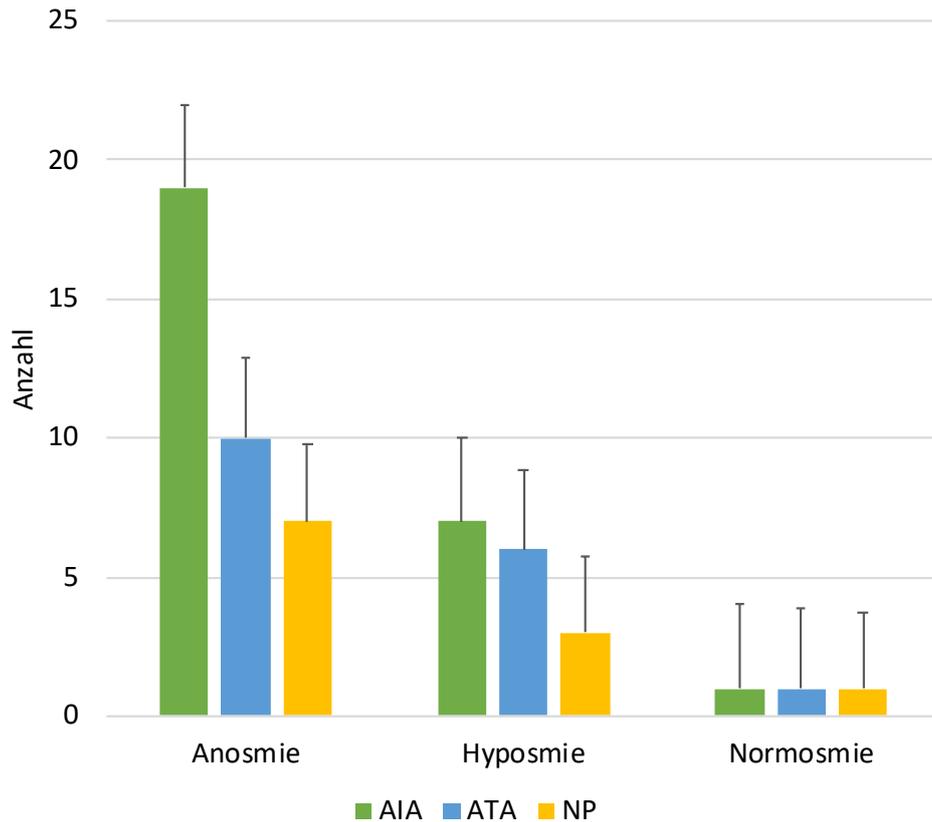


Abbildung 4.7: Darstellung des Riechvermögens mittels Häufigkeiten- und Fehlerbalkendiagramms mit 95% Konfidenzintervall,  $n = 55$

Referenzgruppe keine Asthmaerkrankung vorliegt, ergab der ACT bei diesen Studienteilnehmern die volle Punktzahl. Die Mediane liegen jedoch sowohl in der AIA, als auch in der ATA Gruppe über 20 Punkten, was einem gut eingestellten Asthma entspricht. Da die Patienten der NP Gruppe keine asthmatypische Beschwerdesymptomatik angegeben haben, wurde bei allen Patienten der Maximalscore von 25 Punkten erreicht.

#### 4.1.9 Laborparameter

##### 4.1.9.1 Gesamt IgE

Es zeigten sich in der AIA Gruppe die größte Streuung der Gesamt IgE Werte (zwischen 38 kU/l und 666 kU/l) im Vergleich zur ATA Gruppe. Die Mediane in beiden Gruppen lagen jedoch im gleichen Bereich. In beiden Gruppen gab es jeweils einen Ausreißer mit sehr hohen IgE Werten, in der AIA Gruppe ein Patient mit 1101 kU/l und in der ATA Gruppe mit 961 kU/l. Da die Patienten ohne Asthma der Referenzgruppe vergleichsweise geringe IgE Werte (bis maximal 72 kU/l) hatten, die im gleichen Bereich lagen, bestand keine Streuung der Werte (Abbildung 4.9). In der Abbildung zeigten sich jedoch im graphischen

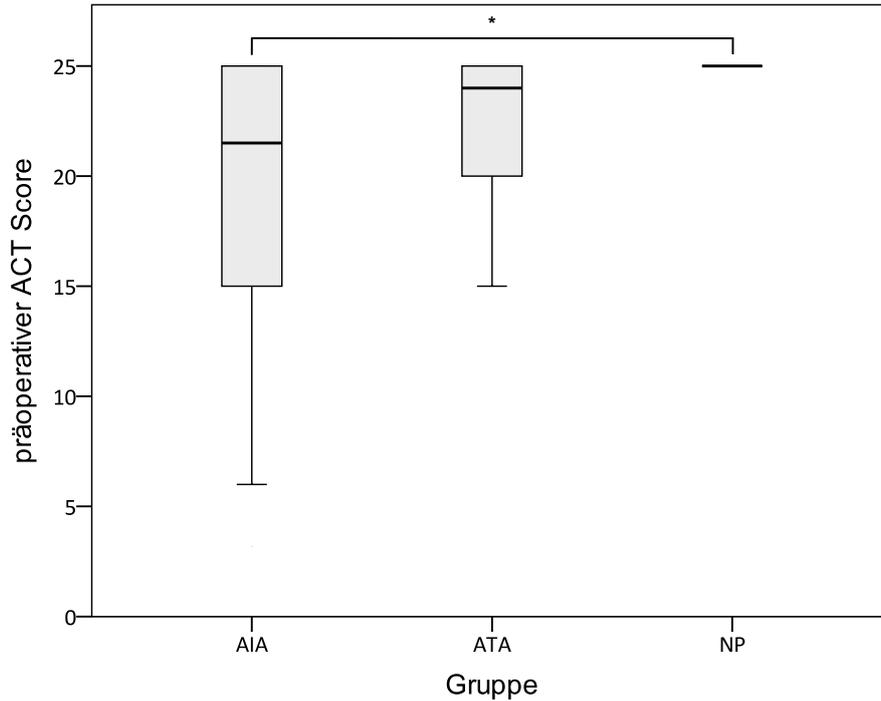


Abbildung 4.8: Auswertung ACT Fragebogen: AIA:  $n = 18$ , ATA:  $n = 16$ , NP:  $n = 15$ ; mit Nachweis einer statistischen Signifikanz zwischen der AIA und NP Gruppe mit  $p = 0,01$ ; die Unterschiede zwischen der AIA und ATA Gruppe waren statistisch nicht signifikant

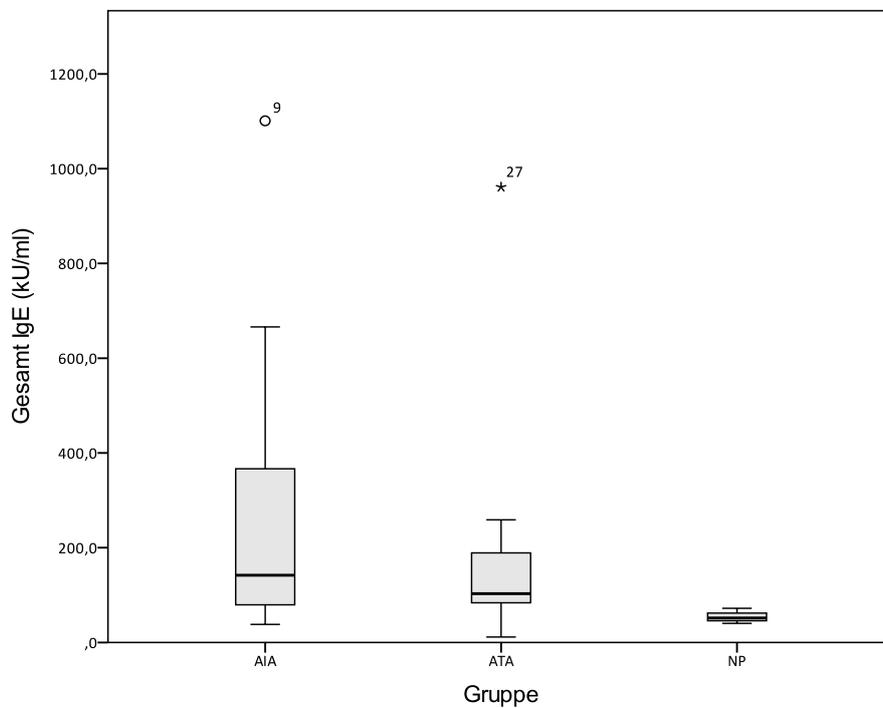


Abbildung 4.9: Ergebnisse serologische Messwerte Gesamt IgE: AIA:  $n = 11$ , ATA:  $n = 12$ , NP:  $n = 3$ ; ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz im Gruppenvergleich aller Gruppen untereinander

Gruppenvergleich in der AIA Gruppe die höchsten IgE Werte. In den Graphiken ist auch ersichtlich, dass Patienten der Referenzgruppe vergleichsweise geringe IgE Konzentrationen hatten. Die Mittelwerte der AIA Gruppe lagen höher, als die Werte der ATA Gruppe, jedoch ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz.

#### 4.1.9.2 Tryptase

Bei der Auswertung der Tryptase im Serum zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Graphisch ließen sich im Boxplotdiagramm in der AIA und ATA Gruppe eine breitere Streuung der Werte im Vergleich zur Referenzgruppe nachweisen (Abbildung 4.10). Allerdings fanden sich bei keinem Patienten pathologisch erhöhte Werte als Hinweis auf eine eventuelle systemische Mastozytose.

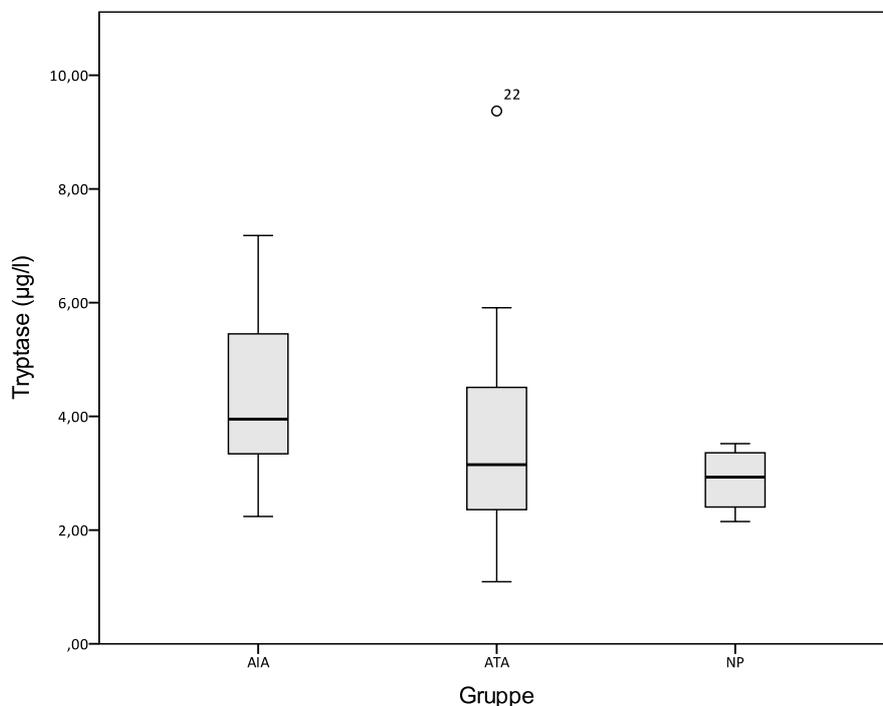


Abbildung 4.10: Ergebnisse Messung der Tryptase im Serum: AIA:  $n = 9$ , ATA:  $n = 12$ , NP:  $n = 3$ ; ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich

#### 4.1.9.3 Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut

Bezüglich der Bluteosinophilie bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der AIA und NP ( $p = 0,001$ ) sowie der AIA und ATA Patientengruppe ( $p = 0,009$ ). Dies stellte sich auch graphisch im Boxplotdiagramm (Abbildung 4.11) dar.

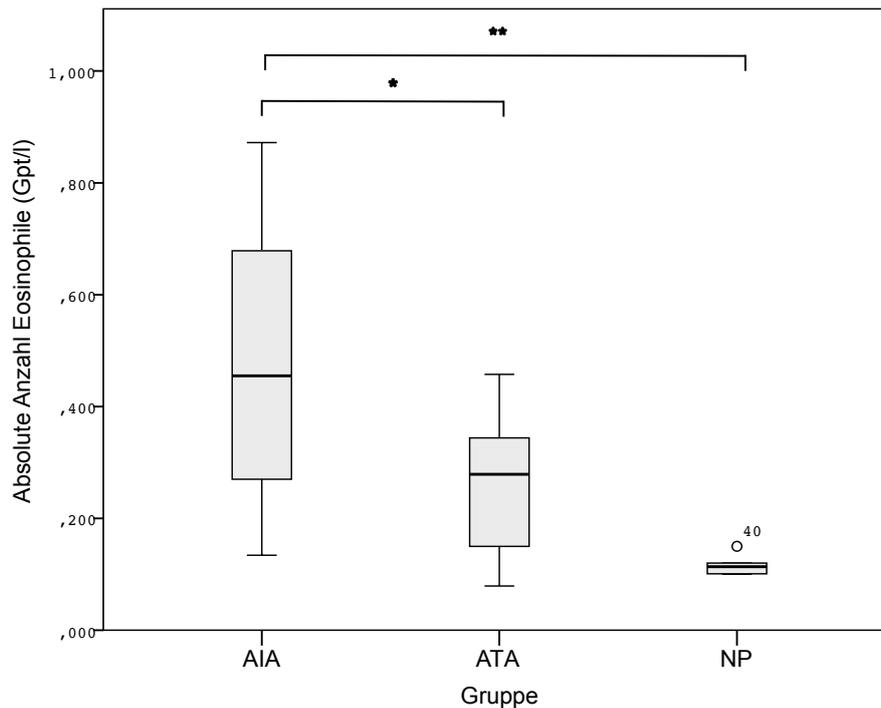


Abbildung 4.11: Ergebnisse Anzahl Eosinophiler Granulozyten im Blut: AIA:  $n = 15$ , ATA:  $n = 13$ , NP:  $n = 6$ ; mit Nachweis einer statistischen Signifikanz zwischen der AIA und NP Gruppe ( $p = 0,001$ ) und AIA und NP Gruppe ( $p = 0,009$ )

## 4.2 Auswertung immunhistochemischer Daten

### 4.2.1 Histomorphologie der Nasenpolypenschleimhaut

Es wurden im Rahmen der endoskopischen funktionellen Sinusoperationen Operationspräparate entnommen und wie im Methodenteil beschrieben, konserviert. Die Proben stammten je nach Lokalisation der Polypen sowohl aus der Kiefer-, Stirn-, Keilbeinhöhle und den Siebbeinzellen.

Die Präparate wurden wie oben beschrieben lichtmikroskopisch ausgewertet. In der H&E Färbung ließ sich histologisch respiratorische Schleimhaut mit vereinzelt bis zahlreich vorkommenden Becherzellen vorfinden. In einzelnen Präparaten bestanden im Bereich des Subepitheliums Infiltrate aus Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten. Aufgrund der Polypenbildung war die Schleimhaut häufig ödematös verändert.

In der Lichtbildmikroskopie wurde die Expression der einzelnen Antikörpern (COX-1, COX-2, 5-LOX und CysLT<sub>2</sub>) in unterschiedlichen Geweben betrachtet. Es wurde das respiratorische Epithel, die submukösen Drüsen und das mehrschichtige Plattenepithel untersucht. Die Präparate wurden komplett begutachtet. Bei Nichtvorfinden einer Epithel- bzw. Drüsenart wurde dies als Fehlwert in der statistischen Datenerfassung vermerkt.

#### 4.2.1.1 5 – LOX Expression in der Nasenpolypenschleimhaut

In den Präparaten der Nasenpolypen ließ sich in allen Gruppen und allen Geweben eine Expression von 5-LOX nachweisen. Im Mittelwertvergleich der IRS Werte konnte die stärkste Expression im submukösen Drüsengewebe gesehen werden. Sowohl in der immunhistochemischen Expression von 5-LOX im respiratorischen Epithel, in den submukösen Drüsen bzw. im Plattenepithel ließen sich sowohl graphisch (Abbildung 4.12 - Abbildung 4.14), als auch statistisch im Gruppenvergleich keine Unterschiede darstellen. Nach Anwendung eines gemischt linearen Modells ließ sich im Mittelwertvergleich der Gewebe ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem  $p = 0,038$  zwischen respiratorischen und submukösen Drüsen nachweisen (Abbildung 4.15).

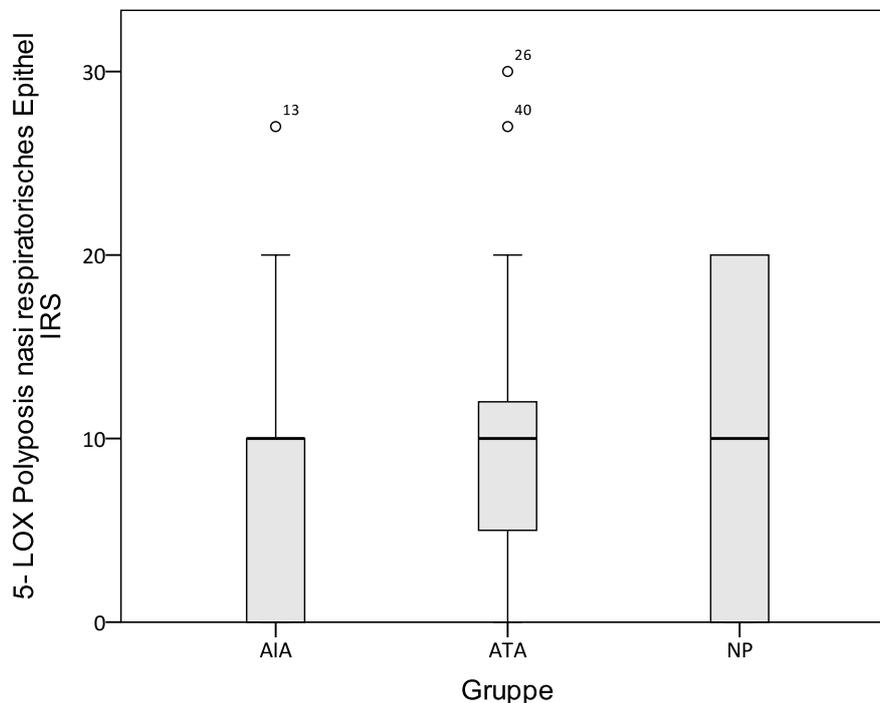


Abbildung 4.12: Darstellung der Expression von 5- LOX im respiratorischen Epithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 22$ , ATA:  $n = 16$ , NP:  $n = 15$ )

#### 4.2.1.2 COX-1 Expression in der Nasenpolypenschleimhaut

Die nasale Expression von COX-1 in den Polypen zeigte im Gruppenvergleich in der immunhistochemischen Analyse (IRS respiratorisches Epithel, submukösen Drüsen- bzw. Plattenepithel (Abbildung 4.16 - Abbildung 4.18) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt konnte man in allen untersuchten Gewebearten eine mittlere Expression der COX-1 vorfinden. Nach Anwendung eines gemischt linearen Modells ließen sich im Mittelwertvergleich der Gewebe untereinander statistisch signifikante Unterschiede zwischen

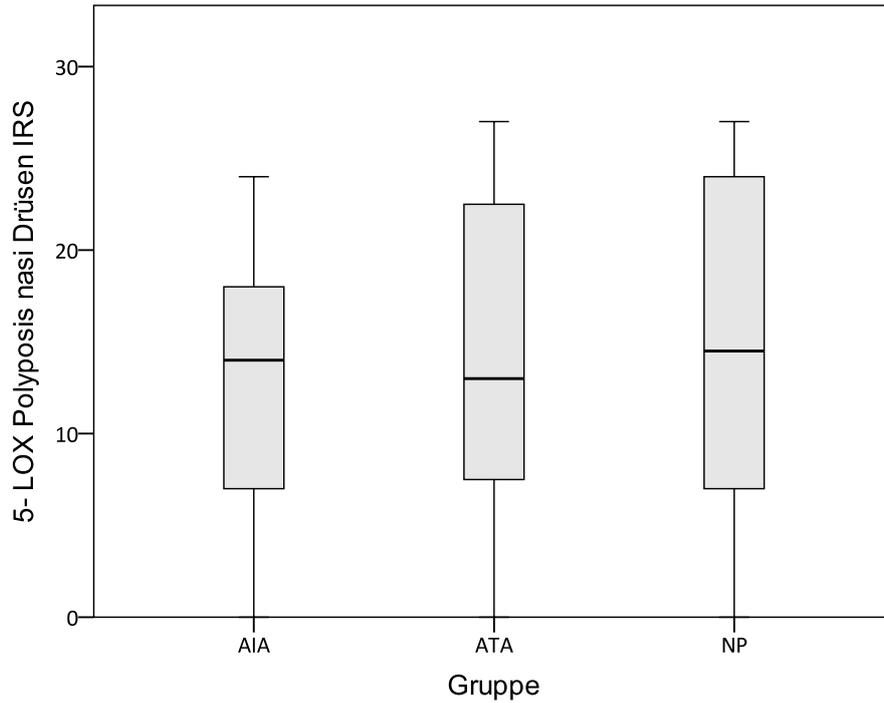


Abbildung 4.13: Darstellung der Expression von 5- LOX in den submukösen Drüsen von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 22$ , ATA:  $n = 16$ , NP:  $n = 14$ )

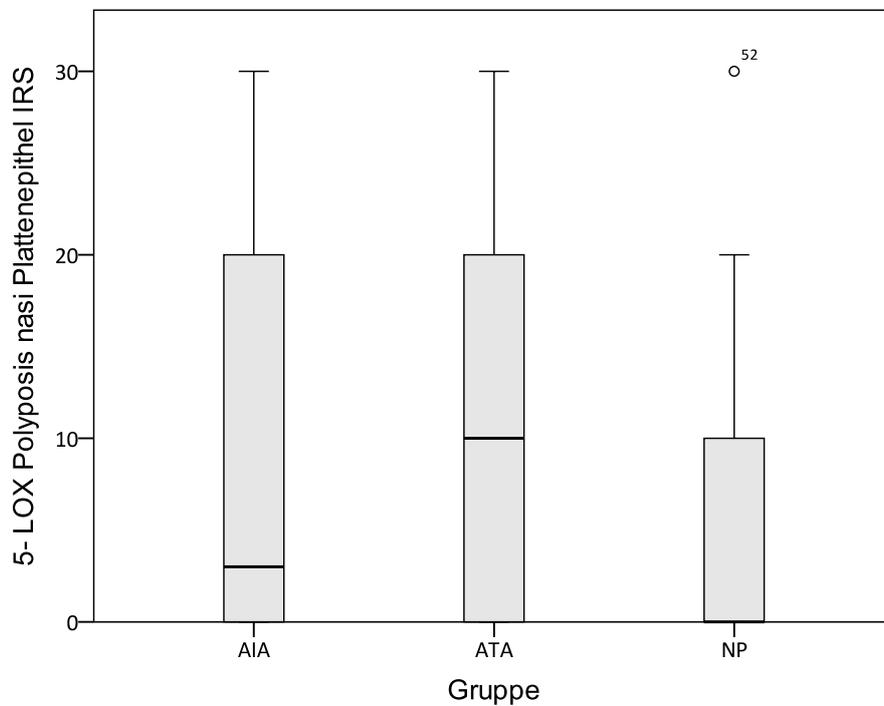


Abbildung 4.14: Darstellung der Expression von 5- LOX im Plattenepithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 18$ , ATA:  $n = 12$ , NP:  $n = 12$ )

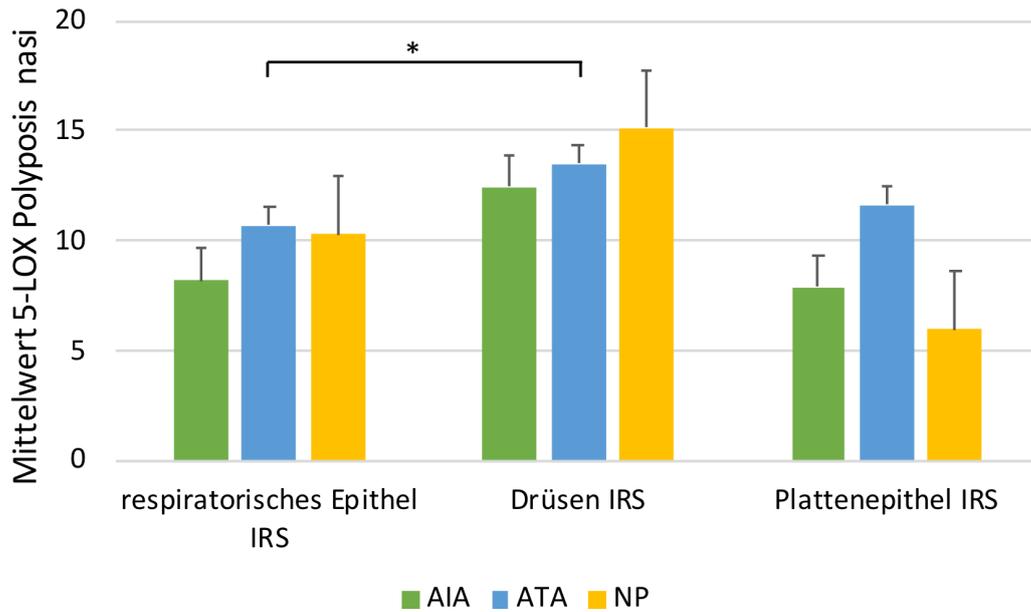


Abbildung 4.15: Mittelwertevergleich der Expression von 5-LOX Nasenpolypen mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Vergleich der Expression im Drüsengewebe mit einem statistisch signifikanten Unterschied zum respiratorischen Epithel ( $p = 0,038$ ) und nicht zum Plattenepithel

einer geringeren COX-1 Expression in den submukösen Drüsen und einer stärkeren im respiratorischen ( $p = 0,001$ ), bzw. Plattenepithel ( $p = 0,003$ ) nachweisen (Abbildung 4.19).

#### 4.2.1.3 COX-2 Expression in der Nasenpolypenschleimhaut

Die Analyse der Expression von COX-2 im Nasenpolypengewebe ergab in der immunhistochemischen Analyse (IRS respiratorisches Epithel, submukösen Drüsen, bzw. Plattenepithel keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (Abbildung 4.20 - Abbildung 4.22). Bei der Betrachtung der Gewebe untereinander konnte in den Epithelien eine deutlich stärkere Expression mit IRS Werten bis zu 30 gesehen werden, als im Vergleich zum Drüsengewebe. Nach Anwendung eines gemischt linearen Modells ließ sich im Mittelwertevergleich der Gewebe ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen submukösen Drüsen und den Epithelien (jeweils  $p < 0,001$ ) nachweisen (Abbildung 4.23).

#### 4.2.1.4 Cys-LT<sub>2</sub> Expression in der Nasenpolypenschleimhaut

Es zeigte sich im respiratorischen - und im Plattenepithel eine äußerst geringe Expression des CysLT<sub>2</sub> Rezeptors. In den submukösen Drüsen hingegen zeigte sich eine mittelgradige Expression. Im Patientengruppenvergleich ließen sich keine statistisch signifikanten

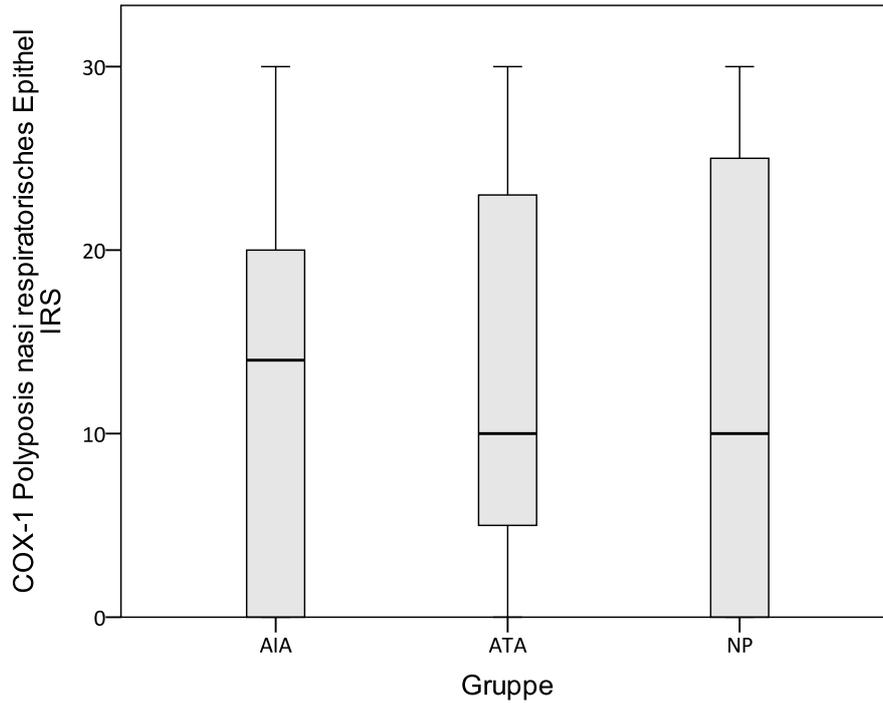


Abbildung 4.16: Darstellung der Expression von COX-1 im respiratorisches Epithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 15$ , ATA:  $n = 12$ , NP:  $n = 15$ )

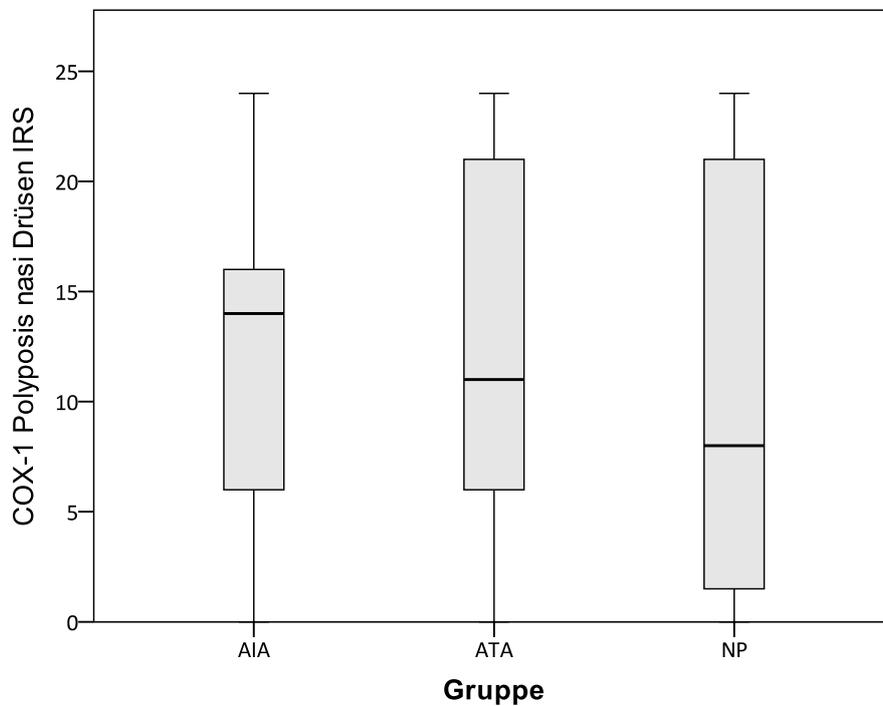


Abbildung 4.17: Darstellung der Expression von COX-1 in den submukösen Drüsen von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 12$ , ATA:  $n = 14$ , NP:  $n = 11$ )

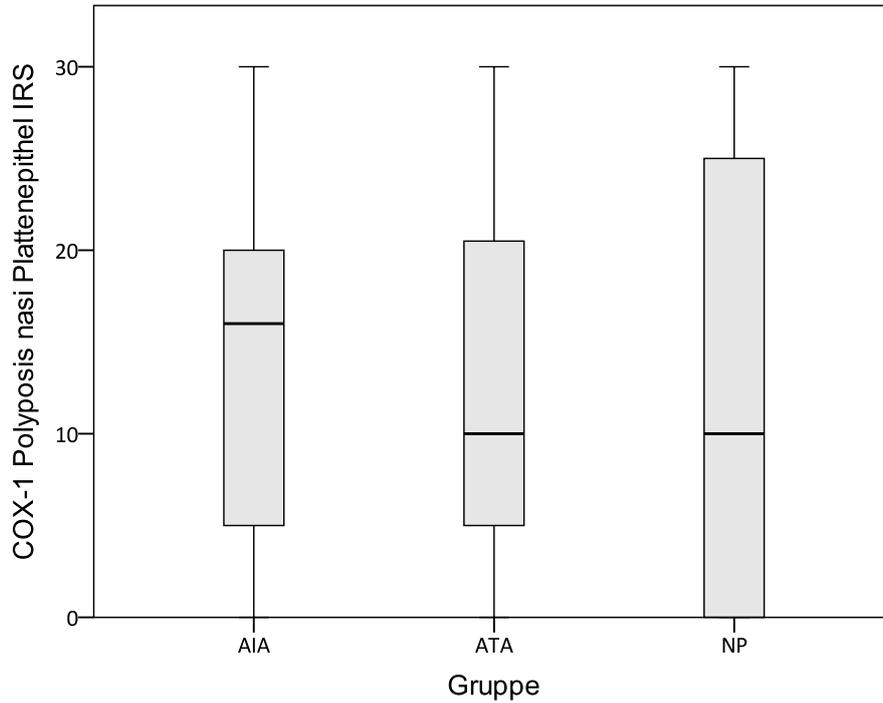


Abbildung 4.18: Darstellung der Expression von COX-1 im Plattenepithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 15$ , ATA:  $n = 13$ , NP:  $n = 6$ )

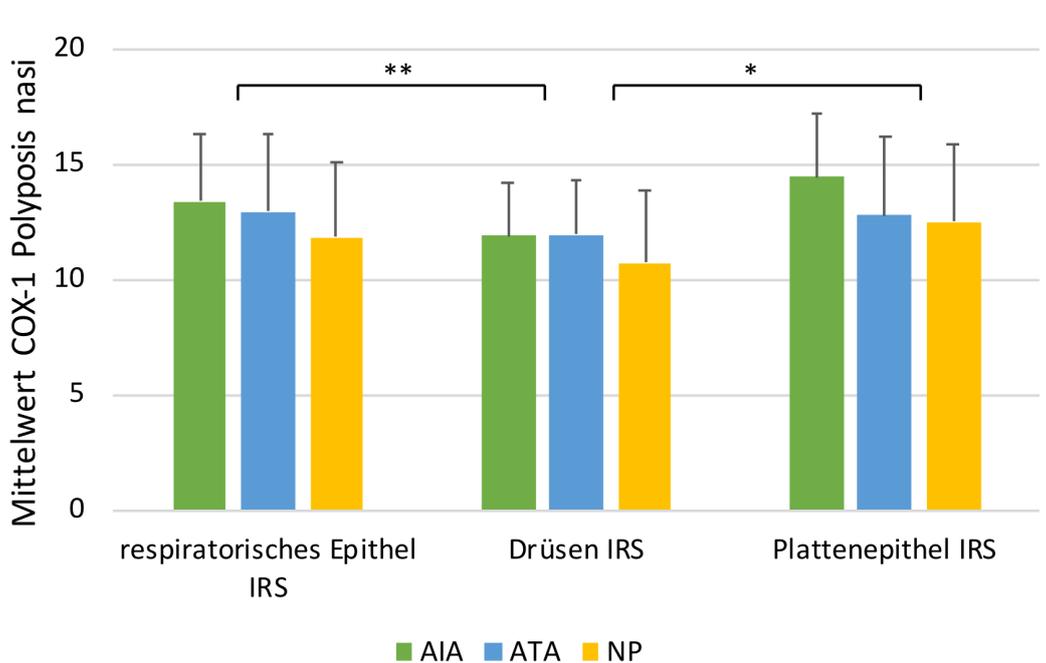


Abbildung 4.19: Mittelwertvergleich COX-1 Nasenpolypen mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, unterschiedliche Expression im Drüsengewebe statistisch hochsignifikant zum respiratorischen ( $p = 0,001$ ) bzw. signifikant zum Plattenepithel ( $p = 0,003$ ).

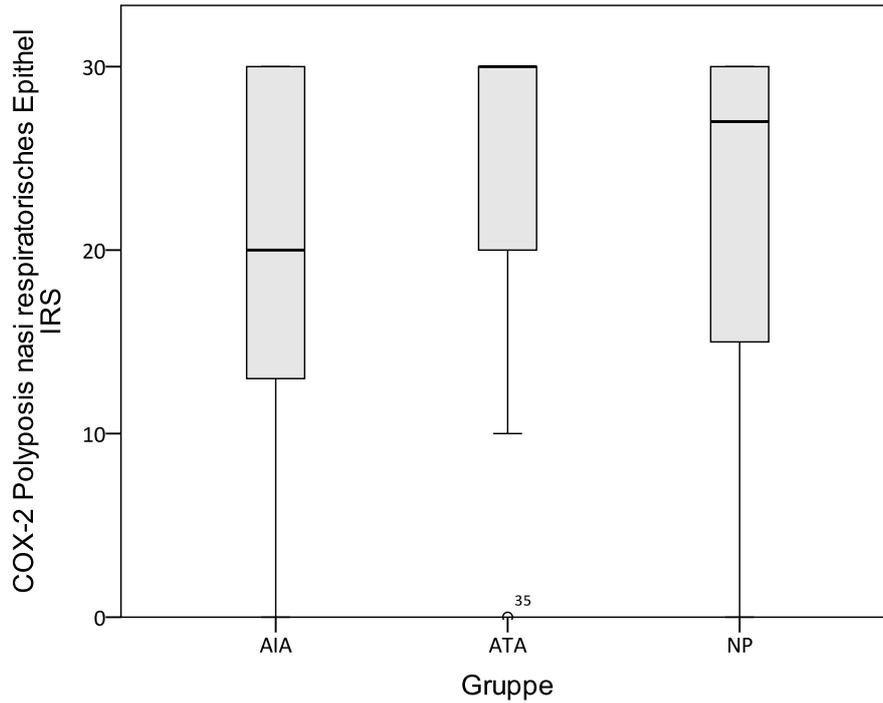


Abbildung 4.20: Darstellung der Expression von COX-2 im respiratorischen Epithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 23$ , ATA:  $n = 17$ , NP:  $n = 15$ )

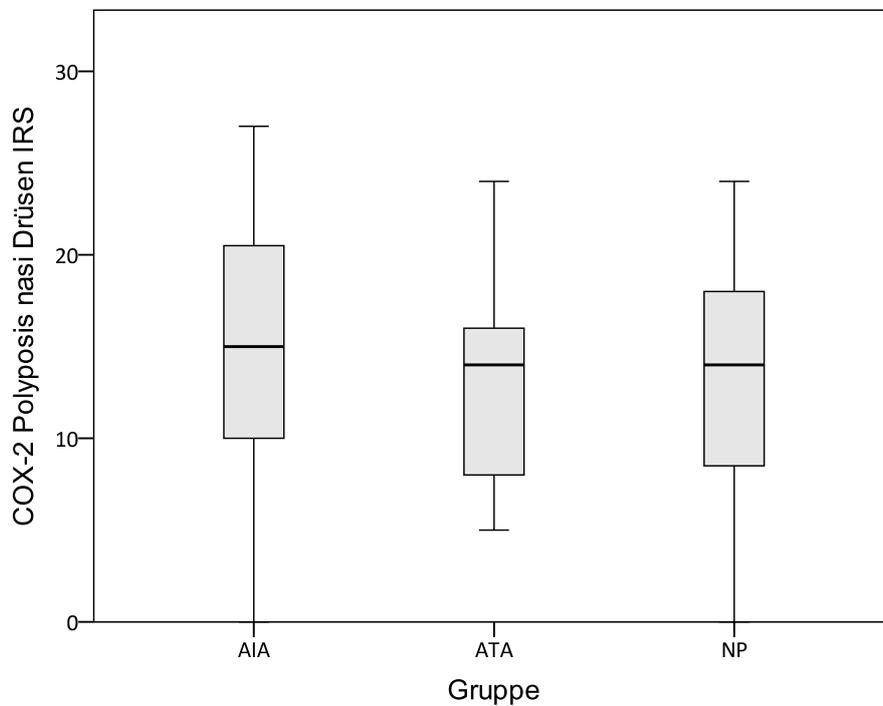


Abbildung 4.21: Darstellung der Expression von COX-2 in den submukösen Drüsen von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 19$ , ATA:  $n = 16$ , NP:  $n = 15$ )

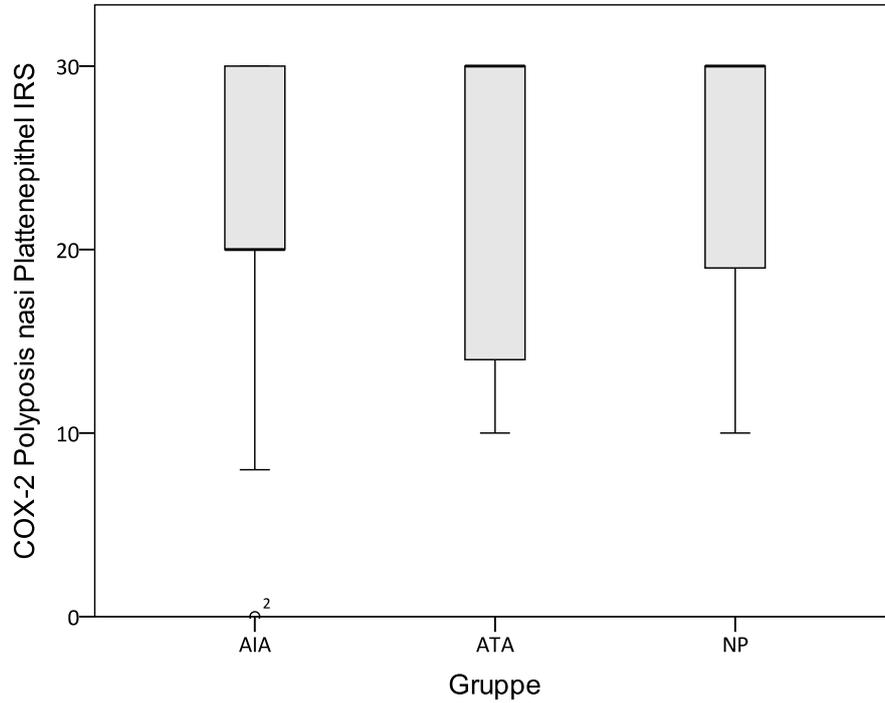


Abbildung 4.22: Darstellung der Expression von COX-2 im Plattenepithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 13$ , ATA:  $n = 13$ , NP:  $n = 12$ )

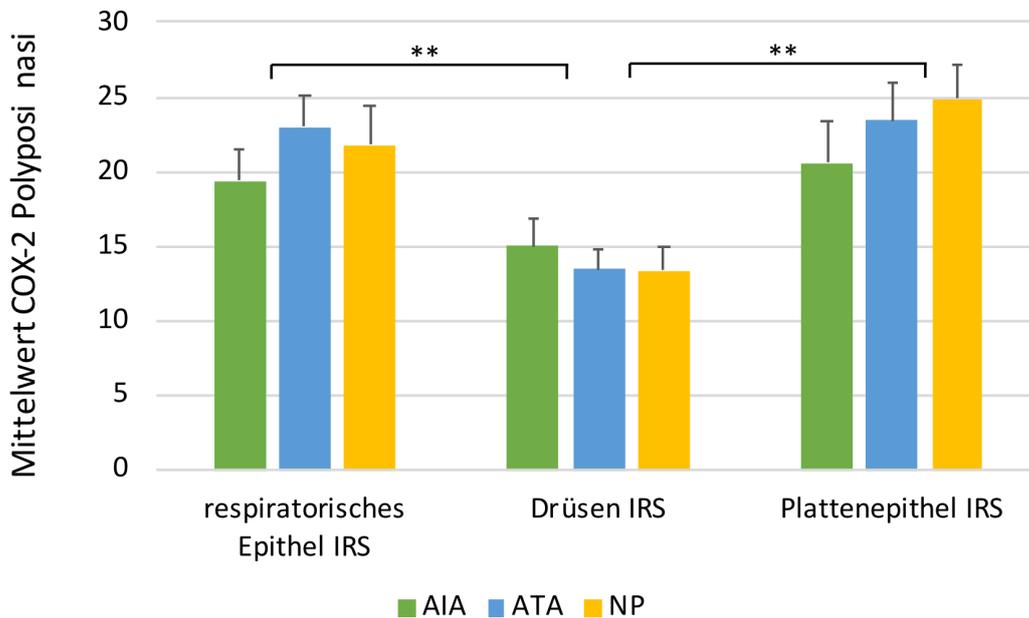


Abbildung 4.23: Mittelwertvergleich COX-2 Nasenpolypen mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Vergleich der Expression im Drüsengewebe mit einem hochsignifikanten Unterschied zu den Epithelien ( $p < 0,001$ )

Unterschiede detektieren (Abbildung 4.24 - Abbildung 4.26). Nach Anwendung eines gemischt linearen Modells ließ sich im Mittelwertevergleich der Gewebe ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen submukösen Drüsen und den Epithelien (jeweils  $p < 0,001$ ) nachweisen (Abbildung 4.27).

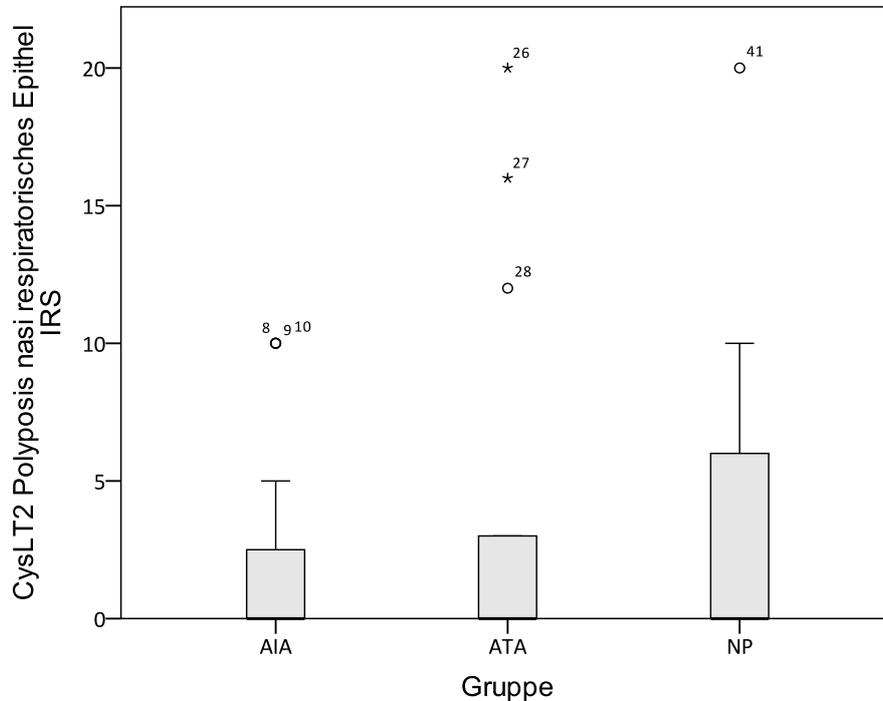


Abbildung 4.24: Darstellung der Expression von CysLT<sub>2</sub> im respiratorischen Epithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 19$ , ATA:  $n = 14$ , NP:  $n = 14$ )

Zusammenfassend ließ sich in der Betrachtung der Nasenpolypen die stärkste Immunreaktivität in den Epithelien für COX-2 im Vergleich zu den submukösen Drüsen nachweisen. Die niedrigsten IRS Werte wurden für die epitheliale CysLT<sub>2</sub> Expression bei mittelgradiger Expression in den submukösen Drüsen detektiert. Weiterhin fiel eine geringere 5-LOX Expression in den Epithelien im Vergleich zu einer stärkeren in den submukösen Drüsen und eine reduzierte COX-1 Expression in den submukösen Drüsen im Vergleich zu den Epithelien auf. Relevante Patientengruppenunterschiede hinsichtlich der Expression von COX-1, COX-2, 5-LOX und CysLT<sub>2</sub> ließen sich jedoch im Nasenpolypengewebe nicht nachweisen.

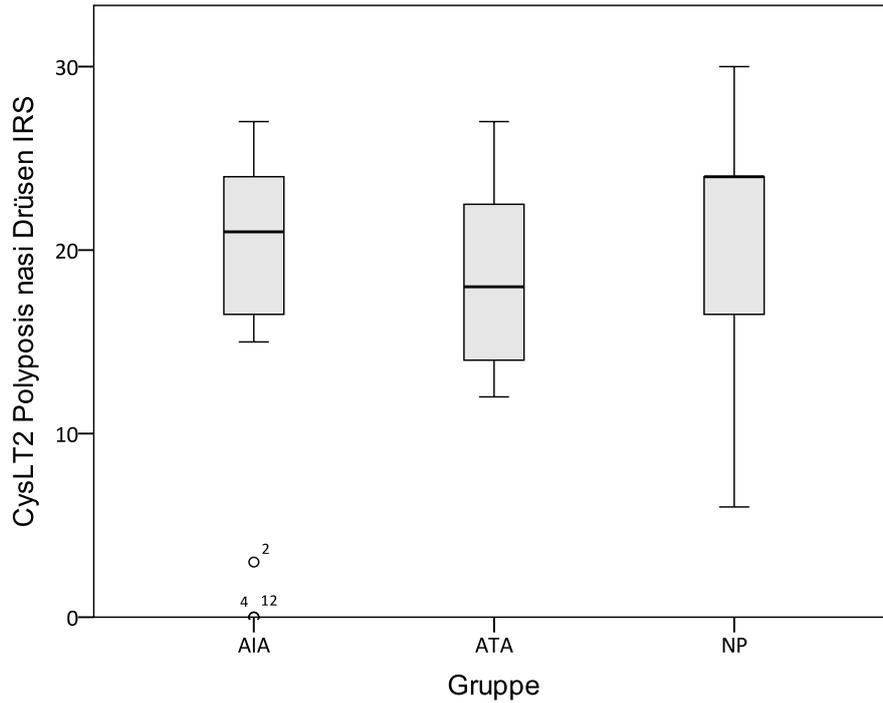


Abbildung 4.25: Darstellung der Expression von CysLT<sub>2</sub> in den submukösen Drüsen von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 15$ , ATA:  $n = 15$ , NP:  $n = 12$ )

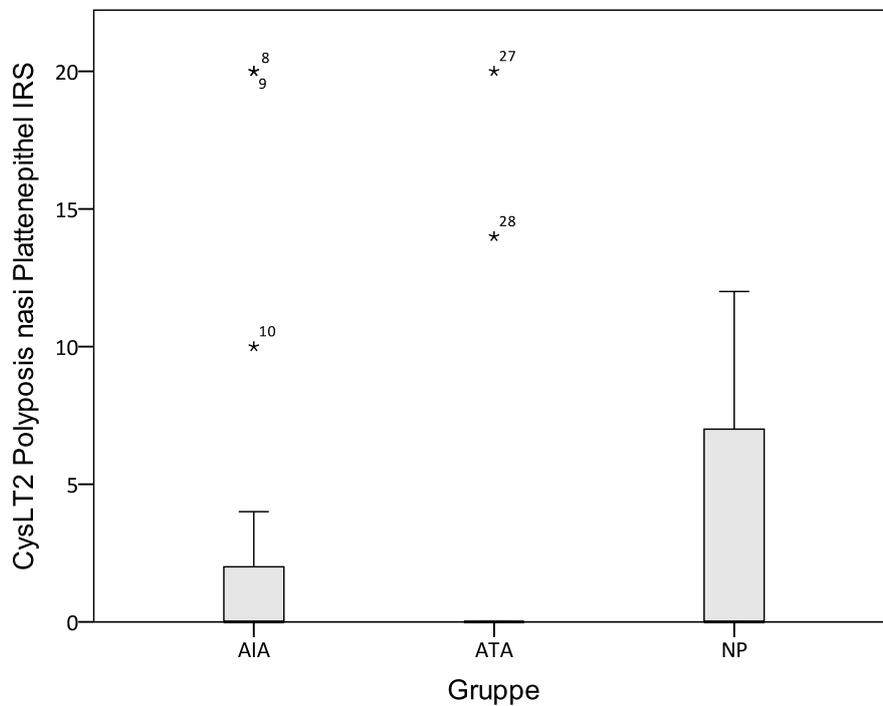


Abbildung 4.26: Darstellung der Expression von CysLT<sub>2</sub> im Plattenepithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 15$ , ATA:  $n = 14$ , NP:  $n = 14$ )

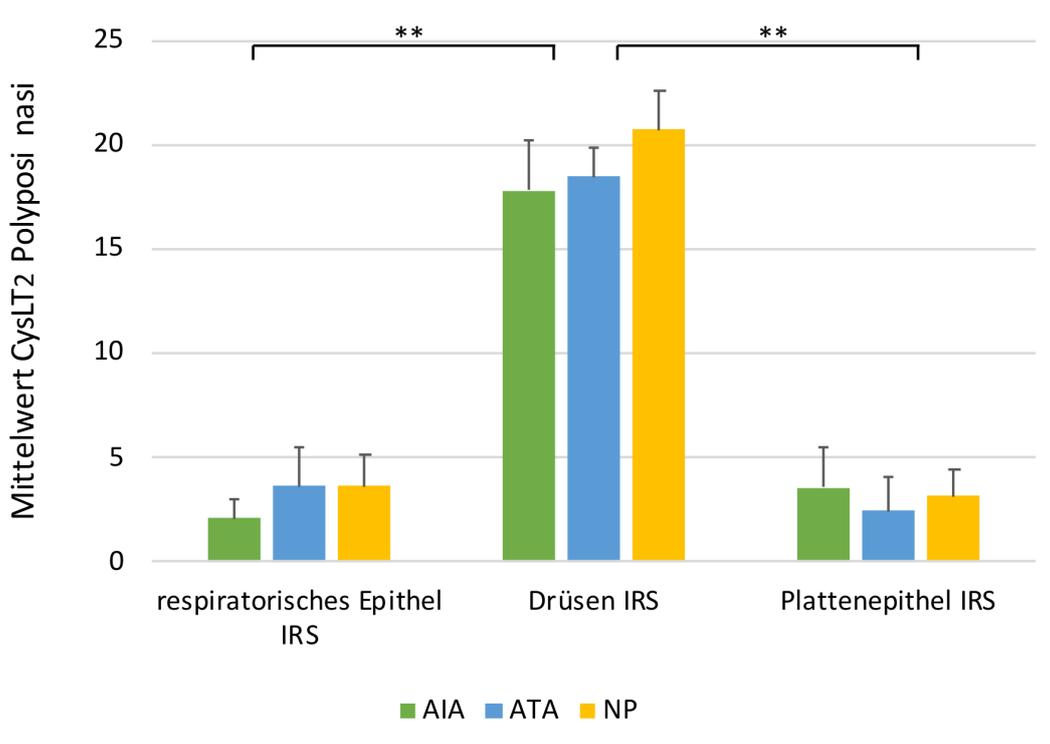


Abbildung 4.27: Mittelwertevergleich CysLT<sub>2</sub> Nasenpolypen mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Expression im Drüsenewebe mit einem  $p < 0,001$  hochsignifikant zu beiden Epithelien

#### 4.2.2 Histomorphologie der Bronchialschleimhaut

Im Rahmen der Operation durchgeführten Bronchoskopie wurden Biopsien aus der Bronchialschleimhaut von 0,2 bis 0,6 cm Größe entnommen. Mikroskopisch ließ sich in der H&E Färbung Bronchialschleimhaut mit mehrreihigem Flimmerepithel nachweisen. Vereinzelt waren Becherzellen im respiratorischen Epithel eingelagert. In einigen Präparaten fanden sich auch plattenepitheale Metaplasien. Außerdem befanden sich in einigen Präparaten im Bereich der Schleimhaut und subepithelalem Bindegewebe Entzündungsinfiltrate; in anderen waren nur vereinzelte Lymphozyten sichtbar. In tieferen Gewebsschichten befanden sich ortsständige (muköse) Drüsen und glattmuskuläre Bronchialwandanteile.

##### 4.2.2.1 5 – LOX Expression in der Bronchialschleimhaut

In den submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut zeigte sich in allen Gruppen eine stärkere mittelgradige 5-LOX Expression im Vergleich zur leichtgradig ausgeprägten Expression in den Epithelien. Graphisch auffällig ist in der Referenzgruppe eine starke Expression von 5-LOX im respiratorischen Epithel im Vergleich zu den Asthmatikern (siehe Abbildung 4.28). Ansonsten fanden sich im Patientengruppenvergleich keine Unterschiede (Abbildung 4.29 - Abbildung 4.30). Nach Anwendung eines gemischt linearen Modells

ließ sich im Mittelwertevergleich der Gewebe ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen den submukösen Drüsen und den Epithelien (jeweils  $p < 0,001$ ) nachweisen (Abbildung 4.31).

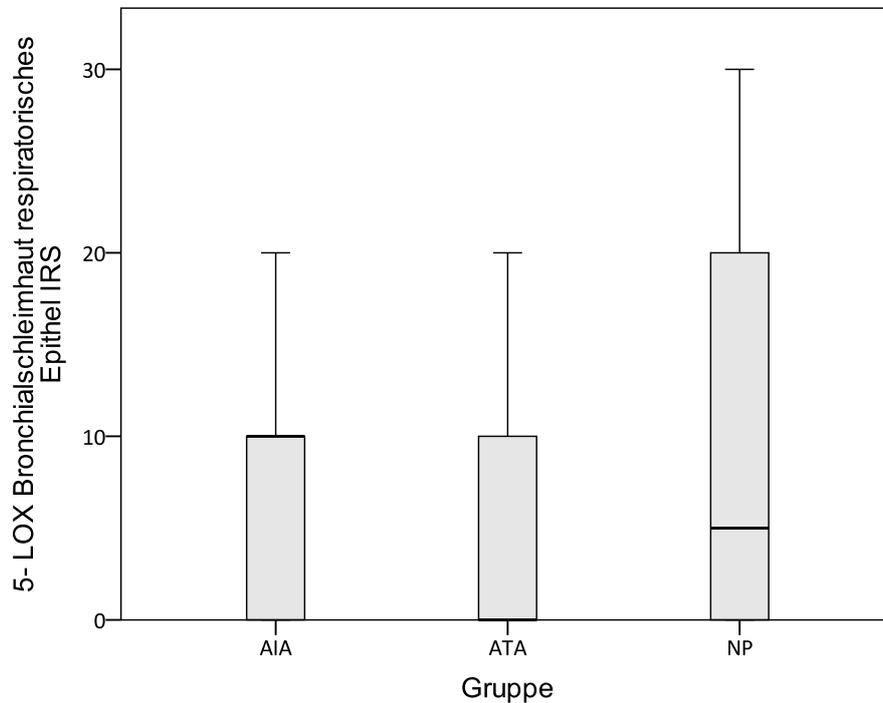


Abbildung 4.28: Darstellung der Expression von 5-LOX im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 15$ , ATA:  $n = 14$ , NP:  $n = 8$ )

#### 4.2.2.2 COX-1 Expression in der Bronchialschleimhaut

In der Bronchialschleimhaut zeigte sich eine mittelgradig COX-1 Expression in den Epithelien. Auffällig war in der Abbildung 4.33 jedoch, dass in den submukösen Drüsen der Referenzgruppe keine COX-1 Expression vorlag, im Vergleich zu einer mittelgradigen Expression in den anderen Gruppen (Abbildung 4.32 - Abbildung 4.34). Nach Anwendung eines gemischt linearen Modells ließ sich im Mittelwertevergleich der Gewebe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer geringeren Expression in den submukösen Drüsen und einer stärkeren im respiratorischen ( $p = 0,0028$ ), bzw. Plattenepithel ( $p = 0,003$ ) nachweisen (Abbildung 4.35).

#### 4.2.2.3 COX-2 Expression in der Bronchialschleimhaut

In der Expression der COX-2 zeigte sich, wie bei der bronchialen COX-1 Expression, im Bereich der Epithelien eine mittelgradige Expression. Diese imponierte deutlich stärker

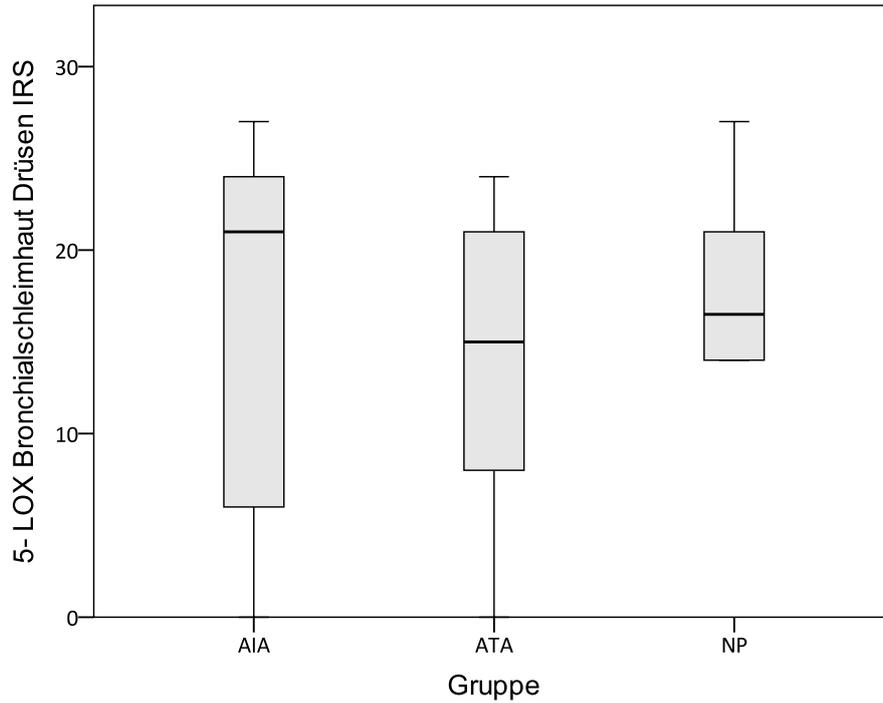


Abbildung 4.29: Darstellung der Expression von 5-LOX in den submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 11$ , ATA:  $n = 9$ , NP:  $n = 6$ )

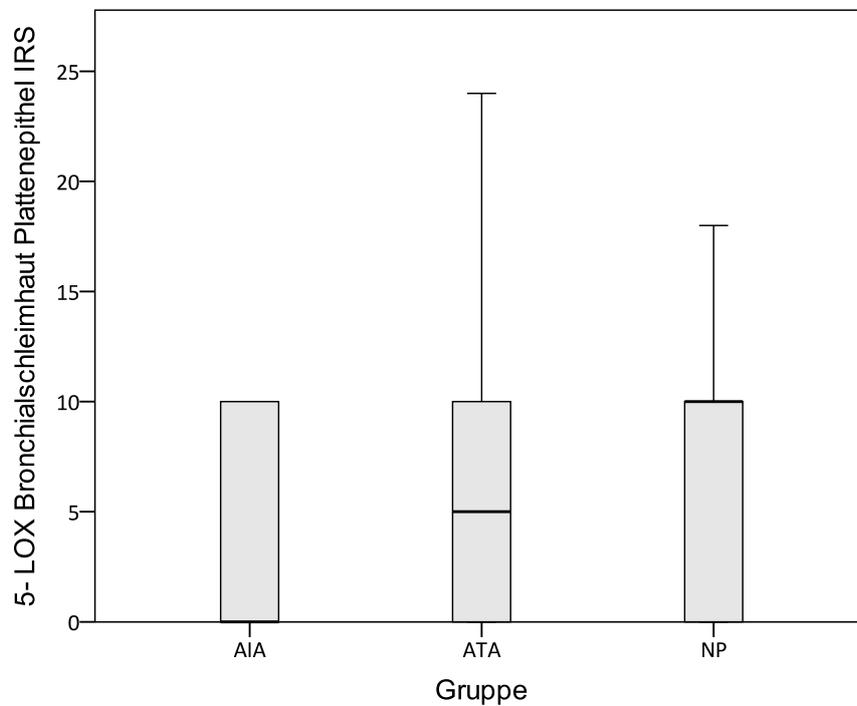


Abbildung 4.30: Darstellung der Expression von 5-LOX im Plattenepithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 10$ , ATA:  $n = 12$ , NP:  $n = 5$ )

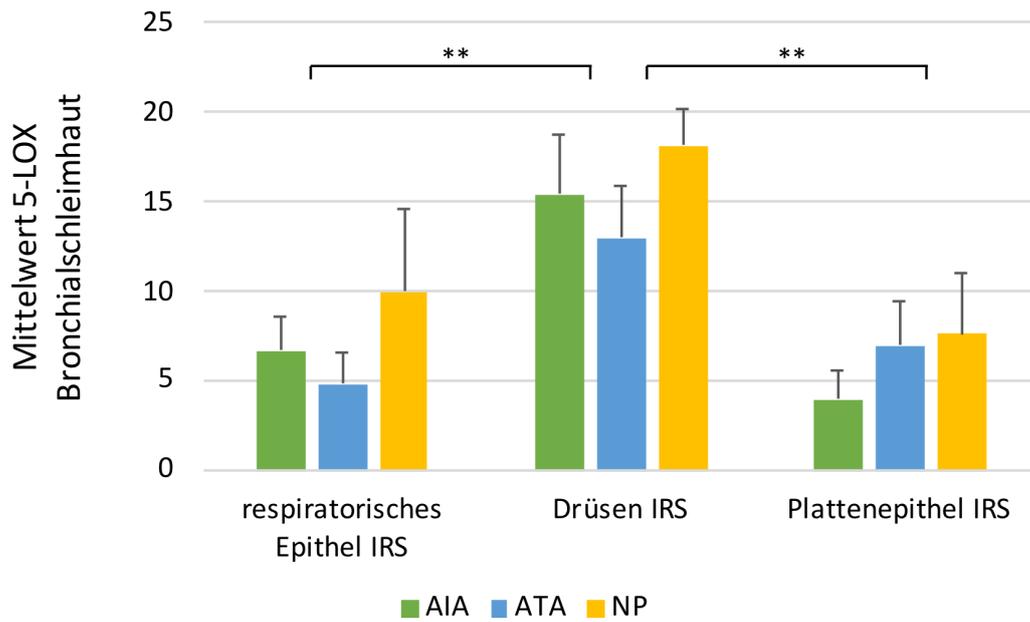


Abbildung 4.31: Mittelwertvergleich 5-LOX Bronchialschleimhaut mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Expression im Drüsengewebe mit einem  $p = 0,001$  statistisch hochsignifikant zu den Epithelien

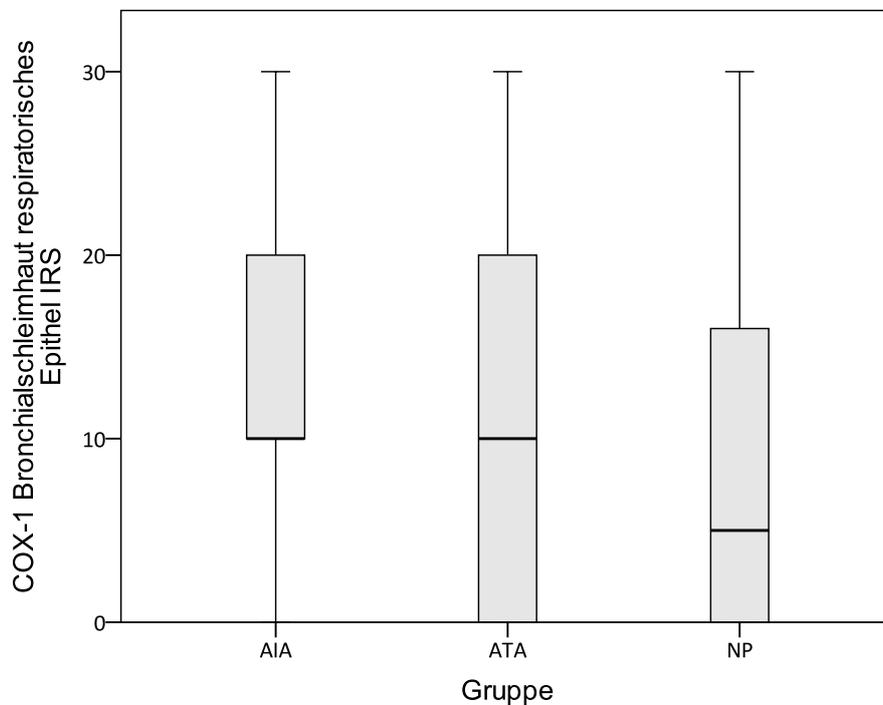


Abbildung 4.32: Darstellung der Expression von COX-1 im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 13$ , ATA:  $n = 14$ , NP:  $n = 8$ )

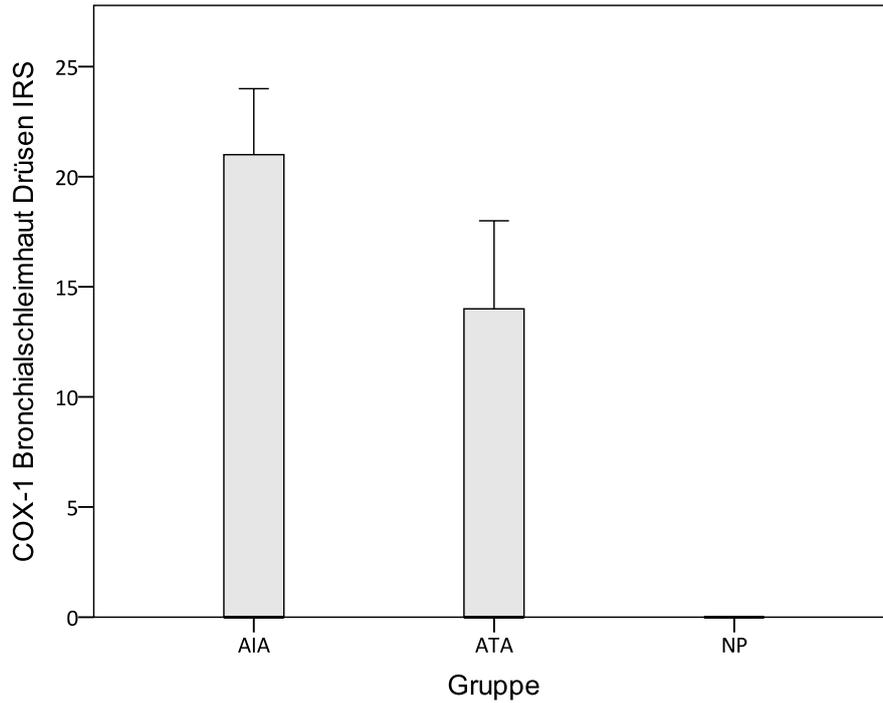


Abbildung 4.33: Darstellung der Expression von COX-1 in den submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 5$ , ATA:  $n = 5$ , NP:  $n = 3$ )

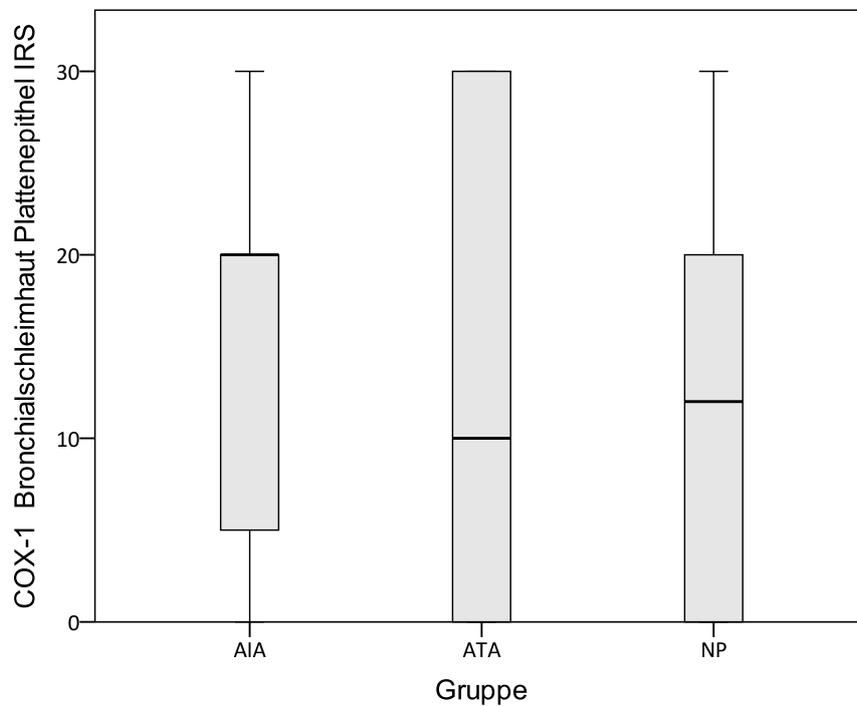


Abbildung 4.34: Darstellung der Expression von COX-1 im Plattenepithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich and (AIA:  $n = 11$ , ATA:  $n = 10$ , NP:  $n = 6$ )

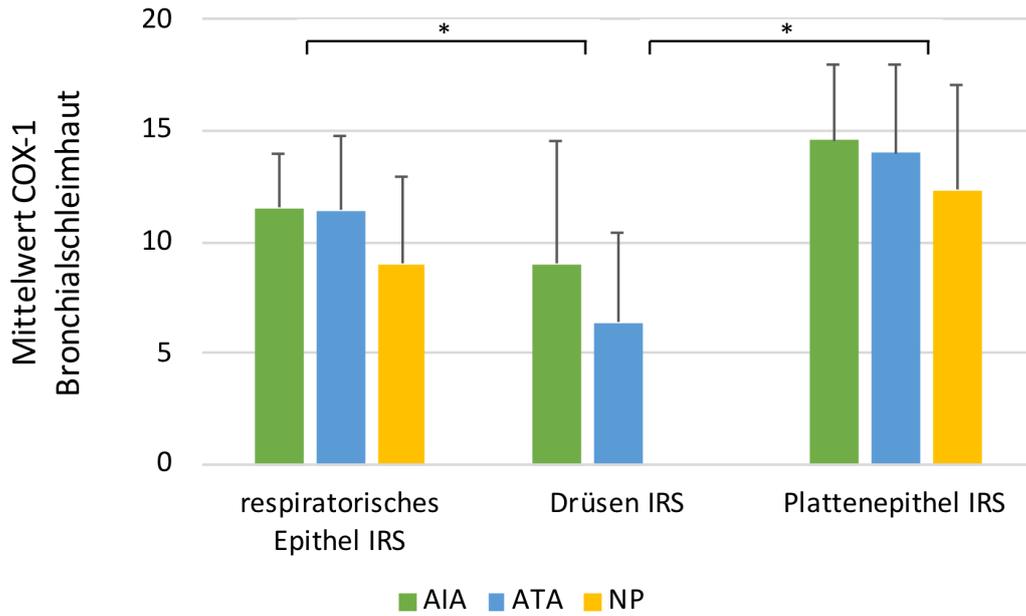


Abbildung 4.35: Mittelwertvergleich COX-1 Bronchialschleimhaut mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Expression im Drüsengewebe mit einem  $p = 0,028$  statistisch signifikant zum respiratorischen und mit einem  $p = 0,003$  zum Plattenepithel

ausgeprägt als im Bereich der submukösen Drüsen (Abbildung 4.36 - Abbildung 4.38). Nach Anwendung eines gemischt linearen Modells ließ sich im Mittelwertvergleich der Gewebe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Expression in den submukösen Drüsen und respiratorischen ( $p = 0,002$ ), bzw. Plattenepithel ( $p = 0,011$ ) nachweisen (Abbildung 4.39).

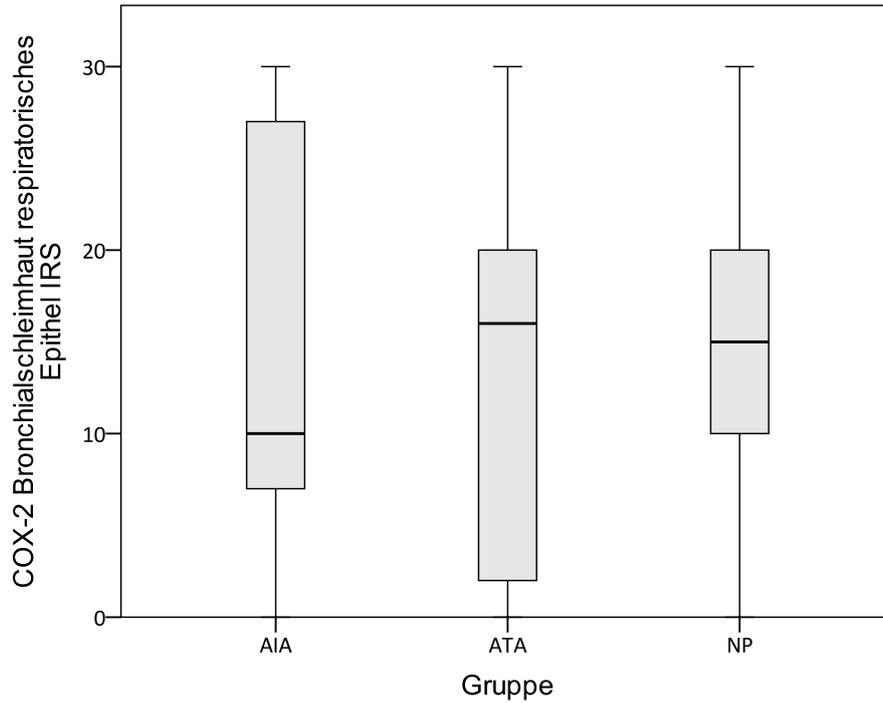


Abbildung 4.36: Darstellung der Expression von COX-2 im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 14$ , ATA:  $n = 13$ , NP:  $n = 8$ )

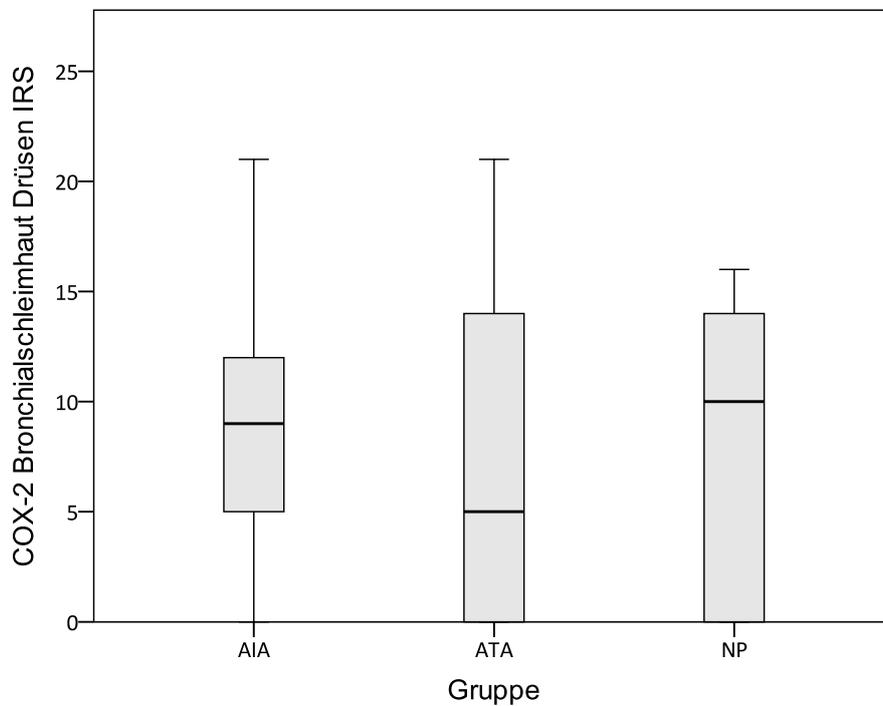


Abbildung 4.37: Darstellung der Expression von COX-2 in den submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 7$ , ATA:  $n = 8$ , NP:  $n = 5$ )

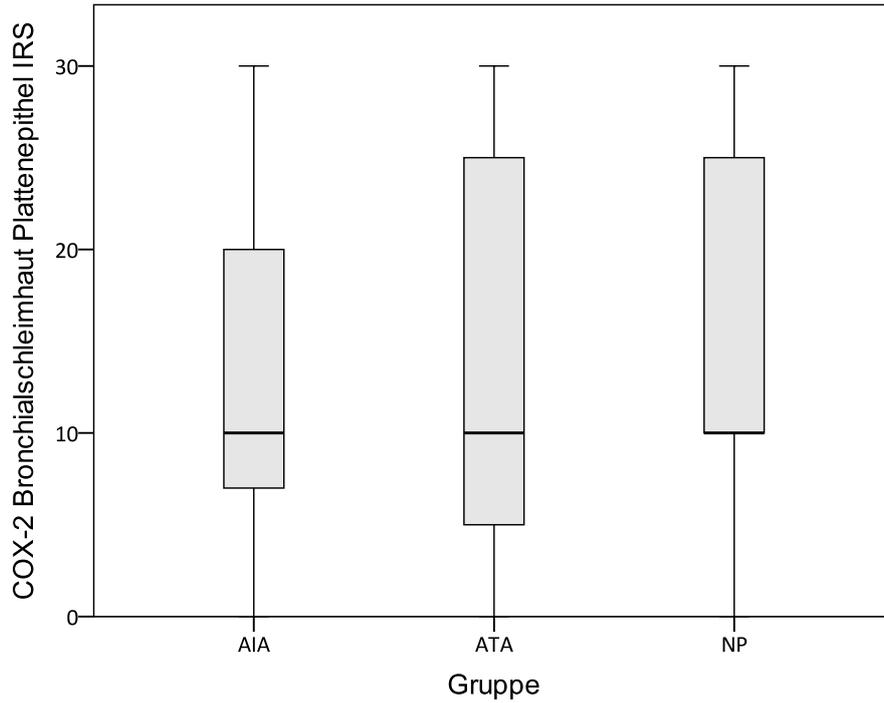


Abbildung 4.38: Darstellung der Expression von COX-2 im Plattenepithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 13$ , ATA:  $n = 11$ , NP:  $n = 7$ )

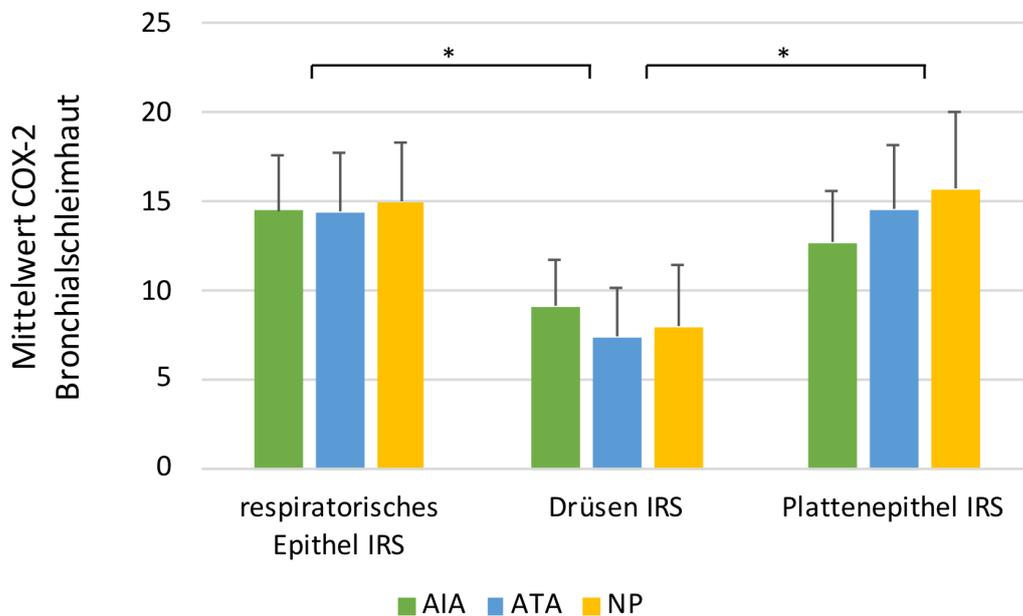


Abbildung 4.39: Mittelwertvergleich COX-2 Bronchialschleimhaut mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Expression im Drüsengewebe mit einem  $p = 0,002$  statistisch signifikant zum respiratorischem und mit einem  $p = 0,011$  zum Plattenepithel

#### 4.2.2.4 Cys-LT<sub>2</sub> Expression in der Bronchialschleimhaut

Im Bereich des respiratorischen Epithels zeigte sich nur bei einigen Studienteilnehmern eine CysLT<sub>2</sub> Expression, im Bereich des Plattenepithels wurde lediglich bei einer Person die Expression nachgewiesen. Insgesamt waren die Drüsenzellen nur wenig angeschnitten und konnten schlecht beurteilt werden. Die Epithelzellen imponierten eher apikal angefärbt im sekretbildenden Bereich der Becherzellen. Bei der Expression im Bereich der submukösen Drüsen zeigte sich eine mittelgradige Expression von CysLT<sub>2</sub> (Abbildung 4.40 - Abbildung 4.41). Nach Anwendung eines gemischt linearen Modells ließ sich im Mittelwertvergleich der Gewebe ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen der deutlich stärker ausgeprägten CysLT<sub>2</sub> Expression in den submukösen Drüsen im Vergleich zu den Epithelien (jeweils  $p < 0,001$ ) nachweisen (Abbildung 4.42).

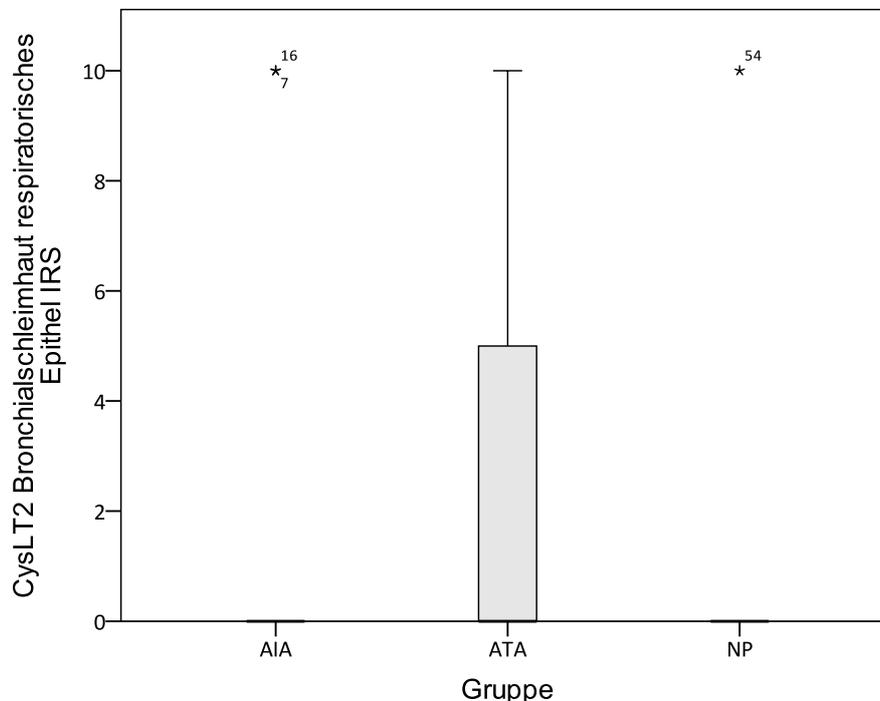


Abbildung 4.40: Darstellung der Expression von CysLT<sub>2</sub> im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 13$ , ATA:  $n = 8$ , NP:  $n = 5$ )

In der zusammenfassenden Beurteilung der Bronchialschleimhaut konnte, wie bereits in der immunhistochemischen Analyse der Nasenpolypen nachgewiesen, eine erhöhte statistisch signifikante Expression von 5-LOX und CysLT<sub>2</sub> in den submukösen Drüsen im Vergleich zu den Epithelien detektiert werden. Die stärker ausgeprägte epitheliale Expression der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 war statistisch signifikant im Vergleich zur niedrigeren Expression in den submukösen Drüsen. Relevante Patientengruppenunterschiede hinsichtlich der Expression von COX-1, COX-2, 5-LOX und CysLT<sub>2</sub> ließen sich auch in der Bronchialschleimhaut nicht nachweisen.

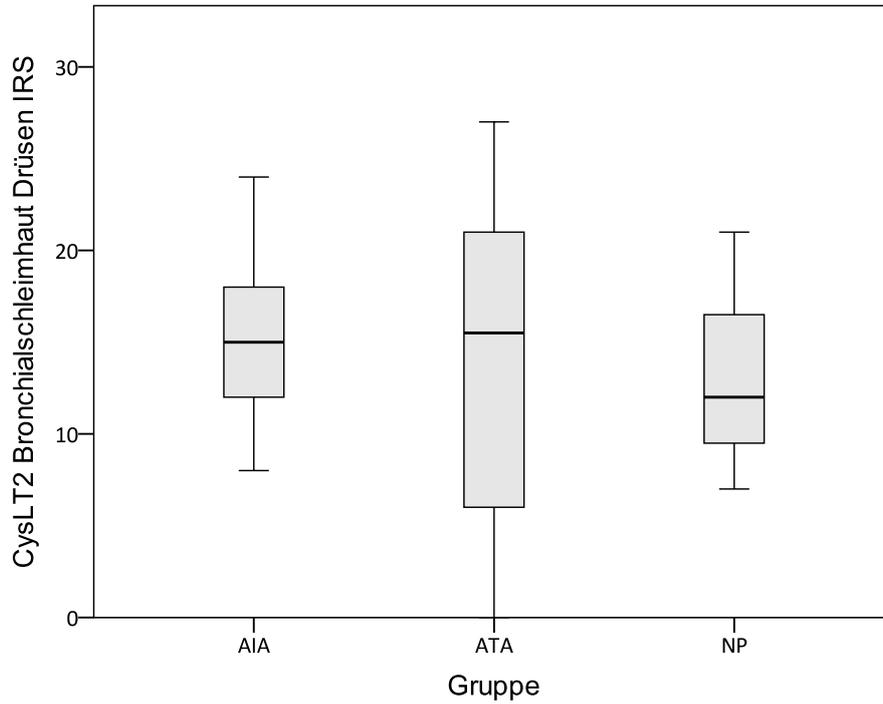


Abbildung 4.41: Darstellung der Expression von CysLT<sub>2</sub> in den submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich (AIA:  $n = 7$ , ATA:  $n = 6$ , NP:  $n = 4$ )

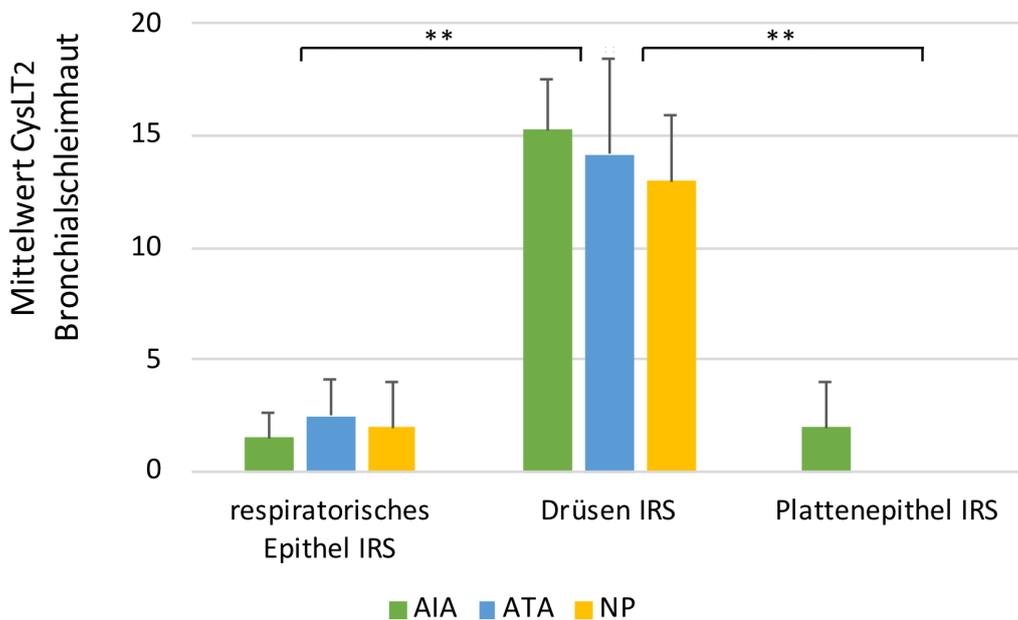


Abbildung 4.42: Mittelwertvergleich CysLT<sub>2</sub> Bronchialschleimhaut mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Expression in den submukösen Drüsen mit einem  $p < 0,001$  statistisch hochsignifikant zu den Epithelien

### 4.3 Adaptive Desaktivierung

Den Studienteilnehmern, bei welchen der Nachweis des Krankheitsbildes der Analgetikaintoleranz im Rahmen der Studie gelang, wurde die Therapiemöglichkeit der Adaptiven Desaktivierung als kausale Therapie angeboten. Von den 23 Patienten der AIA Gruppe entschlossen sich 10 zur Durchführung der Therapie unter stationären Bedingungen. Es erfolgte nach Protokoll eine stufenweise Titration auf bis zu zwei Mal 500 mg ASS täglich. Dieses Therapieregime wurde in der Universitätsklinik für Pneumologie in Magdeburg von den Patienten bei guter Verträglichkeit für insgesamt drei Monate fortgesetzt. Im Anschluss erfolgte die Reduktion auf einmal täglich 500 mg ASS für weitere zwei Monate und danach die dauerhafte lebenslange Therapie mit ASS 300 mg. Nach Einleitung der Adaptiven Desaktivierung erfolgte die regelmäßige Wiedervorstellung in der pneumologischen Ambulanz zur klinischen Verlaufskontrolle.

### 4.4 Korrelationsanalyse

Um lineare Zusammenhänge zwischen den klinischen Labor- und immunhistochemischen Daten zu beschreiben wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

In der Korrelationsanalyse wurden zunächst explorativ Zusammenhänge gesucht. Dabei wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman angewandt. Ein Wert von +1 (bzw. -1) bedeutet ein vollständig gleichsinniger (bzw. gegensinniger) Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, besteht kein monotoner Zusammenhang. Je näher die gemessenen Werte an +1 bzw. -1 liegen, desto stärker ist der Zusammenhang. Die an dieser Stelle explorativen Ergebnisse der Analyse sind zunächst ohne Berücksichtigung der Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni dargestellt. Aufgrund des multiplen Testens erfolgte die Anpassung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni ( $p_i^*$ ), für  $k = 378$  Tests. Hierzu wurden die erhaltenen  $p$ -Werte jeweils mit 378 multipliziert.

In der AIA Gruppe konnte ein stark negativer Zusammenhang zwischen der bronchialen Expression von COX-1 im Vergleich zur 5-LOX Expression in Nasenpolypen gefunden werden (siehe Abbildung 4.43).

In der Abbildung 4.44 wurde die statistisch nicht signifikante negative Korrelation zwischen der Gesamt-IgE Konzentration zur 5-LOX Expression in Nasenpolypen bei Asthmatikern dargestellt. Es besteht ein mittelgradiger negativer Effekt. Ein schwach negativer Trend konnte zudem bei der AIA ( $r = -0,159$ ;  $p = 0,64$ ;  $n = 11$ ) und ein mittelgradig negativer Trend der ATA ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,326$ ;  $n = 12$ ) Gruppe sowie bei allen

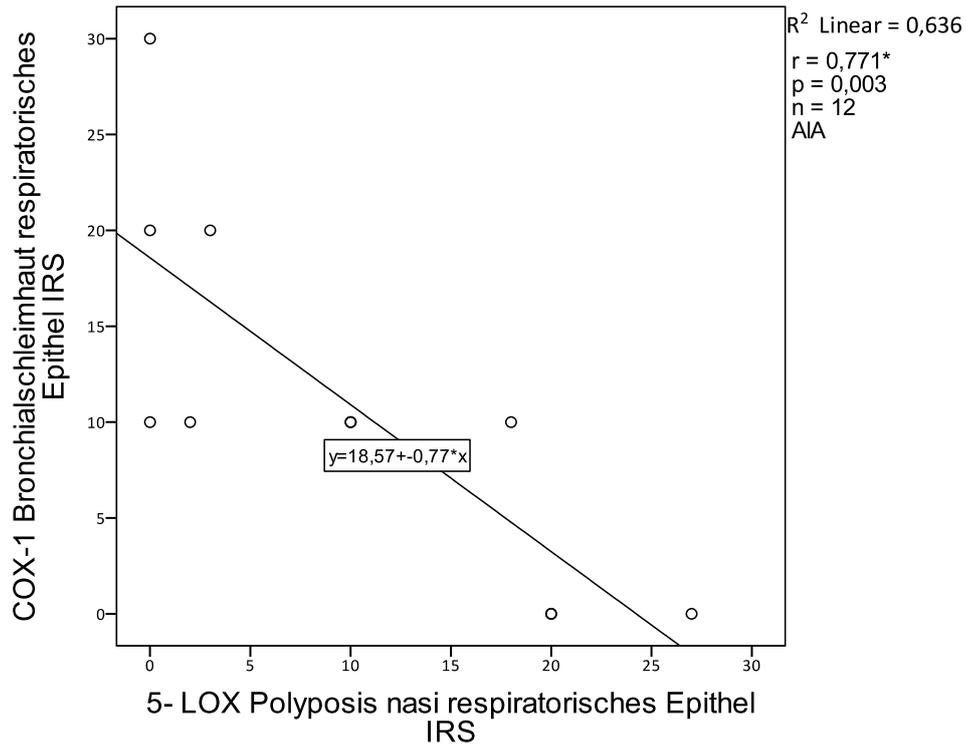


Abbildung 4.43: Signifikant stark negative Korrelation zwischen der Expression von COX-1 in Bronchialschleimhaut zur 5-LOX Expression in Nasenpolypen,  $p_i^* = 1,134$ ,  $p = 0,003$

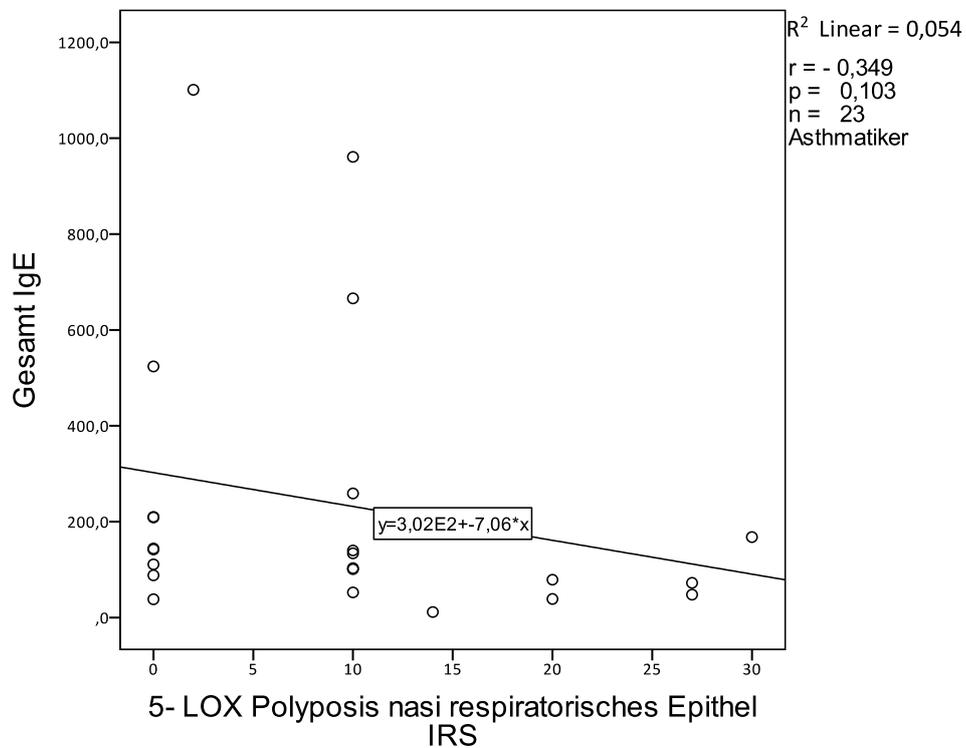


Abbildung 4.44: Negative Korrelation zwischen der Gesamt-IgE Konzentration zur 5-LOX Expression in Nasenpolypen bei Asthmatikern ohne statistische Signifikanz

Patienten gemeinsam gesehen ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,062$ ;  $n = 26$ ) werden. In der AIA Gruppe ( $r = -0,159$ ;  $p = 0,64$ ;  $n = 11$ ) ließ sich zwischen der IgE Konzentration und 5-LOX Expression kein Zusammenhang nachweisen.

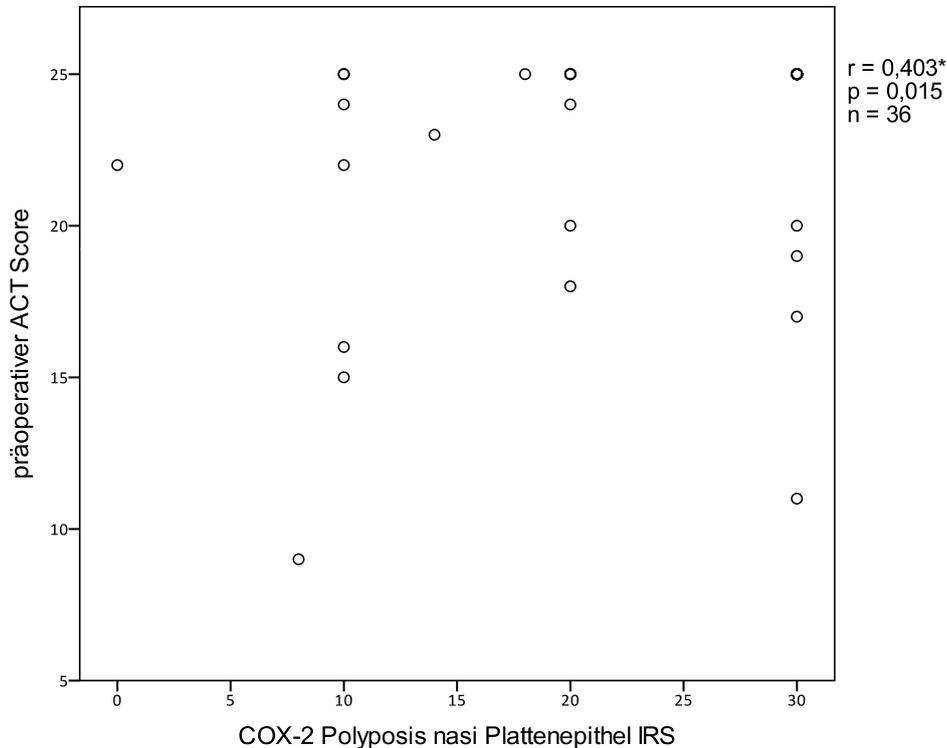


Abbildung 4.45: Gruppenunabhängige Darstellung der positiven Korrelation zwischen dem ACT Score und der Expression von COX-2 im Plattenepithel in Nasenpolypen

In der Abbildung 4.45 ließ sich in der Betrachtung aller Studienteilnehmer ein mittlerer positiver Zusammenhang ( $r = 0,403$ ;  $p = 0,015$ ;  $p_i^* = 5,67$ ) zwischen hohen Werten beim ACT Score, also einem Maß für ein gut kontrolliertes Asthma bronchiale, bzw. ohne Asthma und der verstärkten Expression von COX-2 im Plattenepithel von Nasenpolypen nachweisen.

Als Beispiel für einen mittleren negativen Zusammenhang konnte in der Abbildung 4.46 (mit einem  $r = -0,365$ ;  $p = 0,048$ ;  $p_i^* = 18,14$ ) gezeigt werden, dass je schlechter das Asthma kontrolliert war, desto höher imponierte die Expression von COX-1 im respiratorischen Epithel des Bronchialschleimhautgewebes.

Ein weiterer positiver Zusammenhang ( $r = 0,524$ ;  $p = 0,037$ ;  $p_i^* = 13,98$ ) konnte bei der Betrachtung aller Studienteilnehmer zwischen der laborchemisch gemessenen Gesamt IgE-Konzentration im Serum und der immunhistochemischen Expression von COX-1 im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut gefunden werden (Abbildung 4.47).

Weiterhin ließ sich in der Abbildung 4.48 bei den Patienten mit dem Gesamtbild der

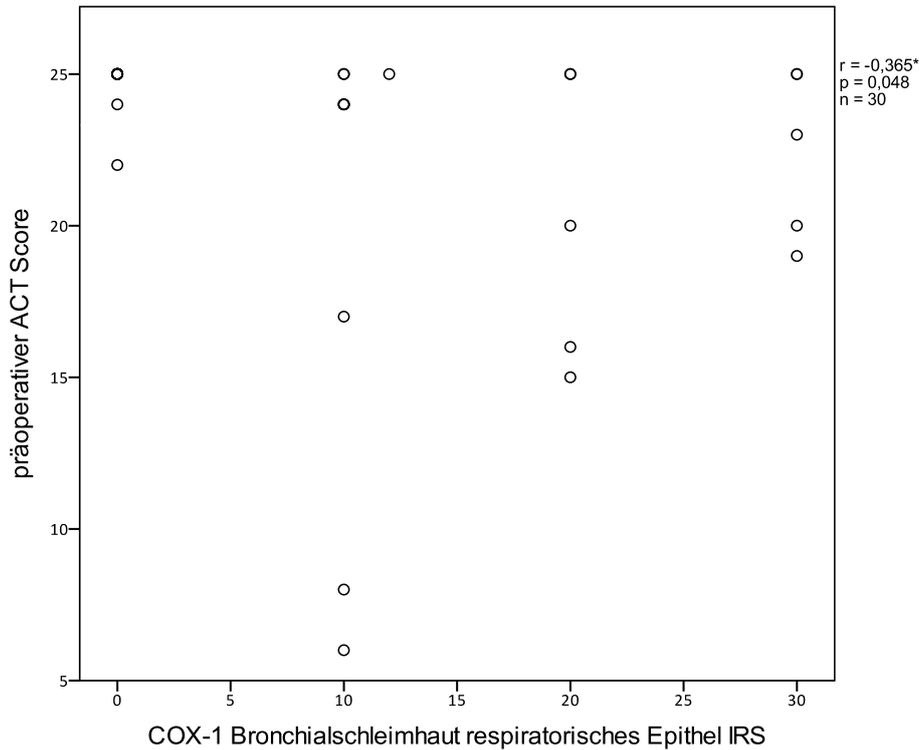


Abbildung 4.46: Gruppenunabhängige Darstellung der negativen Korrelation zwischen dem ACT Score und der Expression von COX-1 im respiratorischen Epithel in der Bronchialschleimhaut

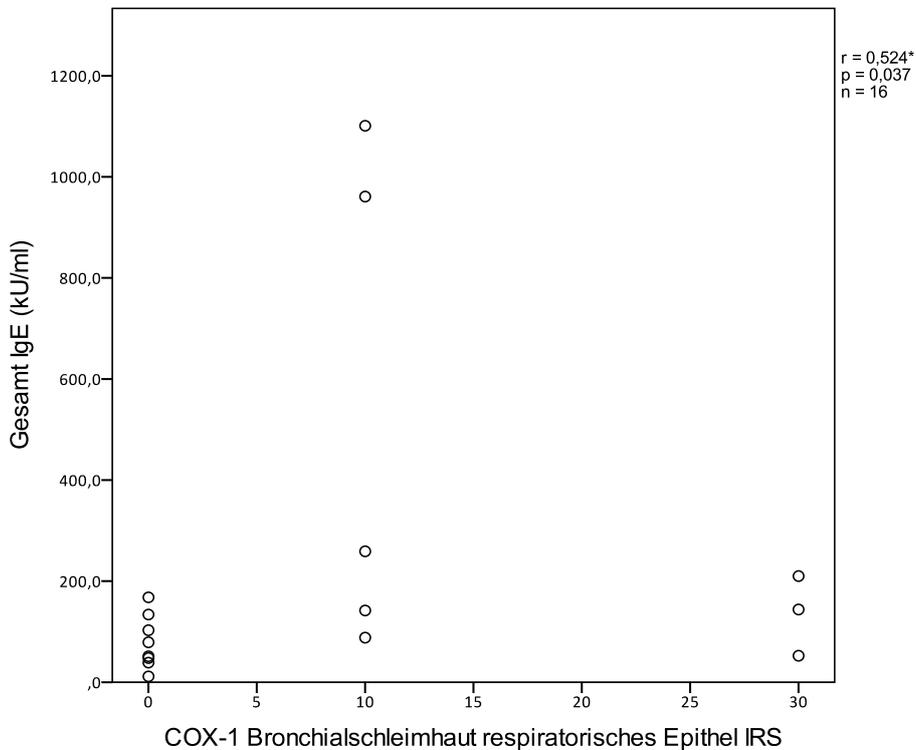


Abbildung 4.47: Gruppenunabhängige Darstellung der positiven Korrelation zwischen dem serologischen Gesamt-IgE und der Expression von COX-1 im respiratorischen Epithel des bronchialen Gewebes

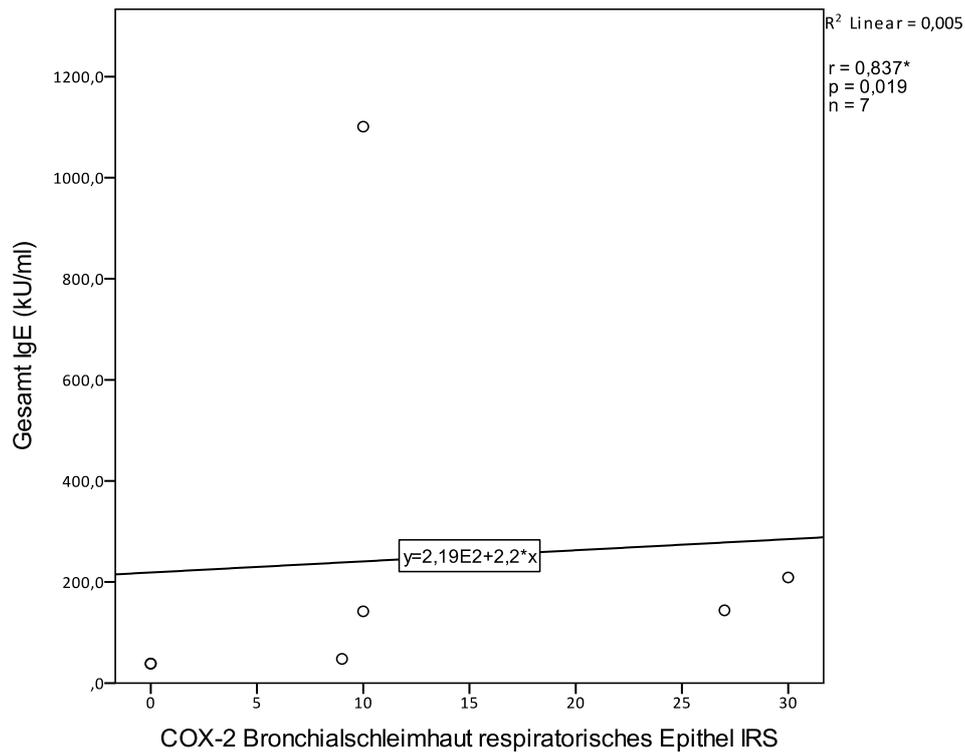


Abbildung 4.48: Darstellung der positiven Korrelation innerhalb der AIA Gruppe zwischen der serologischen IgE Konzentration und der Expression von COX-2 im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut

Analgetikaintoleranz ein stark positiver Zusammenhang ( $r = 0,837$ ;  $p = 0,019$ ;  $p_i^* = 7,18$ ) zwischen serologischem IgE und der bronchialen Expression von COX-2 im respiratorischen Epithel vorfinden.

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse klinischer Daten

Nach Gruppeneinteilung der Patienten ist zunächst hervorzuheben, dass hinsichtlich der Einteilung nach Asthmaformen bei den meisten Patienten der AIA ( $n = 15$ ) und ATA ( $n = 9$ ) Gruppe ein intrinsisches Asthma bronchiale vorlag. An zweiter Stelle lag in der AIA Gruppe ( $n = 8$ ) das gemischtförmige Asthma, mit einer Sensibilisierung im Pricktest gegenüber Baumpollen, Gräsern, Tierhaaren und Beifuß (Abbildung 4.1, Abbildung 4.2), welches in der ATA Gruppe ( $n = 1$ ) eher eine untergeordnete Rolle spielte. Bei den Betroffenen mit exogen allergischem Asthma bestand eine Sensibilisierung gegenüber Gräsern, Beifuß, Tierhaaren, Bäumen und Hausstaubmilben. In der Referenzgruppe bestand, wie nach Einteilung anhand der Provokationstestungen und klinischen Angaben zu erwarten war, keine Asthmaerkrankung und lediglich bei zwei Patienten eine klinisch nicht relevante Tierhaarallergie, als Zufallsbefund im Pricktest.

Hinsichtlich der Medikamentenunverträglichkeiten war bei 15 Patienten der AIA Gruppe anamnestisch eine ASS - Intoleranz vorbekannt. Bei  $n = 5$  traten im Vorfeld der Untersuchung Reaktionen gegenüber Ibuprofen und bei  $n = 4$  gegenüber Diclofenac auf. Unverträglichkeiten gegenüber Paracetamol und Metamizol spielten eine eher untergeordnete Rolle. Weiterhin fiel bei der Auswertung des Fragebogens auf, dass bei einigen Patienten der AIA Gruppe Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber weiteren Substanzen bestanden. Dies konnte in den anderen Gruppen, bis auf jeweils eine Person mit Unverträglichkeiten gegenüber Alkohol in der ATA Gruppe, als Hinweis für eine pseudallergische Reaktion, bzw. Nickel in der NP Gruppe, als Hinweis auf eine Kontaktallergie nicht nachgewiesen werden (siehe Abbildung 4.3). Dies spricht für eine enge Assoziation der AERD mit anderen Unverträglichkeitsreaktionen.

Im Rahmen der Untersuchung wurde nach Diagnosestellung den Patienten der AIA Gruppe angeboten die Therapie der Adaptiven Desaktivierung (Kapitel 4.3) einzuleiten. Dabei entschieden sich von den 23 Patienten 10 dafür. Einer der ausschlaggebenden Gründe gegen die Therapie, bestand laut Angaben der Patienten vorrangig darin, dass bisher noch keine klinischen Reaktionen gegenüber NSAR aufgetreten seien. Diese Therapie ist für die Patienten nicht nur hinsichtlich der Prävention eines anaphylaktischen Schocks vorteilhaft,

sondern dient laut Klimek et al auch zur Verhinderung einer erneuten operationspflichtigen Rezidivpolyposis nasi [37].

In Bezug auf die Voroperationen waren von allen Studienpatienten 65,4% bereits mehrfach operiert. Davon stellten sich zwei Drittel aller Patienten der Referenzgruppe zur ersten OP vor, während 73,9% der AIA bzw. 82,3% der ATA Gruppe bereits mehrfach operiert waren. Dies könnte auch ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz ein Hinweis dafür sein, dass ein Zusammenhang zwischen Operationszahl, im Sinne einer Rezidivpolyposis und einer Asthmaerkrankung bestand. Insgesamt waren 47% aller Patienten mit einer rekurrenten Polyposis nasi der AIA Gruppe angehörig. Dieser Zusammenhang wurde bereits in einer großen prospektiven Untersuchung mit 227 Patienten durch Albu et. al untersucht. Nach der erstmaligen Nasenpolypenoperation, zeigte sich bei 55 Patienten (24%) eine operationspflichtige Rezidivpolyposis nach durchschnittlich 24 Monaten. Als unabhängige prädiktive Faktoren für das Wiederauftreten, konnten lediglich die NSAR Unverträglichkeit und die Asthmaerkrankung gefunden werden [3].

In allen drei Gruppen trat als häufigste Begleiterkrankung die arterielle Hypertonie auf, was aufgrund der hohen weltweiten Prävalenz auch in Deutschland zu erwarten war [7]. Die meisten Studienteilnehmer waren jedoch, wie in Abbildung 4.4 dargestellt, frei von anderen Erkrankungen.

Das präoperative Riechvermögen war bei der Hälfte der Fälle in der AIA Gruppe aufgrund der ausgeprägten Polyposis nasi mit Verlegung des Riechepithels komplett ausgefallen und mit Hilfe des Riechtestes durch Sniffin Sticks® wurde eine Anosmie diagnostiziert. Thomassin et al. fanden in ihrer Untersuchung von 222 Nasennebenhöhlenoperationen, 17 Patienten mit analgetikaintolerantem Asthma. Vergleichsweise litten AIA Patienten in diesem Kollektiv ebenfalls vermehrt an einer präoperativen Anosmie [79].

Bei der laborchemischen Auswertung des Gesamt IgE im Serum ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen. Deskriptiv konnte jedoch gesehen werden, dass in der Referenzgruppe keine erhöhten IgE Werte gemessen wurden und in der AIA und ATA Gruppe die höchsten Werte nachgewiesen wurden. Unter diesen beiden Gruppen streuten die Werte in der AIA Gruppe vermehrt. Ein erhöhtes IgE konnte nicht bei allen Asthmatikern nachgewiesen werden. In einer Subgruppe von 103 deutschen und polnischen AIA Patienten der AIANE Studie wurden bei 46% erhöhte Gesamt-IgE Konzentrationen von über 100 kU/l gemessen [76]. Ähnlich verhielten sich auch die Messwerte für Trypsinase. Die höchsten Werte wurden insgesamt in der AIA Gruppe gemessen, wenn man von einem Ausreißer der ATA Gruppe absieht. Währenddessen wurden in der NP Gruppe nur Normwerte gemessen, was mit dem Nichtvorhandensein einer atopischen Erkrankung erklärbar ist. Die Anzahl der Eosinophilen in der Referenzgruppe waren ebenfalls normwertig. Es besteht jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen AIA und NP Patienten ( $p = 0,001$ ) sowie

AIA und ATA ( $p = 0,009$ ) Patienten (Abbildung 4.11). Die Arbeitsgruppe von Suh et al. untersuchten mittels Immunassays u.a. die Konzentrationen von IgE, und Tryptase in Nasenpolypengewebe von AIA und ATA Patienten. Dabei zeigten sich die mittleren IgE Konzentrationen bei AIA Patienten statistisch signifikant deutlich höher als in der ATA Gruppe. Die Werte für Tryptase ergaben keinen signifikanten Unterschied [73]. Yamaguchi et al. untersuchten bei je 15 ATA und AIA Patienten die Eosinophilenkonzentrationen im peripheren Blut und in den Kieferhöhlen. Während sich die Eosinophilenkonzentrationen in den NNH der ATA Gruppe nicht unterschieden, befanden sich in der AIA Gruppe hingegen statistisch signifikant mehr eosinophile Granulozyten in den Ethmoidalzellen, als im Sinus maxillaris ( $p < 0,05$ ). Sie fanden eine positive mittlere Korrelation zwischen den Eosinophilen im peripheren Blut und den Konzentrationen in den Ethmoidalzellen ( $r = 0,5249$ ;  $p < 0,001$ ) [89].

## 5.2 Diskussion Ergebnisse immunhistochemischer Daten

In dieser Studie wurde die immunhistochemische Expression von COX-1, COX-2, 5-LOX und CysLT<sub>2</sub> in Nasenpolypengewebe und Bronchialschleimhaut von AIA, ATA und NP Patienten analysiert und verglichen. Im Vergleich zu anderen Studien führten wir die Analyse an bronchialer Schleimhaut und Nasenpolypen der gleichen Patienten durch. Im Rahmen der immunhistochemischen Ergebnisse ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen nachweisen. Aufgrund der geringen Probengröße der entnommenen Bronchialschleimhaut konnten nicht in allen Präparaten ortsständige Drüsen bzw. Plattenepithel nachgewiesen werden, so dass die entsprechenden Gruppengrößen geringer ausfallen. In einigen Präparaten befinden sich lediglich Schleim bzw. einzelne Plasmazellen ohne Anschnitte von Epithelzellen oder Drüsen. Diese Präparate konnten somit nicht analysiert werden. Die nicht vorhandenen Zellen wurden als Fehlwerte in die statistische Berechnung integriert. Das Vorkommen von Plattenepithelschleimhaut im bronchialen Epithel ist rein anatomisch gesehen aufgrund der Lage im tiefen Respirationstrakt deutlich weniger ausgeprägt als bei den nasalen Gewebsabschnitten.

### 5.2.1 Expression von 5-LOX in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut

In unseren Ergebnissen fiel im Mittelwertvergleich der Gewebe sowohl in den Nasenpolypen, als auch in der Bronchialschleimhaut eine stärkere 5-LOX Expression im submukösen Drüsengewebe im Vergleich zu den Epithelien auf. Insgesamt zeigte sich eine mittlere 5-LOX Expression ohne Gruppenunterschiede. Owens et al. sahen in der immunhistochemischen Analyse ebenfalls eine gut 5-LOX Expression in den submukösen Drüsen, allerdings mit

einem signifikanten Unterschied zwischen der ATA und NP Gruppe ( $p = 0,04$ ) [57]. Adamjee et al. fanden in Bronchialschleimhaut eine dreifach höhere 5-LOX Expression bei AIA im Vergleich zu ATA Patienten [1]. Insgesamt ist die bestehende Literatur zur immunhistochemischen 5-LOX Expression im Respirationstrakt eher limitiert.

### 5.2.2 Expression von COX-1 in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut

Hinsichtlich der Expression von COX-1 fanden wir sowohl an der Nasenpolypenschleimhaut, als auch im Bronchialgewebe keine Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen. Im Gewebevergleich war jedoch eine stärkere epitheliale Expression im Vergleich zu den submukösen Drüsen nachweisbar. In den Arbeiten von Gosepath et al. [24] und Demoly et al. [17] imponierte eine ausgeprägte COX-1 Expression sowohl bei Patienten mit Nasenpolypen, als auch bei chronischer Sinusitis ohne signifikante Unterschiede [17,24]. Auch Cowburn et al. erzielten die gleichen Ergebnisse an bronchialem Gewebe von AIA Patienten [15]. Mullol et al. fanden eine niedrige COX-1 Expression in Nasenpolypen bei ATA Patienten ohne Anstieg nach Zytokinexposition [51]. In einer Arbeit von Westergren et al. wurde bei allen Patienten mit allergischer Rhinitis sowie der Referenzgruppe eine erhöhte epitheliale COX-1 Expression nachgewiesen, welche mit einer Erhöhung intraepithelialer Mastzellen assoziiert war [86]. Owens et al. führten 2006 eine ähnliche Analyse wie wir durch, indem sie die immunhistochemische Expression der Cyclooxygenasen und Lipoxigenasen an analgetikaintoleranten Patienten zu den Referenzgruppen betrachteten. Hier zeigte sich, ähnlich wie in unserer Studie, eine ausgeprägtere epitheliale Expression von COX-1 in der AIA und ATA Gruppe, im Vergleich zur Referenzgruppe [57]. Bei der Enzymexpression in den Drüsenzellen konnten, wie in unseren Daten keine Gruppenunterschiede detektiert werden. Man könnte einerseits annehmen, dass das Vorhandensein von COX-1 eine Rolle in der Bildung von Nasenpolypen spielen könne, dies ist jedoch anhand der bislang bekannten Datenlage nicht eindeutig belegbar. Die ähnliche Expression in allen Gruppen kann darauf zurück zu führen sein, dass es sich bei der COX-1 um ein konstitutiv exprimiertes Enzym handelt.

### 5.2.3 Expression von COX-2 in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut

Die Expression des induzierbaren Enzyms COX-2 zeigte in unserer Analyse weder im Nasenpolypengewebe, noch im Bronchialgewebe signifikante Unterschiede in der Expression zwischen den Patienten der AIA Gruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Im Mittelwertevergleich bestand bei allen Gruppen die geringste COX-2 Expression in den submukösen Drüsenzellen im Vergleich zu den Epithelien (siehe Abbildung 4.21). Keine Unterschiede in der epithelialen Expression der Cyclooxygenasen von Nasenpolypen bei

Patienten mit chronischer Rhinitis fanden auch Demoly et al. 1998 [17]. Pujols et al. zeigten in einer Real-Time PCR Analyse der mRNAs der Arachidonsäurestoffwechsellenzyme an nasalem Gewebe von AERD Patienten, dass die Konzentration von COX-2 mRNA in Nasenpolypen bei allen Patienten im Vergleich zur nasalen Schleimhaut signifikant reduziert war. Bei analgetikatolerantem Asthma zeigte sich, im Vergleich zu den Patienten mit AERD, im Verlauf nach einer Stunde bei Raumtemperatur ein Anstieg auf die gleichen Konzentrationen wie in der nasalen Schleimhaut. Dieses Ergebnis wurde auf den gestörten Arachidonsäurestoffwechsel zurückgeführt [60]. Im Kontrast dazu konnten Yun et al. in ihrer Analyse an Patienten mit Nasenpolypen die Expression von COX-2 in submukösen Drüsen, im Zytoplasma der Schleimhautoberfläche, Endothelzellen und Gefäßwänden der Polypen vorfinden [90]. Owen et al. fanden eine vermehrte Expression von COX-2 sowohl im Epithel, als auch in den Drüsenzellen [57], ohne Gruppenunterschiede. Im immunhistochemischen Vergleich von Nasenpolypen versus CRS Patienten konnte von Gosepath et al. eine geringere epitheliale COX-2 Expression in Polypen im Vergleich zu inflammatorischer polypenfreier Schleimhaut gefunden werden. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die COX-2 im entzündlichen Gewebe induziert wird [24].

#### 5.2.4 Expression von CysLT<sub>2</sub> in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut

In unseren Daten konnte auch kein Unterschied zwischen den Patientengruppen hinsichtlich der Expression von CysLT<sub>2</sub> Rezeptor gefunden werden. Die Cys-LTs spielen im kompletten Respirationstrakt eine große Rolle in der Pathophysiologie bei der AERD, da eine exzessive Cysteinyl-Leukotrienproduktion für diese Erkrankung charakteristisch ist. Dies ließ sich bisher nicht nur mit erhöhten basalen Urinwerten nachweisen, sondern insbesondere auch nach ASS Provokation [22, 29, 38, 59]. Um einen Aufschluss über die Rolle der Leukotriene zu erhalten, untersuchten wir, nicht wie oben erwähnt die Expression der LTC<sub>4</sub> Synthase, sondern die Expression des Cys-LT Rezeptors Typ 2. Es existieren im Säugetiergewebe zwei Arten von Cys-LT Rezeptoren, welche molekular klassisch als G-Protein funktionieren [41]. Der CysLT Rezeptor Typ 1, welcher vorwiegend in bronchialen glatten Muskelgewebszellen und sowohl in Makrophagen, als auch Mastzellen vorkommt, hat eine hohe Affinität zu LTD<sub>4</sub> und dem pharmakologischen Antagonisten Montelukast, Zafirlukast und Pranlukast, welche wie in Kapitel 2.1.18 bereits beschrieben, eine wichtige Rolle in der Asthmatherapie einnehmen [45]. Wir entschlossen uns jedoch zur Untersuchung des CysLT<sub>2</sub> Rezeptors, da dieser gleichwertig zu den Bronchokonstriktoren LTC<sub>4</sub> sowie LTD<sub>4</sub> bindet, allerdings insgesamt mit einer höheren Affinität als zum CysLT<sub>1</sub> Rezeptor. Außerdem wird er zusätzlich zu den myeloiden Zellen und glattem Muskelgewebe noch in endothelialen, kardialen Purkinje Zellen sowie im Gehirn exprimiert [28, 33]. In einer Arbeit von Adamjee et al. im Jahr 2006 [1] wurde bei Patienten mit Analgetikaintoleranz ( $n = 12$ ) im Vergleich zu analgetikatolerantem Asthma ( $n = 13$ ) die immunhistochemische Expression von 5-

LOX und COX Pathwayenzymen in Nasenpolypen untersucht. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass immunpositive Zellen für LTC<sub>4</sub> viermal häufiger in AIA, als in ATA Patienten vorkommen. Weiterhin wurde die 5-LOX dreimal häufiger als bei ATA exprimiert. Keine Unterschiede bestanden bei der Expression von FLAP, COX-1 oder COX-2. Desweiteren wurden fünffach erhöhte Eosinophilenzahlen bei den AIA Patienten vorgefunden und eine positive Korrelation zwischen LTC<sub>4</sub> positiven mit mucosalen Eosinophilen gesehen [1]. Ähnliche Ergebnisse erzielte die gleiche Arbeitsgruppe 1998 unter Cowburn et al. [15] an bronchialem Gewebe von Patienten in den Gruppen AIA, ATA und einer Referenzgruppe. Hier zeigte sich eine fünffach häufigere Expression der LTC<sub>4</sub> Synthase bei AIA, als bei ATA Patienten und 18-fach häufiger, als in der Referenzgruppe. Keine Unterschiede bestanden in der Expression von FLAP, COX-1 oder COX-2. Diese Ergebnisse zeigen, dass wohl ein vermehrtes Vorkommen der LTC<sub>4</sub> Synthase bei AIA Patienten in mucosalen Eosinophilen mit einem Auftreten des AERD Krankheitsbildes in Nasengewebe und in Bronchialgewebe einhergehe. Corrigan et al. fanden eine größere Expression von CysLT<sub>2</sub> Rezeptor in submukösen Drüsen von Nasennebenhöhenschleimhaut von ATA Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen [14].

Eine Forschungsgruppe um Westergren et al. untersuchte 2009 die nasale immunhistochemische Expression von 5-LOX und Cyclooxygenasen bei Patienten mit saisonaler ( $n = 14$ ) und perrenialer ( $n = 13$ ) allergischer Rhinitis im Vergleich zu einer Referenzgruppe ( $n = 12$ ). Bei Patienten mit ganzjährigem Allergen zeigte sich in der Lamina propria eine dreifach höhere Expression LTC<sub>4</sub> Synthase, eine neunfach erhöhte Eosinophilenzahl im Vergleich zu den Patienten mit saisonaler Allergie ohne Unterschiede in der Expression von COX-1, COX-2 oder PGD-2 Synthase [86].

### 5.2.5 Limitationen der immunhistochemischen Analyse

Immunhistochemische Verfahren sind insofern limitiert, da sie lediglich einen Zeitpunkt erfassen und nicht verschiedene Zeiträume betrachten können. Dynamische Verfahren wie die Real-Time PCR bieten die Möglichkeiten die Enzymantwort zu verschiedenen Zeitpunkten zu evaluieren. Um genauere Ergebnisse zu erzielen, könnte man versuchen beide Verfahren zu kombinieren. Eine weitere Limitation der Untersuchung ist die vergleichsweise geringe Gruppengröße.

## 5.3 Diskussion Ergebnisse Korrelationsanalyse

In der Korrelationsanalyse konnten einige Zusammenhänge im Kapitel Abschnitt 4.4 gefunden werden. Bei allen Asthmatikern konnte ein positiver Zusammenhang zwischen

der Eosinophilenzahl und der Expression vom CysLT<sub>2</sub> Rezeptor gesehen werden. Unter anderem zeigte sich zudem eine leicht positive Relationen zwischen Gesamt IgE und COX-1 Expression im respiratorischem Gewebe der Bronchialschleimhaut bzw. innerhalb der Gruppe mit Analgetikaintoleranz zwischen IgE und der COX-2 Expression im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut. Stärker ausgeprägte Zusammenhänge konnten in der Korrelationsanalyse zwischen klinischen und immunhistochemischen Daten jedoch nicht gefunden werden. Ähnliche Korrelationen in anderen Arbeiten konnten nicht gefunden werden. In der bisher publizierten Literatur wurden bisher keine klinischen Daten mit immunhistochemischen Daten korreliert, so dass kein Vergleich diskutiert werden kann. Eine größere Gruppengröße könnte eventuell zu anderen Ergebnissen führen.

Adamusiak et al. führten in Ihrer immunhistochemischen Studie an Nasenpolypen mit AIA und ATA Patienten eine Korrelationsanalyse von COX-2 gegenüber CysLT<sub>2</sub> mit Nachweis einer statistisch signifikanten negativen Korrelation in der AIA ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,03$ ;  $n = 10$ ) und ATA ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,03$ ;  $n = 18$ ) im subepithelialen Gewebe [2]. In unseren Daten hingegen wurden die Epithelien und Drüsenzellen betrachtet und nicht das subepitheliale Gewebe an sich. In der AIA Gruppe in Nasenpolypen fand sich in unseren Ergebnissen eine statistisch relevante mittlere positive Korrelation zwischen der Expression des CysLT<sub>2</sub> Rezeptors und der COX-2 Expression im respiratorischen Epithel ( $r = 0,531$ ;  $p = 0,042$ ;  $n = 15$ ) bzw. Plattenepithel ( $r = 0,753$ ;  $p = 0,012$ ;  $n = 10$ ). In der ATA Gruppe zeigten sich ebenfalls positive Korrelationen ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz.

## 5.4 Fazit und Ausblick

In unserer Analyse zeigte sich sowohl in der Bronchialschleimhaut, als auch in den Nasenpolypen eine höhere 5-LOX und CysLT<sub>2</sub> Expression in den submukösen Drüsen im Vergleich zu den Epithelien. Die nasale und bronchiale epitheliale Expression der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 war stärker ausgeprägt, als in den submukösen Drüsen. Patienten-gruppenunterschiede konnten nicht detektiert werden. Die Expression im respiratorischen Epithel verhielt sich analog zum Plattenepithel.

Um genauere pathophysiologische Erkenntnisse über die Alterationen im Arachidonsäurestoffwechselweg bei AERD zu erlangen sind weitere Untersuchungen auch am Tiermodell nötig. Hierzu wurden bereits einige Studien durchgeführt. Um die aspirininduzierte Bronchokonstriktion in einem Mausmodell zu reproduzieren haben Hirata et al. eine transgene Mauslinie mit einer Überexpression der LTC<sub>4</sub>S generiert und diese mit Sulpyrine, einem COX-Inhibitor, therapiert und die Atemwegsantwort mit Hilfe von Pramlukast analysiert.

Sulpyrine erhöhte die LTC<sub>4</sub> Sekretion in der BAL dieser Mäuse im Vergleich zum Wildtyp und der durch Sulpyrine erhöhte Atemwegwiderstand konnte mit der Therapie von Pranlukast reduziert werden [30].

Die Diagnosestellung der AERD ist von entscheidender Bedeutung zur Verhinderung von lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen bzw. von operationspflichtigen rekurrenten Nasenpolypen. Letzteres ist insbesondere anzustreben, um die nasale Schleimhaut der Patienten zu schonen und die natürlichen Zugangswege zu den Nasennebenhöhlen aufrechtzuerhalten. In einer großen Studie wurde nachgewiesen, dass bei 25% aller beatmungspflichtigen Asthmatiker eine AERD vorlag [47]. Da es sich um ein langsam progredientes Krankheitsbild handelt, sollte man bereits beim Auftreten erster Symptome eine entsprechende Diagnostik einleiten, um den Patienten frühzeitig eine Therapie anbieten zu können.

## 6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser klinischen Studie wurden die Gruppenunterschiede mittels immunhistochemischer Färbungen im Expressionsmuster der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2), der 5 - Lipoxygenase und CysLT<sub>2</sub> bei Patienten mit analgetikainduziertem Asthma bronchiale und rezidivierender Polyposis nasi im Vergleich zu Patienten ohne Asthma bronchiale, bzw. ohne Analgetikaintoleranz analysiert. Als Untersuchungsmaterial wurde das bei der endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation entnommene nasale Gewebe sowie das bronchoskopisch entnommene bronchiale Schleimhautgewebe immunhistochemisch mit den entsprechenden Antikörpern gefärbt und mit Hilfe der Lichtmikroskopie ausgewertet. Die klinischen Daten wurde mittels Fragebögen und Funktionstestungen ermittelt und statistisch ausgewertet. Den rekrutierten Patienten wurde bei Nachweis einer Analgetikaintoleranz, die Therapiemöglichkeit der adaptiven Desaktivierung eingeräumt.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Daten von 55 Patienten, darunter 21 Frauen und 34 Männer mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren. Von allen Patienten hatten 36 eine rezidivierende operationspflichtige Polyposis nasi, davon gehörten fast die Hälfte der AIA Gruppe und lediglich 14 Prozent der Referenzgruppe an. Mittels ACT Fragebogen wurde ermittelt, dass die Patienten der AIA Gruppe im Vergleich ein medikamentös schlechter eingestelltes Asthma hatten. In der Analyse der Laborparameter imponierten die höchsten Werte der eosinophilen Granulozyten ebenfalls in der AIA Gruppe mit Nachweis einer statistischen Signifikanz im Vergleich zur Referenzgruppe ( $p = 0,001$ ) sowie zu den analgetikatoleranten Asthmatikern ( $p = 0,009$ ). Von allen 23 Patienten mit Analgetikaintoleranz entschieden sich 10 zur medikamentösen ASS - Toleranzinduktion.

Die immunhistochemische Expression von 5-LOX war sowohl im Gewebe der Nasenpolypen, als auch in der Bronchialschleimhaut vor allem in den submukösen Drüsen nachweisbar. Die Expression von COX-1 und COX-2 war in der Bronchialschleimhaut und Nasenpolypen in den Epithelien statistisch signifikant stärker ausgeprägt als in den submukösen Drüsen. Statistisch signifikante Patientengruppenunterschiede bestanden in der immunhistochemischen Analyse nicht. Die Expression im respiratorischen Epithel verhielt sich analog zum Plattenepithel.

## Literaturverzeichnis

- [1] ADAMJEE, J. ; SUH, Y.-J. ; PARK, H.-S. ; CHOI, J.-H. ; PENROSE, J. F. ; LAM, B. K. ; AUSTEN, K. F. ; CAZALY, A. M. ; WILSON, S. J. ; SAMPSON, A. P.: Expression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway enzymes in nasal polyps of patients with aspirin-intolerant asthma. In: *The Journal of pathology* 209 (2006), Jul., Nr. 3, 392–399. <http://dx.doi.org/10.1002/path.1979>. – DOI 10.1002/path.1979 3 Zitate auf den Seiten 62, 63 und 64.
- [2] ADAMUSIAK, A. M. ; STASIKOWSKA-KANICKA, O. ; LEWANDOWSKA-POLAK, A. ; DANILEWICZ, M. ; WAGROWSKA-DANILEWICZ, M. ; JANKOWSKI, A. ; KOWALSKI, M. L. ; PAWLICZAK, R. : Expression of Arachidonate Metabolism Enzymes and Receptors in Nasal Polyps of Aspirin-Hypersensitive Asthmatics. In: *International Archives of Allergy and Immunology* 157 (2012), Nr. 4, 354–362. <http://dx.doi.org/10.1159/000329744>. – DOI 10.1159/000329744 Ein Zitat auf Seite 65.
- [3] ALBU, S. ; TOMESCU, E. ; MEXCA, Z. ; NISTOR, S. ; NECULA, S. ; COZLEAN, A. : Recurrence rates in endonasal surgery for polyposis. In: *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica* 58 (2004), Nr. 1, 79–86. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=15517841&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 60.
- [4] BABU, K. S. ; SALVI, S. S.: Aspirin and asthma. In: *Chest* 118 (2000), Nov., Nr. 5, 1470–1476. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11083703&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 5.
- [5] BACHERT, C. ; WAGENMANN, M. ; HAUSER, U. ; RUDACK, C. : IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 99 (1997), Jun., Nr. 6 Pt 1, 837–842. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9215253&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 6.
- [6] BERGES-GIMENO, M. P. ; SIMON, R. A. ; STEVENSON, D. D.: The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. In: *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 89 (2002), Nov., Nr. 5, 474–478. <http://dx.doi.org/10.1002/9781118134431.ch10>.

- 1016/S1081-1206(10)62084-4. – DOI 10.1016/S1081-1206(10)62084-4 Ein Zitat auf Seite 5.
- [7] BLOCH, M. J.: Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. In: *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 10 (2016), Okt., Nr. 10, 753–754. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2016.08.006>. – DOI 10.1016/j.jash.2016.08.006 Ein Zitat auf Seite 60.
- [8] BOCHENEK, G. ; NAGRABA, K. ; NIZANKOWSKA, E. ; SZCZEKLIK, A. : A controlled study of 9alpha,11beta-PGF2 (a prostaglandin D2 metabolite) in plasma and urine of patients with bronchial asthma and healthy controls after aspirin challenge. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 111 (2003), Apr., Nr. 4, 743–749. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=12704352&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 13.
- [9] BURROWS, B. ; MARTINEZ, F. D. ; HALONEN, M. ; BARBEE, R. A. ; CLINE, M. G.: Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. In: *The New England journal of medicine* 320 (1989), Febr., Nr. 5, 271–277. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198902023200502>. – DOI 10.1056/NEJM198902023200502 Ein Zitat auf Seite 8.
- [10] CAHILL, K. N. ; BENSKO, J. C. ; BOYCE, J. A. ; LAIDLAW, T. M.: Prostaglandin D2: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 135 (2015), Jan., Nr. 1, 245–252. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.031>. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.07.031 Ein Zitat auf Seite 13.
- [11] CAI, Y. ; BJERMER, L. ; HALSTENSEN, T. S.: Bronchial mast cells are the dominating LTC4S-expressing cells in aspirin-tolerant asthma. In: *American journal of respiratory cell and molecular biology* 29 (2003), Dez., Nr. 6, 683–693. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2002-01740C>. – DOI 10.1165/rcmb.2002-01740C Ein Zitat auf Seite 11.
- [12] CHILTON, F. H. ; RUDEL, L. L. ; PARKS, J. S. ; ARM, J. P. ; SEEDS, M. C.: Mechanisms by which botanical lipids affect inflammatory disorders. In: *The American journal of clinical nutrition* 87 (2008), Febr., Nr. 2, 498S–503S. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=18258646&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 11.
- [13] CORREN, J. : Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. In: *Discovery medicine* 15 (2013), Apr., Nr. 83, 243–249. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=23636141&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 3.

- [14] CORRIGAN, C. J. ; MALLET, K. ; YING, S. ; ROBERTS, D. ; PARIKH, A. ; SCADDING, G. ; LEE, T. : Expression of the cysteinyl leukotriene receptors cysLT(1) and cysLT(2) in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant chronic rhinosinusitis. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115 (2005), Febr., Nr. 2, 316–322. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.10.051>. – DOI 10.1016/j.jaci.2004.10.051 Ein Zitat auf Seite 64.
- [15] COWBURN, A. S. ; SLADEK, K. ; SOJA, J. ; ADAMEK, L. ; NIZANKOWSKA, E. ; SZCZEKLIK, A. ; LAM, B. K. ; PENROSE, J. F. ; AUSTEN, F. K. ; HOLGATE, S. T. ; SAMPSON, A. P.: Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. In: *The Journal of clinical investigation* 101 (1998), Febr., Nr. 4, 834–846. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI620>. – DOI 10.1172/JCI620 2 Zitate auf den Seiten 62 und 64.
- [16] DAHLEN, B. : Treatment of aspirin-intolerant asthma with antileukotrienes. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 161 (2000), Nr. 2 Pt 2, S137–141. [https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.supplement\\_1.1tta-27](https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.supplement_1.1tta-27) Ein Zitat auf Seite 13.
- [17] DEMOLY, P. ; CRAMPETTE, L. ; LEBEL, B. ; CAMPBELL, A. M. ; MONDAIN, M. ; BOUSQUET, J. : Expression of cyclo-oxygenase 1 and 2 proteins in upper respiratory mucosa. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 28 (1998), März, Nr. 3, 278–283. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9543076&retmode=ref&cmd=prlinks> 2 Zitate auf den Seiten 62 und 63.
- [18] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUER REHABILITATIONSWISSENSCHAFTEN ; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUER ARBEITSMEDIZIN UND UMWELTMEDIZIN E. V. ; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FUER GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE E.V. ; BUHL, R. ; BALS, R. ; BAUR, X. ; BERDEL, D. ; CRIÉE, C.-P. ; GAPP, M. ; GILLISSEN, A. ; GREULICH, T. ; HAIDL, P. ; HAMELMANN, E. ; KARDOS, P. ; KENN, K. ; KLIMEK, L. ; KORN, S. ; LOMMATZSCH, M. ; MAGNUSSEN, H. ; NICOLAI, T. ; NOWAK, D. ; PFAAR, O. ; RABE, K. ; RIEDLER, J. ; RITZ, T. ; SCHULTZ, K. ; SCHUSTER, A. ; SPINDLER, T. ; TAUBE, R. ; TAUBE, K. ; VOGELMEIER, C. ; LEUPOLD, A. von ; WANTKE, F. ; WEISE, S. ; WILDHABER, J. ; WORTH, H. ; ZACHARASIEWICZ, A. : Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology. In: *Pneumologie* 71 (2017), dec, Nr. 12, 849–919. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-119504>. – DOI 10.1055/s-0043-119504 Ein Zitat auf Seite 2.

- [19] ECCLES, R. : Rhinitis as a mechanism of respiratory defense. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 252 Suppl 1 (1995), S2–7. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=7734971&retmode=ref&cmd=prlinks> 3 Zitate auf den Seiten 3, 4 und 82.
- [20] ECCLES, R. : Mechanisms of the symptoms of rhinosinusitis. In: *Rhinology* 49 (2011), Jun., Nr. 2, 131–138. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=21751530&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 5.
- [21] FAHRENHOLZ, J. M.: Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. In: *Clinical reviews in allergy & immunology* 24 (2003), Apr., Nr. 2, 113–124. <http://dx.doi.org/10.1385/CRIAI:24:2:113>. – DOI 10.1385/CRIAI:24:2:113 Ein Zitat auf Seite 5.
- [22] FERRERI, N. R. ; HOWLAND, W. C. ; STEVENSON, D. D. ; SPIEGELBERG, H. L.: Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. In: *The American review of respiratory disease* 137 (1988), Apr., Nr. 4, 847–854. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/137.4.847>. – DOI 10.1164/ajrccm/137.4.847 2 Zitate auf den Seiten 13 und 63.
- [23] GONSIOR, E. ; HENZGEN, M. ; JÖRRES, R. A. ; KROIDL, R. F. ; MERGET, R. ; RIFFELMANN, F. W. ; WALLENSTEIN, G. ; GERMAN SOCIETY OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY AND GERMAN SOCIETY FOR IMMUNOLOGY: *Guidelines for conducting provocation tests with allergens. German Society of Allergology and Clinical Immunology and German Society for Immunology*. Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-20553>. Version: März 2002 Ein Zitat auf Seite 18.
- [24] GOSEPATH, J. ; BRIEGER, J. ; MANN, W. J.: New immunohistologic findings on the differential role of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in nasal polyposis. In: *American journal of rhinology* 19 (2005), März, Nr. 2, 111–116. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=15921208&retmode=ref&cmd=prlinks> 2 Zitate auf den Seiten 62 und 63.
- [25] HAMILOS, D. L. ; LEUNG, D. Y. ; HUSTON, D. P. ; KAMIL, A. ; WOOD, R. ; HAMID, Q. : GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 28 (1998), Sept., Nr. 9, 1145–1152. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink>.

- [fcgi?dbfrom=pubmed&id=9761019&retmode=ref&cmd=prlinks](#) Ein Zitat auf Seite 6.
- [26] HARTMANN, M. : Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie: licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas ; [inkl. Übungs-CD]. (2009). <https://books.google.de/books?id=nJAbHtDW8qgC>. ISBN 9783708903484 Ein Zitat auf Seite 9.
- [27] HEDMAN, J. ; KAPRIO, J. ; POUSSA, T. ; NIEMINEN, M. M.: Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. In: *International journal of epidemiology* 28 (1999), Aug., Nr. 4, 717–722. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10480701&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 7.
- [28] HEISE, C. E. ; O'DOWD, B. F. ; FIGUEROA, D. J. ; SAWYER, N. ; NGUYEN, T. ; IM, D. S. ; STOCCO, R. ; BELLEFEUILLE, J. N. ; ABRAMOVITZ, M. ; CHENG, R. ; WILLIAMS, D. L. ; ZENG, Z. ; LIU, Q. ; MA, L. ; CLEMENTS, M. K. ; COULOMBE, N. ; LIU, Y. ; AUSTIN, C. P. ; GEORGE, S. R. ; O'NEILL, G. P. ; METTERS, K. M. ; LYNCH, K. R. ; EVANS, J. F.: Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. In: *The Journal of biological chemistry* 275 (2000), Sept., Nr. 39, 30531–30536. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M003490200>. – DOI 10.1074/jbc.M003490200 Ein Zitat auf Seite 63.
- [29] HIGASHI, N. ; TANIGUCHI, M. ; MITA, H. ; OSAME, M. ; AKIYAMA, K. : A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirin-intolerant asthma. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 32 (2002), Okt., Nr. 10, 1484–1490. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=12372129&retmode=ref&cmd=prlinks> 2 Zitate auf den Seiten 13 und 63.
- [30] HIRATA, H. ; ARIMA, M. ; FUKUSHIMA, Y. ; HONDA, K. ; SUGIYAMA, K. ; TOKUHISA, T. ; FUKUDA, T. : Over-expression of the LTC<sub>4</sub> synthase gene in mice reproduces human aspirin-induced asthma. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 41 (2011), Aug., Nr. 8, 1133–1142. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03720.x>. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2011.03720.x Ein Zitat auf Seite 66.
- [31] HUMMEL, T. ; KOBAL, G. ; GUDZIOL, H. ; MACKAY-SIM, A. : Normative data for the SSniffin' Sticks including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society*

- for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 264 (2007), März, Nr. 3, 237–243. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>. – DOI 10.1007/s00405-006-0173-0 Ein Zitat auf Seite 17.
- [32] JUNG, H. : Chronic rhinosinusitis in morbus widal: clinical aspects and therapeutic options. In: *Praxis* 98 (2009), Nov., Nr. 23, 1361–5– quiz 1363– 1365. <http://dx.doi.org/10.1024/1661-8157.98.23.1361>. – DOI 10.1024/1661-8157.98.23.1361 Ein Zitat auf Seite 5.
- [33] KANAOKA, Y. ; BOYCE, J. A.: Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts. In: *Allergy, asthma & immunology research* 6 (2014), Jul., Nr. 4, 288–295. <http://dx.doi.org/10.4168/aair.2014.6.4.288>. – DOI 10.4168/aair.2014.6.4.288 Ein Zitat auf Seite 63.
- [34] KARAKAYA, G. ; KALYONCU, A. F.: Paracetamol and asthma. In: *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 4 (2005), März, Nr. 1, 13–21. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.4.1.13>. – DOI 10.1517/14656566.4.1.13 Ein Zitat auf Seite 6.
- [35] KASPER, L. ; SLADEK, K. ; DUPLAGA, M. ; BOCHENEK, G. ; LIEBHART, J. ; GLADYSZ, U. ; MALOLEPSZY, J. ; SZCZEKLIK, A. : Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. In: *Allergy* 58 (2003), Okt., Nr. 10, 1064–1066. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=14510727&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 7.
- [36] KENNEDY, D. W.: Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. In: *The Laryngoscope* 102 (1992), Dez., Nr. 12 Pt 2 Suppl 57, 1–18. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=1453856&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 9.
- [37] KLIMEK, L. ; DOLLNER, R. ; PFAAR, O. ; MULLOL, J. : Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? In: *Current allergy and asthma reports* 14 (2014), Jun., Nr. 6, 441. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-014-0441-9>. – DOI 10.1007/s11882-014-0441-9 Ein Zitat auf Seite 60.
- [38] KOWALSKI, M. L. ; SLIWINSKA-KOWALSKA, M. ; IGARASHI, Y. ; WHITE, M. V. ; WOJCIECHOWSKA, B. ; BRAYTON, P. ; KAULBACH, H. ; ROZNIECKI, J. ; KALINER, M. A.: Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 91 (1993), Febr., Nr. 2, 580–598. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=8436774&retmode=ref&cmd=prlinks> 2 Zitate auf den Seiten 13 und 63.

- [39] LAITINEN, L. A. ; LAITINEN, A. ; HAAHTELA, T. ; VILKKA, V. ; SPUR, B. W. ; LEE, T. H.: Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. In: *Lancet (London, England)* 341 (1993), Apr., Nr. 8851, 989–990. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=8096945&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 13.
- [40] LAVIGNE, F. ; NGUYEN, C. T. ; CAMERON, L. ; HAMID, Q. ; RENZI, P. M.: Prognosis and prediction of response to surgery in allergic patients with chronic sinusitis. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105 (2000), Apr., Nr. 4, 746–751. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.105218>. – DOI 10.1067/mai.2000.105218 Ein Zitat auf Seite 9.
- [41] LEE, T. H. ; AUSTEN, K. F. ; COREY, E. J. ; DRAZEN, J. M.: Leukotriene E4-induced airway hyperresponsiveness of guinea pig tracheal smooth muscle to histamine and evidence for three separate sulfidopeptide leukotriene receptors. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81 (1984), Aug., Nr. 15, 4922–4925. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC391604/> Ein Zitat auf Seite 63.
- [42] LEE, W.-J. ; LEE, T. A. ; PICKARD, A. S. ; CASKEY, R. N. ; SCHUMOCK, G. T.: Drugs associated with adverse events in children and adolescents. In: *Pharmacotherapy* 34 (2014), Sept., Nr. 9, 918–926. <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1455>. – DOI 10.1002/phar.1455 Ein Zitat auf Seite 6.
- [43] LUND, V. j.: Diagnosis and treatment of nasal polyps. In: *BMJ case reports* 311 (1995), Nov., 1–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2544406/pdf/bmj00620-0035.pdf> Ein Zitat auf Seite 3.
- [44] LURIE, M. H.: Cystic fibrosis of the pancreas and nasal mucosa. In: *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 68 (1959), Jun., Nr. 2, 478–486. <http://dx.doi.org/10.1177/000348945906800215>. – DOI 10.1177/000348945906800215 Ein Zitat auf Seite 5.
- [45] LYNCH, K. R. ; O'NEILL, G. P. ; LIU, Q. ; IM, D. S. ; SAWYER, N. ; METTERS, K. M. ; COULOMBE, N. ; ABRAMOVITZ, M. ; FIGUEROA, D. J. ; ZENG, Z. ; CONNOLLY, B. M. ; BAI, C. ; AUSTIN, C. P. ; CHATEAUNEUF, A. ; STOCCO, R. ; GREIG, G. M. ; KARGMAN, S. ; HOOKS, S. B. ; HOSFIELD, E. ; WILLIAMS, D. L. ; FORD-HUTCHINSON, A. W. ; CASKEY, C. T. ; EVANS, J. F.: Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. In: *Nature* 399 (1999), Jun., Nr. 6738, 789–793. <http://dx.doi.org/10.1038/21658>. – DOI 10.1038/21658 Ein Zitat auf Seite 63.

- [46] MACHADO-CARVALHO, L. ; ROCA-FERRER, J. ; PICADO, C. : Prostaglandin E2 receptors in asthma and in chronic rhinosinusitis/nasal polyps with and without aspirin hypersensitivity. In: *Respiratory research* 15 (2014), Nr. 1, 100. <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-014-0100-7>. – DOI 10.1186/s12931-014-0100-7 Ein Zitat auf Seite 13.
- [47] MARQUETTE, C. H. ; SAULNIER, F. ; LEROY, O. ; WALLAERT, B. ; CHOPIN, C. ; DEMARCQ, J. M. ; DUROCHER, A. ; TONNEL, A. B.: Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. In: *The American review of respiratory disease* 146 (1992), Jul., Nr. 1, 76–81. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/146.1.76>. – DOI 10.1164/ajrccm/146.1.76 Ein Zitat auf Seite 66.
- [48] MASCIA, K. ; BORISH, L. ; PATRIE, J. ; HUNT, J. ; PHILLIPS, C. D. ; STEINKE, J. W.: Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis as a predictor of aspirin-exacerbated respiratory disease. In: *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 94 (2005), Jun., Nr. 6, 652–657. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61323-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61323-3). – DOI 10.1016/S1081-1206(10)61323-3 2 Zitate auf den Seiten 6 und 9.
- [49] MINSHALL, E. M. ; CAMERON, L. ; LAVIGNE, F. ; LEUNG, D. Y. ; HAMILOS, D. ; GARCIA-ZEPADA, E. A. ; ROTHENBERG, M. ; LUSTER, A. D. ; HAMID, Q. : Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. In: *American journal of respiratory cell and molecular biology* 17 (1997), Dez., Nr. 6, 683–690. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.17.6.2865>. – DOI 10.1165/ajrcmb.17.6.2865 Ein Zitat auf Seite 6.
- [50] MOFFATT, J. D. ; COCKS, T. M.: The role of protease-activated receptor-2 (PAR2) in the modulation of beating of the mouse isolated ureter: lack of involvement of mast cells or sensory nerves. In: *British journal of pharmacology* 128 (1999), Okt., Nr. 4, 860–864. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0702871>. – DOI 10.1038/sj.bjp.0702871 Ein Zitat auf Seite 8.
- [51] MULLOL, J. ; FERNÁNDEZ-MORATA, J. C. ; ROCA-FERRER, J. ; PUJOLS, L. ; XAUBET, A. ; BENITEZ, P. ; PICADO, C. : Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 109 (2002), Mai, Nr. 5, 824–830. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11994707&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 62.

- [52] MURPHY, D. M. ; O'BYRNE, P. M.: Recent advances in the pathophysiology of asthma. In: *Chest* 137 (2010), Jun., Nr. 6, 1417–1426. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1895>. – DOI 10.1378/chest.09-1895 Ein Zitat auf Seite 8.
- [53] NARAYANANKUTTY, A. ; RESÉNDIZ-HERNÁNDEZ, J. M. ; FALFÁN-VALENCIA, R. ; TERAN, L. M.: Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). In: *Clinical biochemistry* 46 (2013), Mai, Nr. 7-8, 566–578. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.12.005>. – DOI 10.1016/j.clinbiochem.2012.12.005 Ein Zitat auf Seite 13.
- [54] NATHAN, R. A. ; SORKNESS, C. A. ; KOSINSKI, M. ; SCHATZ, M. ; LI, J. T. ; MARCUS, P. ; MURRAY, J. J. ; PENDERGRAFT, T. B.: Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113 (2004), Jan., Nr. 1, 59–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>. – DOI 10.1016/j.jaci.2003.09.008 5 Zitate auf den Seiten 16, 18, 30, 85 und 94.
- [55] NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E. ; BOCHENEK, G. ; MASTALERZ, L. ; SWIERCZYŃSKA, M. ; PICADO, C. ; SCADDING, G. ; KOWALSKI, M. L. ; SETKOWICZ, M. ; RING, J. ; BROCKOW, K. ; BACHERT, C. ; WÖHRL, S. ; DAHLÉN, B. ; SZCZEKLIK, A. : EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. In: *Allergy* 62 (2007), Okt., Nr. 10, 1111–1118. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01409.x>. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2007.01409.x Ein Zitat auf Seite 19.
- [56] NUSSBAUM, J. C. ; VAN DYKEN, S. J. ; MOLTKE, J. von ; CHENG, L. E. ; MOHAPATRA, A. ; MOLOFSKY, A. B. ; THORNTON, E. E. ; KRUMMEL, M. F. ; CHAWLA, A. ; LIANG, H.-E. ; LOCKSLEY, R. M.: Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. In: *Nature* 502 (2013), Okt., Nr. 7470, 245–248. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12526>. – DOI 10.1038/nature12526 Ein Zitat auf Seite 8.
- [57] OWENS, J. M. ; SHROYER, K. R. ; KINGDOM, T. T.: Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. In: *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 132 (2006), Jun., Nr. 6, 579–587. <http://dx.doi.org/10.1001/archoto1.132.6.579>. – DOI 10.1001/archoto1.132.6.579 2 Zitate auf den Seiten 62 und 63.
- [58] PEDERSON, S. E. ; BATEMAN, E. ; BOULET, L.-P. ; CRUZ, A. ; FITZGERALD, J. M. ; INOUE, H. ; LEVY, M. L. ; LIN, J. : *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention | Documents / Resources | GINA*. <https://www.ginasthma.org>. Version: 2018, Abruf: 2019 4 Zitate auf den Seiten 2, 3, 4 und 82.

- [59] PICADO, C. ; RAMIS, I. ; ROSELLÒ, J. ; PRAT, J. ; BULBENA, O. ; PLAZA, V. ; MONTSERRAT, J. M. ; GELPÍ, E. : Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. In: *The American review of respiratory disease* 145 (1992), Jan., Nr. 1, 65–69. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/145.1.65>. – DOI 10.1164/ajrccm/145.1.65 2 Zitate auf den Seiten 13 und 63.
- [60] PUJOLS, L. ; MULLOL, J. ; ALOBID, I. ; ROCA-FERRER, J. ; XAUBET, A. ; PICADO, C. : Dynamics of COX-2 in nasal mucosa and nasal polyps from aspirin-tolerant and aspirin-intolerant patients with asthma. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 114 (2004), Okt., Nr. 4, 814–819. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.050>. – DOI 10.1016/j.jaci.2004.07.050 Ein Zitat auf Seite 63.
- [61] RAJAN, J. P. ; WINEINGER, N. E. ; STEVENSON, D. D. ; WHITE, A. A.: Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 135 (2015), März, Nr. 3, 676–81.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.020>. – DOI 10.1016/j.jaci.2014.08.020 Ein Zitat auf Seite 6.
- [62] REMMELE, W. ; STEGNER, H. E.: Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. In: *Der Pathologe* 8 (1987), Mai, Nr. 3, 138–140. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=3303008&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 23.
- [63] RENAULD, J. C.: New insights into the role of cytokines in asthma. In: *Journal of clinical pathology* 54 (2001), Aug., Nr. 8, 577–589. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.54.8.577>. – DOI 10.1136/jcp.54.8.577 Ein Zitat auf Seite 3.
- [64] RICKHAM, P. P.: HUMAN EXPERIMENTATION. CODE OF ETHICS OF THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION. DECLARATION OF HELSINKI. In: *British medical journal* 2 (1964), Jul., Nr. 5402, 177. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=14150898&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 17.
- [65] ROHEN, J. ; LÜTJEN-DRECOLL, E. : *Funktionelle Histologie: Kurzgefasstes Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen nach funktionellen Gesichtspunkten*. Bd. 4.Auflage. Schattauer <http://www.worldcat.org/title/funktionelle-histologie-kurzgefasstes-lehrbuch-der-zytologie-histologie-und-mikroscopische-anatomie-des-menschen-nach-funktionellen-gesichtspunkten>. – ISBN 978–3794520442 Ein Zitat auf Seite 9.

- [66] ROZSASI, A. ; POLZEHL, D. ; DEUTSCHLE, T. ; SMITH, E. ; WIESMILLER, K. ; RIECHELMANN, H. ; KECK, T. : Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. In: *Allergy* 63 (2008), Sept., Nr. 9, 1228–1234. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01658.x>. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2008.01658.x Ein Zitat auf Seite 5.
- [67] SCHAPOWAL, A. ; SIMON, H. U. ; SCHMITZ-SCHUMANN, M. : Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinuitis. In: *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica* 49 (1995), Nr. 3, 235–250. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=7484142&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 19.
- [68] SCHRECK, D. M.: Asthma pathophysiology and evidence-based treatment of severe exacerbations. In: *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 63 (2006), Mai, Nr. 10 Suppl 3, S5–13. <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp060127>. – DOI 10.2146/ajhp060127 Ein Zitat auf Seite 3.
- [69] SCOTT, G. C. ; BRAUN, S. R.: A survey of the current use and methods of analysis of bronchoprovocational challenges. In: *Chest* 100 (1991), Aug., Nr. 2, 322–328. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=1864101&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 19.
- [70] SETTIPANE, R. A. ; STEVENSON, D. D.: Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 84 (1989), Jul., Nr. 1, 26–33. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=2666482&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 7.
- [71] SLACK, R. ; BATES, G. : Functional endoscopic sinus surgery. In: *American family physician* 58 (1998), Sept., Nr. 3, 707–718. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9750539&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 11.
- [72] SLADEK, K. ; DWORSKI, R. ; SOJA, J. ; SHELLER, J. R. ; NIZANKOWSKA, E. ; OATES, J. A. ; SZCZEKLIK, A. : Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 149 (1994), Apr., Nr. 4 Pt 1, 940–946. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.149.4.8143059>. – DOI 10.1164/ajrccm.149.4.8143059 Ein Zitat auf Seite 13.

- [73] SUH, Y.-J. ; YOON, S. H. ; SAMPSON, A. P. ; KIM, H. J. ; KIM, S. H. ; NAHM, D. H. ; SUH, C. H. ; PARK, H.-S. : Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 34 (2004), Nr. 8, 1270–1275. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02051.x>. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2004.02051.x Ein Zitat auf Seite 61.
- [74] SZCZEKLIK, A. : Eicosanoids and aspirin-sensitive asthma. In: *Agents and actions. Supplements* 21 (1987), 195–202. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=3118663&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 7.
- [75] SZCZEKLIK, A. : Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma. In: *Thorax* 55 (2000), oct, Nr. 90002, 42S–44. [http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.suppl\\_2.s42](http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.suppl_2.s42). – DOI 10.1136/thorax.55.suppl\_2.s42 Ein Zitat auf Seite 19.
- [76] SZCZEKLIK, A. ; NIZANKOWSKA, E. ; DUPLAGA, M. : Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. In: *European Respiratory Journal* 16 (2000), Sept., Nr. 3, 432–436. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11028656&retmode=ref&cmd=prlinks> 3 Zitate auf den Seiten 5, 7 und 60.
- [77] SZCZEKLIK, A. ; SANAK, M. : The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. In: *Clinical & Experimental Allergy* 32 (2002), Nr. 3, 339–342. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01333.x>. – DOI 10.1046/j.1365-2222.2002.01333.x 3 Zitate auf den Seiten 11, 12 und 82.
- [78] SZCZEKLIK, A. ; SANAK, M. ; NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E. ; KIEŁBASA, B. : Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 10 (2004), Jan., Nr. 1, 51–56. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=14749606&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 7.
- [79] THOMASSIN, J. M. ; KORCHIA, D. : Nasosinusal polyposis. Indications. Results. Apropos of 222 ethmoidectomies. In: *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale : bulletin de la Societe d'oto-laryngologie des hopitaux de Paris* 108 (1991), Nr. 8, 455–464. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=1789620&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 60.

- [80] TITCHEN, T. ; CRANSWICK, N. ; BEGGS, S. : Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. In: *British journal of clinical pharmacology* 59 (2005), Jun., Nr. 6, 718–723. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02444.x>. – DOI 10.1111/j.1365-2125.2005.02444.x Ein Zitat auf Seite 6.
- [81] TOMASSEN, P. ; JARVIS, D. ; NEWSON, R. ; VAN REE, R. ; FORSBERG, B. ; HOWARTH, P. ; JANSON, C. ; KOWALSKI, M. L. ; KRÄMER, U. ; MATRICARDI, P. M. ; MIDDELVELD, R. J. M. ; TODO-BOM, A. ; TOSKALA, E. ; THILSING, T. ; BROŹEK, G. ; VAN DRUNEN, C. ; BURNEY, P. ; BACHERT, C. : Staphylococcus aureus enterotoxin-specific IgE is associated with asthma in the general population: a GA(2)LEN study. In: *Allergy* 68 (2013), Okt., Nr. 10, 1289–1297. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12230>. – DOI 10.1111/all.12230 Ein Zitat auf Seite 8.
- [82] UMBREIT, C. ; VIRCHOW, J. C. ; THORN, C. ; HÖRMANN, K. ; KLIMEK, L. ; PFAAR, O. : Aspirin-Intolerance-Syndrom : a common and interdisciplinary disease. In: *Der Internist* 51 (2010), Sept., Nr. 9, 1196–8– 1200–1. <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-010-2661-y>. – DOI 10.1007/s00108-010-2661-y Ein Zitat auf Seite 5.
- [83] VALLY, H. ; TAYLOR, M. L. ; THOMPSON, P. J.: The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. In: *Thorax* 57 (2002), Jul., Nr. 7, 569–574. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.7.569>. – DOI 10.1136/thorax.57.7.569 Ein Zitat auf Seite 7.
- [84] WELLER, P. F.: Human eosinophils. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 100 (1997), Sept., Nr. 3, 283–287. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9314336&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 6.
- [85] WELLER, W. ; REIF, E. ; ULMER, W. T.: Long term inhalation studies on rats on the problem of silicosis prophylaxis with McIntyre aluminum powder. Histology, determination of oxyproline and dust content, examination of respiration and circulation. In: *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin* 22 (1966), Apr., Nr. 1, 77–94. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=5957910&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 23.
- [86] WESTERGREN, V. S. ; WILSON, S. J. ; PENROSE, J. F. ; HOWARTH, P. H. ; SAMPSON, A. P.: Nasal mucosal expression of the leukotriene and prostanoid pathways in seasonal and perennial allergic rhinitis. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 39 (2009), Jun., Nr. 6, 820–828. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03223.x>. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2009.03223.x 2 Zitate auf den Seiten 62 und 64.

- [87] WIDAL, F. ; ABRAMI, P. ; LERMOYEZ, J. : Anaphylaxie et idiosyncrasie 1922. In: *Allergy Proc* (1993), Nr. 30, 189–193. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=3327855&retmode=ref&cmd=prlinks> Ein Zitat auf Seite 5.
- [88] WILLIAMS, O. W. ; SHARAFKHANEH, A. ; KIM, V. ; DICKEY, B. F. ; EVANS, C. M.: Airway mucus: From production to secretion. In: *American journal of respiratory cell and molecular biology* 34 (2006), Mai, Nr. 5, 527–536. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2005-0436SF>. – DOI 10.1165/rcmb.2005-0436SF 2 Zitate auf den Seiten 3 und 9.
- [89] YAMAGUCHI, T. ; ISHII, T. ; YAMAMOTO, K. ; HIGASHI, N. ; TANIGUCHI, M. ; OKAMOTO, M. : Differences in urinary leukotriene E4 levels and distribution of eosinophils between chronic rhinosinusitis patients with aspirin-intolerant and -tolerant asthma. In: *Auris, nasus, larynx* 43 (2016), Jun., Nr. 3, 304–308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2015.09.016>. – DOI 10.1016/j.anl.2015.09.016 Ein Zitat auf Seite 61.
- [90] YUN, C.-B. ; LEE, B.-H. ; JANG, T.-J. : Expression of glucocorticoid receptors and cyclooxygenase-2 in nasal polyps from nonallergic patients. In: *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 111 (2002), Jan., Nr. 1, 61–67. <http://dx.doi.org/10.1177/000348940211100110>. – DOI 10.1177/000348940211100110 Ein Zitat auf Seite 63.
- [91] ZANUNCIO, A. V. ; CROSARA, P. F. T. B. ; BECKER, H. M. G. ; BECKER, C. G. ; GUIMARÃES, R. E. D. S.: Setting of an endoscopic nasal reference point for surgical access to the anterior base through an anatomical study on cadavers. In: *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 82 (2016), Dez., Nr. 6, 630–635. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.10.021>. – DOI 10.1016/j.bjorl.2015.10.021 2 Zitate auf den Seiten 10 und 82.

## Abbildungsverzeichnis

2.1	Darstellung der Stufentherapie des Asthma bronchiales, modifiziert nach GINA 2017 [58] . . . . .	4
2.2	Darstellung eines Nasenpolypen und Formen der Rhinitis nach Eccles (1995) [19] . . . . .	4
2.3	Trias Analgetikaintoleranz . . . . .	6
2.4	Koronare CT Darstellung der Nasennebenhöhlen mit massiver Polyposis nasi in den Sinus maxillares und ethmoidales; Aufnahme aus dem Archiv der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- Ohrenheilkunde Magdeburg . . . .	10
2.5	Operative Zugangswege endonasaler Chirurgie auf Basis von Kadaverstudien nach Vinha Zanuncio [91] . . . . .	10
2.6	Arachidonsäuremetabolismus, modifiziert nach Szczeklik [77] . . . . .	12
4.1	Einteilung Asthmaformen mit Darstellung der Häufigkeiten, $n = 55$ . . . .	26
4.2	Ergebnisse Pricktest im Gruppenvergleich . . . . .	27
4.3	Auswertung Fragebogen: Darstellung von Medikamenten- und Nahrungsmittelunverträglichkeiten im Gruppenvergleich . . . . .	28
4.4	Darstellung der Begleiterkrankungen . . . . .	29
4.5	Präoperative Symptomatik der Patienten . . . . .	29
4.6	Darstellung aller voroperierten Patienten im Gruppenvergleich; $n = 36$ . .	30
4.7	Darstellung des Riechvermögens mittels Häufigkeiten- und Fehlerbalkendiagramms mit 95% Konfidenzintervall, $n = 55$ . . . . .	31
4.8	Auswertung ACT Fragebogen: Darstellung der Häufigkeiten im Mittelwertvergleich mit Standardfehler als Fehlerbalken . . . . .	32
4.9	Ergebnisse serologische Messwerte Gesamt IgE: AIA: $n = 11$ , ATA: $n = 12$ , NP: $n = 3$ ; ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz im Gruppenvergleich aller Gruppen untereinander . . . . .	32
4.10	Ergebnisse Messung der Tryptase im Serum: AIA: $n = 9$ , ATA: $n = 12$ , NP: $n = 3$ ; ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	33
4.11	Ergebnisse Anzahl Eosinophiler Granulozyten im Blut: AIA: $n = 15$ , ATA: $n = 13$ , NP: $n = 6$ ; mit Nachweis einer statistischen Signifikanz zwischen der AIA und NP Gruppe ( $p = 0,001$ ) und AIA und NP Gruppe ( $p = 0,009$ )	34

4.12	Darstellung der Expression von 5- LOX im respiratorischen Epithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	35
4.13	Darstellung der Expression von 5- LOX in den submukösen Drüsen von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	36
4.14	Darstellung der Expression von 5- LOX im Plattenepithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich .	36
4.15	Mittelwertevergleich der Expression von 5-LOX Nasenpolypen mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Vergleich der Expression im Drüsengewebe mit einem statistisch signifikanten Unterschied zum respiratorischen Epithel ( $p = 0,038$ ) und nicht zum Plattenepithel	37
4.16	Darstellung der Expression von COX-1 im respiratorisches Epithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	38
4.17	Darstellung der Expression von COX-1 in den submukösen Drüsen von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	38
4.18	Darstellung der Expression von COX-1 im Plattenepithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich .	39
4.19	Mittelwertevergleich COX-1 Nasenpolypen mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, unterschiedliche Expression im Drüsengewebe statistisch hochsignifikant zum respiratorischen ( $p = 0,001$ ) bzw. signifikant zum Plattenepithel ( $p = 0,003$ ) . . . . .	39
4.20	Darstellung der Expression von COX-2 im respiratorischen Epithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	40
4.21	Darstellung der Expression von COX-2 in den submukösen Drüsen von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	40
4.22	Darstellung der Expression von COX-2 im Plattenepithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich .	41
4.23	Mittelwertevergleich COX-2 Nasenpolypen mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Vergleich der Expression im Drüsengewebe mit einem hochsignifikanten Unterschied zu den Epithelien ( $p < 0,001$ ) . . . . .	41
4.24	Darstellung der Expression von CysLT <sub>2</sub> im respiratorischen Epithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	42

4.25	Darstellung der Expression von CysLT <sub>2</sub> in den submukösen Drüsen von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	43
4.26	Darstellung der Expression von CysLT <sub>2</sub> im Plattenepithel von Nasenpolypen ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich .	43
4.27	Mittelwertevergleich CysLT <sub>2</sub> Nasenpolypen mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Expression im Drüsengewebe mit einem $p < 0,001$ hochsignifikant zu beiden Epithelien . . . . .	44
4.28	Darstellung der Expression von 5-LOX im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	45
4.29	Darstellung der Expression von 5-LOX in den submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	46
4.30	Darstellung der Expression von 5-LOX im Plattenepithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	46
4.31	Mittelwertevergleich 5-LOX Bronchialschleimhaut mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Expression im Drüsengewebe mit einem $p = 0,001$ statistisch hochsignifikant zu den Epithelien	47
4.32	Darstellung der Expression von COX-1 im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	47
4.33	Darstellung der Expression von COX-1 in den submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	48
4.34	Darstellung der Expression von COX-1 im Plattenepithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	48
4.35	Mittelwertevergleich COX-1 Bronchialschleimhaut mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Expression im Drüsengewebe mit einem $p = 0,028$ statistisch signifikant zum respiratorischen und mit einem $p = 0,003$ zum Plattenepithel . . . . .	49
4.36	Darstellung der Expression von COX-2 im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	50
4.37	Darstellung der Expression von COX-2 in den submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	50

4.38	Darstellung der Expression von COX-2 im Plattenepithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	51
4.39	Mittelwertevergleich COX-2 Bronchialschleimhaut mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Expression im Drüsen- sengewebe mit einem $p = 0,002$ statistisch signifikant zum respiratorischem und mit einem $p = 0,011$ zum Plattenepithel . . . . .	51
4.40	Darstellung der Expression von CysLT <sub>2</sub> im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	52
4.41	Darstellung der Expression von CysLT <sub>2</sub> in den submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut ohne Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede im Gruppenvergleich . . . . .	53
4.42	Mittelwertevergleich CysLT <sub>2</sub> Bronchialschleimhaut mit Standardfehler als Fehlerbalken, keine Gruppenunterschiede detektierbar, Expression im Drü- sengewebe mit einem $p < 0,001$ statistisch hochsignifikant zu den Epithelien	53
4.43	negative Korrelation zwischen der Expression von COX-1 in Bronchial- schleimhaut zur 5-LOX Expression in Nasenpolypen, $p = 0,003$ , $p_i^* = 1,134$	55
4.44	Negative Korrelation zwischen der Gesamt-IgE Konzentration zur 5-LOX Expression in Nasenpolypen bei Asthmatikern ohne statistische Signifikanz	55
4.45	Gruppenunabhängige Darstellung der positiven Korrelation zwischen dem ACT Score und der Expression von COX-2 im Plattenepithel in Nasenpolypen	56
4.46	Gruppenunabhängige Darstellung der negativen Korrelation zwischen dem ACT Score und der Expression von COX-1 im respiratorischen Epithel in der Bronchialschleimhaut . . . . .	57
4.47	Gruppenunabhängige Darstellung der positiven Korrelation zwischen dem serologischen Gesamt-IgE und der Expression von COX-1 im respiratorischen Epithel des bronchialen Gewebes . . . . .	57
4.48	Darstellung der positiven Korrelation innerhalb der AIA Gruppe zwischen der serologischen IgE Konzentration und der Expression von COX-2 im respiratorischen Epithel der Bronchialschleimhaut . . . . .	58
A.1	Patientenfragebogen, Teil 1 . . . . .	91
A.2	Patientenfragebogen, Teil 2 . . . . .	92
A.3	Patientenfragebogen, Teil 3 . . . . .	93
A.4	Fragebogen Asthmakontrolltest . . . . .	94
A.5	Darstellung Asthmakontrolltest, modifiziert nach Nathan [54] . . . . .	94

## Tabellenverzeichnis

3.1	Ein- und Ausschlusskriterien . . . . .	15
3.2	Durchführung bronchiale Metacholinprovokation . . . . .	18
3.3	Durchführung bronchiale Aspisolprovokation . . . . .	19
3.4	Übersicht der getesteten Allergene im Pricktest . . . . .	20
3.5	Antikörperübersicht . . . . .	22
4.1	Ergebnisse Gruppenübersichten . . . . .	25
A.1	Deskriptive Statistik Teil 1 . . . . .	96
A.2	Deskriptive Statistik Teil 2 . . . . .	97
A.3	Deskriptive Statistik Teil 3 . . . . .	98
A.4	Deskriptive Statistik Teil 4 . . . . .	99
A.5	Deskriptive Statistik Teil 5 . . . . .	100
A.6	Deskriptive Statistik Teil 6 . . . . .	101

## 7 Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## 8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

*Expression von Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) und Lipoxygenasen (5-LOX) in Nasenpolypen und Bronchialschleimhaut bei Patienten mit rezidivierender Polyposis nasi und Analgetikaintoleranz – Korrelation mit klinischen und funktionellen Parametern*

in der Klinik für Pneumologie der Universitätsklinik Magdeburg mit Unterstützung durch Professor Schreiber, ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 22. März 2020

## 9 Curriculum Vitae

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## **A Anhang**

### **A.1 Patientenfragebögen**

### Patientenfragebogen

Im Rahmen der Untersuchung zur Polyposis nasi/ Analgetikaintoleranz möchten wir Sie bitten den folgenden Fragebogen auszufüllen um einen besseren Überblick über Ihre Erkrankung zu gewinnen.

Leiden Sie an **Asthma bronchiale**?  Ja  Nein

Wenn Ja, seit wann? \_\_\_\_\_

**Rauchen** Sie?  Ja  Nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten? \_\_\_\_\_

Seit wann? \_\_\_\_\_

Sind Sie zu Zeit schwanger?  Ja  Nein

Leiden Sie an einer chronischen Erkrankung?  Ja  Nein

Wenn ja, an welcher(n)? \_\_\_\_\_

Wurden Sie bereits früher aufgrund von Nasenpolypen operiert?  Ja  Nein

Wenn ja, wann und wo wurden Sie bereits vorher operiert? \_\_\_\_\_

Leiden Sie an einer Allergie?  Ja  Nein

Wenn ja, reagieren sie allergisch auf

o Pollen

o Schimmelpilze

o Hausstaubmilben

o Insektenstiche (Bienen, Wespen)

#### Worauf reagieren Sie überempfindlich?

##### Schmerzmittel

o Acetylsalicylsäure (Aspirin®, ASS)

o Paracetamol

o Ibuprofen (Dolormin®)

o Celecoxib (Celebrex®, Onsenal®)

o Diclofenac (Voltaren®, Diclac®)

o Etoricoxib (Arcoxia®)

o Metamizol (Novalgin®, Berlosin®)

o Andere Medikamente (z.B. Antibiotika), wenn ja welche? \_\_\_\_\_

o Haben Sie in den letzten drei Wochen Schmerzmittel eingenommen?

o Wenn ja, welches Präparat? \_\_\_\_\_

o Welche anderen Medikamente nehmen Sie ein? \_\_\_\_\_

Abbildung A.1: Patientenfragebogen, Teil 1

**Nahrungsmittel:**

Zitrusfrüchte (Orangen, Zitronen, etc.)

Nüsse

Erdbeeren

Äpfel

Aprikosen

Weintrauben

Kiwi

Melone

Avocado

Banane

Kuhmilch

Hühnerei

Weizen

Soja

Fisch, welcher? \_\_\_\_\_

Erdnüsse

Käse

Sauerkraut

Meeresfrüchte, wenn ja welche?  
\_\_\_\_\_

Sellerie

Schokolade

Gewürze, wenn ja welche?  
\_\_\_\_\_

Wein

Andere Alkoholische Getränke:  
\_\_\_\_\_

**Andere Stoffe**

Kontrastmittel

Konservierungsstoffe

Kosmetika

Metalle

Nickel

Latex

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**Wie äußern sich Ihre Beschwerden?**

**Nase:**

Verlust / Abschwächung der  
Riechempfindung

Schnupfen

Niesen

Laufende Nase

Verstopfte Nase

Nasenatmungsbehinderung

Abbildung A.2: Patientenfragebogen, Teil 2

Haben Sie schon einmal Schwellungen  
im Gesichtsbereich erlebt?  Ja   
Nein

Wenn ja, bestand ein Zusammenhang  
mit der Einnahme eines Stoffes?  
\_\_\_\_\_

Leiden Sie an Nesselsucht?  
 Ja  Nein

**Auge:**

Rötung

Bindehautentzündung

Juckreiz

Schwellung

**Lunge:**

Luftnot

Engegefühl im Brustkorb

**Mund und Rachenraum:**

Schwellung

Rötung

Heiserkeit

Juckreiz

Migräne

Bewusstseinsverlust

Wann traten diese Symptome zum ersten Mal auf? \_\_\_\_\_

Wie war der zeitliche Abstand zwischen Medikamenteneinnahme und Beschwerden?  
\_\_\_\_\_

Wie lang hat die Symptomatik angehalten? \_\_\_\_\_

**Haut:**

Juckreiz, wenn ja wo?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Rötung, wenn ja an welcher  
Körperstelle?  
\_\_\_\_\_

Flüssigkeitsgefüllte Bläschen

Hautausschlag

Quaddeln

**Magen-Darm-Trakt:**

Übelkeit

Erbrechen

Starke Bauchkrämpfe(Koliken)

Durchfall

**Kreislauf:**

Kreislaufprobleme, wenn ja wie äußern  
sich diese? \_\_\_\_\_

Herzrasen

Blutdruckabfall

Herzrhythmusstörungen

Ödem

Abbildung A.3: Patientenfragebogen, Teil 3

### Asthmakontrolltest

1. **Wie oft hat Ihr Asthma Sie in den letzten 4 Wochen daran gehindert, bei der Arbeit, in der Schule/im Studium oder zu Hause so viel zu erledigen wie sonst?**
  - o Immer (1)
  - o Meistens (2)
  - o Manchmal (3)
  - o Selten (4)
  - o Nie (5)
  
2. **Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen unter Kurzatmigkeit gelitten?**
  - o Mehr als einmal am Tag (1)
  - o Einmal am Tag (2)
  - o 3 bis 6 Mal pro Woche (3)
  - o Ein- oder zweimal pro Woche (4)
  - o Überhaupt nicht (5)
  
3. **Wie oft sind Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Asthmabeschwerden (pfeifendes Atemgeräusch, Husten, Kurzatmigkeit, Engegefühl oder Schmerzen in der Brust) nachts wach geworden oder morgens früher als gewöhnlich aufgewacht?**
  - o 4 oder mehr Nächte pro Woche (1)
  - o 2 oder 3 Nächte pro Woche (2)
  - o Einmal pro Woche (3)
  - o Ein- oder zweimal in den letzten 4 Wochen (4)
  - o Überhaupt nicht (5)
  
4. **Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen Ihr Notfallmedikament zur Inhalation eingesetzt?**
  - o 3 Mal am Tag oder öfter (1)
  - o 1 oder 2 Mal am Tag (2)
  - o 2 oder 3 Mal pro Woche (3)
  - o Einmal pro Woche oder weniger (4)
  - o Überhaupt nicht (5)
  
5. **Wie gut hatten Sie in den letzten 4 Wochen Ihr Asthma unter Kontrolle?**
  - o Überhaupt nicht (1)
  - o Schlecht (2)
  - o Einigermaßen (3)
  - o Gut (4)
  - o Völlig (5)

Abbildung A.4

Abbildung A.5: Darstellung Asthmakontrolltest, modifiziert nach Nathan [54]

## **A.2 Deskriptive Statistik**

Tabelle A.1: Deskriptive Statistik Teil 1

		H	Mittelwert	Mittelwert abweichung	Standard- fehler	95 % Konfidenz- intervall für Mittelwert		Min.	Max.
						Untergrenze	Obergrenze		
Alter	AIA	23	48,65	13,587	2,833	42,78	54,53	17	70
	ATA	17	51,18	9,69	2,35	46,19	56,16	30	67
	NP	15	43,2	13,676	3,531	35,63	50,77	19	68
	Gesamt	55	47,95	12,699	1,712	44,51	51,38	17	70
Riechtest	AIA	23	2,78	0,518	0,108	2,56	3,01	1	3
	ATA	17	2,53	0,624	0,151	2,21	2,85	1	3
	NP	15	2,4	0,632	0,163	2,05	2,75	1	3
	Gesamt	55	2,6	0,596	0,08	2,44	2,76	1	3
prä OP ACT Score	AIA	18	19,11	6,615	1,559	15,82	22,4	6	25
	ATA	16	22,31	3,341	0,835	20,53	24,09	15	25
	NP	15	25	0	0	25	25	25	25
	Gesamt	49	21,96	4,996	0,714	20,52	23,39	6	25
IgE (Referenz <120 kU/l)	AIA	11	287,445	338,1154	101,9456	60,296	514,594	38,2	1101
	ATA	12	186,642	253,3102	73,1244	25,696	347,587	11,6	961
	NP	3	47,9	6,6776	3,8553	31,312	64,488	40,2	52,1
	Gesamt	26	213,281	282,8575	55,4729	99,032	327,529	11,6	1101
Tryptase(Referenz <11,4 ug)	AIA	9	4,4944	1,69166	0,56389	3,1941	5,7948	2,24	7,18
	ATA	12	3,7067	2,21496	0,6394	2,2993	5,114	1,09	9,37
	NP	3	2,67	0,52507	0,30315	1,3657	3,9743	2,15	3,2
	Gesamt	24	3,8725	1,92874	0,3937	3,0581	4,6869	1,09	9,37

Tabelle A.2: Deskriptive Statistik Teil 2

		H	Mittelwert	Mittelwert abweichung	Standard- fehler	95 % Konfidenz- intervall für Mittelwert		Min.	Max.
						Untergrenze	Obergrenze		
Eosinophile (Referenz <0,05)	AIA	11	0,071545	0,0313412	0,0094497	0,05049	0,092601	0,02	0,127
	ATA	12	0,053083	0,0345292	0,0099677	0,031145	0,075022	0,01	0,14
	NP	5	0,02	0,01	0,0044721	0,007583	0,032417	0,01	0,03
	Gesamt	28	0,054429	0,0346992	0,0065575	0,040974	0,067884	0,01	0,14
Asthma	AIA	23	2,26	0,541	0,113	2,03	2,49	1	3
	ATA	17	1,76	0,664	0,161	1,42	2,11	1	3
	NP	15	0	0	0	0	0	0	0
	Gesamt	55	1,49	1,069	0,144	1,2	1,78	0	3
5- LOX Polyposis nasi respiratorisches Epithel IRS	AIA	22	8,18	8,433	1,798	4,44	11,92	0	27
	ATA	16	10,69	8,935	2,234	5,93	15,45	0	30
	NP	15	10,33	8,958	2,313	5,37	15,29	0	20
	Gesamt	53	9,55	8,644	1,187	7,16	11,93	0	30
5- LOX Polyposis nasi Drüsen IRS	AIA	22	12,45	8,478	1,808	8,7	16,21	0	24
	ATA	16	13,5	9,252	2,313	8,57	18,43	0	27
	NP	14	15,14	9,097	2,431	9,89	20,4	0	27
	Gesamt	52	13,5	8,779	1,217	11,06	15,94	0	27
5- LOX Polyposis nasi Plattenepithel IRS	AIA	18	7,89	10,145	2,391	2,84	12,93	0	30
	ATA	12	11,67	11,146	3,218	4,58	18,75	0	30
	NP	12	6	9,872	2,85	-0,27	12,27	0	30
	Gesamt	42	8,43	10,348	1,597	5,2	11,65	0	30

Tabelle A.3: Deskriptive Statistik Teil 3

		H	Mittelwert	Mittelwert abweichung	Standard- fehler	95 % Konfidenz- intervall für Mittelwert		Min.	Max.
						Untergrenze	Obergrenze		
COX-1 Polyposis nasi respiratorisches Epithel IRS	AIA	15	13,4	11,438	2,953	7,07	19,73	0	30
	ATA	12	13	11,394	3,289	5,76	20,24	0	30
	NP	15	11,87	12,682	3,275	4,84	18,89	0	30
	Gesamt	42	12,74	11,614	1,792	9,12	16,36	0	30
COX-1 Polyposis nasi Drüsen IRS	AIA	12	11,92	7,982	2,304	6,84	16,99	0	24
	ATA	14	12	8,797	2,351	6,92	17,08	0	24
	NP	11	10,73	10,316	3,11	3,8	17,66	0	24
	Gesamt	37	11,59	8,792	1,445	8,66	14,53	0	24
COX-1 Polyposis nasi Plattenepithel IRS	AIA	15	14,47	10,829	2,796	8,47	20,46	0	30
	ATA	11	12,82	11,107	3,349	5,36	20,28	0	30
	NP	15	12,53	12,839	3,315	5,42	19,64	0	30
	Gesamt	41	13,32	11,418	1,783	9,71	16,92	0	30
COX-2 Polyposis nasi respiratorisches Epithel IRS	AIA	23	19,39	10,241	2,135	14,96	23,82	0	30
	ATA	17	22,94	9,196	2,23	18,21	27,67	0	30
	NP	15	21,8	10,001	2,582	16,26	27,34	0	30
	Gesamt	55	21,15	9,806	1,322	18,49	23,8	0	30
COX-2 Polyposis nasi Drüsen IRS	AIA	19	15	8,367	1,919	10,97	19,03	0	27
	ATA	16	13,44	5,304	1,326	10,61	16,26	5	24
	NP	15	13,33	6,207	1,603	9,9	16,77	0	24
	Gesamt	50	14	6,779	0,959	12,07	15,93	0	27

Tabelle A.4: Deskriptive Statistik Teil 4

		H	Mittelwert	Mittelwert abweichung	Standard- fehler	95 % Konfidenz- intervall für Mittelwert		Min.	Max.
						Untergrenze	Obergrenze		
COX-2 Polyposis nasi Plattenepithel IRS	AIA	13	20,62	9,743	2,702	14,73	26,5	0	30
	ATA	13	23,38	9,07	2,515	17,9	28,87	10	30
	NP	12	24,83	8,111	2,341	19,68	29,99	10	30
	Gesamt	38	22,89	8,953	1,452	19,95	25,84	0	30
CysLT2 Polyposis nasi respiratorisches Epithel IRS	AIA	19	2,11	3,843	0,882	0,25	3,96	0	10
	ATA	14	3,64	6,924	1,85	-0,35	7,64	0	20
	NP	14	3,64	5,773	1,543	0,31	6,98	0	20
	Gesamt	47	3,02	5,415	0,79	1,43	4,61	0	20
CysLT2 Polyposis nasi Drüsen IRS	AIA	15	17,8	9,382	2,423	12,6	23	0	27
	ATA	15	18,47	5,449	1,407	15,45	21,48	12	27
	NP	12	20,75	6,326	1,826	16,73	24,77	6	30
	Gesamt	42	18,88	7,242	1,117	16,62	21,14	0	30
CysLT2 Polyposis nasi Plattenepithel IRS	AIA	15	3,6	7,179	1,854	-0,38	7,58	0	20
	ATA	14	2,43	6,284	1,68	-1,2	6,06	0	20
	NP	14	3,14	4,639	1,24	0,46	5,82	0	12
	Gesamt	43	3,07	6,025	0,919	1,22	4,92	0	20
5- LOX Bronchialschleimhaut respiratorisches Epithel IRS	AIA	15	6,67	7,237	1,869	2,66	10,67	0	20
	ATA	14	4,86	6,407	1,712	1,16	8,56	0	20
	NP	8	10	13,093	4,629	-0,95	20,95	0	30
	Gesamt	37	6,7	8,501	1,398	3,87	9,54	0	30

Tabelle A.5: Deskriptive Statistik Teil 5

		H	Mittelwert	Mittelwert abweichung	Standard- fehler	95 % Konfidenz- intervall für Mittelwert		Min.	Max.
						Untergrenze	Obergrenze		
5- LOX Bronchialschleimhaut Drüsen IRS	AIA	11	15,45	10,894	3,285	8,14	22,77	0	27
	ATA	9	13	8,846	2,949	6,2	19,8	0	24
	NP	6	18,17	5,115	2,088	12,8	23,53	14	27
	Gesamt	26	15,23	9,035	1,772	11,58	18,88	0	27
5- LOX Bronchialschleimhaut Plattenepithel IRS	AIA	10	4	5,164	1,633	0,31	7,69	0	10
	ATA	12	7	8,464	2,443	1,62	12,38	0	24
	NP	5	7,6	7,668	3,429	-1,92	17,12	0	18
	Gesamt	27	6	7,147	1,375	3,17	8,83	0	24
COX-1 Bronchialschleimhaut respiratorisches Epithel IRS	AIA	13	11,54	8,987	2,493	6,11	16,97	0	30
	ATA	14	11,43	12,315	3,291	4,32	18,54	0	30
	NP	8	9	11,314	4	-0,46	18,46	0	30
	Gesamt	35	10,91	10,675	1,804	7,25	14,58	0	30
COX-1 Bronchialschleimhaut Drüsen IRS	AIA	5	9	12,369	5,532	-6,36	24,36	0	24
	ATA	5	6,4	8,877	3,97	-4,62	17,42	0	18
	NP	3	0	0	0	0	0	0	0
	Gesamt	13	5,92	9,491	2,632	0,19	11,66	0	24
COX-1 Bronchialschleimhaut Plattenepithel IRS	AIA	11	14,55	11,282	3,402	6,97	22,12	0	30
	ATA	10	14	12,649	4	4,95	23,05	0	30
	NP	6	12,33	11,69	4,773	0,06	24,6	0	30
	Gesamt	27	13,85	11,461	2,206	9,32	18,39	0	30

Tabelle A.6: Deskriptive Statistik Teil 6

		H	Mittelwert	Mittelwert abweichung	Standard- fehler	95 % Konfidenz- intervall für Mittelwert		Min.	Max.
						Untergrenze	Obergrenze		
COX-2 Bronchialschleimhaut respiratorisches Epithel IRS	AIA	14	14,5	11,487	3,07	7,87	21,13	0	30
	ATA	13	14,46	11,695	3,244	7,39	21,53	0	30
	NP	8	15	9,258	3,273	7,26	22,74	0	30
	Gesamt	35	14,6	10,79	1,824	10,89	18,31	0	30
COX-2 Bronchialschleimhaut Drüsen IRS	AIA	7	9,14	6,89	2,604	2,77	15,52	0	21
	ATA	8	7,38	7,999	2,828	0,69	14,06	0	21
	NP	5	8	7,616	3,406	-1,46	17,46	0	16
	Gesamt	20	8,15	7,169	1,603	4,79	11,51	0	21
COX-2 Bronchialschleimhaut Plattenepithel IRS	AIA	13	12,69	10,483	2,908	6,36	19,03	0	30
	ATA	11	14,55	12,136	3,659	6,39	22,7	0	30
	NP	7	15,71	11,339	4,286	5,23	26,2	0	30
	Gesamt	31	14,03	10,968	1,97	10,01	18,06	0	30
CysLT2 Bronchialschleimhaut respiratorisches Epithel IRS	AIA	13	1,54	3,755	1,042	-0,73	3,81	0	10
	ATA	8	2,5	4,629	1,637	-1,37	6,37	0	10
	NP	5	2	4,472	2	-3,55	7,55	0	10
	Gesamt	26	1,92	4,019	0,788	0,3	3,55	0	10
CysLT2 Bronchialschleimhaut Drüsen IRS	AIA	7	15,29	5,794	2,19	9,93	20,64	8	24
	ATA	6	14,17	10,42	4,254	3,23	25,1	0	27
	NP	4	13	5,831	2,915	3,72	22,28	7	21
	Gesamt	17	14,35	7,331	1,778	10,58	18,12	0	27
CysLT2 Bronchialschleimhaut Plattenepithel IRS	AIA	5	2	4,472	2	-3,55	7,55	0	10
	ATA	1	0	0	0	0	0	0	0
	NP	3	0	0	0	0	0	0	0
	Gesamt	9	1,11	3,333	1,111	-1,45	3,67	0	10