



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Expressionsanalyse von Entzündungs- und Wundheilungsmarkern
in der eosinophilen chronischen Rhinosinuitis**

Autor: Judith Großbaier
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. A. Sauter

Die chronische Rhinosinuitis (CRS) stellt eine chronisch entzündliche Erkrankung der Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhaut dar, die durch multiple Faktoren bedingt ist und die sich klinisch vor allem durch Schleimhautschwellung und nachfolgender Obstruktion der Nasennebenhöhlen präsentiert. Aktuell werden Biofilmen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der chronischen Rhinosinuitis zugesprochen. Die chronische Rhinosinuitis kann weiter in eine chronische Rhinosinuitis mit Polypen (CRSwNP) und eine chronische Rhinosinuitis ohne Polypen (CRSsNP) unterteilt werden. Bei beiden Untergruppen ließen sich bereits in früheren Studien neben einer Anhäufung eosinophiler Granulozyten auch erhöhte Konzentrationen an MMP-9, einem Marker für Gewebeumbau und erhöhte Spiegel der Chemokine Interleukin-5 und Eotaxin-3 nachweisen, wobei die beiden Letzteren u.a. die Eigenschaft besitzen, eosinophile Granulozyten anlocken zu können.

Ziel unserer Untersuchungen war es, mit Hilfe der Wirkstoffe Lavasorb®, Doxycyclin oder CpG Oligonukleotide die erhöhten Spiegel an MMP-9, Interleukin-5 und Eotaxin-3 zu senken. Während das Tetrazyklin Doxycyclin in der Lage ist, die Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen zu vermindern, können CpG Oligonukleotide die Anhäufung eosinophiler Granulozyten reduzieren. Das Antiseptikum Lavasorb® mit den wirksamen Inhaltsstoffen der Polyhexanide wurde erstmals bei der CRS angewendet. Zur Untersuchung der Fragestellung wurden in der Univ.- HNO-Klinik Mannheim aus Nasennebenhöhlengewebe von sechs CRSwNP-Patienten, vier CRSsNP-Patienten und von zwei Patienten mit invertierten Papillomen jeweils Fibroblastenkulturen angesetzt, wobei es sich bei der Papillom-Gruppe um die nicht entzündliche Kontrollgruppe handelte. Anschließend wurde mit Hilfe des ELISA die Konzentrationen an MMP-9, IL-5 und Eotaxin-3 bestimmt, die sich nach Inkubation mit den oben genannten Wirkstoffen nach bis zu 96 Stunden nachweisen ließen. Ebenfalls wurden eine immunhistochemische Analyse und eine RT-PCR durchgeführt. Dabei stellten wir fest, dass die Behandlung mit Polyhexaniden die Eotaxin-3-Konzentration in allen drei Gruppen signifikant senken konnte, wobei eine höhere Konzentration an Polyhexaniden auch zu einer niedrigeren Eotaxin-3-Expression führte ($p < 0,0001$). Allerdings scheinen Polyhexanide keinen Einfluss auf die Expression von MMP-9 und IL-5 zu haben, da sich hier kein signifikanter Unterschied durch die Behandlung feststellen ließ. Dennoch deutet die signifikante Alteration der Eotaxin-3-Konzentration durch Polyhexanide darauf hin, dass diese die Fähigkeit der Eosinophilen, sich in nasaler Mukosa selbst zu vervielfältigen, beeinflussen können. Das Tetrazyklin Doxycyclin hat unseren Untersuchungen zufolge keinen signifikanten Einfluss auf die Expression von MMP-9 und Eotaxin-3 gezeigt. Die IL-5-Konzentration nahm durch die Behandlung mit Doxycyclin sogar signifikant zu. Die Behandlung mit CpG Oligonukleotiden erbrachte in unseren Untersuchungen keinen signifikanten Vorteil auf die Expression an MMP-9, IL-5 und Eotaxin-3 und damit konnte zumindest anhand dieser drei Parameter kein signifikanter Einfluss der CpG Oligonukleotide auf den Gewebeumbau und die chemokine Ansammlung von Eosinophilen nachgewiesen werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass unsere Untersuchungen einen signifikanten Vorteil in der Behandlung der CRS mit Polyhexaniden erkennen lassen. Chronische eosinophile Infiltrationen der nasalen Mukosa könnten möglicherweise mit Hilfe der Polyhexanide gestoppt oder zumindest die folgenden Symptome gemildert werden. Somit erscheint es sinnvoll, in Zukunft klinische Studien mit CRS Patienten unter topischer Therapie mit Polyhexaniden durchzuführen. Die Behandlung mit Doxycyclin und mit CpG Oligonukleotiden erbrachte unseren Untersuchungen zufolge keinen signifikanten Vorteil und bedarf weiterer Forschung.