

HNO 2008 · 56:799–807
 DOI 10.1007/s00106-008-1764-4
 Online publiziert: 25. Juli 2008
 © Springer Medizin Verlag 2008

Redaktion

P.K. Plinkert, Heidelberg

S. Knipping¹ · H.J. Holzhausen² · A. Riederer³ · T. Schrom⁴

¹ Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale

² Pathologisches Institut der Martin-Luther-Universität, Halle/Saale

³ Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Ludwig-Maximilians-Universität, München

⁴ Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Charité, Campus Mitte, Berlin

Pathomorphologische Veränderungen bei der allergischen und idiopathischen Rhinitis

Während die pathophysiologischen Grundlagen der allergischen Rhinitis (AR) weitgehend geklärt sind, gibt es zur Entstehung und zur Terminologie der idiopathischen Rhinitis (IR) noch Unklarheiten. Beiden Erkrankungen liegt eine nasale Hyperreaktivität zugrunde [4]. In den USA sind 32 Mio. Patienten von einer AR betroffen, bei 19 Mio. Patienten können Symptome einer IR festgestellt werden. Zusätzlich liegt bei 26 Mio. Patienten eine „mixed rhinitis“ auf der Grundlage einer spezifischen und unspezifischen Hyperreaktivität vor [6, 7, 19, 28].

Formen der allergischen Rhinitis

Die AR ist mit einer Prävalenz von 15–25% die häufigste allergische Erkrankung bei Erwachsenen in Deutschland [1, 2, 25]. Nach den ARIA-Kriterien („allergic rhinitis and its impact on asthma“) der WHO wird eine intermittierende von einer persistierenden Ausprägungsform der allergischen Rhinitis unterschieden [2, 7].

Die Patienten leiden unter Symptomen, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen, wie wässrige Rhinorrhö, nasale Obstruktion sowie Juck- und Niesreiz [2, 4]. Ursächlich liegt eine IgE-vermittelte spezifische Hyperreaktivität der Nasenschleimhaut zugrunde. Neben

Th2-Typ-dominierten Zytokin-Interaktionen konnten auch neurogene Entzündungsmechanismen nachgewiesen werden [10, 17, 33].

Formen der nichtallergischen Rhinitis

Zur nichtinfektiösen, nichtallergischen Rhinitis (NINAR) gehört auch die IR, früher als vasomotorische Rhinitis bezeichnet, die durch eine unspezifische Überempfindlichkeit der Nasenschleimhaut verursacht wird und durch identische Symptome einer AR gekennzeichnet ist [2, 4, 7, 14]. Bei Ausschluss von Allergien, Infektionen, strukturellen Störungen und chronischen Rhinosinuitiden bzw. nicht nachweisbarer Ätiologie kann die Diagnose IR gestellt werden [7, 33]. Bei den betroffenen Patienten liegen entweder ausgeprägte nasale Obstruktionen („blockers“) oder eine Hypersekretion („runners“) vor [7]. Bei der IR besteht eine nasale Hypersensitivität auf unspezifische Reize, die jedoch nicht auf immunologischen Mechanismen basiert [1, 4, 7].

Untersuchungen zu den zugrunde liegenden morphologischen Veränderungen beider Rhinitisformen sind selten [8]. Giannessi et al. führten nur ultrastruktu-

relle Analysen des Epithels bei der „vasomotorischen Rhinitis“ durch [12]. Zusätzlich sind aufgrund uneinheitlicher Definitionen der IR bisher publizierte Studien schlecht vergleichbar [22, 26].

Ziel dieser Studie war die Suche nach pathomorphologischen Veränderungen der Nasenschleimhaut und der Vergleich der ultrastrukturellen und immunelektronenmikroskopischen Befunde bei Patienten mit AR und IR.

Patienten und Methoden

Patienten

Im Zeitraum von Mai 2004 bis Juni 2006 wurden bei endonasalen Eingriffen wegen einer chronisch behinderten Nasenatmung insgesamt 51 Proben (36 männliche, 15 weibliche Patienten) etwa 1 cm hinter dem Kopf der unteren Nasenmuschel entnommen.

Einschlusskriterien

Für alle Patienten mit Verdacht auf eine AR oder IR wurden, neben der Rhinoskopie, ein Pricktest, ggf. Provokationstestungen bei Patienten mit AR und die Bestimmung des allergenspezifischen IgE mittels RAST für die häufigsten Aeroallergene (Baumpollen, Gräser, Kräuter, Tier-

Tab. 1 Histologische und immunelektronenmikroskopische Befunde bei allergischer und idiopathischer Rhinitis

	Epithelver- änderungen	Ödem der Lamina propria	Kapillar- dilatation	Entzündungs- zellen	Hyperinner- vation	SP	CGRP	eNOS
Allergische Rhinitis	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Idiopathische Rhinitis	-	+	++	+	+++	+++	+++	+
Kontrollgruppe	-	-	-	+	-	+	+	+

- Nicht nachweisbar, + leicht nachweisbar, ++ mäßig nachweisbar, +++ stark nachweisbar.

SP Substanz P, CGRP „calcitonin gene related peptide“, eNOS endotheliale Stickoxidsynthase.

haare, Schimmelpilze und Milben) präoperativ durchgeführt.

Der Pricktest wurde als positiv gewertet, wenn eine Quaddel größer als die Histaminreaktion ausfiel, sich mindestens 6 mm ausbreitete und ein Erythem von >7 mm nachweisbar war. Der RAST wurde in Abhängigkeit von Anamnese, klinischem Erscheinungsbild und vom Gesamt-IgE als positiv gewertet. Die Provokationstests wurden als positiv vermerkt, wenn nach 10 min der Symptomscore >3 war bzw. ein Symptomscore >2 mit einer Verminderung des nasalen Luftdurchflusses bei der Rhinomanometrie von >20% vorlag.

Allergische Rhinitis. Nach einer entsprechenden spezifischen Anamnese für die typischen ganzjährigen Symptome mit mäßiger bis schwerer Symptomatik, dem endoskopischen Befund, einem positiven Hauttest (Pricktest), IgE-Bestimmungen im Serum sowie ggf. entsprechenden Provokationstestungen wurden 20 Patienten (15 männliche, 5 weibliche Patienten) mit persistierender allergischer Rhinitis (Sensibilisierung auf Schimmelpilze, Hauskatze und Hausstaubmilbe) in die Studie eingeschlossen.

Idiopathische Rhinitis. In die Untersuchung konnten 16 Patienten (9 männliche, 7 weibliche Patienten) mit einer mindestens einjährigen Anamnese einer Rhinitis ohne nachweisbare Ursache eingeschlossen werden, bei denen eine spezifische Hyperreaktivität durch Pricktests und IgE-Bestimmungen (RAST) für die häufigsten Aeroallergene (Baumpollen, Gräser, Kräuter, Tierhaare, Schimmelpilze und Milben) und eine eosinophile Entzündung durch Nasenzytologie ausgeschlossen werden konnte.

Kontrollgruppe. Als Kontrollgruppe dienten 15 Patienten (12 männliche, 3

weibliche Patienten), bei denen Allergien (Vorliegen eines negativen Pricktests), Infektionen und chronische Rhinosinuitiden ausgeschlossen wurden und bei denen eine Septum- oder Septorhinoplastik durchgeführt wurde.

Ausschlusskriterien

Patienten mit einer topischen oder systemischen Glukokortikoidtherapie, einer spezifischen Immuntherapie bzw. oraler oder topischer Applikation von Antihistaminika im letzten Monat vor der Operation, Raucher und Patienten mit akuten und chronischen Formen der Rhinosinuitis wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Methoden

Die Gewebeproben wurden in 3,5% phosphatgepuffertem Glutaraldehyd (nach Schultz-Karlsson), 4% Paraformaldehyd bzw. einer Paraformaldehyd-Glutaraldehyd-Mischung fixiert. Bei allen entnommenen Präparaten schloss sich eine histologische Voruntersuchung der gesamten Mukosa mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung an.

Elektronenmikroskopie

Nach Waschung der Präparate in Phosphatpuffer wurde die Nachfixierung in 1% Osmiumsäure sowie nach einer erneuten Pufferwaschung die Dehydrierung in einer aufsteigenden Acetonreihe durchgeführt. Nach einer Durchdringungsphase mit Durcupan wurden die Präparate wärmpolymerisiert und zur Aushärtung gebracht. Nach dem Anfertigen von Semidünnschnitten und Färbung mit Toluidinblau erfolgte eine lichtmikroskopische Untersuchung zur Selektion geeigneter Regionen für die Elektronenmikroskopie.

Nachdem die Präparate ultradünn geschnitten wurden (Reichert-Ultracut) konnten dann nach einer Doppelkontrast-

tierung mit Uranylacetat und Bleicitrat die Präparate am Elektronenmikroskop (EM 902 A Zeiss) ausgewertet und photodokumentiert werden.

Immunelektronenmikroskopie

Für die Immunelektronenmikroskopie wurden die Präparate nach einer Entwässerung in Unicryl eingebettet und polymerisiert. Anschließend erfolgte die Inkubation mit den Primärantikörpern Anti-Substanz P (Fa. Affiniti, Exeter, UK) und Anti-CGRP (Fa. Chemicon, Temecula, USA) in der Verdünnung 1:500 bis 1:1000 über Nacht bei Kühlschranktemperatur. Zum Nachweis der endothelialen Stickoxidsynthase (eNOS) wurde Anti-eNOS (Fa. Transduction Laboratories, Lexington, USA) in einer Verdünnung von 1:400 verwendet. Nach dem Aufbringen des biotinylierten Sekundärantikörpers (Fa. Vector, Burlingame, USA; Verdünnung 1:200) wurde eine Streptavidin-Gold-Markierung (Auroprobe EM Streptavidin G10, Fa. Amersham, Buckinghamshire, UK) durchgeführt. Die Prozedur wurde nach einigen Waschungen mit einer Doppelkontrastierung beendet.

Die hier durchgeführten Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der MLU Halle-Wittenberg genehmigt und entsprechen somit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki.

Ergebnisse

Allergische Rhinitis

Das hyperplastische und teils aufgelockerte Epithel wies zahlreiche Becherzellen auf. Die Lamina propria mucosae zeigte bei allen untersuchten Patienten ein ausgedehntes Ödem. Im subepithelialen Bereich fanden sich dilatierte Kapillaren mit hochaktivierten, prominenten Endothelzellen mit zahlreichen Pinozytosevesikeln. Perikapillär konnten reichlich kon-

zentrisch proliferierte Perizyten gefunden werden (■ Abb. 1). In der Nasenschleimhaut zeigte sich eine dichte Infiltration mit zahlreichen Lymphozyten, Makrophagen, Mastzellen und Plasmazellen. In der allergischen Schleimhaut konnte im Gegensatz zur IR eine große Anzahl aktivierter Plasmazellen mit einem ausgeprägten rauen endoplasmatischen Retikulum beobachtet werden (■ Abb. 2). Die Mastzellen wiesen teilweise entleerte Vesikel und je nach Reifestadium typische Verdichtungen ihrer Granula auf (■ Abb. 3). Insbesondere konnte eine massive Infiltration mit eosinophilen Granulozyten gefunden werden (■ Abb. 4). Diese zeigten charakteristische ovaläre azidophile Granula. In der Umgebung der arteriellen Gefäße und der seromukösen Drüsen wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich mehr nichtmyelinisierte Nervenfasern mit neuropeptidhaltigen „dense core vesicles“ gefunden werden (■ Abb. 5a, b).

Starke Akkumulationen von endothelialer NOS wurden in den seromukösen Drüsen, im Endothel von subepithelialen und periglandulären Kapillaren sowie im Endothel von Arteriolen und Arterien identifiziert (■ Abb. 6; ■ Tab. 1).

Idiopathische Rhinitis

Unter einem mehrreihigen, hochprismatischen Epithel zeigte sich eine nur geringfügig mit Entzündungszellen infiltrierte Lamina propria mucosae ohne wesentliche Ödembildung, jedoch mit partiellen kollagenisierten Bereichen (■ Abb. 7). Eine pathologisch auffällige Infiltration mit Eosinophilen, Plasmazellen oder Mastzellen war nicht zu beobachten.

Sowohl bei der AR als auch bei der IR zeigte sich intraaxonal eine verstärkte Expression der Neuropeptide CGRP und Substanz P, wobei CGRP regelmäßig im Bereich der „dense core vesicles“ (■ Abb. 8) und Substanz P sowohl im Axoplasma als auch an „dense core vesicles“ gebunden gefunden wurde.

In den Drüsen konnten vermehrt Mitochondrien und ein ausgedehntes perinukleäres endoplasmatisches Retikulum gefunden werden (■ Abb. 9). Die Kapillaren waren auffällig dilatiert. Die aktivierten Endothelzellen zeigten vermehrt Pinozytosevesikel und Intermediärfila-

HNO 2008 · 56:799–807 DOI 10.1007/s00106-008-1764-4
© Springer Medizin Verlag 2008

S. Knipping · H.J. Holzhausen · A. Riederer · T. Schrom Pathomorphologische Veränderungen bei der allergischen und idiopathischen Rhinitis

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Pathophysiologie der allergischen (AR) und idiopathischen Rhinitis (IR) ist bis heute nicht vollständig geklärt. Die AR und die IR sind gekennzeichnet durch eine zugrunde liegende nasale Hyperreaktivität. Ziel der Untersuchung war die Suche nach pathomorphologischen Veränderungen der Nasenschleimhaut bei diesen verschiedenen Rhinitisformen.

Patienten und Methoden. Proben der unteren Nasenmuschel wurden von 20 Patienten mit persistierender AR, von 16 Patienten mit IR und von 15 Patienten ohne Hinweis für chronisch-entzündliche Veränderungen während einer Nasenoperation entnommen. Die Präparate wurden in Glutaraldehyd oder Paraformaldehyd fixiert. Nach Inkubation mit Antikörpern gegen Substanz P (SP), „calcitonin gene related peptide“ (CGRP) und gegen endotheliale Stickoxidsynthase (eNOS) kamen immunhistochemische und immunelektronenmikroskopische Techniken zur Anwendung. Zur Detektion der Immunreaktionen wurden die Avidin-Biotin-Komplex- (ABC-)Methodik bzw. die Streptavidin-Gold-Markierung für die Immunelektronen-

mikroskopie verwendet. Die Ergebnisse wurden licht- und elektronenmikroskopisch fotodokumentiert.

Ergebnisse. Die Nasenschleimhaut von Patienten mit AR bzw. IR zeigt viele pathomorphologische Gemeinsamkeiten. Eine Hyperinnervation konnte als Korrelat für die neurogene Entzündung gefunden werden. SP und CGRP sind als neuronale Kostransmitter vermehrt nachweisbar. Bei der AR zeigten sich massive Entzündungsinfiltrate und Ödeme, während bei der IR keine Hinweise für eine eosinophile Entzündung beobachtet wurden.

Schlussfolgerung. An Hand der vorliegenden Untersuchung lassen sich bei der AR und der IR neben typischen Unterschieden ähnliche pathomorphologische Veränderungen der Nasenschleimhaut nachweisen. Auf der Grundlage dieser Befunde kann eine anti-entzündliche Therapie für beide Rhinitisformen in Erwägung gezogen werden.

Schlüsselwörter

Rhinitis allergica · Nasenschleimhaut · Rhinitis idiopathica · Elektronenmikroskopie · Immunelektronenmikroskopie

Ultrastructural changes in allergic rhinitis vs. idiopathic rhinitis

Abstract

Background. Nasal hyperreactivity is one of the most important underlying mechanisms in allergic rhinitis (AR) as well as idiopathic rhinitis (IR). The aim of the present study was to examine pathomorphological changes in nasal mucosa in these subgroups of rhinitis.

Patients and methods. Tissue samples of human inferior turbinates from 20 patients with AR and 16 patients with IR were taken during nasal surgery and preserved in glutaraldehyde or paraformaldehyde. Ultrathin sections of specimens from 15 patients without chronic inflammation of nasal mucosa were used as controls. Primary antibodies against substance P (SP), calcitonin-gene-related peptide (CGRP), and endothelial nitric oxide synthase (NOS III) were applied, and the immunocytochemical staining technique using gold-labeled antibodies. Immunostained

structures were photodocumented using light and transmission electron microscopy.

Results. The nasal mucosa of patients with AR and IR showed similarities on the ultrastructural level. A strong innervation pattern with sensory nerve fibers containing SP and CGRP demonstrated neurogenic inflammation. Extensive edema and cellular infiltrations were found in AR. A decreased presence of eosinophils and nitric oxide was observed in IR.

Conclusions. On the ultrastructural level, AR and IR showed many similarities but also some differences. Based on these findings, anti-inflammatory therapy could be recommended for both types of rhinitis.

Keywords

Allergic rhinitis · Nasal mucosa · Idiopathic rhinitis · Electron microscopy · Immunoelectron microscopy

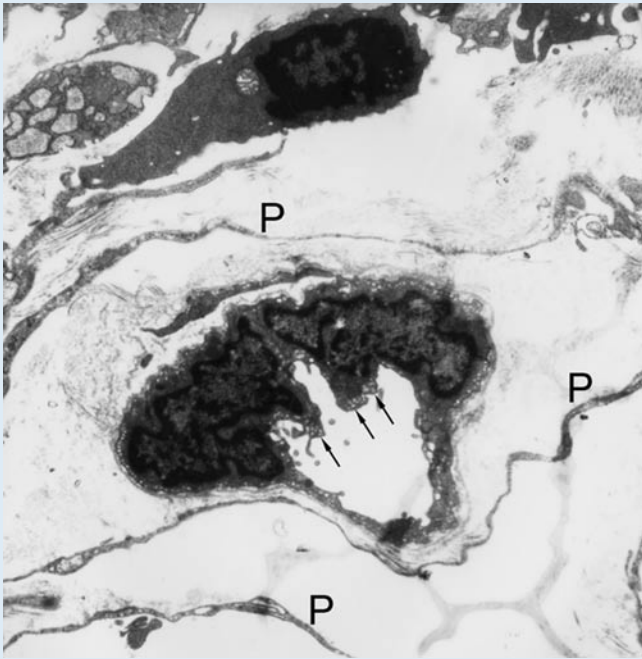


Abb. 1 ▲ Allergische Rhinitis; dilatierte Kapillare mit prominenten Endothelzellen in stark ödematösem Gewebe. Zahlreiche Pinozytosevesikel (Pfeile). Perikapillär konzentrische Perizyten (P). (Elektronenmikroskopische Untersuchung, Vergr. 1:7000)



Abb. 2 ▲ Allergische Rhinitis; aktivierte Plasmazelle mit ausgeprägtem rauem endoplasmatischem Retikulum. (Elektronenmikroskopische Untersuchung, Vergr. 1:12.000)

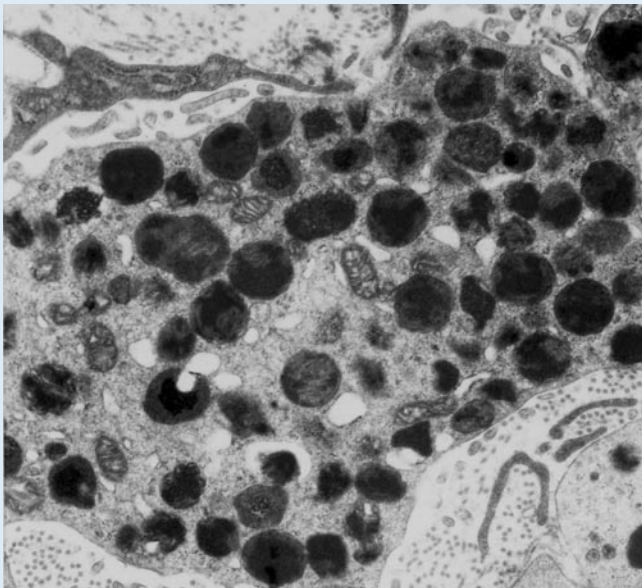


Abb. 3 ▲ Allergische Rhinitis, Mastzelle mit teils entleerten Vesikeln nach Degranulation. Das unterschiedliche Reifestadium der Vesikel erkennt man an den typischen Verdichtungen. (Elektronenmikroskopische Untersuchung, Vergr. 1:12.000)

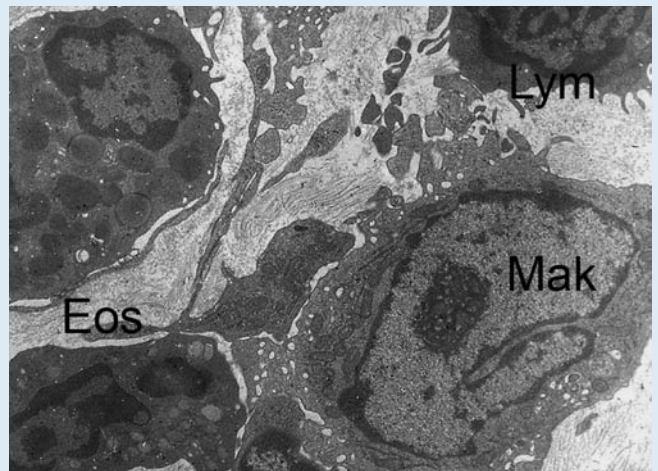


Abb. 4 ▲ Allergische Rhinitis; dichte Infiltration mit Entzündungszellen. Makrophage (Mak) mit großem gelapptem Zellkern, prominentem Nukleolus und zahlreichen Mitochondrien im pseudopodenartigen Zytoplasma sowie Anschnitt eines Lymphozyten (Lym). Die eosinophilen Granulozyten (Eos) weisen azidophile Granula auf. (Elektronenmikroskopische Untersuchung, Vergr. 1:4400)

mente, sog. Stressfilamente (■ Abb. 10a, b). Wie in der Kontrollgruppe war die endotheliale NOS in deutlich geringerem Ausmaß detektierbar. Eine dichte Versorgung mit nichtmyelinisierten Nervenfasern konnte wie bei der AR nachgewiesen werden (■ Tab. 1).

Kontrollgruppe

In der Vergleichsgruppe mit Patienten ohne Hinweis für chronisch-entzündliche Erkrankungen der Nasenschleimhaut zeigte sich ein hochprismatisches Flimmerepithel mit dem typischen ultrastruk-

turellen Aufbau der Zilien. Die Gefäße und seromukösen Drüsen wiesen regelrechte morphologische Befunde auf. Die Lamina propria zeigte kein Ödem oder verstärkte Gewebeerkrankung mit Entzündungszellen. In den Nervenfasern der Nasenschleimhaut konnten die Neuropepti-

Abb. 5 ▶ a, b Allergische Rhinitis. **a** Übersichtsdarstellung von Axonen (Ax) nichtmyelinisierter Nervenfasern und von 2 Nerven mit Myelinscheide (N). (Elektronenmikroskopische Untersuchung, Vergr. 1:7000) **b** Bei höherer Vergrößerung zeigen sich intraaxonale, neuropeptidhaltige „dense core vesicles“ (Pfeile) dieses nichtmyelinisierten Nervis. Darstellung einer degenerativen Myelinfigur (MF). (Elektronenmikroskopische Untersuchung, Vergr. 1:12.000)

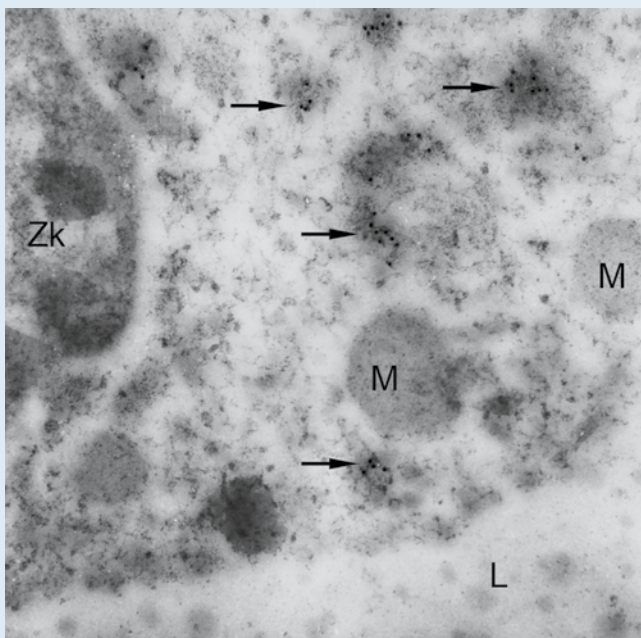
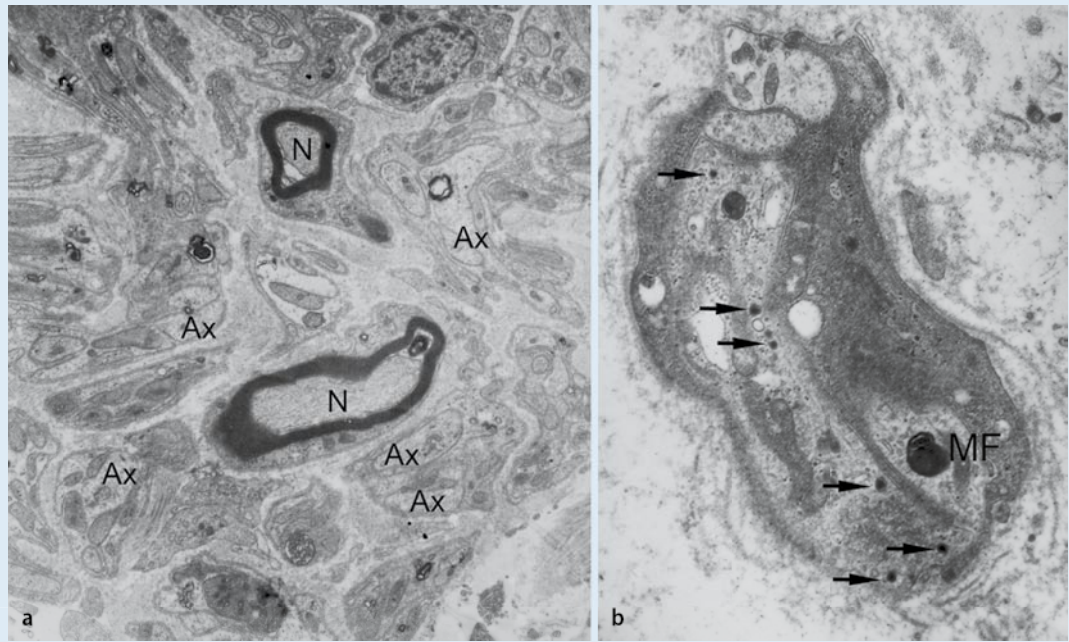


Abb. 6 ▲ Allergische Rhinitis. Endothel einer periglandulären Kapillare (L Lumen). Nachweis von eNOS im Zytoplasma (Pfeile). Mitochondrien (M), Zellkern (Zk) mit Heterochromatin. (Immunoelektronenmikroskopische Untersuchung, Vergr. 1:50.000)

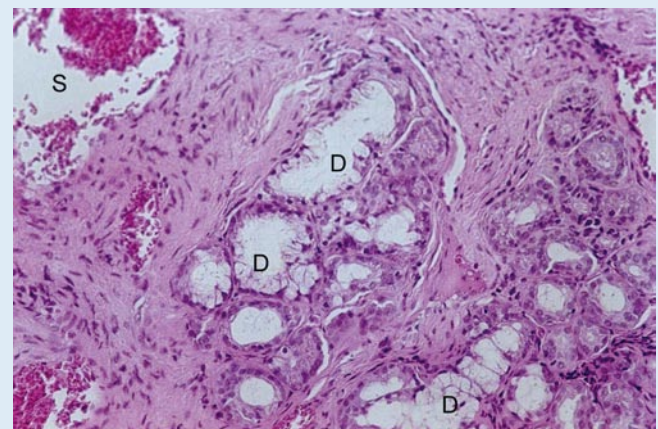


Abb. 7 ▲ Idiopathische Rhinitis. Kollagenisiertes Bindegewebe der Lamina propria mucosae mit seromukösen Drüsen (D) und venösem Sinusoid (S) ohne wesentliche Entzündungsinfiltrate. (HE, Vergr. 1:120)

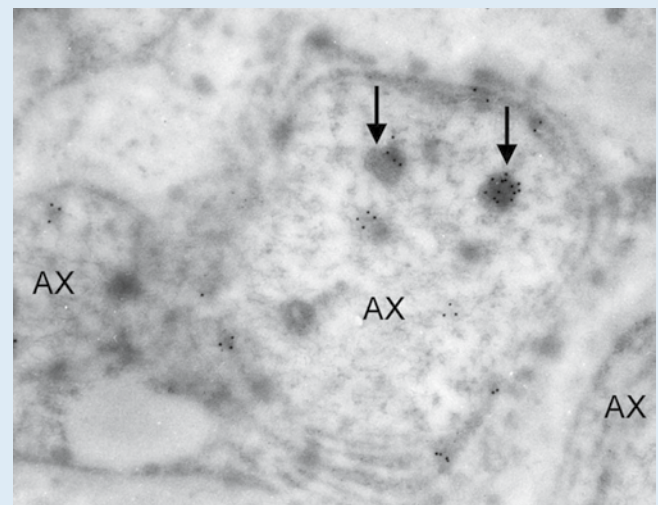


Abb. 8 ▶ Idiopathische Rhinitis. In den Axonen (AX) von periglandulären Nerven Nachweis von CGRP in „dense core vesicles“ (Pfeile). (Immunoelektronenmikroskopische Untersuchung, Vergr. 1:30.000)

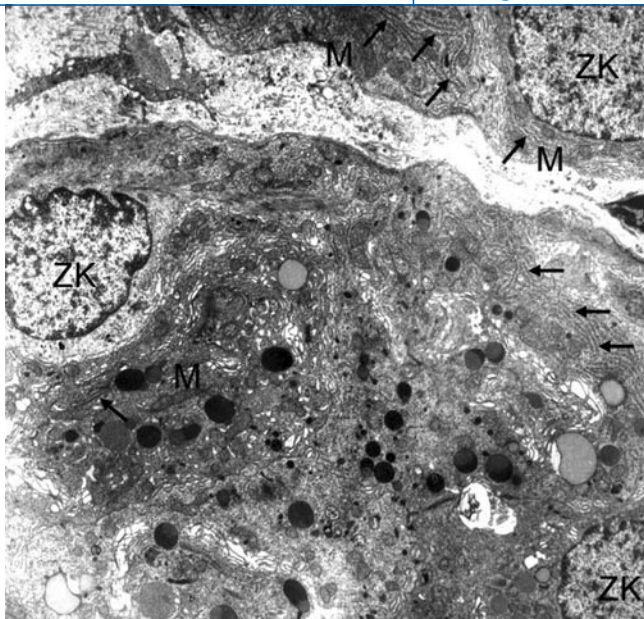


Abb. 9 ◀ Idiopathische Rhinitis. An-schnitt einer seromukösen Drüse. Zellkerne (ZK) mit kondensiertem Chromatin. Zahlreiche Mitochondrien (M) und ein ausge-dehntes endoplas-matisches Retikulum (Pfeile). (Elektronenmi-kroskopische Unter-suchung, Vergr. 1:4400)

de SP und CGRP immunhistochemisch nachgewiesen werden. Die endotheliale NOS wurde sowohl im Endothel von subepithelialen und periglandulären Kapillaren als auch im Endothel von Arteriolen und Arterien identifiziert. Im Zytoplasma der seromukösen Azinuszellen kam es zu eNOS-Immunreaktionen (■ **Tab. 1**).

Diskussion

Epidemiologische Daten zur Häufigkeit der AR und IR liegen aus den USA vor, eine ähnliche Prävalenz von 15–25% respektive 15% kann auch für Europa angenommen werden [7, 14]. Somit handelt es sich um 2 sehr häufig vorkommende Erkrankungen der Nasenschleimhaut mit den entsprechend verbundenen sozioökonomischen Problemen.

Die idiopathische Rhinitis beruht auf einer *unspezifischen* hyperreaktiven Rhinopathie mit Schleimhautreaktionen auf Irritantien (z. B. Rauchen) aus der Umwelt, körperliche Belastungen und Lageveränderungen. Nach dem Vorschlag der WHO-Arbeitsgruppe „Allergic rhinitis and its impact on Asthma“ (ARIA) sollen früher verwendete Begriffe wie z. B. vasomotorische Rhinitis durch die Bezeichnung idiopathische Rhinitis ersetzt werden [1, 4, 7]. Die Symptome Hypersekretion, nasale Obstruktion sowie Juck- und Niesreiz sind mit denen der AR identisch [6, 7, 19].

Die Ursachen und Pathogenese der allergischen Rhinitis sind im Detail bis zur genauen Bestimmung von Zytokinmustern bekannt. Nach einer Sensibilisierung auf *spezifische* Reize kommt es zu einer IgE-vermittelten Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Leukotrienen und Bradykinin. Die Nasenschleimhaut von Patienten mit persistierender allergischer Rhinitis weist deswegen auch massive Infiltrationen mit eosinophilen Granulozyten, Mastzellen und aktivierten Plasmazellen auf, die sich bei der IR nicht nachweisen lassen [6, 22, 33]. In den Plasmazellen findet sich im aktivierten Zustand ein ausgedehntes endoplasmatisches Retikulum. Powe et al. beschrieben eine Beteiligung von Entzündungszellen, wie Mastzellen und Eosinophilen, bei der IR [24]. In Übereinstimmung mit Sanico und van Rijswijk lies sich bei den hier vorliegenden pathomorphologischen Untersuchungen eine verstärkte Infiltration mit Entzündungszellen jedoch nicht nachweisen [26, 33]. Diese Differenzen beruhen im Wesentlichen auf der Patientenselektion und den Einschlusskriterien entsprechender Studien. Patienten mit einer nachweisbaren eosinophilen Rhinitis wie z. B. bei Aspirinsensitivität (NARES) gehören definitionsgemäß auch nicht zur IR [2, 4, 11, 19, 22, 33]. Der Nachweis einer lokalen IgE-Produktion steht für die IR noch aus [7, 33].

Das aus Mastzellen stammende Histamin sowie Kinine, Prostaglandine und

Leukotriene verursachen über Reizung der sensorischen (SP- und CGRP-haltigen Nervenfasern) und parasympathischen Nervenendigungen bei der AR eine Aktivierung der zentralen, vasomotorischen und sekretorischen Zentren, die zu den klassischen Symptomen wie Hypersekretion, Nasenatmungsbehinderung, Nies- und Juckreiz führt [4, 5, 11, 14].

In ■ **Abb. 11** sind diese – teilweise noch hypothetischen – Zusammenhänge modellhaft dargestellt. Beim regulären, physiologischen Axonreflex führen periphere Reize der Nasenschleimhaut zur Auslösung eines lokalen Reflexes (mit Freisetzung sensorischer Neurotransmitter) und zur antidromen Weiterleitung zum zentralen Nervensystem (ZNS). Die orthodrome Reizweiterleitung über die Axone C wird im autonomen Ganglion gefiltert und in Form abgeschwächter Aktionspotenziale an die Effektororgane (Drüsen, Gefäße) weitergeleitet. Die weitere Regulation erfolgt über autonome Neurotransmitter (■ **Abb. 11a**). Beim pathophysiologischen Reflex führt die Stimulation der vermehrt vorhandenen hyperreaktiven sensorischen Nervenfasern zu einem gesteigerten lokalen Axonreflex und zur vermehrten Ausschüttung der sensorischen Neurotransmitter. Das Axon A leitet mit gesteigerten Aktionspotenzialen die Reize zum Mittelhirn, von dem wiederum eine potenzierte synaptische Transmission über Axon B und C zu den autonomen Ganglien erfolgt. Nach verminderter Filterung der nervalen Reize kommt es zu vermehrten Aktionspotenzialen in den postganglionären Fasern mit verstärkter Ausschüttung autonomer Neurotransmitter ([31], ■ **Abb. 11b**).

Im Gegensatz zur entzündungsfreien Nasenschleimhaut der Kontrollgruppe zeigten sich bei der AR und IR als gemeinsamer, überlappender Pathomechanismus eine deutliche Hyperinnervation mit verstärkter Expression der Neuropeptide CGRP und Substanz P in den periglandulären Nervenfasern als Zeichen einer neuronalen Hyperaktivität [29, 33]. In den reichlich darstellbaren Nervenfasern wurden vermehrt sog. „dense core vesicles“, die sensorische Neuropeptide wie SP und CGRP enthalten, gefunden [17, 18]. Die Beteiligung dieser Neurotransmitter bei beiden Formen der nasal Hyper-

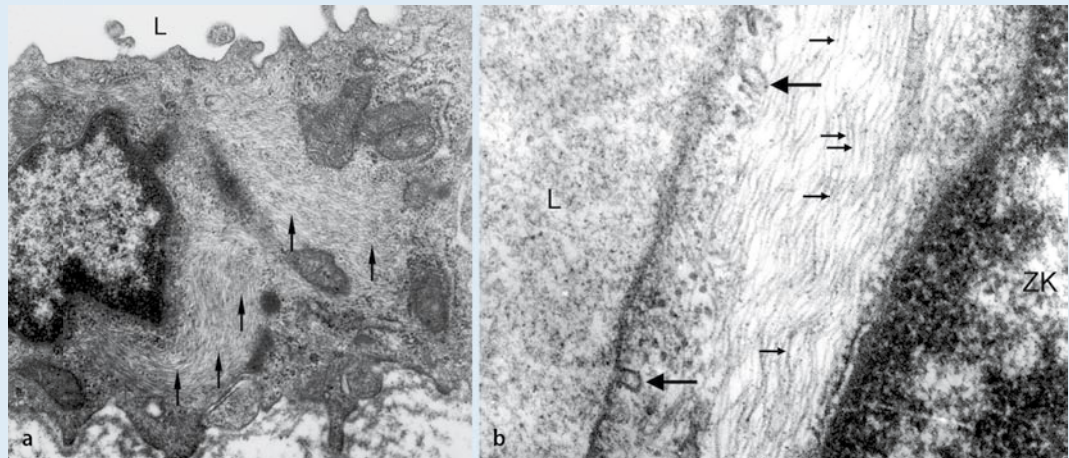


Abb. 10 ▲ a, b Idiopathische Rhinitis. **a** Endothelzelle einer Kapillare (L Lumen) mit Intermediärfilamenten, den sog. Stressfilamenten (Pfeile). Basallamina am unteren Bildrand. (Elektronenmikroskopische Untersuchung, Vergr. 20.000:1) **b** Reichlich Intermediärfilamente (kurze Pfeile) einer kapillären Endothelzelle (L Lumen, Zk Zellkern). Durchtritt von Pinozytosevesikeln (lange Pfeile). (Elektronenmikroskopische Untersuchung, Vergr. 1:50.000)

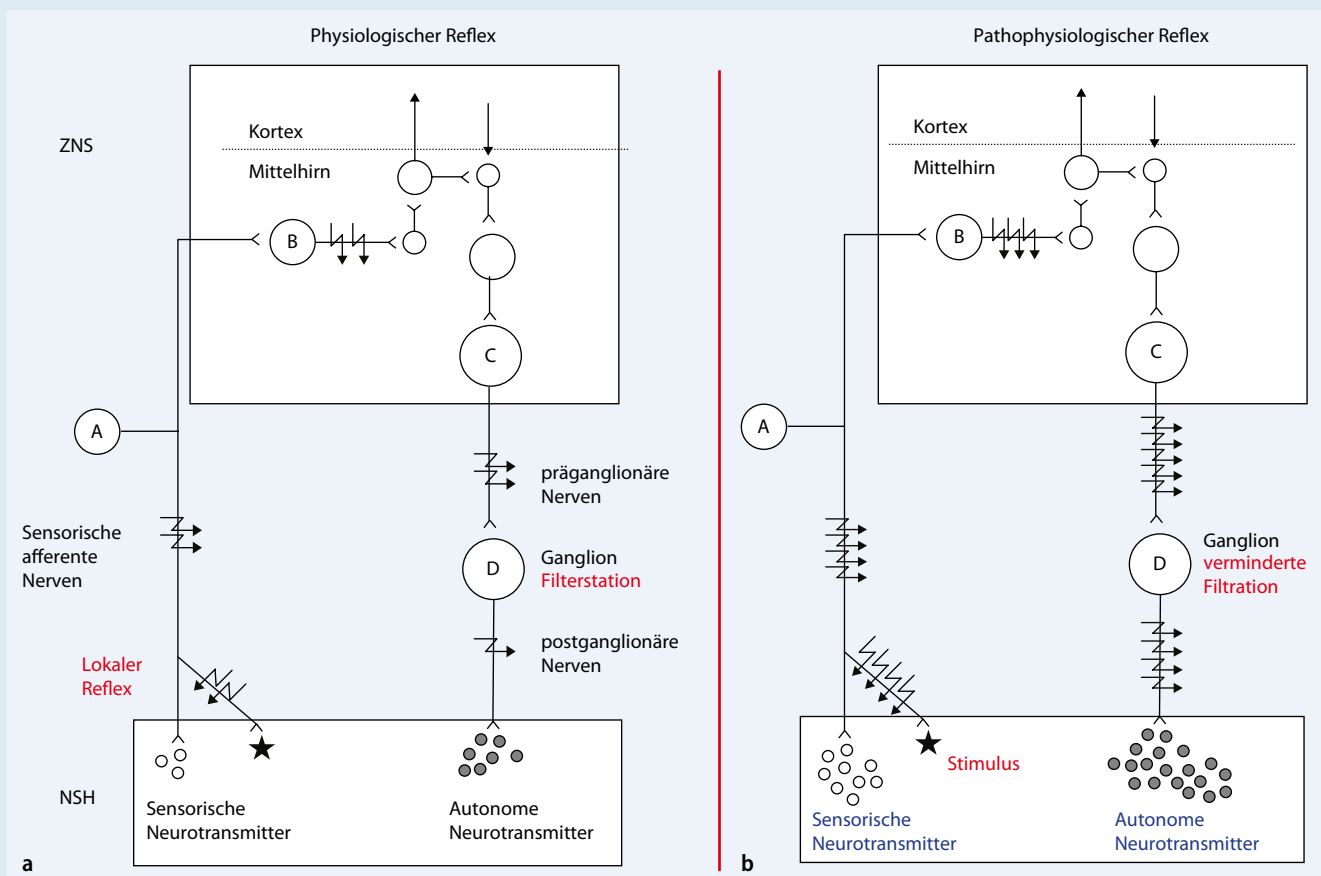


Abb. 11 ▲ Modellhafter Ablauf **a** physiologischer und **b** pathophysiologischer Axonreflexe. Erläuterung s. Text, mod. nach Undem [31]. NSH Nasenschleimhaut, ZNS zentrales Nervensystem

aktivität ist durch die vorliegenden Untersuchungen somit auch auf ultrastruktureller Ebene nachweisbar.

Neben den Kininen als wesentlichen Mediatoren der persistierenden AR spielen zusätzlich auch die durch Histamin-

reizung freigesetzten Neuropeptide CGRP und Substanz P als Neurotransmitter in antidromen Reflexbögen, bei der neurogenen Entzündung und Mastzellaktivierung eine wesentliche Rolle [2, 4, 5, 29, 30].

Die neurogene Entzündung unterliegt wiederum einer Modulation durch Mediatoren wie Leukotrienen, Kininen und Tachykininen [30, 33]. Durch eine chronische Reizung der sensorischen Nerven kommt es zur verstärkten Stimulation von

SP im Rahmen der neuronalen Plastizität [3, 7, 19]. Tai u. Baraniuk führen die Schmerzempfindungen und den Juckreiz auf die Stimulation sensorischer, neuropeptidhaltiger Nervenfasern zurück [29]. Die Freisetzung von SP und CGRP führt zur Anregung der Drüsensekretion und gesteigerter Plasmaextravasation [26, 29].

Mittels Radioimmunoassay konnte Fang eine signifikant erhöhte Konzentration von SP und eine erhöhte Konzentration von CGRP in der allergischen Nasenschleimhaut finden [10]. Heppt konnte eine erhöhte Innervationsdichte von SP-haltigen sensorischen Nerven bei der IR nachweisen [14]. Das Neuropeptid SP hat bei der AR auch einen proliferationsfördernden Effekt auf eosinophile Granulozyten [9, 14].

Die auffälligen dilatierten Kapillaren stellen das morphologische Korrelat für die nasale Hypersekretion bei beiden Rhinitisformen dar. Die verstärkten Transport- und Stoffaustauschvorgänge und die vermehrte Extravasation von Serumbestandteilen bzw. Entzündungszellen kann durch die reichlich nachweisbaren Pinozytosevesikel [8], die hoch aktivierten und geschädigten Endothelzellen und die Intermediärfilamente (Stressfilamente) im kapillären Endothel bei der IR belegt werden. Die dargestellten konzentrischen Proliferationen der Perizyten weisen auf den chronischen Entzündungszustand hin. Insbesondere bei der AR kommt es zu ausgeprägten Mukosödem, während bei der IR teils kollagenisierte Regionen gefunden wurden.

Die seromukösen Drüsen zeigten, wie schon von Elwany beschrieben, vermehrt Mitochondrien und ein ausgedehntes endoplasmatisches Retikulum als Zeichen einer vermehrten Drüsensekretion [8]. Hier bestehen morphologische Übereinstimmungen mit der allergischen Rhinopathie. Die verstärkte neuropeptiderge Innervation führt an den Drüsen über axonale Reflexe zur Sekretionssteigerung [5, 10].

Die bei der AR freigesetzten Zytokine induzieren zusätzlich die NO-Synthese und führen zur vermehrten NO-Produktion, somit konsekutiv zur Vasodilatation und Ödembildung mit einer Verstärkung der allergischen Symptome [27]. In Übereinstimmung mit den Befunden

von Kang und Olthoff konnte bei Patienten mit Rhinitis allergica eine starke Expression der im Endothel konstitutiv exprimierten eNOS in den Drüsen und Gefäßen gefunden werden [15, 23], während durch die Freisetzung von Bakterienlipopolysacchariden eine erhöhte induzierbare iNOS gefunden werden kann. Nach Zytokinstimulation scheint die NOS über erhöhte NO-Produktion erheblich an den entzündlichen, hypersekretorischen Prozessen der allergischen Rhinitis beteiligt zu sein [4, 15, 16]. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Giannessi konnte in Übereinstimmung mit anderen Autoren bei der IR keine verstärkte Expression der endothelialen NOS gefunden werden [12, 23, 33].

Therapeutisch kann die nasale Hyperreaktivität bei beiden Rhinitisformen antientzündlich behandelt werden. Die topischen Glukokortikosteroide als hochpotente nasale Antiallergika, die u. a. eine Minderung der Hyperreaktivität und Gefäßpermeabilität mit Reduktion des interzellulären Ödems bewirken, können auch erfolgreich bei der IR eingesetzt werden [6, 7, 13, 19, 33, 34]. Die Therapie sollte mindestens für 6 Wochen kontinuierlich durchgeführt werden [33].

Das Antiallergikum Azelastin hat durch eine Leukotriensynthesehemmung auch antientzündliche Wirkungen und kann für die IR empfohlen werden [21]. Auch die Applikation von Salzen kann zur Verbesserung der Symptomatik führen [28].

Neue Therapieansätze bestehen in der Entwicklung von Stoffen, die in neurogene Entzündungsabläufe eingreifen und die Synthese von Neuropeptiden und Stickstoffmonoxid hemmen können.

Wiederholte Applikation des Alkaloids Capsaicin (8-Methyl-N-Vanillyl-6-Nonenamid) führt konsekutiv zur Depletion neuropeptiderger, nozizeptiver, sensorischer Nervenendigungen (Typ C), zum Verlust der Sensitivität gegenüber verschiedenen chemischen Irritantien (z. B. Zigarettenrauch) und damit zur Unterdrückung der Neuropeptidwirkungen [20, 32, 33]. Die Gabe von Capsaicin gemeinsam mit einem Lokalanästhetikum, um den initialen Schmerzreiz zu mindern, konnte insbesondere bei Patienten mit IR erfolgreich eingesetzt werden und führt

zu einer signifikanten Symptomreduktion [32]. Die Beobachtung, dass Patienten mit IR wesentlich besser auf eine Capsaicintherapie als Patienten mit AR reagieren, wird als Zeichen einer zugrunde liegenden peptiderg-neurogenen Entzündung gesehen. Bei der AR sind wegen der Dominanz zellulär-entzündlicher Veränderungen dagegen antiinflammatorische Maßnahmen wirkungsvoller [33].

Zur Pathophysiologie der IR liegen verschiedene Hypothesen vor. Nach den in dieser Studie gezeigten pathomorphologischen Veränderungen lassen sich typische Unterschiede bei der AR und der IR finden. Die These einer zugrunde liegenden neurogenen Entzündung als Ursache für die nasale Hyperreaktivität wird jedoch untermauert. Auf der Grundlage dieser Befunde kann eine antientzündliche Therapie für beide Rhinitisformen in Erwägung gezogen werden.

Fazit für die Praxis

Die allergische und die idiopathische Rhinitis sind auf eine nasale Hyperreaktivität zurück zu führen. Die vergleichbaren pathophysiologischen Befunde der Nasenschleimhaut erklären auch die ähnliche Symptomatik. Die allergische Rhinitis basiert auf immunologischen Entzündungsprozessen, bei der idiopathischen Rhinitis liegen eher neurogene Entzündungsmechanismen zugrunde. Beide Rhinitisformen können erfolgreich antientzündlich therapiert werden.

Korrespondenzadresse

PD. Dr. S. Knipping

Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Straße 12, 06097 Halle/Saale
stephan.knipping@medizin.uni-halle.de

Danksagung. Die Untersuchungen dieser Arbeit wurden mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG (KN 501/1-2) unterstützt. Besonders danken wir den medizinisch-technischen Assistentinnen, Frau Vogtländer und Frau B. Wolfsteller für die geleistete Mitarbeit.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Bachert C, Ganzer U (1997) Die nasale Hyperreaktivität. Die allergische Rhinitis und ihre Differentialdiagnosen. Konsensusbericht. HNO 45: 189–201
- Bachert C (2004) Persistent rhinitis – allergic or nonallergic? Allergy 59 (76): 11–15
- Baraniuk JN, Petrie KN, Uyenphuong L et al. (2004) Neuropathology in rhinosinusitis. Am J Respir Crit Care Med 171: 5–11
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 108: 147–334
- Chen T et al. (1993) Substance P and Vasoactive Intestinal Peptide in nasal secretions and plasma from patients with nasal allergy. Ann Otol Rhinol Laryngol 102: 16–21
- Corey JP, Houser SM, Ng BA (2000) Nasal congestion: A review of its aetiology, evaluation, and treatment. ENT Ear Nose Throat J 79(9): 690–702
- Damm M (2006) Idiopathische Rhinitis. Laryngorhinootologie 85: 361–377
- Elwany S, Bumsted R (1987) Ultrastructural Observations on Vasomotor Rhinitis. ORL 49: 199–205
- Fajac I et al. (1995) Selective recruitment of eosinophils by substance P after repeated allergen exposure in allergic rhinitis. Allergy 50(12): 970–975
- Fang SY, Shen CL (1998) Neuropeptide innervation and neuroendocrine cells in allergic rhinitis and chronic hypertrophic rhinitis. Clin Exp Allergy 28: 228–232
- Fokkens W, Lund V, Bachert C et al (2005) EAAI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Allergy 60: 583–601
- Gianessi F, Fattori B, Ursino F et al. (2003) Ultrastructural and ultrastructural study of the human nasal respiratory epithelium in vasomotor rhinitis. Acta Otolaryngol 123: 943–949
- Heppt W (1997) Medikamentöse Therapie der allergischen Rhinitis. HNO 45: 647–655
- Heppt W et al. (2002) Innervation of human nasal mucosa in environmentally triggered hyperreflexic rhinitis. J Occup Environ Med 44: 924–929
- Kang BH et al. (2000) Immunolocalization of inducible nitric oxide synthase and 3-nitrotyrosine in the nasal mucosa of patients with rhinitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 257(5): 242–246
- Kawamoto H et al. (1998) Localization of nitric oxide synthase in human nasal mucosa with nasal allergy. Acta Otolaryngol Suppl 539: 65–70
- Knipping St et al. (2002) Immunelektronenmikroskopische Untersuchungen bei Rhinitis allergica. Laryngorhinootologie 81: 861–865
- Knipping St, Riederer A, Berghaus A (2004) Nervale Regulation der respiratorischen Nasenschleimhaut. HNO 52: 471–489
- Lal D, Corey JP (2004) Vasomotor rhinitis update. Curr Opin Otolaryngol 12(3): 243–247
- Lacroix JS et al. (1992) Symptomverbesserung bei nicht allergischer Rhinitis durch lokale Capsaicinbehandlung. Otorhinolaryngol Nova 2: 248–252
- Liebermann P, Kaliner MA, Wheeler WJ (2005) Open label evaluation of azelastin nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis and non-allergic vasomotor rhinitis. Curr Med Res Opin 21(4): 611–618
- Numata T, Konno A, Hasegawa S et al. (1999) Pathophysiological features of the nasal mucosa in patients with idiopathic rhinitis compared to allergic rhinitis. Int Arch Allergy Immunol 119: 304–313
- Olthoff A et al. (2002) Neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity in the nasal mucosa of patients with idiopathic and allergic rhinitis. ORL Relat Spec 64: 180–185
- Powe DG et al. (2003) Entropy: localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. Clin Exp Allergy 33: 1374–1379
- Riechelmann H (1998) Etagenwechsel und Folgeerkrankungen der allergischen Rhinitis. Laryngorhinootologie 77: 646–649
- Sanico AM, Togias A (1998) Noninfectious, non-allergic rhinitis NINAR: considerations on possible mechanisms. Am J Rhinol 12: 65–72
- Sato M, Fukuyama N, Sakai M, Nakazawa H (1998) Increased nitric oxide in nasal lavage fluid and nitrotyrosine formation in nasal mucosa-indices for severe perennial nasal allergy. Clin Exp Allergy 28: 597–605
- Settipane RA (2003) Rhinitis: a dose of epidemiological reality. Allergy Asthma Proc 24: 147–154
- Tai CF, Baraniuk JN (2002) Upper airway neurogenic mechanisms. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2(1):11–19
- Turner PJ, Foreman JC (1999) Hyperresponsiveness in the human nasal airway: new targets for the treatment of allergic airway disease. Mediators Inflamm 8: 133–146
- Udem BJ, Kajekar R, Hunter DD, Myers AC (2000) Neural integration and allergic disease. J Allergy Clin Immunol 106: 213–220
- Van Rijswijk JB et al. (2003) Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regime study. Allergy 58: 754–761
- Van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ (2005) Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. Allergy 60: 1471–1481
- Webb DR et al. (2002) Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia. Ann Allergy Asthma Immunol 88: 385–390

K.-W Jauch, W. Mutschler, M.W. Wichmann Chirurgie – Basisweiterbildung In 99 Schritten durch den Common Trunk

Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2007, 725 S., 618 Abb., (ISBN 978-3-540-34004-1), 99.95 EUR

Über den ersten Abschnitt der chirurgischen Weiterbildung, den Common Trunk, herrscht noch immer Verwirrung und wird viel diskutiert. Das Buch „Chirurgie – Basisweiterbildung“ schafft hier als Standardwerk sowohl für Chirurgen mit Weiterbildungsverantwortung als auch für Kollegen, die gerade mit der chirurgischen Weiterbildung begonnen haben, Abhilfe.

In ansprechender Weise gelingt es den Autoren, vom Organ bis zur Organisation einen Bogen quer durch die chirurgische Praxis zu schlagen. Behandelt werden unter anderem die Chirurgie-relevante Diagnostik, prä- und postoperative Abläufe sowie differenzierte chirurgische Techniken. Aber auch für den Anfänger gar nicht banale Knotentechniken oder Themen wie ärztliche Stationsführung und persönliches Logbuch werden verständlich und strukturiert in diesem Werk besprochen.

Auch wenn das Buch für den angehenden Chirurgen auf den ersten Blick sehr gewichtig und umfangreich wirkt, überzeugt es doch nach kurzem Blättern durch eine exzellente didaktische Darstellung. Immer wiederkehrende Elemente sind dabei neben dem Haupttext klare Schemata und Tabellen sowie eindrucksvolle Bilder.

Den Herausgebern und Autoren ist es offensichtlich gelungen den Blickwinkel der Lernenden einzunehmen und vermitteln die Inhalte induktiv: bei beliebiger Wahl eines Kapitels oder sogar einer Seite liest sich das Buch quasi wie von selbst. Es herrscht eine gelungene Balance zwischen wissenschaftsbasierten Aussagen und praktischen Hinweisen.

Das sorgfältig ausgewählte Foto auf dem Deckumschlag von „Chirurgie Basisweiterbildung – in 99 Schritten durch den Common Trunk“ versinnbildlicht schließlich die Situation: Aus einem Sumpf wächst der kräftige Stamm eines Baumes, der sich weit verzweigt – der Common Trunk.

Das Buch „Chirurgie – Basisweiterbildung“ ist klar und eindeutig, verständlich und logisch, leicht verdaulich und hilfreich – eine sicher rentable Investition für angehende Chirurgen und ihre Lehrer.

J.W. Weidinger (München)