

Aus dem Institut für Pathologie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. G. Lorenz)

der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Invertierte Papillome der Nase und Nasennebenhöhlen. Klinische,
histologische und immunhistochemische Untersuchungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2000

vorgelegt von:

Gerold Kretschmar

geb. am 04.10.1971

in Eisenhüttenstadt

Dekan: Prof. Dr. R. Biffar

1. Gutachter

2. Gutachter

3. Gutachter

Raum:

Tag der Disputation:

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AB	- Alcianblau
Abb.	- Abbildung
AEC	- 3-Amino-9-ethylcarbol
AK	- Antikörper
Ca	- Karzinom
CK	- Cytokeratin = Zytokeratin
Diag.	- Diagnose
EMAU	- Ernst-Moritz-Arndt-Universität
HE	- Haemalaun-Eosin
HNO-Klinik	- Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten
ITN	- Intubationsnarkose
IP	- Invertiertes Papillom
lat.	- lateral
lt.	- laut
min	- Minute
n	- Variable für bestimmte Anzahl
neg.	- negativ
NSH	- Nasenschleimhaut
n.v.	- nicht vorhanden
Nr.	- Nummer
OP	- Operation
PAS	- Period-Acid-Schiffs-Reagence
Pat.	- Patienten
pos.	- positiv
Präp.	- Präparate
Tab.	- Tabelle
TPF	- tumor proliferative fraction
WHO	- world health organisation
z.B.	- zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Geschichtliches	2
1.2. Klinische Merkmale des invertierten Papilloms (IP)	3
2. Problemstellung	5
3. Material und Methoden	6
3.1. Patientengut	6
3.1.1. Erfassung der Patienten	6
3.1.2. Erfassung der klinischen Daten	6
3.2. Aufarbeitung der Gewebeproben	6
3.2.1. Gewebeproben	6
3.2.2. Histologische Untersuchungsmethoden	7
3.2.2.1. HE-Färbung	7
3.2.2.2. PAS-Färbung	7
3.2.2.3. AB-Färbung	8
3.2.3. Immunhistochemische Untersuchungsmethoden	8
3.2.3.1. Zytokeratindarstellung	8
3.2.3.2. MIB-1 Darstellung	10
3.3. Mikroskopische Beurteilung	11
3.3.1. HE-, PAS- und AB-Präparate	11
3.3.1.1. HE-Präparate	11
3.3.1.2. PAS- und AB-Präparate	12
3.3.2. Zytokeratin-Präparate	13
3.3.3. MIB-1 Präparate	13
4. Ergebnisse	14
4.1. Klinische Daten	14
4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	14
4.1.2. Klinische Symptomatik des IP	15
4.1.3. Rezidivquote der IP	15
4.1.4. Lokalisation der IP	16
4.1.5. Operationstechnik und Rezidive	18
4.1.6. Karzinomatöse Entartung	18

4.2. Histologische Ergebnisse	19
4.2.1. HE-, PAS- und AB-Färbung	19
4.3. Immunhistochemische Ergebnisse	28
4.3.1. CK-Expression der normalen Nasenschleimhaut (NSH)	28
4.3.2. Zytokeratin 13 im IP	30
4.3.3. Zytokeratin 7 im IP	31
4.3.4. Zytokeratin 8 im IP	33
4.3.5. Zytokeratin 19 im IP	34
4.3.6. Der Proliferationsmarker MIB-1 im IP	35
5. Diskussion	39
5.1. Klinische Daten	39
5.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	39
5.1.2. Klinische Symptomatik des IP	40
5.1.3. Rezidivquote des IP	40
5.1.3.1. Rezidive und OP-Methode	43
5.1.3.2. Rezidive und Proliferationsverhalten	44
5.1.4. Karzinomatöse Entartung	46
5.2. Histologische und immunhistochemische Untersuchungen	48
5.2.1. Epitheltypen im IP	48
5.2.2. Schleimproduktion im IP	49
5.2.3. Untersuchungen der Zytokeratinexpression im IP	50
6. Zusammenfassung	56
7. Literaturverzeichnis	58
8. Danksagung	63
9. Lebenslauf	64
10. Eidesstattliche Erklärung	66

1. Einleitung

1.1. Geschichtliches

Das invertierte Papillom (IP) wurde erstmals 1854 von Ward in Form von zwei Fallstudien beschrieben, ein Jahr später publizierte es Billroth als „villiformen Krebs“ [WARD 1854, BILLROTH 1855]. Hoppmann unterteilte 1883 nasale Papillome in harte und weiche Papillome, wobei die harten mit Plattenepithel bedeckt waren und die weichen mit Zylinderepithel.

1932 veröffentlichten Kramer und Som eine Studie über 86 IP. Im Jahre 1935 teilte Ringertz die nasalen Papillome nach dem Epitheltyp ein, wobei er zwischen Zylinderepithel, Übergangsepithel und Plattenepithel unterschied.

Seit den dreißiger Jahren unseres Jahrhunderts wurden dann mehrere Studien zum Thema veröffentlicht. Durch eine uneinheitliche Nomenklatur und das relativ seltene Auftreten der Tumoren kam es zu einer Vielzahl von Bezeichnungen. In einer von Kristensen et al. durchgeführten Studie werden 53 Synonyme für das IP aufgelistet, welche von relativ harmlosen Bezeichnungen wie hypertrophische papilläre Sinusitis bis zu Begriffen wie Zylinderzellkrebs reichen [KRISTENSEN et al. 1985].

Hyams veröffentlichte 1971 eine umfangreiche Arbeit über 315 Patienten, in der er 149 invertierte Papillome, 10 Zylinderzellpapillome und 156 fungiforme Papillome auswertete. In dieser Studie grenzte er die genannten Tumoren voneinander ab. Erstmals auf einer solch großen Fallzahl basierend beschrieb er die histologischen Kriterien und klinischen Eigenschaften des IP [HYAMS 1971].

Im 1988 veröffentlichten „Atlas of Tumor Pathology“, in dem Hyams das Kapitel „Tumors of the upper respiratory tract and ear“ mitverfaßte, schlägt er vor, die unterschiedlichen Bezeichnungen invertiertes Papillom, Zylinderzellpapillom und fungiformes Papillom aufzugeben und die drei Tumoren unter dem Begriff „sinunasal tract papilloma“ zusammenzufassen [HYAMS et al. 1988].

Von der WHO (1991) wird das IP histologisch folgendermaßen charakterisiert: „Es besteht aus invaginierten Krypten, dicken Lagen oder Inseln von nicht keratinisierendem Plattenepithel, welches mit pseudostratifiziertem Säulen- (Zylinder-) epithel oder zilientragendem respiratorischem Epithel alternieren kann. Das mehrlagige Epithel enthält typischerweise Schleimzellen oder schleimgefüllte Mikrozysten. Aus den Einfaltungen der Mukosa können scheinbar diskontinuierliche Zellmassen tief unter der epithelialen Oberfläche resultieren. Die Basalmembran ist intakt und kann unter Umständen als kontinuierliche Fortsetzung der Basalmembran des oberflächlichen Epithels dargestellt werden. Selten sind Foci von oberflächlicher Keratinisierung vorhanden.“ [SHANMUGARATNAM 1991].

Abbildung 1 zeigt eine mikroskopische Aufnahme eines IP. Deutlich zu erkennen sind die ins Stroma hinabreichenden Epithelzapfen.

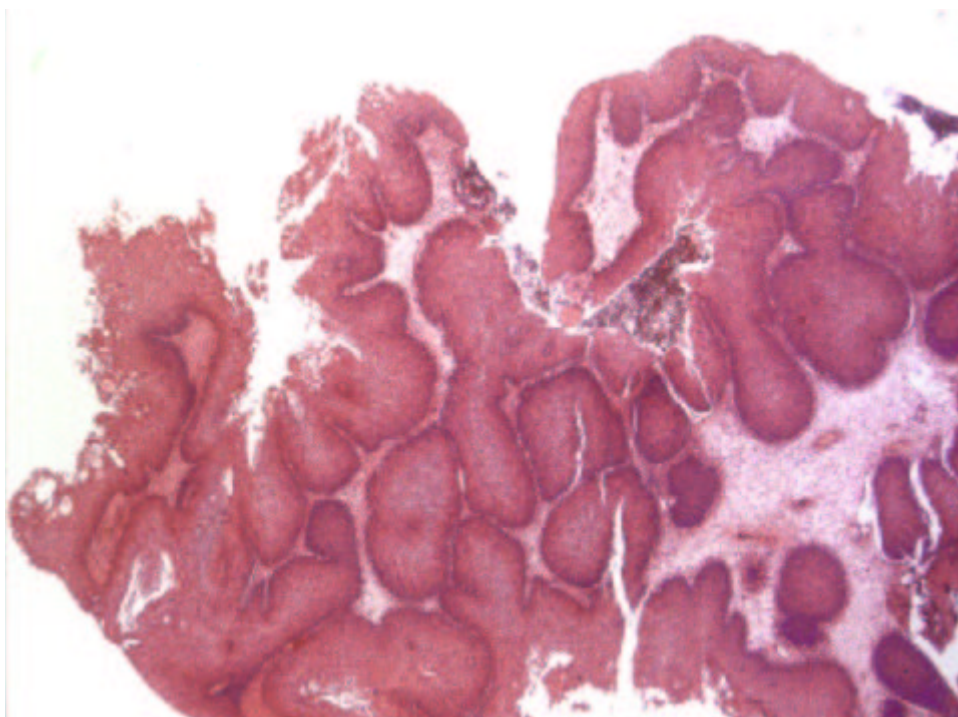


Abb.1: Invertiertes Papillom der Nase- und Nasennebenhöhlen, HE, 25-fache Vergrößerung

1.2. Klinische Merkmale des invertierten Papilloms (IP)

Das IP ist ein seltener Tumor des oberen Respirationstraktes, der durch folgende drei klinische Kriterien gekennzeichnet ist:

1. Lokal destruierendes Wachstum
2. Häufige Rezidivierung
3. Tendenz zur malignen Entartung

Das lokal destruierende Wachstum betrifft vor allem die Orbita, hier entsteht in seltenen Fällen durch den Durchbruch des Tumors eine Affektion des Auges. Des Weiteren kann es vor allem an den relativ dünnen Knochenlamellen der Nasennebenhöhlen zu lokalen Erosionen des Knochens und somit zum Durchbruch des Tumors kommen [PETERSON et al. 1991].

Zum Thema der Rezidivierung existieren mehrere Veröffentlichungen, bisher wurde kein sicheres klinisches oder histologisches Kriterium zur Vorhersage eines höheren Rezidivrisikos gefunden [KASHIMA et al. 1992, MAJUNDAR et al. 1984, MICHEALS et al. 1995, Tollsдорff et al. 1972].

Die karzinomatöse Entartung ist eines der meist diskutierten Probleme, dabei schwanken die Angaben zwischen 2 und 20 Prozent. Bei einer malignen Transformation entsteht stets ein Plattenepithelkarzinom [KRISTENSEN et al. 1985, SUH et al. 1976, WEISSLER et al. 1986, LAWSON et al. 1995, OUTZEN et al. 1991, HYAMS 1971, MAJUNDAR et al. 1984, YAMAGUCHI et al. 1991, VRABEC 1994, TRIBLE et al. 1971]. Allerdings beschrieb Gouldebourgh die Entwicklung eines malignen Melanoms in einem invertierten Papillom [GOULDESBOURGH et al. 1992].

Histologisch ist der Tumor durch sowohl invertierendes Wachstum in das korrespondierende Stroma als auch exophytisches Wachstum gekennzeichnet.

Typisch für den invertierenden Anteil sind tief ins Stroma hineinreichende Epithelzapfen [KASHIMA et al 1992, HYAMS et al 1988, LORENZ 1978].

Das Epithel, aus dem sich das IP entwickelt, ist ektodermalen Ursprungs. Es kleidet auch die Nase und Nasennebenhöhlen aus und wird nach seinem Entdecker als „Schneidersche Membran“ bezeichnet. Die Bezeichnung „Schneidarian Papilloma“ für das IP findet sich häufig vor allem im angelsächsischen Sprachraum.

Im Gegensatz dazu entstammt das Epithel des tieferen Respirationstraktes dem Entoderm.

Das für die normale Nasenschleimhaut typische Zylinderepithel kann im IP als solches weiterbestehen, aber es kommt auch Übergangsepithel und Plattenepithel im IP vor [KRISTENSEN et al. 1985, HYAMS 1971, HYAMS et al. 1988].

Differentialdiagnostisch ist das IP vom entzündlichen Polypen abzugrenzen, wobei sich der entzündliche Polyp vom IP vor allem durch ein deutlich zugunsten des Stromas verschobenes Epithel-Stroma-Verhältnis und durch die fehlenden Epithelzapfen unterscheidet [GOODMAN et al. 1995].

Die Ätiologie des IP ist unklar, verschiedene exogene Faktoren, spezielle Eigenschaften der Schneiderschen Membran und auch Viren wurden diskutiert, jedoch konnte bisher keine allgemeingültige Ursache für die Entstehung der Tumoren gefunden werden [HYAMS 1971, KASHIMA et al. 1992, FURUTATA et al. 1991, BECK et al. 1995, ARNDT et al. 1994, MCLACHLIN et al. 1992, SYRJÄNEN et al. 1987, MACDONALD et al. 1995, GOODMAN et al. 1995, CASELITZ 1999, NIELSEN et al. 1991].

2. Problemstellung

Das IP stellt auch heute noch einen Tumor dar, dessen Eigenschaften kontrovers diskutiert werden.

Im klinischen Teil dieser Arbeit soll das bekannte, von teilweise relativ kleinen Patientengruppen abgeleitete Wissen, mit unseren Ergebnissen verglichen und diskutiert werden.

Im pathohistologischen Teil dieser Arbeit wird das IP an eigenen Fällen sowohl lichtmikroskopisch als auch immunhistochemisch charakterisiert werden.

Speziell das Epithel des IP soll mittels klassischer Färbeverfahren (Haemalaun-Eosin - HE, Periodic-Acid-Schiffs-Reagenc - PAS, Alcianblau - AB) und der immunhistochemischen Verfahren (Zytokeratindarstellung, MIB 1 Markierung) differenziert charakterisiert werden.

Zum einen erhoffen wir uns aus der Kombination dieser Methoden weitere Erkenntnisse zur Entstehung, Entwicklung und zu Eigenschaften des IP.

Zum anderen erwarten wir durch eine Darstellung des Tumors mittels des Markers MIB 1 Aussagen zu einem Zusammenhang zwischen Proliferationskinetik und Rezidivierung des IP.

Vergleichbare immunhistochemische Untersuchungen am IP sind unseres Wissens aus der Literatur nicht bekannt.

3. Material und Methoden

3.1. Patientengut

3.1.1. Erfassung der Patienten

Die Erfassung der Patienten erfolgte in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten und im Institut für Pathologie der Ernst-Moritz-Arndt- Universität Greifswald.

Die Patientendaten und Präparate wurden aus dem Zeitraum 1973 bis 1998 ausgewertet.

Insgesamt konnten 64 Patienten ermittelt werden. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug zwischen 3 und 22 Jahren, im Mittel 9,8 Jahre.

3.1.2. Erfassung der klinischen Daten

Die klinischen Angaben der 64 Patienten wurden im Archiv der HNO – Klinik aus den Krankenblättern herausgesucht. Dabei wurden folgende Daten erfaßt:

- Alter
- Geschlecht
- Lokalisation des IP bei Erstmanifestation
- Klinische Symptomatik bei Erstmanifestation
- Operationsmethode bei Erstmanifestation
- Rezidivanzahl
- Maligne Entartung

3.2. Aufarbeitung der Gewebeproben

3.2.1. Gewebeproben

Von den 64 ermittelten Patienten waren von 33 Patienten Gewebeproben auswertbar. Von diesen 33 Patienten lagen insgesamt 68 Gewebeproben vor (für alle 33 Pat. ein Präparat der Erstmanifestation, 15 von 33 nur mit einer Erstmanifestation, 18 von 33

Pat. mit einem oder mehreren Rezidiven). Die Proben wurden im Institut für Pathologie weiter bearbeitet.

3.2.2. Histologische Untersuchungsmethoden

3.2.2.1. HE - Färbung

Von allen 68 Gewebeproben wurde ein Präparat (Schichtdicke: 2 - 3 µm) mit HE gefärbt [DENK 1989].

Dabei wurde nach folgendem Schema vorgegangen:

1. Entparaffinierung der Schnitte
2. Abwaschen mit warmem Wasser
3. Einstellen in Haemalaun
4. Bläuen in warmem Wasser
5. Einstellen in Eosin
6. Entwässern mit aufsteigender Alkoholreihe: 70%, 80%, 96%, 96% Alkohol
7. Einschließen mit Isopropanol – Xylol – Balsam

3.2.2.2. PAS – Färbung

Aufgrund geringer Gewebemengen bei einigen Präparaten wurden von den anfänglich 68 Präparaten nur 60 einer PAS – Färbung unterzogen [DENK 1989].

Die Färbung erfolgte folgendermaßen:

1. Entparaffinierung der Schnitte
2. 10 min in wäßriger 1%iger Perjodsäurelösung
3. Spülen in Aqua dest.
4. 15 min Einstellen in Schiff'scher Reagenz
5. Spülen in Sulfitwasser, 3 mal für je 2 min.
6. 15 min unter fließendem Leitungswasser spülen
7. Gegenfärben der Kerne mit Hämatoxylin
8. Bläuen in warmem Leitungswasser
9. Entwässern mit aufsteigender Alkoholreihe: 70%, 80%, 96%,

96% Alkohol

10. Einschließen in Isopropanol – Xylol – Balsam

3.2.2.3. AB Färbung

60 Präparate wurden einer AB – Färbung nach der unten aufgeführten Vorgehensweise unterzogen [DENK 1989]. Es wurde mittels Alcianblau 8GX gefärbt, bei einem pH – Wert von 2,5.

Die Präparate wurden wie folgt bearbeitet:

1. Entparaffinierung der Schnitte
2. 3 min Einstellen in 3% Essigsäure
3. 30 min Einstellen in 1% Alcianblau 8GX in 3% Essigsäure, bei pH 2,5
4. Abspülen mit 3% Essigsäurelösung
5. Waschen mit Aqua dest.
6. 10 min Gegenfärben mit Kernechtrot,
7. Waschen in Aqua dest.
8. Entwässern in aufsteigender Alkoholreihe: 70%, 80%, 96%, 96% Alkohol
9. Einschließen in Isopropanol – Xylol – Balsam

3.2.3. Immunhistochemische Untersuchungsmethoden

3.2.3.1. Zytokeratindarstellung

Bei der Zytokeratindarstellung wurden vier Zytokeratine (CK) verwendet. Dabei kam das CK 13 als plattenepithelspezifisches CK zur Anwendung, sowie die CK 7, 8, 19 als zylinderepithel-spezifische CK [MOLL 1989].

Alle Zytokeratinmarker sind monoklonale Antikörper, die aus Mäuseserum gewonnen wurden, die speziellen Merkmale sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Tab.1: Merkmale der verwendeten CK – Antikörper

Zytokeratin	AK – Merkmale	Verdünnung	Klon	Firma
CK 13	monoklonal Maus	1 : 60	KS 13.1	Mannheim-Boehringer
CK 7	monoklonal Maus	1 : 30	OV-TL 12/30	DAKO
CK 8	monoklonal Maus	1 : 30	35β11	DAKO
CK 19	monoklonal Maus	1 : 60	KS 13.1	DAKO

Zur Darstellung wurde der Färbeautomat Techmate 500 der Firma DAKO verwendet.

Der Sekundärantikörper zur farblichen Darstellung der durch die Zytokeratinantikörper markierten Zellstrukturen ist ebenfalls ein Produkt der Firma DAKO. Die Reaktion basiert auf der indirekten Streptavidin-Biotin-Methode, deren Grundlage eine Peroxidasereaktion mit einem AEC – Chromogen-Substrat ist. Die AEC Lösung ist eine stabile Pufferlösung aus Wasserstoffperoxid und 3-Amino-9-ethylcarbacol (AEC).

Die Präparate wurden auf einem Rotationsmikrotom mit einer Schichtdicke von 3 µm geschnitten, es wurden Objektträger der Firma DAKO verwendet.

Bei den Zytokeratinen 8 und 19 war eine Mikrowellenvorbehandlung notwendig, wobei die Präparate zweimal 5 Minuten in einem Puffer der Firma DAKO bei 800 Watt erwärmt wurden.

Im Automaten finden im wesentlichen folgende Schritte statt:

1. Enzymatische Vorbehandlung
2. Inkubation mit Primärantikörper 60 Minuten bei Raumtemperatur
3. Inkubation mit dem Sekundärantikörper für 25 Minuten
4. Blockierung der durch den Sekundärantikörper stattfindende Peroxidasereaktion
5. Eigentliche farbliche Markierung durch Inkubation mit Streptavidin/Peroxidase für 25 Minuten
6. Inkubation mit der AEC Substratlösung für 3 mal 5 Minuten

Nach der eigentlichen Zytokeratindarstellung wird im Automaten mit Hämatoxylin gegengefärbt.

Zwischen den genannten Schritten werden die Präparate mit vier verschiedenen Puffersubstanzen gespült, diese werden ebenfalls von der Firma DAKO bereitgestellt.

Am Ende erfolgt die Eindeckung der Präparate mit Aquatex (Firma Merk). [DAKO 1998]

3.2.3.2. MIB 1 Darstellung

33 Präparate von 33 Patienten bei Erstmanifestation eines IP wurden einer MIB 1 Darstellung unterzogen.

Mittels des MIB 1 Markers wird das Ki-67 Antigen dargestellt. Das Ki-67 Antigen ist definiert durch seine Reaktivität mit dem monoklonalen Antikörper des Ki-67 Klon. Das Ki-67 Antigen wird bevorzugt in den Phasen G1, S, G2 und M des Zellzyklus exprimiert, während der G0-Phase kommt es nicht zur Exprimierung des Ki-67 Antigens (KERNS et al. 1994).

Bei der Bearbeitung der Präparate wurde ein Produkt der Firma DAKO verwendet. Es handelt sich hierbei um einen monoklonalen Mäuseantikörper in Form von gereinigtem IgG, vom Subtyp IgG1 [DAKO 1998].

Die Darstellung erfolgte, wie bei den Zytokeratinpräparaten, im Automaten TechMate 500 der Firma DAKO. Als Sekundärantikörper wurde wiederum das schon oben erläuterte Peroxidase/AEC System verwendet.

Die Bearbeitung im Automaten erfolgte nach den gleichen Schritten wie schon bei den Zytokeratinen. Vor der Bearbeitung im TechMate 500 mußten die MIB 1 Präparate ebenfalls in der Mikrowelle 2 mal 5 Minuten bei 800 Watt vorbehandelt werden.

3.3. Mikroskopische Beurteilung

3.3.1. HE-, PAS- und AB- Präparate

Bei der vorliegenden Arbeit richteten wir uns bei der Beurteilung unserer Präparate nach den 1991 vorgeschlagenen Kriterien der WHO, wie schon auf Seite 2 beschrieben [SHANMUGARATNAM 1991].

3.3.1.1. HE - Präparate

Die HE Präparate wurden nach drei Gesichtspunkten beurteilt:

1. Die Sicherung der histologischen bzw. klinischen Diagnose
2. Ausschluß eines Karzinoms
3. Einteilung nach vorherrschendem Epitheltyp

Bei der Sicherung der Diagnose wurde vor allem auf die Abgrenzung zum entzündlichen Polypen sowie den Ausschluß eines Karzinoms wert gelegt.

Die Abgrenzung zum entzündlichen Polypen erfolgte durch das zu Gunsten des Epithels verschobene Epithel-Stroma-Verhältnisses beim IP sowie durch die deutlich ausgebildeten Epithelzapfen im IP.

Die Abgrenzung eines Karzinoms vom IP erfolgte vor allem nach folgenden Kriterien, die für ein IP und gegen ein Karzinom sprechen:

- Intakte Basalmembran
- Keine atypischen Mitosen
- Keine Verschiebung der Kern – Plasma – Relation
- Keine eindeutig abgetrennten Zellnester im Stroma
- Erkennbare Polarisierung der Zellen

Bei allen 64 Präparaten wurde die vorher histologisch bzw. klinisch gestellte Diagnose „Invertiertes Papillom“ bestätigt. Es wurden keine weiteren, vorher unbekanntes Karzinome diagnostiziert.

Des weiteren erfolgte eine Analyse der dominierenden Epitheltypen. Dabei ist von nach der Studie Nielsens (1991) vorgegangen worden, der die Epithelien im IP als muzinös, metaplastisch und reif plattenepithelial einteilt.

Nach kritischem Durchsehen der Präparate fanden wir bei einigen Präparaten eine deutliche Hyperkeratose über dem reifen Plattenepithel und fügten noch den Typ des reifen Plattenepithels mit Hyperkeratinisierung hinzu. Daraufhin wurden die nun vier Typen von 1 bis 4 folgendermaßen geordnet.:

- Typ 1 – muzinöses Epithel
- Typ 2 – metaplastisches Epithel
- Typ 3 – reifes Plattenepithel
- Typ 4 – reifes Plattenepithel mit Hyperkeratose.

In den HE Präparaten wurden die jeweils dominierenden Epitheltypen ermittelt. Als dominierend wurde ein Epitheltyp bzw. mehrere -typen dann aufgefaßt, wenn sie in 5 Gesichtsfeldern bei hundertfacher Vergrößerung mindestens die Hälfte des auftretenden Epithels darstellten. Durch dieses Verfahren war es möglich, daß auch mehrere Epitheltypen als dominierend aufgefaßt werden konnten. Die Ergebnisse wurden tabellarisch erfaßt und ausgewertet (Tab.8).

3.3.1.2. PAS und AB – Präparate

Bei Untersuchung der mit PAS und AB gefärbten Präparate wurde nach dem Auftreten der Epitheltypen an sich gesucht, auch wenn diese in nur kleinen Anteilen zu finden waren.

Dabei wurden bei jedem Epitheltyp nach intraepithelialen und apikalen Reaktionen auf PAS und AB gefahndet, beim reifen Plattenepithel nach intrazellulärem Glycogen (PAS positiv).

Die Ergebnisse wurden wie bei der Untersuchung der HE – Präparate tabellarisch erfaßt und ausgewertet (Tab. 12, 13, 14).

3.3.2. Zytokeratin-Präparate

Bei der Auswertung der Zytokeratinpräparate wurde wiederum nach den auftretenden Epitheltypen gesucht. In allen Epitheltypen wurde dann die Reaktion auf den verwendeten Zytokeratinmarker in den basalen, intermediären und apikalen Zellagen des IP's als positiv oder negativ beurteilt. Außerdem wurde die Reaktion der normalen Nasenschleimhaut, sofern sie in den Präparaten zusammen mit dem IP vorlag, bewertet. (diese Auswertung diene als innere Kontrolle – s. unten und Kap. 4.3.1) Als positiv wurde ein Präparat bzw. ein bestimmtes Areal eines Präparates dann eingestuft, wenn eine eindeutig erkennbare rote Färbung vorlag. Auf eine Einteilung der Stärke der Reaktion wurde verzichtet.

Die Ergebnisse wurden getrennt nach der Reaktion der auf den Präparaten erkennbaren normalen Nasenschleimhaut tabellarisch erfaßt, waren keine Anteile normaler Nasenschleimhaut zu erkennen, wurden die Präparate von der Auswertung ausgeschlossen. (siehe dazu Kapitel 4.3.1.)

So konnten beim CK 13 51 Präparate, beim CK 7 53 Präparate, beim CK 8 48 Präparate und beim CK 19 49 Präparate weiter untersucht werden.

3.3.3. MIB 1 – Präparate

Die MIB 1 Präparate wurden durch die Erfassung der Tumor Proliferative Fraction (TPF) ausgewertet. Die TPF stellt einen Index dar, der sich aus MIB 1 positiven Kernen auf tausend Kerne (gesamt) errechnet. Dadurch hat man die Möglichkeit, unabhängig vom im jeweiligen Gesichtsfeld des im Mikroskops eingestellten Epithel - Stroma - Verhältnisses eine Menge an MIB 1 positiven Kernen zu erfassen und mit einer bestimmten Menge an Kernen im Epithel des Tumors ins Verhältnis zu setzen [KERNS et al. 1994, ABBONA et al. 1995]. Die Auswertung erfolgte im high power field (400fache Vergrößerung). Es wurden pro Gesichtsfeld aufgrund der hohen Vergrößerung 250 Kerne erfaßt, zum Erreichen des üblichen Standards „TPF“ wurden somit 4 Gesichtsfelder zusammengefaßt. Es wurden für jedes Präparat 12 Gesichtsfelder beurteilt.

Die Ergebnisse wurden dann getrennt nach Patienten mit und ohne Rezidiv tabellarisch erfaßt und ausgewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Daten

4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die klinischen Daten von 64 Patienten mit der Diagnose „Invertiertes Papillom“ kamen zur Auswertung.

Bei Betrachtung der Daten wird ein Gipfel im 4. Lebensjahrzehnt deutlich. Des weiteren erkennt man, daß der Anteil an Männern mit 66% wesentlich höher als der Anteil an Frauen liegt.

Die genauen Daten zur Alters- und Geschlechtsverteilung sind Tabelle 2 und Abbildung 2 zu entnehmen.

Tab.2: Alters- und Geschlechtsverteilung

Alter (Jahre)	Männer (n)	Frauen (n)
20 – 30	1	2
31 – 40	4	1
41 – 50	15	3
51 – 60	9	5
61 – 70	10	5
Ab 71	3	6
Gesamt	42	22

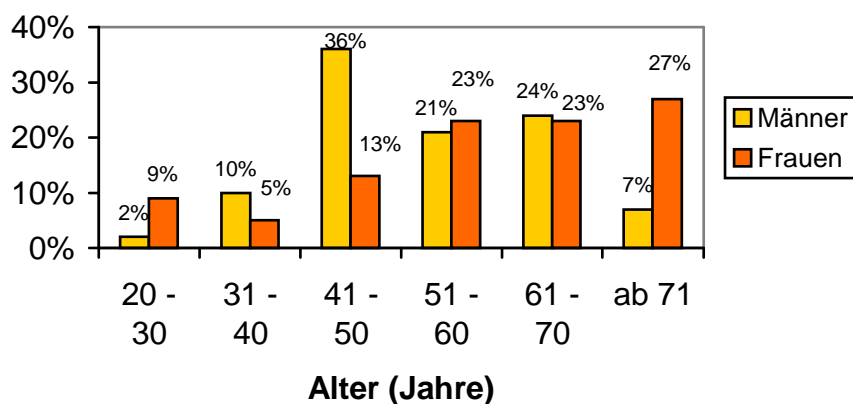


Abb.2 : Alters- und Geschlechtsverteilung (n=64),
prozentuale Anteile

4.1.2. Klinische Symptomatik des invertierten Papilloms

Die häufigsten Beschwerden waren behinderte Nasenatmung, Druckgefühl oder Schmerzen, eitriger Schnupfen, Nasenbluten und ein Fremdkörpergefühl, wobei 48% der Patienten über mehr als ein Symptom klagten. Aus Tabelle 3 sind die detaillierten Angaben zu den Beschwerden zu entnehmen.

Tab.3: Symptome des IP's, Anzahl und Häufigkeit

Beschwerden	Anzahl	Häufigkeit
Behinderte Nasenatmung	41	64%
Druckgefühl/ Schmerzen	12	19%
Eitriger Schnupfen	10	16%
Nasenbluten	8	13%
Fremdkörpergefühl	8	13%
Riech- und Geschmacksstörungen	3	5%
Kopfschmerzen	3	5%
Sehbeschwerden	1	2%
Keine Beschwerden	1	2%
Mehr als 1 Symptom	31	48%

4.1.3. Rezidivquote der IP

Im Beobachtungszeitraum (durchschnittlich 9,8 Jahre) hatten 38% der Patienten ein oder mehrere Rezidive. Insgesamt boten 50 % der Männer aber nur 16% der Frauen Rezidive.

Auffällig ist, daß bei den Frauen der hier untersuchten Patientengruppe nie mehr als ein Rezidiv auftrat.

Die einzelnen Angaben sind Tabelle 4 und Abbildung 3 zu entnehmen.

Tab.4: Rezidivierungen

Rezidivanzahl	Männer (n)	Frauen (n)	Gesamt (n)
0	21	19	40
1	12	3	15
2	3		3
3	4		4
4	1		1
5	0		0
6	1		1

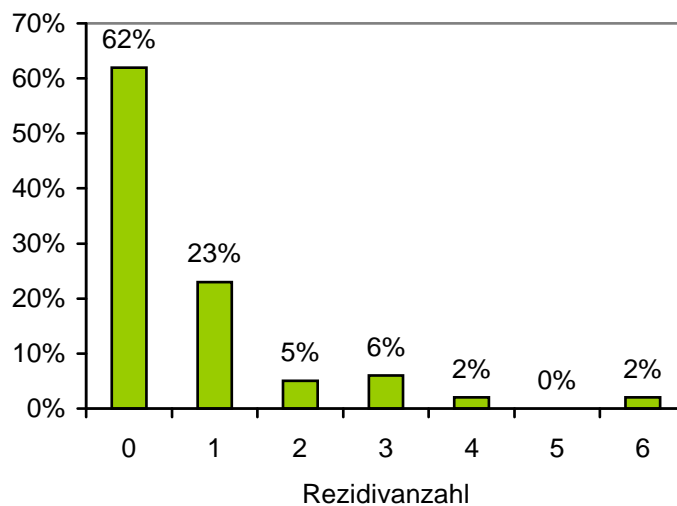


Abb.3 : Rezidive, prozentuale Anteile

4.1.4. Lokalisation des invertierten Papilloms

Bei der Auswertung der Daten zur Lokalisation des IP zeigte sich, daß die meisten Tumoren in der Nasenhöhle und der Kieferhöhle auftraten (89 %). Weitere Lokalisationsorte waren das Vestibulum nasi, das Siebbein und das Septum nasi. Teilweise wurde in den Krankenakten nicht zwischen den verschiedenen Nasennebenhöhlen differenziert, diese Lokalisationen wurden dann allgemein unter Nasennebenhöhlen (rechts oder links) erfaßt.

Der überwiegende Teil der Tumoren trat unilateral auf, nur in 6 % bilateral, wobei hier fast ausschließlich das Siebbein betroffen war.

In 28 % der Fälle trat das IP multilokulär auf, dadurch erklärt sich auch die größere Anzahl an Manifestationsorten im Vergleich zur Patientenzahl.

Detaillierte Angaben zur Lokalisation sind aus Tabelle 5 und Abbildung 4 zu entnehmen.

Tab.5: Lokalisationsort, seitengetreunt und gesamt

Lokalisationsort	Rechts (n)	Links (n)	Gesamt (n)
Nasenhaupthöhle	17	13	30
Kieferhöhle	9	12	21
Siebbein	6	6	12
Nasennebenhöhlen	7	8	15
Septum	5	1	6
Vestibulum nasi	1	2	3

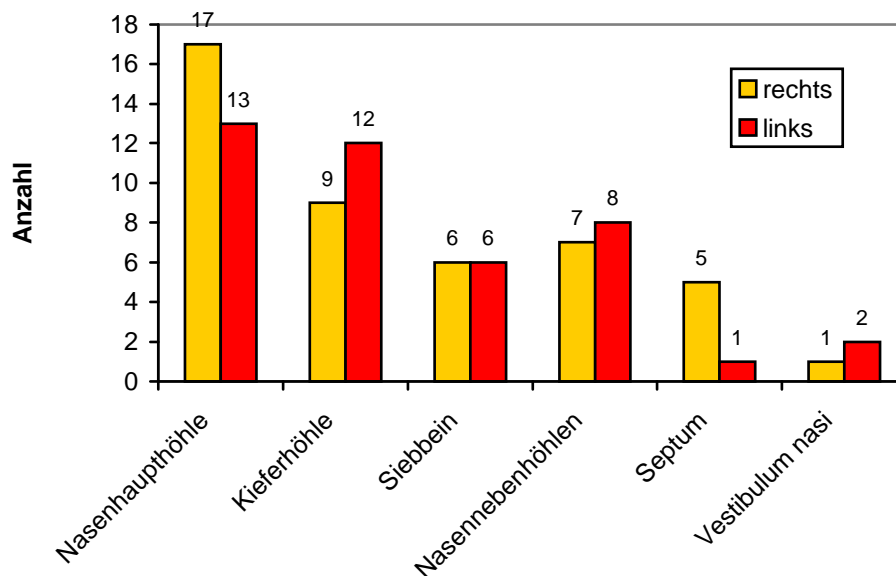


Abb. 4 : seitengetreunte Lokalisationen des IP

4.1.5. Operationstechnik und Rezidive

Bei Betrachtung der Operationsergebnisse in Hinsicht auf die Rezidivhäufigkeit fällt auf, daß die radikaleren Verfahren wie die Operation nach Caldwell-Luc und nach Moure mit höheren Rezidivraten belastet sind als die weniger radikalen wie die endonasale Abtragung mit oder ohne Intubationsnarkose. Genaue Daten dazu sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Tab.6: Operationstechniken und Rezidivhäufigkeit

(ITN –Intubationsnarkose, LA –Lokalanästhesie)

OP Methode bei Erstmanifestation	Anzahl	Ohne Rezidiv (n)	Mit Rezidiv (n)	Rezidivrate
Caldwell Luc	22	14	8	57%
Moure	9	5	4	80%
Endonasale Abtragung in ITN	19	15	4	27%
Endonasale Abtragung in LA	14	13	1	8%

4.1.6. Karzinomatöse Entartung

Bei vier der 64 Patienten kam es zur karzinomatösen Entartung (mittlerer Beobachtungszeitraum 9,8 Jahre), was einem Anteil von 6,25% entspricht. Die Entdifferenzierung trat zweimal beim dritten Rezidiv, einmal beim ersten Rezidiv und einmal beim sechsten Rezidiv auf.

Lokalisation, Alter und Geschlecht der Patienten mit Karzinom sind aus Tabelle 7 zu entnehmen.

Tab.7: Karzinomatöse Entartung - Lokalisation, Alter, Geschlecht

Lokalisation	Alter (Jahre)	Geschlecht
Vestibulum nasi links	70	Weiblich
Kieferhöhle links	39	Männlich
Nasenhaupthöhle links	57	Männlich
Kieferhöhle rechts	61	Männlich

Abbildung 5 zeigt ein nicht verhorntes Plattenepithelkarzinom, daß sich aus einem IP entwickelt hat. Man erkennt mehrere Zellnester, die unregelmäßig begrenzt sind, keine Basalmembran aufweisen, die Kern – Plasma - Relation ist deutlich zu Gunsten der Kerne verschoben, eine deutliche Kernpolymorphie ist zu erkennen. Die rote Markierung zeigt auf eine atypische Mitose.

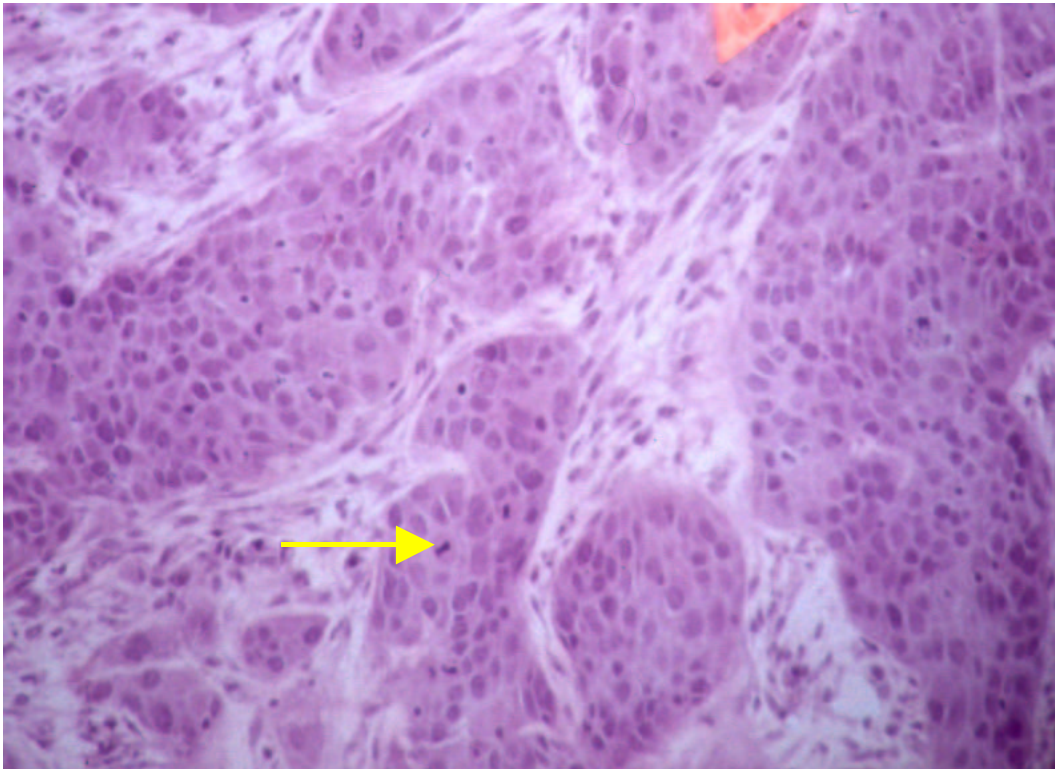


Abb.5: Plattenepithelkarzinom aus IP entwickelt, Pfeil zeigt auf atypische Mitose; HE, 200-fache Vergrößerung

4.2. Histologische Ergebnisse

4.2.1. HE-, PAS- und AB-Färbung

Insgesamt wurden 68 Präparate nach der HE - Methode sowie 60 Präparate mit PAS und AB gefärbt. Ausgewertet wurden diese nach dem vorherrschenden Epitheltyp. Dabei wurde zwischen 4 Epitheltypen (muzinöser-, metaplastischer-, plattenepithelialer- und hyperkeratotischer Typ) unterschieden. Dabei tritt vom Typ 1 (muzinöser) zum Typ 4 (hyperkeratotischer) eine Metaplasie der respiratorischen

Schleimhaut vom Zylinderzellepithel über Zwischenstufen (metaplastischer Typ) zum reifen Plattenepithel mit Hyperkeratose (Typ 4) auf.

Der Begriff „metaplastischer Typ“ erklärt sich durch den beginnenden Umbau des respiratorischen Epithels der Nasenschleimhaut (Zylinderepithel, zilientragend, mit Becherzellen) zu Plattenepithel. Dieser Umbau ist beim Typ 3 und 4 dann vollständig. Unter Metaplasie versteht man per definitionem den reversiblen Umbau eines reifen (differenzierten) Zelltyps in einen anderen reifen Zelltyp. Das metaplastische Epithel ist funktionell unterwertig. Die Reversibilität ist allerdings beim IP – Epithel nicht gegeben. Der Umbau ist nicht umkehrbar [VRABEC 1994]. Grundsätzlich kann man bei der Metaplasie epitheliale und bindegewebige Metaplasien unterscheiden. Beim IP handelt es sich um eine epitheliale Metaplasie vom Plattenepitheltyp.

Der muzinöse Typ ist gekennzeichnet durch oberflächliches zilientragendes respiratorisches Epithel. Das Epithel produziert teilweise Schleim. Der metaplastische Typ ist superfizial frei von respiratorischer Mukosa. Es ist allerdings noch kein reifes Plattenepithel erkennbar. Beim dritten Typ ist eindeutig Plattenepithel nachweisbar. Wie schon im Kapitel 3.3.1.1 erwähnt, fügten wir dieser Einteilung noch einen vierten Typ (hyperkeratotischer Typ) hinzu. Typ vier ist durch eine überschießende Keratinisierung bei oberflächlichem Plattenepithel gekennzeichnet. Alle vier Typen traten bei den vorhandenen Fällen mit verschiedener Häufigkeit auf. Abbildung 6 zeigt ein IP, das drei Epitheltypen enthält. Beim muzinösen Typ ist die respiratorische Schleimhaut apikal (zilientragend) auf dem IP deutlich zu erkennen (im Bild rechts). Der metaplastische Typ wird in der unteren Bildmitte deutlich, man kann eine beginnende Schichtung des Epithels ausmachen, allerdings noch nicht von Plattenepithel sprechen. Im oberen Teil des Bildes ist deutlich reifes Plattenepithel zu sehen. Das aufgrund der PAS – Färbung sichtbare Glycogen ist vor allem im reifen Plattenepithel deutlich sichtbar. Abbildung 7 zeigt den Typ 3, das reife, mehrschichtige Plattenepithel stellt sich dar. In Abbildung 8 wird ein muzinöser Epitheltyp mit apikal deutlich sichtbaren Zellen des respiratorischen Epithels gezeigt. In Abbildung 9 wird ein Präparat mit deutlicher orthokeratotischer Hyperkeratose dargestellt.

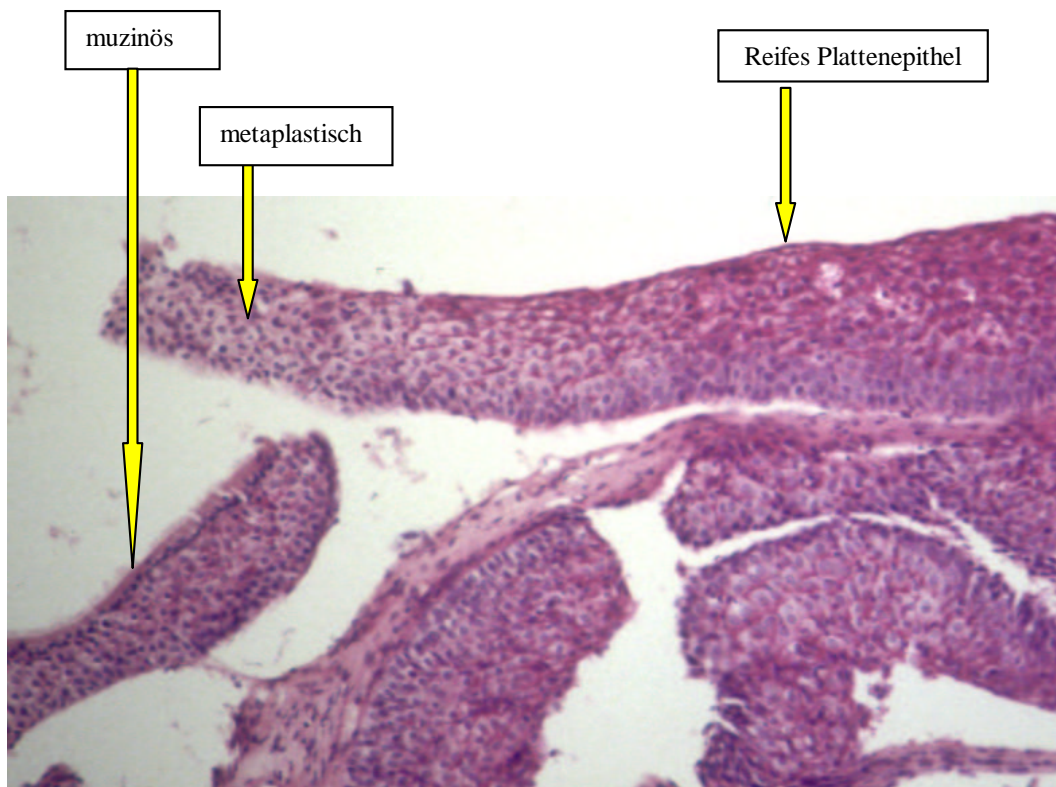


Abb. 6: Muzinöser-, metaplastischer-, reif plattenepithelialer (12 Uhr) Epitheltyp, im plattenepithelialen Typ deutliche Glycogeneinlagerungen, PAS, 40-fache Vergrößerung

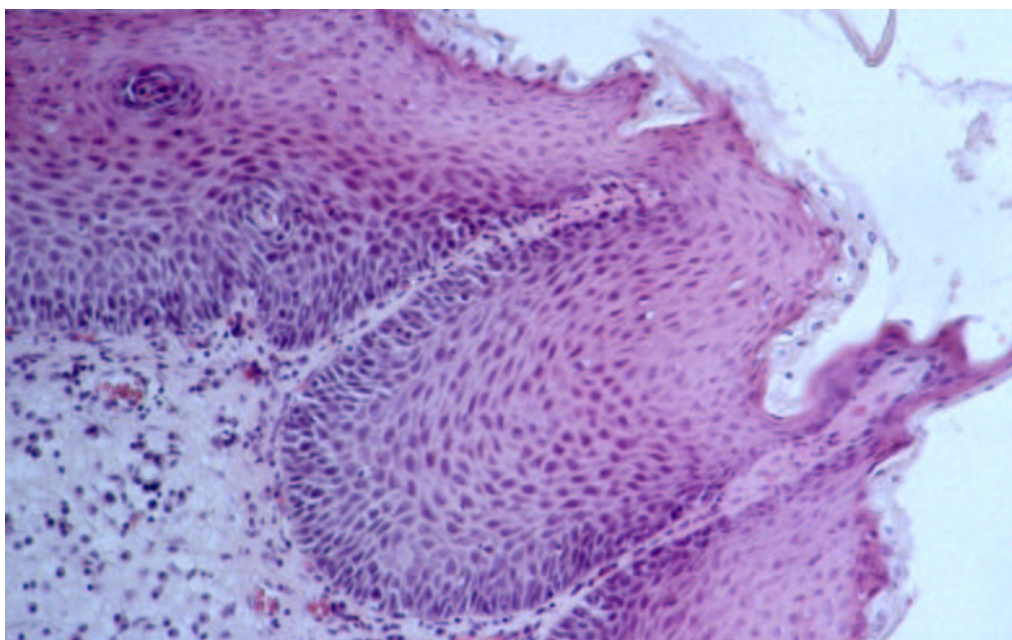


Abb.7: Plattenepithelialer Typ, HE, 200-fache Vergrößerung

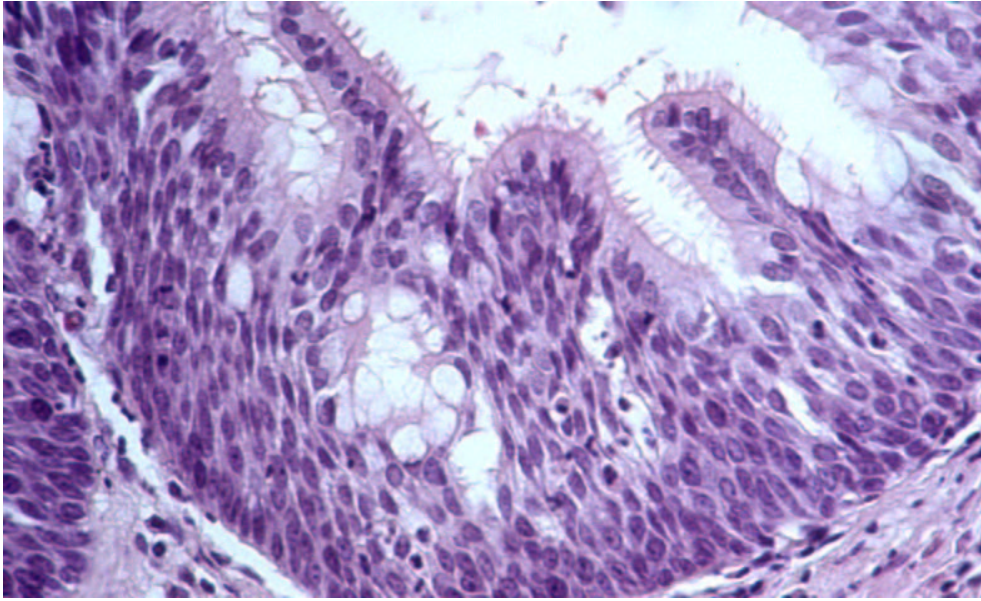


Abb. 8: Muzinöser Epitheltyp, deutlich erkennbare respiratorische Mucosa apikal, HE, 400-fache Vergrößerung

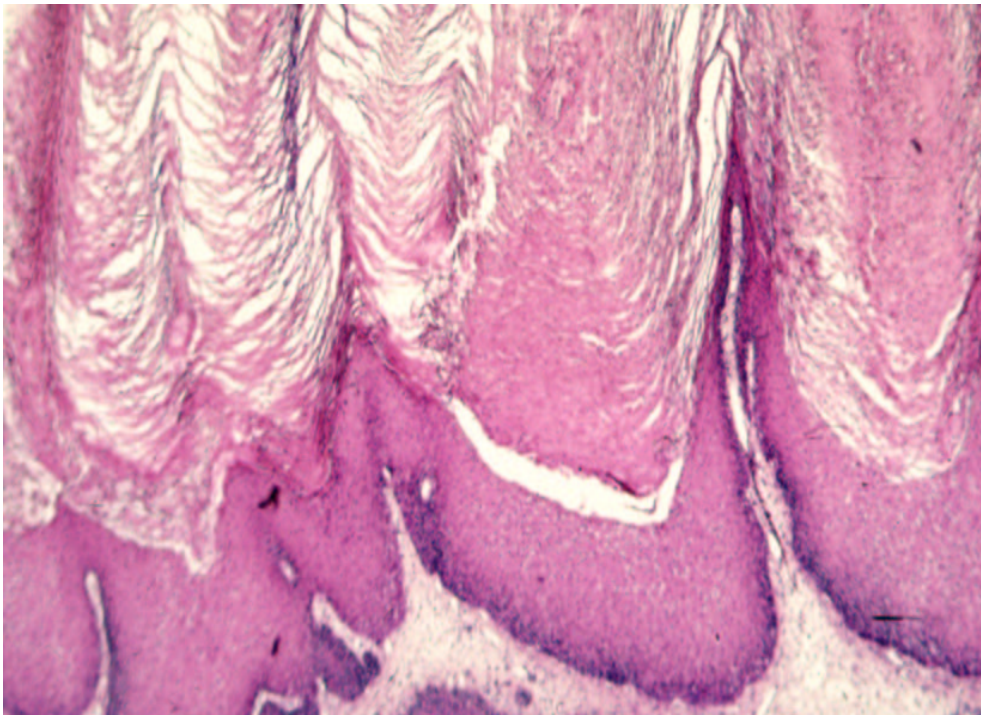


Abb.9: Hyperkeratotischer Typ, Typ 4 des IP, HE, 200-fache Vergrößerung

Zum einen erfolgte eine Auswertung der Präparate zur Ermittlung des dominierenden Epitheltyps. Da aber bei vielen Präparaten nicht von der Dominanz eines einzelnen Epitheltyps gesprochen werden konnte, wurden in diesen Fällen mehrere Epitheltypen als dominierend im Verhältnis zu den weniger häufig auftretenden Typen aufgefaßt. Zum anderen wurden die Präparate auf die Häufigkeit des Auftretens der vier Epitheltypen an sich untersucht, unabhängig davon, ob diese das Präparat dominieren oder nur in kleinen oder sehr kleinen Anteilen vorkamen.

Mittels der PAS und AB Färbung wurde das Färbeverhalten des intraepithelial und oberflächlich auftretenden Schleims in Abhängigkeit vom Epitheltyp untersucht.

Bei der Auswertung der Untersuchungen zum dominierenden Epitheltyp ergab sich, daß der muzinöse und der metaplastische Typ dominieren, die beiden anderen Typen treten nur selten auf.

Bei 45 Präparaten (65%) dominierte nur ein Epitheltyp, bei 21 Präparaten (30%) zwei Epitheltypen und bei 2 Präparaten (3%) drei Epitheltypen.

Aus Tabelle 8 sind die genauen Daten zur Anzahl des Auftretens der verschiedenen Epitheltypen zu entnehmen.

In Tabelle 9 sind die aufgetretenen Kombinationen zwischen den verschiedenen dominierenden Epitheltypen dargestellt.

Tab.8: Dominierende Epitheltypen im IP – Häufigkeit des Auftretens

Anzahl der dominierenden Epitheltypen	Anzahl der Präparate	Muzinöser Typ (n)	Metaplastischer Typ (n)	Reifer plattenepith. Typ (n)	Hyperkeratotischer Typ (n)
1	45	17	27	1	2
2	21	17	20	3	2
3	2	2	2	1	1

*Tab.9: Kombination der verschiedenen dominierenden Epitheltypen,
nach Auswertung der Präparate der HE-Färbung*

Anzahl der dominierenden Epitheltypen	Anzahl der Präparate	Kombinationen
1	45	17 mal Typ 1 27 mal Typ 2 1 mal Typ 3
2	21	16 mal Typ 1 mit Typ 2 3 mal Typ 2 mit Typ 3 1 mal Typ 1 mit Typ 4 1 mal Typ 2 mit Typ 3
3	2	1 mal Typ 1, 2, 3, 1 mal Typ 1, 2, 4

Bei der histologischen Untersuchung der mit PAS und AB gefärbten Präparate wurde nach dem Vorhandensein der Epitheltypen an sich gefahndet, unabhängig, ob ein einzelner Typ dominiert oder nicht.

Die Auswertung der Präparate ergab, daß sich bei 18 Präparaten (30%) nur ein einziger Epitheltyp darstellte, während bei 29 Präparaten (48%) zwei Epitheltypen, bei 9 Präparaten (15%) drei Epitheltypen und bei 4 Präparaten (7%) alle vier Epitheltypen auftraten.

Am häufigsten zeigte sich auch hier der muzinöse und der metaplastische Typ, die beiden anderen, wie auch schon bei der Untersuchung der dominierenden Epithelarten, fanden wir nur selten.

Die exakten Zahlenangaben sind aus der Tabelle 10 zu entnehmen.

*Tab.10: Anzahl der auftretenden Epitheltypen,
nach Untersuchung mit der Schleimfärbung PAS / AB*

Epitheltyp	Anzahl
Typ 1	53
Typ 2	42
Typ 3	19
Typ 4	6

Die verschiedenen Kombinationen der Epitheltypen sind aus Tabelle 11 zu entnehmen. Hier zeigt sich, daß beim Auftreten von zwei oder mehr Epitheltypen Typ 1 und Typ 2 in der großen Mehrzahl der Präparate zusammen vorkommen, nur selten treten andere Kombinationen auf.

*Tab.11: Kombination der Epitheltypen,
nach Auswertung mit den Schleimfärbungen PAS und AB*

Anzahl der auftretenden Epitheltypen	Anzahl der Präparate	Kombinationen
1	18	15 mal Typ 1 1 mal Typ 2 1 mal Typ 3
2	29	25 mal Typ 1 mit Typ 2 1 mal Typ 1 mit Typ 3 2 mal Typ 2 mit Typ 3 1 mal Typ 1 mit Typ 4
3	9	8 mal Typ 1,2, 3 1 mal Typ 2, 3, 4
4	4	4 mal Typ 1, 2, 3, 4

Bei Betrachtung der Reaktion des jeweils vorhandenen Schleims sahen wir, daß dieser überwiegend AB - positiv reagierte. Bei nur relativ wenigen Präparaten reagierte der Schleim PAS - positiv. Allerdings zeigte sich mit zunehmender Reifung zum Plattenepithel intraepithelial Glycogen, welches sich durch PAS darstellen ließ. Die PAS - und AB – Reaktion wurde bei den verschiedenen Epitheltypen intraepithelial und apikal untersucht. So färbte sich in allen Präparaten, die Plattenepithel enthielten, intrazelluläres Glycogen PAS positiv.

Bei intraepitheliale Auftreten von AB oder PAS – positiven Schleims lag dieser meist in Tröpfchenform vor, es kam selten größeren Schleimansammlungen.

Insgesamt reagierten 81 % der untersuchten Präparate auf Alcianblau positiv, 15 % reagierten PAS – positiv, wobei die PAS – positiven Präparate stets auch AB – positiv waren. Somit wurden bei 19% der Präparate keinerlei Schleimeinschlüsse oder -auflagerungen nachgewiesen.

Es zeigte sich, daß beim Epitheltyp 1 92% der Präparate apikal AB – positiv reagierten, PAS – positiv reagierten 13% der Präparate. Die Anzahl der positiv reagierenden Präparate nahm dann bei Epitheltyp 2 weiter ab, bei Epitheltyp drei färbten sich keine Präparate mehr intraepithelial positiv, apikal färbte sich bei Typ 3 und 4 je ein Präparat AB – positiv, keines mehr PAS – positiv.

Genaue Zahlenangaben zu den Reaktionen der beiden Schleimfärbungen sind Tabelle 12 (AB) und Tabelle 13 (PAS) zu entnehmen. Die Summe der einzelnen Präparate in der Spalte „Epitheltyp“ ist höher als die Anzahl der untersuchten Präparate, da, wie oben beschrieben (siehe Tab. 12), oft mehrere Epitheltypen in einem Präparat auftraten.

Tab.12: intraepitheliale und apikale Reaktionen bei AB Färbung

Epitheltyp	intraepithelial neg.	Intraepithelial pos.	Apikal neg.	apikal pos.
Typ 1(53 Präp.)	36	16	4	49
Typ 2(42 Präp.)	35	7	41	1
Typ 3(19 Präp.)	19	0	18	1
Typ 4(6 Präp.)	6	0	5	1

*Tab.13: intraepitheliale und apikale Reaktionen bei PAS Färbung
(Reaktion des Schleims, Glycogen ausgeschlossen)*

Epitheltyp	Intraepithelial neg.	Intraepithelial pos.	Apikal neg.	apikal pos.
Typ 1(53 Präp.)	46	7	46	7
Typ 2(42 Präp.)	39	3	41	1
Typ 3(19 Präp.)	19	0	19	0
Typ 4(6 Präp.)	6	0	6	0

Tabelle 14 zeigt den prozentualen Anteil der positiven bzw. negativen Reaktionen auf die PAS und AB Färbung.

Tab.14: Prozentuale Anteile der PAS / AB – Reaktionen
(Reaktion des Schleims, Glycogen ausgeschlossen)

Epitheltyp	PAS	AB	PAS	AB
	Intraepithelial neg.	intraepithelial neg.	Intraepithelial pos.	intraepithelial pos.
Typ 1 (53 Präp.)	87%	68%	13%	30%
Typ 2 (42 Präp.)	93%	83%	7%	17%
Typ 3 (19 Präp.)	100%	100%	0%	0%
Typ 4 (6 Präp.)	100%	100%	0%	0%
Epitheltyp	PAS	AB	PAS	AB
	Apikal neg.	Apikal neg.	apikal pos.	apikal pos.
Typ 1 (53 Präp.)	87%	8%	13%	92%
Typ 2 (42 Präp.)	98%	98%	2%	2%
Typ 3 (19 Präp.)	100%	95%	0%	5%
Typ 4 (6 Präp.)	100%	83%	0%	17%

Das Ausmaß der intraepithelialen und apikalen positiven Reaktion der verschiedenen Epitheltypen ist noch einmal in Abbildung 10 (intraepithelial) und Abbildung 11 (apikal) dargestellt.

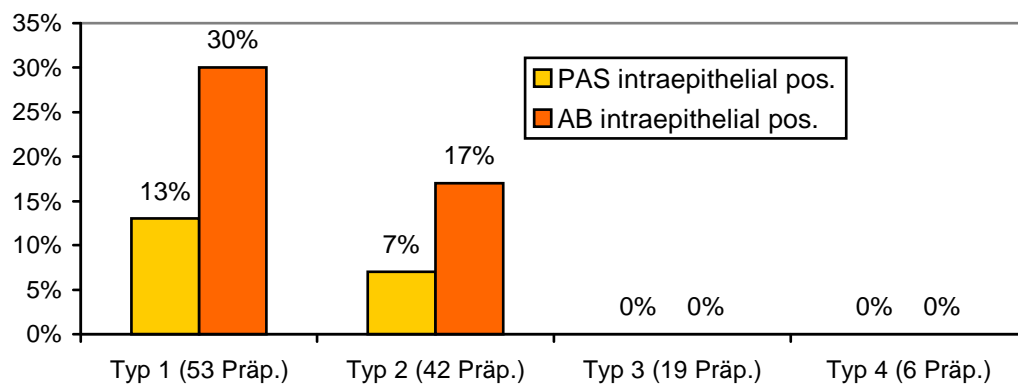


Abb.10 : Intraepitheliale positive Reaktionen auf PAS/AB
(Reaktion des Schleims, Glycogen ausgeschlossen)

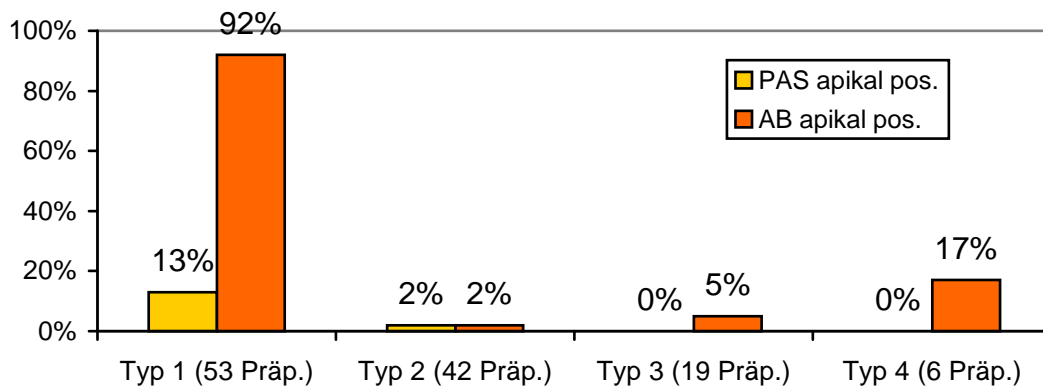


Abb.11 : Apikal positive Reaktionen bei PAS/AB

4.3 Immunhistochemische Ergebnisse

4.3.1. CK -Expression der korrespondierenden Nasenschleimhaut (NSH)

Die randständigen NSH reagierte bei CK 13 , einem plattenepitheltypischen CK, überwiegend negativ, bei CK 7 und 8, beide sind zylinderepitheltypische CK's, überwiegend positiv. Beim ebenfalls zylinderepitheltypischen Zytokeratin 19 reagierten nur 71% der Nasenschleimhäute positiv.

Über die genauen Daten zur Expression der Zytokeratine im Bereich der korrespondierenden NSH gibt Tabelle 15 und Abbildung 12 Auskunft.

Tab.15: Zytokeratinexpression (CK 13, 7, 8, 19) in der korrespondierenden NSH

Reaktion der NSH	CK 5	CK 13	CK 7	CK 8	CK 18	CK 19
Positiv	44%	6%	85%	94%	33%	71%
Negativ	56%	94%	15%	6%	67%	29%
Fallzahl	48	51	53	48	49	49

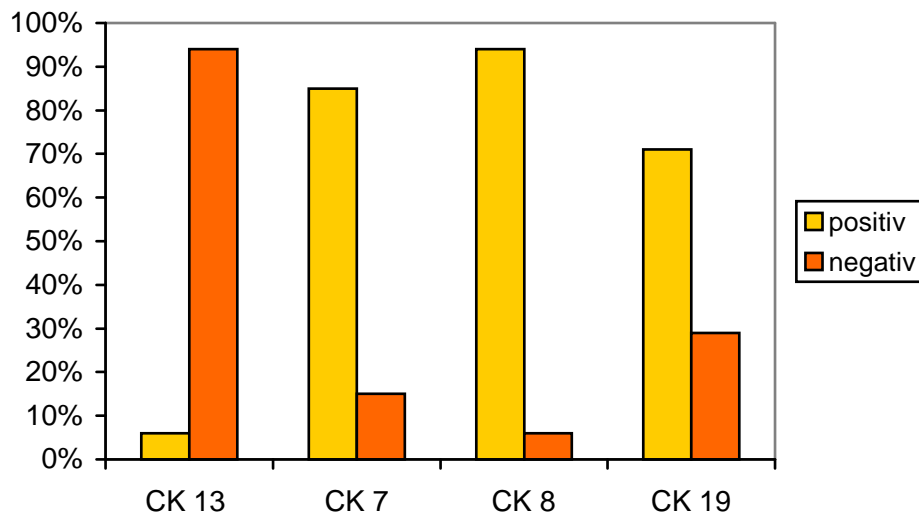


Abb.12: Zytokeratinexpression (CK 13, 7, 8, 19) in der korrespondierenden NSH, prozentuale Angaben

Nach Betrachtung der Reaktionsweise der korrespondierenden (normalen) NSH erfolgte eine Auswertung der Zytokeratinexpression in den verschiedenen Epitheltypen des IP.

In die Auswertung wurden nur die Präparate mit einbezogen, auf denen NSH zu erkennen war.

Dadurch konnte man anhand der Reaktion der NSH entscheiden, ob diese falsch positiv (z. B. Expression von plattenepitheltypischen CK's im Zylinderepithel der NSH) oder falsch negativ reagierten.

Verfolgt man diesen Gedanken weiter, ist es sinnvoll, die Reaktionen in den IP-Epithelien getrennt nach positiver und negativer Reaktion der NSH zu betrachten. Zum Beispiel kann man dadurch bei den 6 % positiven Fällen bei CK 13 (plattenepitheltypisch!) in der normalen NSH von einer falsch positiven Reaktion ausgehen und dadurch auch diese Präparate getrennt von den 94% positiven auswerten.

Unter diesen Voraussetzungen werden hier die Reaktionsmuster des IP bei den Zytokeratinen 13, 7, 8, und 19 dargestellt.

4.3.2. Zytokeratin 13 im IP

CK 13, ein plattenepitheltypisches CK, wurde in den vorliegenden Fällen von der umgebenden NSH in 6 % der Fälle exprimiert. (s. Tab. 16)

Im IP nahm mit zunehmender Metaplasie in Richtung Plattenepithel die Anzahl der positiv reagierenden Präparate zu.

Aus Tabelle 16 sind die detaillierten Daten über die Häufigkeit des Auftretens der unterschiedlichen Epitheltypen (Typ 1 bis 4) und deren Reaktion bei der immunhistochemischen Färbung mit CK 13 zu entnehmen.

Tab.16: IP ; CK 13 - Expression

Cytokeratin	Schicht	bei pos. NSH				bei neg. NSH			
		Typ1	Typ2	Typ3	Typ4	Typ1	Typ2	Typ3	Typ4
	Basal	0%	0%	0%		0%	0%	0%	0%
Ck 13	Intraepithelial	100%	100%	100%		2%	35%	60%	67%
	Apikal	67%	100%	100%		2%	36%	60%	67%
Fallzahl Ck 13		3	3	2	0	43	40	15	3

Abbildung 13 stellt die Reaktion der verschiedenen Epithelien des IP bei negativer Reaktion der „normalen“ NSH bei CK 13 dar.

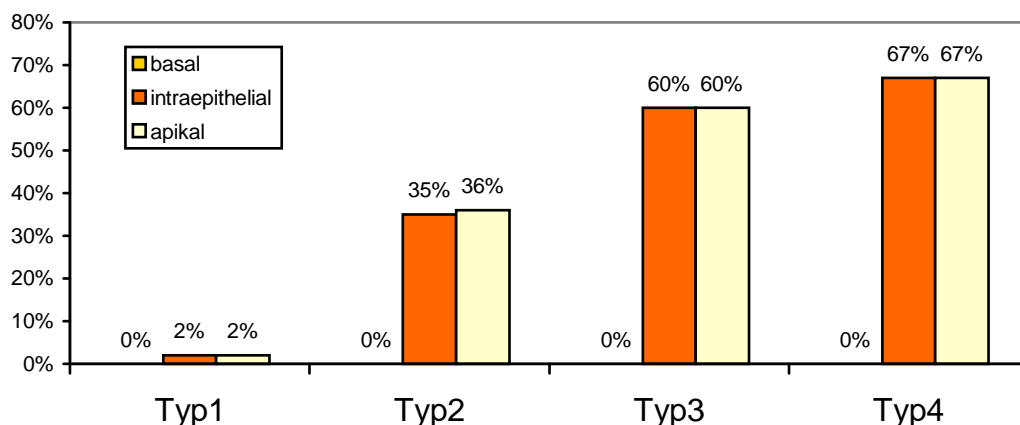


Abb.13: CK 13 Expression im IP bei CK 13 – negativer „normaler“ NSH

4.3.3. Zytokeratin 7 im IP

Die Reaktion der tumorfreien NSH bei der immunhistochemischen Färbung mit CK 7 war in 85 % der Fälle positiv.

Abbildung 14 zeigt die Reaktion des IP bei CK 7-positiver NSH. Mit zunehmender Umwandlung des Zylinderepithels in Plattenepithel nimmt der Anteil der positiv reagierenden Präparate deutlich ab.

Aus Tabelle 17 sind die kompletten Daten zu entnehmen.

Tab. 17: CK 7 - Expression

Cytokeratin	Schicht	Bei pos. NSH				bei neg. NSH			
		Typ1	Typ2	Typ3	Typ4	Typ1	Typ2	Typ3	Typ4
	Basal	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
CK 7	Intraepithelial	68%	18%	18%	0%	40%	0%	0%	0%
	Apikal	100%	9%	9%	0%	40%	0%	0%	0%
Fallzahl CK 7		41	36	11	3	5	7	4	2

Aus Diagramm 8 sind die Reaktionen der einzelnen Epitheltypen bei positiver Nasenschleimhaut zu erkennen.

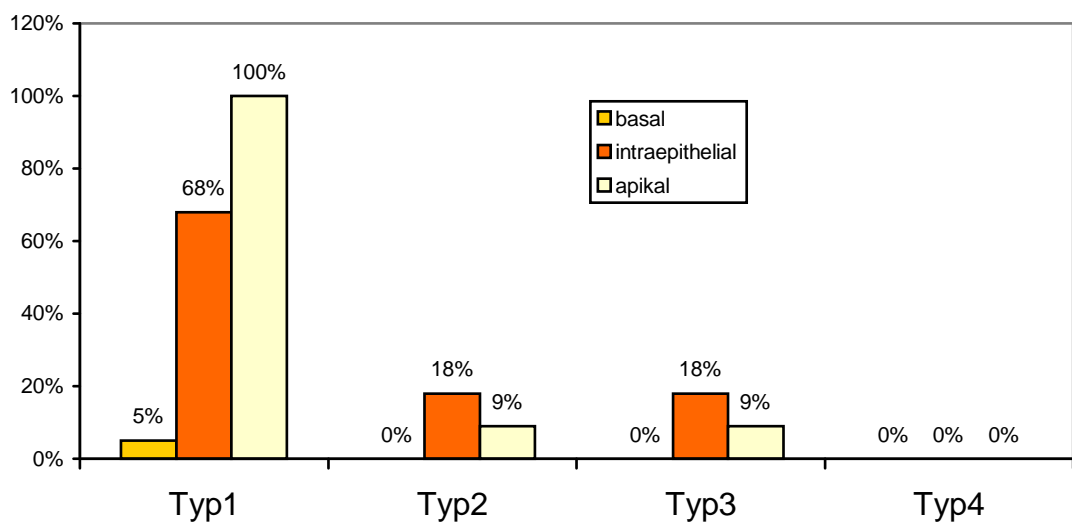


Abb.14 : CK 7 Expression im IP bei CK 7-negativer randständiger NSH

Die Reaktion des IP – Epithels wird in den Abbildungen 15 und 16 deutlich, am Zylinderepithel wird CK 7 apikal deutlich positiv exprimiert.

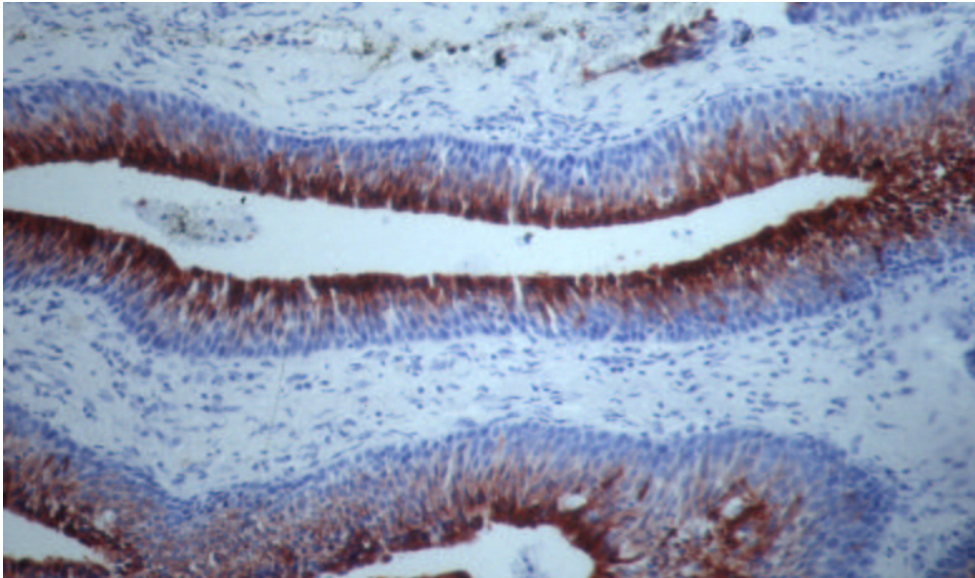


Abb.15: CK 7 - Expression, Zylinderepithel positiv, Basis negativ, 200-fache Vergrößerung

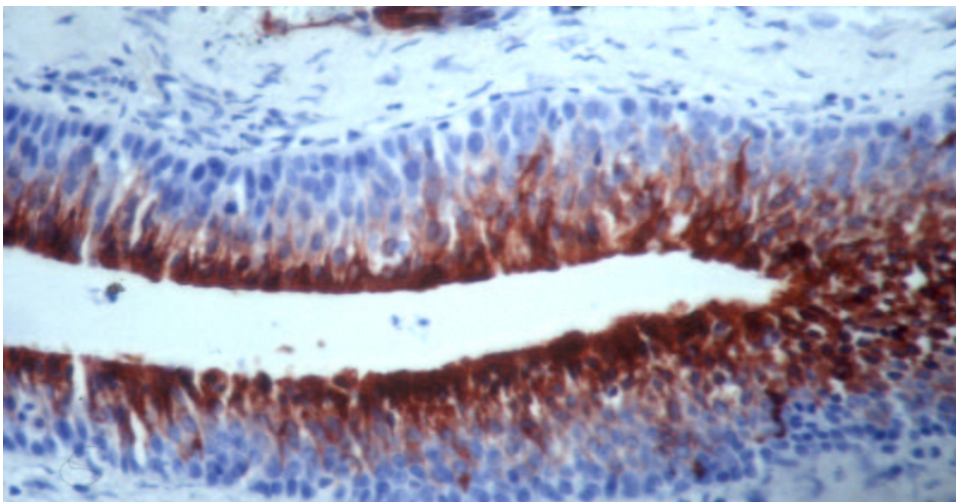


Abb.16: CK 7 -Expression, Zylinderepithel positiv, Basis negativ, 400-fache Vergrößerung

4.3.4. Zytokeratin 8 im IP

Bei der Färbung mit CK 8 (zylinderepitheltypisch) reagierte die korrespondierende NSH in 94% der Fälle positiv.

CK 8 reagiert als zylinderepitheltypisches CK im IP ähnlich wie CK 7 , mit zunehmender Metaplasie nimmt der Anteil der CK 8 positiven Präparate ab.

Genauere Auskünfte über die Reaktion der IP-Präparate gibt Tabelle 18, die Reaktion der verschiedenen Epitheltypen des IP bei den Präparaten mit CK 8 positiver NSH ist in Abbildung 17 dargestellt.

Tab.18: CK8 - Expression

Cytokeratin	Schicht	Bei pos. NSH				bei neg. NSH			
		Typ1	Typ2	Typ3	Typ4	Typ1	Typ2	Typ3	Typ4
	Basal	43%	29%	1%	0%	0%	0%	0%	
CK 8	Intraepithelial	88%	71%	3%	0%	0%	0%	0%	
	Apikal	98%	71%	3%	0%	0%	0%	0%	
Fallzahl CK 8		42	38	10	2	1	3	2	0

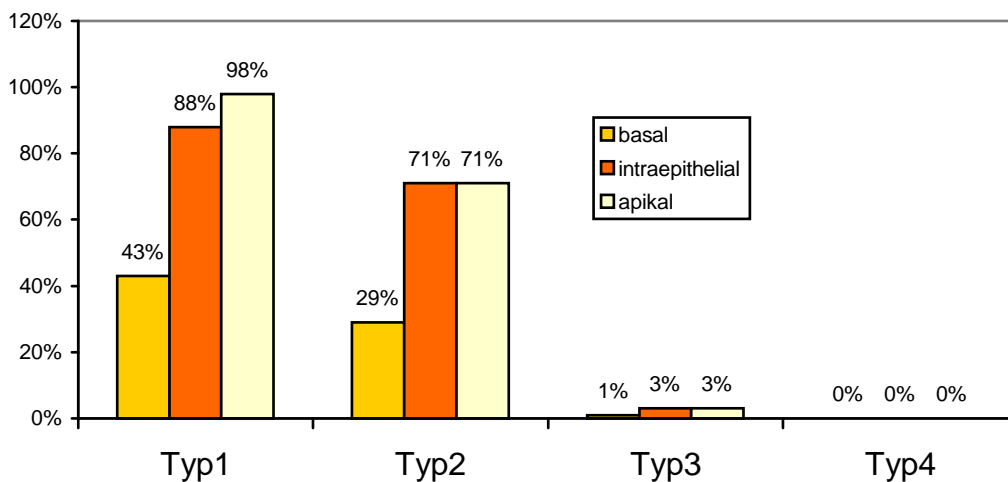


Abb.17: CK 8 Expression im IP bei CK 8 – positiver „normaler“ NSH

In Abbildung 18 erkennt man deutlich den Übergang von apikal respiratorischem Epithel (CK 8 pos.) zum Plattenepithel, welches CK 8 negativ reagiert. Ebenfalls beobachtet man, daß die tiefen Zellagen negativ reagieren.

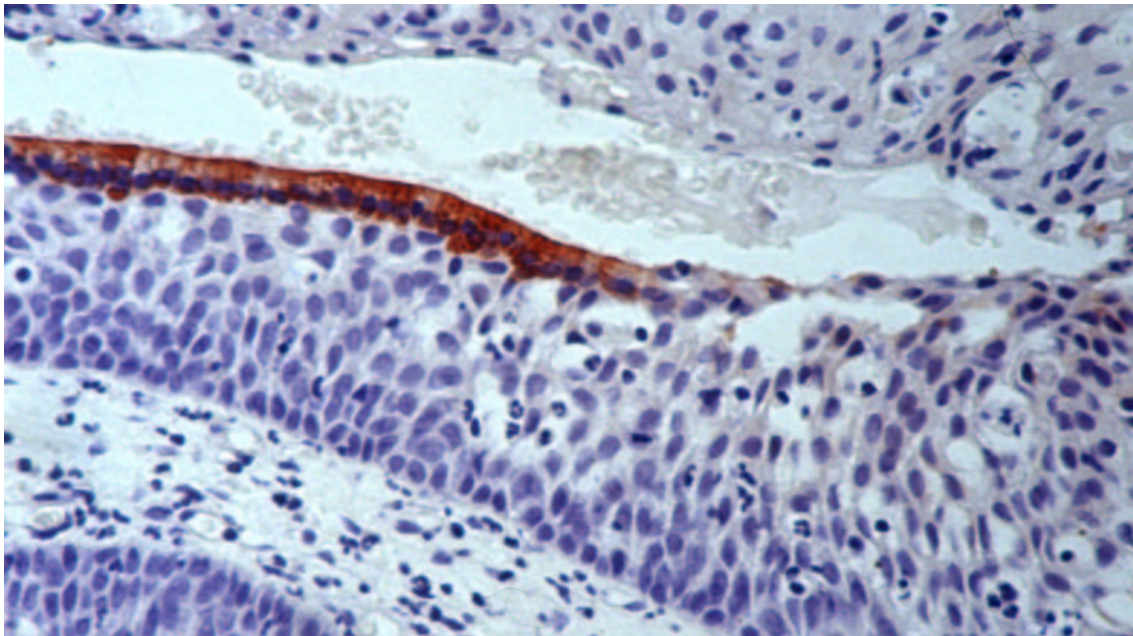


Abb. 18: CK 8 – Expression, Übergang respiratorische Mukosa zu Plattenepithel, 200-fache Vergrößerung

4.3.5. Zytokeratin 19 im IP

Mit dem zylinderepitheltypischen CK 19 reagierte bei 71% der Präparate das Epithel der korrespondierenden NSH positiv.

Der Anteil der positiven IP - Präparate sank auch hier mit zunehmender Metaplasie, wobei ein deutlicher Unterschied erst zwischen Typ 2 (metaplastischer Typ) und Typ 3 (plattenepithelialer Typ) zu erkennen ist.

Aus Tabelle 19 und Abbildung 19 sind die genauen Daten zur Reaktion der IP - Epithelien zu entnehmen.

Tab.19: CK 19 – Expression im IP

Cytokeratin	Schicht	Bei pos. NSH				bei neg. NSH			
		Typ1	Typ2	Typ3	Typ4	Typ1	Typ2	Typ3	Typ4
	Basal	26%	23%	20%	0%	0%	0%	0%	
CK 19	Intraepithelial	87%	84%	10%	0%	15%	10%	0%	
	Apikal	87%	84%	30%	0%	15%	10%	0%	
Fallzahl CK 19		31	31	10	2	13	10	4	0

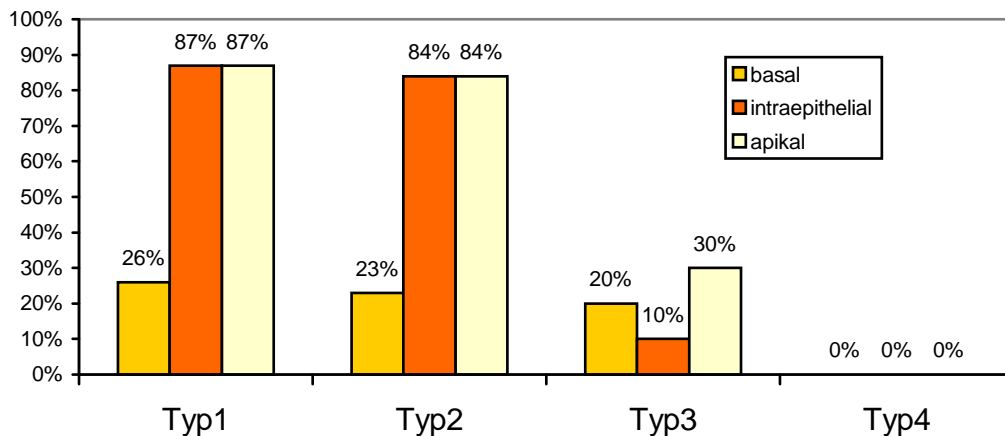


Abb.19 : CK 19 Expression im IP bei CK 19 - negativer normaler NSH

4.3.6. Der Proliferationsmarker MIB-1 im IP

Von 33 Patienten wurden die Präparate der Erstmanifestation eines IP untersucht und die Tumor Proliferation Fraction (TPF) ermittelt. Von den 33 Patienten hatten 18 Patienten ein und mehrere Rezidive und 15 Patienten keine Rezidive bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 9,8 Jahren.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt unter der rezidivfreien Gruppe Patient Nr. 5 auf, dessen TPF - Wert von 246,2 als Ausreißer zu interpretieren ist.

Aus Tabelle 20 kann man die Daten im einzelnen entnehmen. Tabelle 21 und Abbildung 21 zeigen den Unterschied der MIB 1 Reaktion bei den beiden

Patientengruppen nach Elimination der komplett negativ reagierenden Präparate. Diese wurden aus der Auswertung herausgenommen, da man bei diesen Präparaten davon ausgehen kann, daß hier die Reaktion als solche technisch nicht gelang (siehe auch Kapitel 5.1.3.). Außerdem wurde bei Tabelle 21 und Abbildung 21 auch der oben erwähnte Ausreißer eliminiert.

Abbildung 20 zeigt eine mikroskopische Aufnahme eines mit MIB 1 gefärbten Präparates. Die positiv (rot) reagierenden Zellkerne sind auf die basalen Zellagen konzentriert.

Die so errechneten Mittelwerte für die TPF (MIB 1) ergaben für die rezidivfreie Gruppe einen Mittelwert von 45,9 , für die Gruppe mit Rezidiv einen Wert von 73,5.

Tab.20: MIB 1 - Expression, alle Patienten mit und ohne Rezidiv

Patienten mit Rezidiv		Patienten ohne Rezidiv	
Nummer	MIB 1 – TPF	Nummer	MIB1-TPF
1	0	1	0
2	113	2	0
3	98	3	0
4	10,5	4	2
5	93,8	5	246,3
6	0	6	41,2
7	0	7	0
8	68,8	8	0
9	59,5	9	36
10	81,3	10	0
11	76,5	11	0
12	0	12	59
13	38	13	37,5
14	120,5	14	0
15	88	15	56
16	55		
17	52,5		
18	0		
Mittelwert	53,2	Mittelwert	31,9
Standardabweichung	42,4	Standardabweichung	63,5

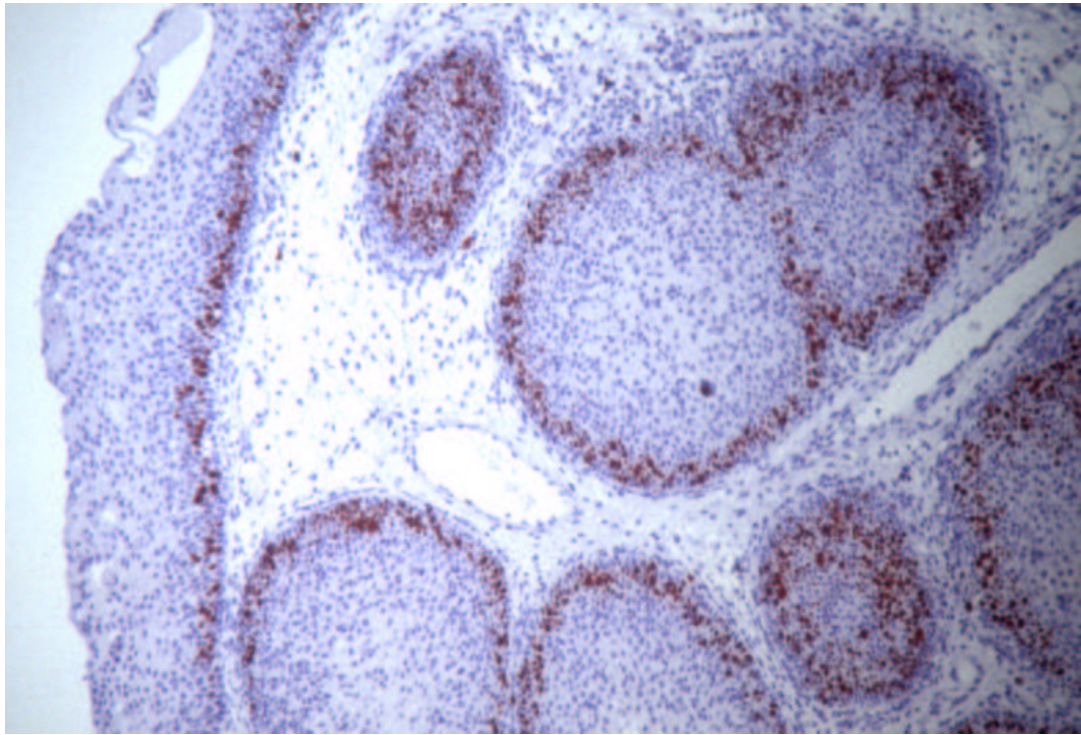


Abb.20 : MIB 1 - Expression, positive Kerne rot, überwiegend in den basalen Zellagen, 100-fache Vergrößerung

Tab.21: MIB 1 – Expression, nur Patienten mit positiver Reaktion, mit und ohne Rezidiv, Pat. Nr. 5 bei rezidivfreier Gruppe eliminiert

Patienten ohne Rezidiv		Patienten mit Rezidiv	
Nummer	MIB 1 – TPF	Nummer	MIB1-TPF
2	113	6	41,2
3	98	9	36
4	10,5	12	59
5	93,8	13	37,5
8	68,8	15	56
9	59,5		
10	81,3		
11	76,5		
13	38		
14	120,5		
15	88		
16	55		
17	52,5		
Mittelwert	73,5	Mittelwert ohne Pat.5	45,9
Standardabweichung	30,8	Standardabweichung ohne Pat.5	10,8

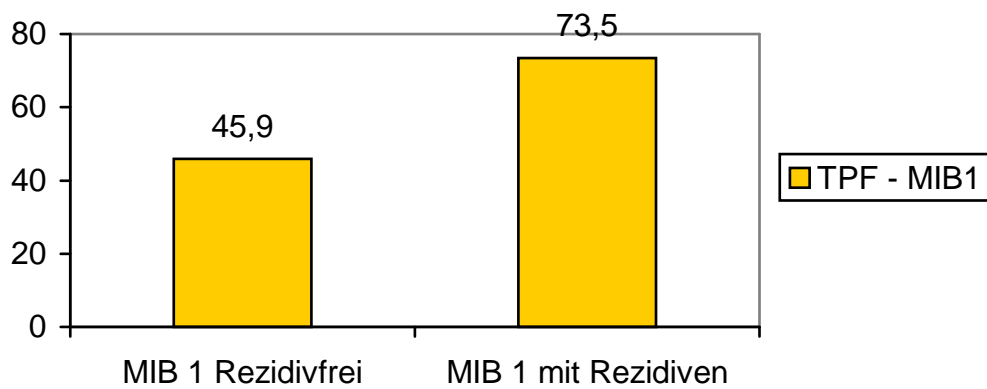


Abb.21 : MIB 1 Expression (TPF), Vergleich rezidivfreie Patienten und Patienten mit Rezidiv nach Elimination der komplett negativen Präparate und Pat. Nr.5

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen und pathohistologischen Aspekte des invertierten Papilloms untersucht. Klinische und histologische Studien liegen aus der Literatur vor. Systematische immunhistologische Untersuchungen über die Expression bestimmter Zytokeratine sind unseres Wissens nach bislang nicht vorgenommen worden.

Der Studienumfang von 64 untersuchten Patienten bewegt sich im Vergleich zu den bisher vorliegenden 22 anderen Studien leicht über dem Durchschnitt, nur vier Studien hatten einen Umfang von mehr als hundert Patienten, durchschnittlich lag die Zahl der untersuchten Patienten bei 54.

5.1. Klinische Daten

5.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter der Erstmanifestation und die Geschlechtsverteilung der hier untersuchten Patientengruppe unterscheiden sich nicht wesentlich von den in der Literatur vorgestellten Patienten. Detaillierte Aussagen gehen aus Tabelle 22 hervor. Das mittlere Alter der von uns untersuchten Patientengruppe liegt bei 54 Jahren, in den oben genannten Studien bei 53 Jahren. Der Frauenanteil ist mit 34% etwas höher als in den anderen Arbeiten, dort beträgt er im Schnitt 22 %. Allerdings ist hierbei zu bedenken, daß die Studie von Hyams (1971) mit einem relativ niedrigen Frauenanteil von nur 16% und einer hohen Patientenzahl von 149 Fällen in einem Militärhospital durchgeführt wurde.

Tab.22: Alters- und Geschlechtsverteilung des IP verschiedenen Studien

Autor	Patienten- zahl	Mittleres Alter bei Erstmani- festation	Männer	Frauen	Verhältnis Männer : Frauen
Smith [37]	48	49	87%	13%	9 : 1
Ridolfi [33]	30	56	90%	10%	9 : 1
Vrabec [45]	24	Ca. 60	67%	33%	2 : 1
Kristensen [20]	83	55	73%	27%	3 : 1
Suh [40]	57	61	83%	17%	4 : 1
Pelausa [31]	35	56	74%	26%	3 : 1
Weissler [48]	223	50	71%	29%	3 : 1
Lawson [21]	112	52	80%	20%	4 : 1
Outzen [30]	67	58	73%	27%	3 : 1
Hyams [16]	149	35	84%	16%	5 : 1
Segal [35]	30	51	67%	33%	2 : 1
Snyder [38]	39	57	77%	23%	3 : 1
Vrabec [46]	101	56	74%	26%	3 : 1
Trible [43]	30	49	73%	27%	3 : 1
McLachlin [25]	15	47	93%	7%	14 : 1
Eigene Daten	64	54	66%	34%	2 : 1

5.1.2. Klinische Symptomatik des IP

Die von uns gewonnenen Daten in Bezug auf die Symptome des IP stimmen im wesentlichen mit denen in der Literatur überein. Häufigstes Symptom ist bei allen Studien die behinderte Nasenatmung, weitere häufig auftretende Beschwerden sind eitriger Schnupfen, Nasenbluten und Fremdkörpergefühl, als selten wurden Kopfschmerz, Tinnitus und Gehörverlust sowie Sehstörungen aufgeführt (s. Tab. 5) [OUTZEN et al. 1991, SEGAL et al. 1986, SNYDER et al. 1972, YAMAGUCHI et al. 1991, TRIBLE et al. 1971].

Die Symptomatik der Patienten, die an einem IP leiden, ist zum Teil durch die direkte Irritation der Nasenschleimhaut durch den Tumor hervorgerufen, wie zum Beispiel Nasenbluten, eitriger Schnupfen und Fremdkörpergefühl. Zum anderen

entstehen Beschwerden wie Riech- und Geschmacksstörungen und behinderte Nasenatmung durch die Verlegung der Atemwege. Die eher seltenen Kopfschmerzen traten nur bei Befall der Nasennebenhöhlen auf (s. Tab. 5).

Sehstörungen sind immer als eine seltene Komplikation des IP auf einen Einbruch des Tumors in die Orbita zurückzuführen [SMITH et al. 1987, PETERSON et al. 1991, PALAUSA et al. 1992].

5.1.3. Rezidivquote des IP

Ein in der Literatur oft diskutiertes Thema ist die Rezidivneigung. Die Angaben schwanken hierbei zwischen 6 % und 77%, detaillierte Angaben dazu sind Tabelle 23 zu entnehmen.

Die mittlere Rezidivrate der hier untersuchten Patienten betrug 37,5%, liegt also im unteren Drittel.

Tab.23: Rezidivhäufigkeit des invertierten Papilloms, verschiedene Studien

Autor	Fallzahl	Rezidivrate
Outzen [30]	67	6%
Lawson [21]	112	14,30%
Suh [40]	57	27%
Smith [37]	48	39%
Hyams [15]	149	48%
Snyder [38]	39	49%
Segal [35]	30	50%
Weißler [48]	223	52%
Ridolfi [33]	30	67%
Palausa [31]	35	77%
Eigene Daten	64	37,5%

Als Ursachen der Rezidive wurden verschiedene Faktoren , wie Lokalisation, Geschlecht oder Radikalität des operativen Vorgehens verglichen.

So beschrieb Outzen (1991), daß es bei Lokalisation des IP am Septum zu weniger Rezidiven kommt als an anderer Stelle. Ridolfi (1977) hingegen gibt genau das Gegenteil an, hier liegen die Rezidive am Septum weit höher als an anderer Stelle.

Lawson (1995) ermittelte, daß bei Beteiligung der Nasennebenhöhlen die Rezidivrate höher liegt.

Bei der von uns untersuchten Patientengruppe kam es bei den 6 Patienten mit alleinigem Septumbefall zu keinem Rezidiv, bei Befall der Nasennebenhöhlen lag die Rezidivrate bei 68%, bei Befall der Nasenhaupthöhle bei 45%. Die genauen Daten der zitierten Autoren sind Tabelle 24 zu entnehmen.

Tab.24: Beziehung zwischen Lokalisation und Rezidivierung, verschiedene Veröffentlichungen

Autor	Lokalisationsort	Rezidivrate	Fallzahl
Outzen [30]	Septum	8%	12
	Lat. Nasenwand	12%	55
Ridolfi [33]	Septum	80%	5
	Lat. Nasenwand	60%	5
Lawson [21]	Nasennebenhöhle	Signifikant höher*	
Eigene Daten	Septum	0%	6
	Nasenhaupthöhle	45%	30
	Nasennebenhöhlen	68%	28

* keine genauen Zahlenangaben

Eine Möglichkeit der Erklärung für die niedrigeren Rezidivraten am Septum bei der Studie von Outzen (1991) und unserer Studie ist die leichtere Erreichbarkeit septaler Läsionen bei der operativen Entfernung. Das Stroma ist am Septum wesentlich dünner als an anderen Orten der Nase und Nasennebenhöhlen [HYAMS et al. 1971], so daß die beim IP ins Stroma hinabreichenden Epithelzapfen nicht so tief einwachsen können. Damit bleibt die Größe des Tumors an sich beschränkt, was eine weitere Invasion in andere Nasenanteile verlangsamen könnte. Bei einer Operation ist die vollständige Entfernung einfacher.

Des weiteren kann man vermuten, daß auf Grund der anatomischen Gegebenheiten – der direkte Luftstrom führt am Septum entlang – eine Läsion dort zu früh auftretenden Beschwerden Anlaß gibt. Dadurch wird der Tumor also eher als zum Beispiel bei einer Lokalisation im Nasennebenhöhlenbereich diagnostiziert. So kann das IP am Septum dann in einem frühen Stadium operiert werden.

Unterstützt wird die zuletzt genannte Vermutung dadurch, daß alle septalen Läsionen der vorliegenden Arbeit in Lokalanästhesie abgetragen wurden , also wahrscheinlich relativ kleine Tumoren im Initialstadium waren.

Betrachtet man allerdings die Fallzahlen der zitierten Studien (Tab. 24) und die der vorliegenden Arbeit (6 Pat.), so sind die Ergebnisse der Rezidivrate, speziell was die Lokalisation am Septum betrifft, aus statistischer Sicht kritisch einzuschätzen.

Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Rezidiven wurde in der Literatur ebenfalls kontrovers diskutiert. In der von uns untersuchten Patientengruppe haben die Frauen eine Rezidivrate von 14%, während bei Männern die Rezidivrate bei 50% liegt.

Kristensen et al.(1985) beschrieben keine Unterschiede in der Rezidivrate zwischen Männern und Frauen. Suh et al. (1976) fanden eine höhere Rezidivrate bei Frauen, während Snyder et al. (1972) über eine niedrigere Rate bei Frauen berichteten. Genaue Daten zu den drei zitierten Autoren sind aus Tabelle 25 zu entnehmen.

Tab.25: Beziehung zwischen Rezidiven/Geschlecht aus verschiedenen Studien

Autor	Frauen		Männer	
	Rezidivrate	Fallzahl	Rezidivrate	Fallzahl
Kristensen [20]	Keine Unterschiede*			
Suh [40]	40%	10	23%	47
Snyder [38]	13%	5	31%	12
Eigene Daten	14%	22	50%	42

* keine Zahlenangaben

5.1.3.1. Rezidive und OP- Methode

Über den Zusammenhang zwischen Operationsmethode und Rezidivhäufigkeit sind sich die Autoren einig. Grundsätzlich sind radikalere Operationsmethoden (z. B. laterale Rhinotomie) den weniger radikalen Verfahren, wie lokale Abtragung

überlegen. [HYAMS 1971, OUTZEN et al. 1991, LAWSON et al. 1995, Segal et al. 1986]

Bei den von uns untersuchten Patienten kamen wir zu einem gegenteiligen Ergebnis. (s. Tab. 6). Die Rezidivrate der radikaleren Verfahren, wie die OP- Methoden nach Caldwell-Luc oder Moure, lagen um mehr als das Doppelte höher als bei den weniger radikalen Verfahren, wie endonasale Operation oder Abtragung unter Lokalanästhesie.

Dieser Widerspruch erklärt sich, wenn man die Lokalisation des Tumors und die dann angewandte Operationsmethode betrachtet. So wurden alle septalen Läsionen und ca. 75% aller Tumoren in der Nasenhaupthöhle auf endonasalem Wege oder unter Lokalanästhesie entfernt.

Die radikaleren Verfahren wurden bei den in den Nasennebenhöhlen, im Siebbein oder bei multizentrisch auftretenden IP's gewählt. Also an Lokalisationsorten, die primär mit einer höheren Rezidivrate belastet sind. [LAWSON et al. 1995, TOLSDORFF et al. 1972, SEGAL et al. 1986]

Aus diesen Angaben kann man zum einen schließen, daß bei den vorliegenden Patienten „lokalisationsgerecht“ operiert wurde. Zum anderen muß man schlußfolgern, daß die Rezidivhäufigkeit nicht nur von der OP-Methode allein abhängig zu machen ist. Es müssen auch alle anderen Faktoren (z.B. Lokalisation, Infektion durch Viren, Größe des Tumors), die verdächtigt werden, die Rezidivneigung zu beeinflussen, mit in eine solche Analyse einbezogen werden.

5.1.3.2. Rezidivquote und Proliferationsverhalten (MIB-1)

Um einen Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit und Proliferationsverhalten des IP nachzuweisen, haben wir die Präparate von 33 Patienten bei Erstmanifestation des Tumors mittels des Proliferationsmarkers MIB 1 untersucht. Im Durchschnitt betrug die TPF (Tumor Proliferative Fraktion, Zahl der positive Zellkerne auf 1000 Gesamtkerne) bei den 15 rezidivfreien Patienten 45,9 und bei den 18 Patienten mit Rezidiv 73,5. Die durchgeführte Untersuchung der Proliferationskinetik gibt einen Hinweis darauf, daß IPs, die schon bei der Erstmanifestation des Tumors einen hohen Anteil an proliferativ aktiven Zellen haben, mit einem höheren Rezidivrisiko behaftet sind als IP's mit weniger aktivem Epithel.

Allerdings muß man bei Betrachtung der Anzahl der untersuchten Fälle und dem relativ hohen Anteil an Präparaten, die völlig negativ auf den Proliferationsmarker reagierten, das Ergebnis aus statistischer Sicht kritisch betrachten. Die völlig negativ reagierenden Präparate stellen ein schwierig zu interpretierendes Ergebnis dar (in der Rezidivgruppe: 28%, in der rezidivfreien Gruppe: 53%) .

Diese Patienten wurden aus der Auswertung herausgenommen, da bei einem so stark proliferierenden und schnell wachsenden Tumor ,wie dem IP, davon ausgegangen werden kann, daß sich immer eine bestimmte Anzahl von Zellen in einem Stadium der Proliferation befindet. Ist das Präparat also komplett MIB 1 negativ kann von einem Problem in der Färbung an sich ausgegangen werden. Das Verharren aller IP – Zellen in der G 0 – Phase des Zellzyklus kann ausgeschlossen werden, und nur in dieser Phase reagieren Zellkerne unter regelrechten Umständen MIB 1 negativ.

Des weiteren wurde in der rezidivfreien Gruppe ein Wert eliminiert, der als Ausreißer gewertet wurde (Pat. Nr. 5 – 246,3), da dieser Wert mehr als fünfmal über dem Durchschnitt der anderen lag. Patient Nummer 5 ist eine weibliche Patientin, der Tumor ist am Septum lokalisiert. Wie schon oben besprochen, neigen Septumtumoren weniger zu Rezidiven. Zu vermuten wäre, daß der extrem hohe Wert ein IP im hochaktiven Anfangsstadium darstellt und dieses IP aufgrund der Lage früh erkannt und entfernt wurde.

Akzeptiert man, wie schon bei den Überlegungen über den Zusammenhang zwischen OP – Methode und Rezidivrate, daß die Rezidivneigung multifaktoriell beeinflusst wird, kann das oben genannte Ergebnis als ein Faktor von vielen gewertet werden. Aus der Literatur ist bisher nur eine Arbeit bekannt, die das IP mit MIB-1 untersuchte, allerdings wurden in dieser Arbeit keine Aussagen über den Zusammenhang zwischen dem Untersuchungsergebnis und dem Rezidivverhalten gemacht. [MICHEALS et al. 1995]

Ein Ziel mehrerer Studien war es, einen Zusammenhang zwischen Rezidivierung und Mitoseindex herzustellen. Weissler et al.(1986), Snyder et al. (1972) Nielsen et al. (1991) fanden dabei ein häufigeres Auftreten von Rezidiven bei höherem Mitoseindex, was auch für eine höhere proliferative Aktivität spricht. Majundar et al. (1984), Ridolfi et al. (1977) und Kristensen et al. (1985) konnten keinen Zusammenhang zwischen Mitoseindex und Rezidivhäufigkeit feststellen.

5.1.4. Karzinomatöse Entartung

Wie die Rezidivierung ist die karzinomatöse Entartung ein häufig diskutiertes Problem in der Literatur. In unserer Patientengruppe kam es bei vier von 64 Patienten zur Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms, das entspricht einem Anteil von 6,25%. (s. Tab. 9)

Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 2% und 20%. Genaue Daten sind der Tabelle 30 zu entnehmen.

Tab.26: Entartungshäufigkeit des IP, verschiedene Studien

Autor	Patientenzahl	Ca - Häufigkeit
Outzen [30]	67	2,0%
Kristensen [20]	83	4,8%
Lawson [21]	112	5,0%
Weißler [48]	223	5,0%
Suh [40]	57	7,0%
Majundar [24]	43	10,0%
Vrabec [46]	101	12,5%
Hyams [15]	149	13,0%
Yamaguchi [49]	15	16,0%
Trible [43]	30	20,0%
Eigene Daten	64	6,25%

Vrabec (1994) stellte drei Alternativen vor, wie sich ein Karzinom aus einem IP entwickeln könnte:

- a) Das Karzinom entwickelt sich aus einem primär benignen IP.
- b) Das IP ist von Anfang an maligne, mit unterschiedlich hohem Differenzierungsgrad.
- c) Es besteht eine Koexistenz zwischen IP und Karzinom.

Majundar et al. (1984) und Snyder et al. (1972) beschreiben sowohl Koexistenz von IP und Karzinom als auch eindeutige Fälle von Entwicklung eines Karzinoms aus einem IP. Allerdings weisen beide, wie auch Kristensen et al. (1985), darauf hin, daß sich die Unterscheidung von direkter Genese des Karzinoms aus dem IP und

Koexistenz sehr schwierig gestalten kann, erst recht, wenn bei Erstmanifestation des IP schon ein Karzinom vorliegt.

Vrabec (1994) gibt zu bedenken, daß es bei tangentialem Anschnitt des Tumors zu Epithelnestern im Stroma kommen kann, die dann als Karzinom mißgedeutet werden können.

Bei der Suche nach Ursachen oder Hinweisen für die Entstehung einer malignen Entartung konnten keine sicheren Kriterien ermittelt werden. Hyams (1971) findet keinen Zusammenhang zwischen Rezidivrate und Entartungshäufigkeit. Vrabec (1994) und Segal et al. (1986) sehen keine Beziehung zwischen histologischem Bild und Entartungsrisiko.

Die Rolle von Viren bei der Entwicklung des IP, der karzinomatösen Entartung und der Rezidivierung wurde von verschiedenen Autoren untersucht. [KASHIMA et al. 1992, FURUTATA et al. 1991, SYRJÄNEN et al. 1987]

Bei den Veröffentlichungen wurde auf das Humane Papilloma Virus (HPV) und das Epstein Barr Virus (EBV) eingegangen. Es konnte allerdings keine sichere Kausalität aufgezeigt werden.

Tzusuki et al. (1994) untersuchten IP auf DNA-Instabilität als Marker für Malignität. 100% der IP (10 Präparate) wiesen Instabilitäten auf. Daraus wurde geschlußfolgert, daß IP als maligne zu werten sind, wenigstens als Carinoma in situ.

Im Zusammenhang mit dem Risiko einer Karzinomentstehung beschreiben Smith et al. (1987) das IP als primär benignen Tumor mit niedrigem Risiko zur Entartung, Tolls Dorf et al. (1972) definieren das invertierte Papillom nach dem TNM Schema folgendermaßen: T4 M0 N0. Mit T4 wird hier der mögliche Einbruch in benachbarte Organe durch Erosion derselben umschrieben, wie zum Beispiel in die Orbita und damit die Affektion des Auges.

5.2. Histologische und immunhistochemische Untersuchungen

5.2.1. Epitheltypen im IP

Nielsen et al. (1991) führen in einer sehr detaillierten Studie (35 Patienten) drei Epitheltypen im IP auf:

- a) metaplastischer Typ
- b) reifer plattenepithelialer Typ
- c) muzinöser Typ

Auch Vrabc (1994) beschreibt die Variation von zilientragendem respiratorischen Epithel bis zu keratinisiertem Plattenepithel mit transitorischen Zwischenstufen sowie das Vorhandensein mehrerer Epitheltypen nebeneinander in einem Präparat. Die drei von Nielsen et al. (1991) charakterisierten Typen sind histologisch eindeutig zu identifizieren. In der vorliegenden Untersuchung fügten wir diesen drei noch einen vierten Typ (reifes Plattenepithel mit Hyperkeratose) hinzu. Diese vier Typen ordneten wir, von der normalen Nasenschleimhaut ausgehend, folgendermaßen:

- Typ1) muzinöser Typ
- Typ2) metaplastischer Typ
- Typ3) IP mit reifem Plattenepithel
- Typ4) hyperkeratotischer Typ

In unseren Untersuchungen fanden wir bei 66% der Präparate nur einen einzigen Epitheltyp als dominierend, wovon in 37 % muzinös, 60% metaplastisch und 2% reif plattenepithelial waren.

In 30% der Präparate existierten zu gleichen Anteilen zwei Epitheltypen nebeneinander, in 3% der Präparate sogar drei Epitheltypen.

Nielsen et al. (1991) sahen bei 71% der IP den metaplastischen Typ als dominierend, in 21% der Fälle den reifen plattenepithelialen Typ, in 5% überwog das muzinöse Epithel und 2% der IPs hatten gleiche Anteile an metaplastischem und muzinösem Epithel.

5.2.2. Schleimproduktion im IP

Die Produktion von Schleim im IP wird von mehreren Autoren beschrieben. Dabei werden meist intraepitheliale Schleimeinschlüsse beobachtet. Einige Autoren sprechen aber auch von Schleimzysten. [RIDOLPHI et al. 1977, SUH et al. 1976, HYAMS 1971, SEGAL et al. 1986, SNYDER et al. 1972, NIELSEN et al. 1991] Suh et al. (1976) sahen bei 13 von 57 Patienten schleimproduzierende Zellen intraepithelial. Hyams (1971) vermutet, daß es sich bei den von ihm nachgewiesenen Schleimablagerungen um Einschlüsse normaler respiratorischer Mukosa im Epithel des IP handelt, fordert allerdings dahingehend eine Untersuchung mittels spezieller Schleimfärbung. Snyder et al. (1972) beschreiben neben intrazellulären Schleimablagerungen intraepitheliale glanduläre Strukturen. Segal et al. (1986) verifizierten bei ihren Untersuchungen sowohl schleimhaltige Zellen als auch schleimgefüllte Mikrozysten.

Nielsen et al. (1991) werteten den Schleimgehalt des Epithels semiquantitativ aus, 62% (26 Pat.) ihrer Studie hatten wenige intrazelluläre Schleimeinschlüsse, 29% (12 Pat.) zeigten eine moderate Anzahl an Einschlüssen und 9% (4 Pat.) viele intraepitheliale Schleimeinschlüsse. Sie wiesen diese Schleimanteile mittels PAS – Färbung nach.

Um die Eigenschaft des intraepithelial und auch apikal produzierten Schleims besser charakterisieren zu können, führten wir bei 60 Präparaten eine PAS und die AB – Färbung durch.

Dabei zeigte sich, daß beim Typ 1 (muzinöser Typ) 92% der Präparate apikal AB positiv waren, in 30% der Präparate fanden sich intraepithelial Schleimablagerungen. Die PAS-Reaktion fiel beim muzinösen Epitheltyp in 13% der Fälle apikal positiv aus, intraepithelial waren ebenfalls bei 13% der Fälle PAS positive Schleimeinschlüsse zu beobachten.

Der hohe Anteil an Präparaten, der apikal positiv reagierte, demonstrierte die nahe Verwandtschaft des Epitheltyps 1 zur normalen respiratorischen, schleimproduzierenden Mukosa. Der intraepithelial auftretende Schleim spricht am ehesten für eingeschlossene schleimproduzierende Zellen der respiratorischen Mukosa, wie schon von Hyams (1971) vermutet. Es wurden allerdings keinerlei intraepitheliale glanduläre Strukturen gefunden, wie bei Snyder et al. (1972) erwähnt.

Bei weiterer Ausreifung in Richtung Plattenepithel nahm der Anteil an Präparaten mit positiver Reaktion des Schleims mit der AB - und der PAS-Färbung stark ab, im Typ 2 (metaplastischer Typ) sind nur noch 17% der Zellen epithelial AB positiv, nur noch 7% PAS – positiv, apikal sind es jeweils nur noch 2 % der Präparate, in denen beim Epitheltyp 2 positive Reaktionen nachweisbar waren.

Das für Plattenepithelien typische intraepitheliale Glycogen stellte sich bei Typ 3 und Typ 4 regelmäßig PAS-positiv dar.

Durch die verschiedenen Methoden der Schleimfärbung konnte die Art des auftretenden Schleims differenziert werden.

Der mit AB reagierende Schleim besteht aus sauren sulfatierten Mukosubstanzen, wobei auf Grund des bei der Färbung verwendeten hohen pH – Wertes von 2,5 nur stark sulfatierte Mukosubstanzen AB positiv reagieren. Durch die zusätzliche Färbung mit PAS wurden noch neutrale Muzine im Epithel des IP nachgewiesen. Bei den intraepithelialen Schleimeinschlüssen und den Schleimauflagerungen handelte es sich um ein Gemisch aus sauren, stark sulfatierten Mukosubstanzen und neutralem Schleim, wobei der saure Schleim im größeren Anteil der Präparate vorhanden ist.

Neben der Schleimfärbung reagierte bei allen Präparaten ab Typ 3 das Glykogen im Plattenepithel PAS positiv. Da Glykogeneinlagerungen ein typisches Merkmal ausreifender bzw. ausgereifter Plattenepithelien sind, ist das ein weiteres Indiz zum Nachweis der im IP stattfindenden Metaplasie.

Die gewonnenen Ergebnisse bestätigen die schon mittels der HE - Färbung nachgewiesene Metaplasie. Die apikalen Zellen verlieren schon beim Typ 2 weitestgehend die Fähigkeit der respiratorischen Mukosa, Schleim zu produzieren.

5.2.3. Untersuchungen der Zytokeratinexpression im IP

Zytokeratine sind zum Zytoskelett gehörende Strukturproteine. Sie sind Proteinbestandteil der Intermediärfilamente (IF) der Epithelzelle. IF gehören neben den Mikrofilamenten, den Myosinfilamenten und den Mikrotubuli zum zytoplasmatischen Filamentsystem.

Die Darstellung der CK-Expression bestimmter Epithelien eröffnet die Möglichkeit, diese Epithelien einer bestimmten Klasse zuzuordnen, zum Beispiel dem Zylinderepithel oder dem Plattenepithel. [MOLL 1989, STOSIEK et al. 1992]

Stosiek et al. (1992) untersuchten die CK-Expression nasaler Mukosa von 27 Patienten mit chronisch entzündlichen Polypen. Zusätzlich zur Auswertung der CK-Expression der Polypen untersuchte er das Zytokeratinmuster der normalen Mukosa, hierfür zog er die auf allen seinen Präparaten vorhandenen Reste unveränderter nasaler Schleimhaut heran.

Tabelle 27 gibt Auskunft über die genutzten Zytokeratine und die Ergebnisse bei den verschiedenen Epitheltypen.

Tab.27 Untersuchungen Stosieks et al. (1992) über Zytokeratinexpression an metaplastischem Gewebe der nasalen Mukosa (chronisch-entzündlicher Polyp)

Epitheltyp	Exprimierte Zytokeratine
Pseudostratifiziertes Säulenepithel	CK 7, 8, 18; CK 19 – Basalzellen
Pseudostratifiziertes Säulenepithel, transistorisch	CK 7, 8, 18, z.T. CK 13; CK 19 – Basalzellen
Stratifiziertes Säulenepithel	CK 4, CK 13; abnehmend CK 7, 8, 18, 19; Basalzellen: CK 5, 14, 17, 19
Stratifiziertes Plattenepithel, ohne Verhornung	CK 4, CK 13, CK 16; abnehmend CK 7, 8, 18, 19; Basalzellen: CK 5, 14, 17, 19
Stratifiziertes Plattenepithel, keratinisierend	CK 1 und CK 10; abnehmend CK 4 und CK 13; Basalzellen CK 17

Man teilt die Zytokeratine in plattenepitheltypische und zylinderepitheltypische CK ein, wobei man zwischen Basis-CK, Reifungs-CK und additiven CK unterscheidet. Die Basis CK werden in der undifferenzierten Basalzellschicht exprimiert, die Reifungs-CK und additiven CK werden erst suprabasal exprimiert.

Plattenepithelspezifisch sind die Basis-CK 5, 14, 15 und 17 und die Reifungs-CK 1, 2, 3, 4, 9, 10, 12, 13, 6, 16.

Zylinderepithelspezifisch sind die Basis-CK 8 und 18, sowie die sogenannten additiven CK 7, 19, 20 [MOLL 1989].

Vergleicht man die von Stosiek veröffentlichten Ergebnisse mit den Expressionsmustern normaler Zylinder- bzw. Plattenepithelien, zeigt sich, daß mit zunehmender Metaplasie des Zylinderepithels der Nasenschleimhaut in Richtung Plattenepithel sich die Zytokeratine dementsprechend ändern.

Bei der vorliegenden Arbeit wurden diese Veränderungen am IP untersucht.

Auch am IP sind, wie weiter oben schon erwähnt, verschiedene Epitheltypen zu beobachten [NIELSEN et al 1991].

So sind die von Nielsen et al. (1991) beschriebenen Epitheltypen sowie der von uns hinzugefügte vierte Typ durchaus den von Stosiek untersuchten verschiedenen Graden der Metaplasie der Nasenschleimhaut gleichzusetzen. Tabelle 28 zeigt die einander entsprechenden Typen.

Tab.28: Vergleich Epitheltypen Stosiek et al. (1992) (chronisch-entzündlicher Polyp) mit eigenen Untersuchungen (IP)

Epithelien nach Stosiek [39]	Epitheltypen im IP
Pseudostratifiziertes Säulenepithel	Normale Nasenschleimhaut
Pseudostratifiziertes Säulenepithel, transitorisch	Typ 1 – muzinöser Typ
Stratifiziertes Säulenepithel	Typ 2 – metaplastischer Typ
Stratifiziertes Plattenepithel, ohne Verhornung	Typ 3 – reifer plattenepithelialer Typ
Stratifiziertes Plattenepithel, keratinisierend	Typ 4 – Hyperkeratose

Betrachtet man nun die Expressionsmuster der Zytokeratine in den verschiedenen Phasen der Metaplasie in der Veröffentlichung Stosieks et al. im Vergleich zu den verschiedenen Epitheltypen des IP, so erkennt man, daß es sich bei der Bildung eines IP zu einer Metaplasie des respiratorischen Epithels kommt. (s. auch Tab. 15)

Tabelle 29 zeigt die Expressionsmuster der von uns untersuchten Zytokeratine sowie die Ergebnisse von Stosiek et al. (1992) und Moll (1989), der die Zytokeratinexpression der menschlichen Epithelien untersuchte.

Tab.29: IP ; Vergleich Zytokeratinexpression an den verschiedenen Epitheltypen zwischen Stosiek et al. (1992), Moll (1989) mit unserer Untersuchung

Epithelien nach Stosiek (chronisch-entzündlicher. Polyp) [39]	Ergebnisse Stosiek (chronisch – entzündlicher Polyp) [39]	Normale Epithelien Moll [27]		Vorliegende Arbeit	Epitheltypen im IP
		Plattenepithel	Zylinderepithel		
Pseudostratifiziertes Säulenepithel	CK 7, 8, 18; CK 19 – Basalzellen	CK 5 , CK 13	CK 7, CK 8 , CK 19, CK 18, CK 19	CK 13 - 6% CK 7 - 85% CK 8 – 94% CK 19 – 71%	Normale Nasenschleimhaut
Pseudostratifiziertes Säulenepithel, transitorisch	CK 7 , 8, 18, z.T. CK 13 CK 19 – Basalzellen	CK 5 , CK 13	CK 7, CK 8 , CK 19, CK 18, CK 19	CK 13 - 2% CK 7 – 100% CK 8 - 98% CK19 - 87%	Typ 1
Stratifiziertes Säulenepithel	CK 4, CK 13, abnehmend CK 7, 8, 18, 19; Basalzellen: CK 5, 14, 17, 19	CK 5 , CK 13	CK 7 , CK 8 , CK 19, CK 18, CK 19	CK 13 – 36% CK 7 - 18%, CK 8 - 71%, CK 19 – 84%	Typ 2
Stratifiziertes Plattenepithel, ohne Verhornung	CK 4, CK 13, CK 16; abnehmend CK 7, 8, 18, 19; Basalzellen: CK 5, 14, 17, 19	CK 5 , CK 13	CK 7 , CK 8 , CK 19, CK 18, CK 19	CK 13 – 60% CK 7 - 18% CK 8 - 3% CK 19 – 30%	Typ 3
Stratifiziertes Plattenepithel, keratinisierend	CK 1 und CK 10; abnehmend CK 4 und CK 13; Basalzellen CK 17	CK 5 , CK 13	CK 7 , CK 8 , CK 19, CK 18, CK 19	CK 13 – 67% CK 7 - 0% Ck 8 - n.v., CK 19 - n.v.	Typ 4

n.v. – nicht vorhanden

Vergleicht man die Ergebnisse Stosieks et al. (1992) mit denen der vorliegenden Arbeit, so zeigen sich bei den verschiedenen Epitheltypen folgende Übereinstimmungen:

- a) Bei der normalen Nasenschleimhaut (pseudostratifiziertes Säulenepithel lt. Stosiek) werden CK7 und CK8 in einem großen Prozentsatz der Präparate exprimiert.

- b) Beim Typ 1 des IP (transistorisches pseudostratifiziertes Säulenepithel lt. Stosiek) wird bei Stosiek CK13 nur noch zum Teil exprimiert, in unserer Untersuchung nur zu 2 %, CK7 und CK8 bei beiden Studien in einem großen Anteil der Präparate.
- c) Beim Typ 2 des IP (stratifiziertes Säulenepithel lt. Stosiek) nimmt in beiden Untersuchungen CK7 und CK8 im Vergleich zum vorhergehenden Epithel ab.
- d) Beim Typ 3 des IP (stratifiziertes Plattenepithel ohne Verhornung lt. Stosiek) nehmen CK7 und CK8 weiter ab, während CK13 in beiden Gruppen in einem hohen Anteil vertreten ist.
- e) Beim Typ4 des IP (stratifiziertes Plattenepithel ohne Verhornung lt. Stosiek) ist CK5 bei beiden Untersuchungen nicht mehr vorhanden.

Folgenden Unterschied findet man in den Untersuchungen:

Das additive CK 19 wurde bei Stosieks et al. (1992) Untersuchungen nur basal exprimiert, während es bei den von uns untersuchten Präparaten auch intraepithelial und apikal vorkam. Allerdings nimmt die Expression des zylinderepitheltypischen CK 19 mit zunehmender Veränderung des IP – Epithels in Richtung Plattenepithel deutlich ab.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß der vorliegende immunhistologische Vergleich die bei der Betrachtung des HE-Präparates entstandene Feststellung, daß die Metaplasie des respiratorischen Epithels bei der Entstehung des IP ein Rolle spielt, untermauert.

Hyams (1971) vergleicht die in entzündlichen Polypen auftretende Metaplasie mit der Metaplasie des IP, verneint jedoch die Möglichkeit, daß sich das IP aus bzw. in einem entzündlichen Polypen bildet. Goodman (1995) beschreibt das Epithel des IP hingegen als diffuse Basalzellhyperplasie der respiratorischen Schleimhaut. Betrachtet man die Ergebnisse der Untersuchungen Stosieks et al. (1992) mit den von uns durchgeführten Untersuchungen der Zytokeratinexpression, so stimmen die Expressionsmuster in den jeweiligen Epitheltypen in Polyp und Papillom überein. Dies könnte wieder für einen Zusammenhang zwischen entzündlichen Polypen und IP sprechen. Dagegen spricht, daß invertierte Papillome im Gegensatz zu

entzündlichen Polypen so gut wie nie im Kindesalter vorkommen. In der uns bekannten Literatur wird von nur zehn Fällen im Kindesalter berichtet. [CASELITZ 1999, NGO et al. 1987, D'ANGELO et al. 1991]

Das extrem seltene Auftreten von IPs bei Kindern spricht auch gegen die oft vermutete virale Genese, da Kinder genauso wie Erwachsene Viren ausgesetzt sind. Vergleicht man allerdings das IP mit Papillomen an anderen Geweben (siehe auch Kapitel 5.1.4) , liegt die Vermutung nahe, daß auch beim IP Viren an der Genese beteiligt sein könnten.

Vom Nachweis von HPV und EBV liegen in der Literatur zahlreiche Berichte vor. [KASHIMA et al. 1992, FURUTATA et al. 1991, BECK et al. 1995, ARNDT et al. 1994, MCLACHLIN et al. 1992, SYRJÄNEN et al. 1987, MACDONALD et al. 1995]

Exogene Faktoren, wie Allergie und verschiedene Umweltfaktoren wurde nach Auswertung der Anamnesen der Patienten und auch auf Grund des unilateralen Vorkommens ebenfalls ausgeschlossen. [SMITH et al. 1987, WEISSLER et al. 1986, HYAMS 1971, MAJUNDAR et al. 1984, TRIBLE et al. 1971]

Insgesamt konnten zur Entstehung des IP bisher keine sicheren Zusammenhänge gefunden werden.

5. Zusammenfassung

Das invertierte Papillom der Nase und Nasennebenhöhlen ist ein gutartiger Tumor mit der Neigung zu lokal destruierendem Wachstum, zu einer hohen Rezidivierung und einem unterschiedlich eingeschätzten Entartungsrisiko.

Wir untersuchten 64 Patienten mit einer derartigen Erkrankung in den Jahren von 1973 bis 1998 mit einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 9,8 Jahren. Unter den 64 Patienten waren 42 Männer und 22 Frauen. Das mittlere Alter lag bei 54 Jahre.

Die meisten Tumoren waren in der Nasenhaupthöhle und in den Kieferhöhlen lokalisiert (86%). Nur 6 % der Tumoren traten bilateral auf und 28% der Tumoren multilokulär.

Die mittlere Rezidivrate der von uns untersuchten Patientengruppe betrug 37,5%, bei den Männern bestand die Quote bei 50%, bei den Frauen bei 14%. Die höchste Rezidivneigung hatten Tumoren, die primär in den Nasennebenhöhlen lokalisiert waren. Eine karzinomatöse Entartung des invertierten Papilloms trat bei unserer Untersuchung mit einer Häufigkeit von 6,25 % auf. Dieser Wert bestätigt die Untersuchungen anderer Autoren.

Von 33 Patienten konnten insgesamt 68 histologische Präparate ausgewertet werden, wobei von jedem Patienten ein Präparat der Erstmanifestation vorlag. Bei allen weiteren Präparaten handelte es sich um Rezidive.

Bei den mikroskopischen Untersuchungen der HE-Präparate wurden vier Epitheltypen beim invertierten Papillom ermittelt. Dabei handelt es sich um eine Metaplasie, welche vom Zylinderepithel der Nase (mucinöser Typ - Typ1) über eine Zwischenstufe (metaplastischer Typ - Typ2) bis hin zu reifen Plattenepithel (plattenepithelialer Typ - Typ3) fortschreitet. Teilweise tritt Plattenepithel mit Hyperkeratose (Typ4) auf. In den meisten Fällen traten in einem Papillom mehrere Epitheltypen gleichzeitig auf.

Die oben genannten Epitheltypen wurden mittels PAS- und AB-Färbung weiter untersucht. Dabei zeigte sich, daß das Epithel mit fortschreitender Metaplasie auch

seine Fähigkeit zur Schleimbildung verliert, was sowohl intraepithelial wie auch apikal bei beiden Färbemethoden zu beobachten ist.

Des Weiteren wurde die Expression der Zytokeratine 13, 7, 8 und 19 bei den verschiedenen Epitheltypen analysiert. Mit zunehmender Metaplasie nahm die Expression des plattenepitheltypischen CK 13 deutlich zu, während sich die Expression der zylinderepitheltypischen CK 7, 8 und 19 reduzierte. Somit konnte die Metaplasie auch immunhistochemisch nachgewiesen werden. Hierbei gab es Analogien zu einer Untersuchung von Stosiek et al. (1992), die am chronisch entzündlichen Polypen der Nasenschleimhaut die Zytokeratinexpression der verschiedenen Metaplasiephasen untersuchten. Sie fanden in den verschiedenen Phasen der Metaplasie am Polypen ein in großen Teilen ähnliches Zytokeratinmuster wie wir bei unserer Untersuchung am invertierten Papillom.

Die Präparate der Erstmanifestation (33 Patienten) wurden mit dem Proliferationsmarker MIB-1 (Ki 67) untersucht. Dabei konnte demonstriert werden, daß Präparate von Patienten mit einem späteren Rezidiv einen deutlich höheren TPF-Wert (tumor proliferativ fraction: MIB-1 positive Kerne auf 1000 Kerne) zeigten, als Gewebeproben von Patienten, bei denen später kein Rezidiv mehr auftrat. Die Patienten mit Rezidiv erreichten einen durchschnittlichen Wert von 73,5; bei rezidivfreien Patienten betrug der TPF-Wert 45,9. Diese Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, daß ein erhöhtes Proliferationsverhalten ein Faktor für die potentielle Rezidivneigung sein kann.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Abbona G.C., Papotti M., Gasparri G., Bussolati G.: Proliferative activity in parathyroid tumors as detected by Ki-67 immunostaining. *Hum Pathol* 1995; 26: 135-138
- 2) Arndt O.; Nottelmann K.; Brock J.; Neumann O.G.: Das invertierte Papillom und seine Assoziation mit dem humanen Papillomavirus (HPV). *HNO* 1994; 42: 670 – 676
- 3) Beck J.C., McClatchey K.D., Lesperance M.M., Escamado R.M. Carey T.E., Bradford C.R.: Presence of human papillomavirus predicts recurrence of inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 49-55
- 4) Billroth T.: Über den Bau des Schleimpolypen. G. Reimer, Berlin 1855
- 5) Böcker W.: Zell- und Gewebsreaktionen. In: Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, Ph. U. (Hrsg): *Pathologie*. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1997, S. 48
- 6) Caselitz, J.: Nase und Nasennebenhöhlen – Papillome, In: Seifert, G. (Hrsg.): *HNO – Pathologie*. [Spezielle Pathologische Anatomie, Vol.4] Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1999, S. 43 – 44
- 7) D'Angelo Jr. A.J. Marlowe A., Marlowe F.I., McFarland M.: Inverted Papilloma of the Nose and Paranasal Sinuses in Children *Ear Nose Throat J*; 71: 264 – 266
- 8) DAKO Specification Sheet for Monoclonal Mouse Anti-Ki-67, Clone Ki-S5, Code No. M7187, Lot 018; 1998
- 9) Denk, H.: Organische Substanzen. In: Böck, P. (Hrsg.): *Romeis Mikroskopische Technik*. Urban und Schwarzenberg 1989, München-Wien-Baltimore, S. 439 – 444
- 10) Furuta Y., Shinohara T., Sano K., Nagashima K., Inoue K., Tanaka K., Inuyama Y.: Molecular Pathologic Study of Human Papilloma Virus Infection in Inverted Papilloma and Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Cavities and Paranasal Sinuses. *Laryngoscope* 1991; 101: 79 – 85
- 11) Gerdes J., Lembke H., Baisch H., Wacker H.-H., Schwab U., Stein H.: Cell Cycle analyses of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by monoclonal antibody Ki 67. *Am J Pathol* 1991; 138: 867-873

- 12) Goodman M.L., Tumors of the upper respiratory tract. In: Fletcher, C.D.M. (Hrsg.): Diagnostic Histopathology of Tumors. Vol. 1. Churchill Livingstone, New York 1995, S.79 – 95
- 13) Gouldsbrough D.R., Martin-Hirsch D.P., Lannigan P.: Intranasal malignant melanoma arising in an inverted papilloma. Histopathology 1992; 20: 523 – 526
- 14) Hoppmann C.M: Die papillären Geschwulste der Nasenschleimhaut. Virchows Arch Pathol Anat 1883; 93: 213-258
- 15) Hyams V.J.: Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses – A clinopathology Study of 315 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol 1971, 80: 192 – 206; 1971
- 16) Hyams V.J., Batsakis J.G., Micheals L.: , Papilloma of the upper respiratory tract. In : Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 25: Tumors of the upper respiratory tract and ear. – Armed Forces Institut of Pathology, Washington, D.C. 1988, S. 34 – 44
- 17) Kashima H.K., Kessis T., Hruban R.H., Wu T.C., Zinreich S.J., Shah K.V.: Human Papillomavirus in Sinonasal Papillomas and Squamous Cell Carcinoma. Laryngoscope 1992; 102: 973 – 976
- 18) Kerns M.B., Jordan P.R., Fearman L.L., Berchuck A., Bast R.C., Layfield L.J.: Determination of Proliferation Index With MIB-1 in Advanced Ovarian Cancer Using Quantitative Image Analysis. Am J Clin Pathol 1994; 101: 192-1997
- 19) Kramer R., Som M.L: True Papilloma of the nasal cavity. Arch Otolaryngol 1935; 22: 22-43
- 20) Kristensen S., Vorre P., Elbrond O., Sogaard H. : Nasal Schneidarian paillomas: a study of 83 cases. Clin Otolaryngol 1985; 10: 125 – 134
- 21) Lawson W, Ho D.S., Shaari C.M., Biller F.M.: Inverted Papilloma: A Report of 112 Cases. Laryngoscope 1995;105: 282 – 288
- 22) Lorenz, G.: Das invertierte Papillom der Nase und Nasennebenhöhlen. HNO Prax 1978; 3: 237 – 241

- 23) Macdonald M., Le K.T., Freeman J., Hui M.F., Cheung R.K., Dosch H.-M.: Majority of inverted Sinonasal Papillomas Carries Epstein – Barr Virus Genomes. *Cancer* 1995; 75: 2307 – 2312

- 24) Majundar M.B., Beck S.: Inverted papilloma of the nose. *J Laryngol Otol* 1984; 98: 467 – 470

- 25) McLachlin C.M., Kandel R.A., Colgan T.J., D.B.Swanson D.B., Witterick I.J., Ngan B.Y.: Presence of Human Papillomavirus in Sinonasal Papillomas. A study Using Polymerase Chain Reaction and in situ Hybridization. *Mod Pathol* 1992; 5: 406 – 409

- 26) Micheals L., Young M.: Histogenesis of papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 821 – 825

- 27) Moll R. , Cytokeratine als Differenzierungsmarker: Expressionsprofile von Epithelien und epithelialen Tumoren. (Veröffentlichungen der Pathologie;142) Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena New York ;1989: Band 142

- 28) Ngo H., Tewfik T.L.: Inverted Papilloma of the nose and paranasal sinuses in children. *J Otolaryngol* 1987;16/4: 244 – 246

- 29) Nielsen P.L., Buchwald C., Nielsen L.H., Tos M.: Inverted Papilloma of the Nasal Cavity: Pathological Aspects in a Follow-up Study. *Laryngoscope* 1991; 101: 1094 – 1101

- 30) Outzen K.E., Grontved A., Jorgensen A., Clausen P.P.: Inverted Papillomas of the nose an paranasal sinuses: A study of 67 patients. *Clin Otolaryngol* 1991;16: 309 – 312

- 31) Palausa E.O., Fortier M.A.G.: Schneiderian papilloma of the nose and paranasal sinuses: the University of Ottawa experience. *Otolaryngol* 1992; 21: 9 – 15

- 32) Peterson I.M. Heim C.: Inverted Squamous Papilloma with Neuro – Ophtalmic Features. *J Clin Neuroophthalmol* 1991; 11: 35 – 38

- 33) Ridolphi R.L., Liebermann P.H., Erlandson R.A., Moore O.S.: Schneiderian papillomas: A clinopathologic study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 43 – 53

- 34) Ringertz N., Pathology of malignant Tumors arising in nasal and paranasal cavities and maxilla, *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1938; 27: 31 – 42
- 35) Segal K., Atar E., Har-El G., Mor C., Sidi J.: Inverting papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 1986; 4: 394 – 398
- 36) Shanmugaratnam K.: Epithel tumors and precancerous lesions. In: K. Shanmugaratnam (Ed.): *Histological typing of tumors of the upper respiratory tract. [WHO – International Histological Classification of Tumors. Second Edition, Series No. 19]*, Springer Verlag; Berlin, Heidelberg 1991: S. 20 – 21
- 37) Smith O., Gullane P.J.: Inverting papilloma of the nose: analysis of 48 patients. *Otolaryngol* 1987; 16: 154 – 156
- 38) Snyder R.N., Perzin K.H.: Papillomatosis of nasal cavity and paranasal sinuses (Inverted Papilloma, Squamous Papilloma). *Cancer* 1972; 30: 668 – 690
- 39) Stosiek P., Kasper M., Moll R.: Changes of cytokeratin expression accompany sqamous metaplasia of the human respiratory epithelium. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992; 421: 133-141
- 40) Suh K.W., Facer G.W., Devine K.D., Weiland L.H., Zujko R.D.: Inverting Papilloma of the Nose and paranasal Sinuses. *Laryngoscope* 1976; 87: 35 – 46
- 41) Syrjänen. S., Happonen R.-P., Virolainen E., Siivonen L., Syrjänen K.: Detection of Human Papillomavirus (HPV) Stuctural Antigens and DNA Types in Inverted Papillomas and Squamous Cell Carcinomas of the Nasal Cavities and Paranasal Sinuses. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987; 104: 334 – 341
- 42) Tolsdorff P.; Müller R. ; Bechtelsheimer H.: Das Invertierte Papillom der Nasen und Nasennebenhöhlen – Klinik und Pathologie. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1972; 51: 573-590
- 43) Tribble W.M., Lekagul S.: Inverting Papillomas of the Nose and paranasal Sinuses: a report of 30 cases. *Laryngoscope* 1971; 81: 663 – 668
- 44) Tsuzuki H., Saito H., Imamura Y., Noriki S., Fukuda M.: Early progression stage of malignancy as revealed by imunohistochemical demonstration of DNA instability; 2, otolaryngeal border-line neoplastic lesions. *Eur J Histochem* 1994; 38: 291-302
- 45) Vrabec D.P.: The inverted schneidarian papilloma: A clinical and pathological study. *Laryngoscope* 1972; 89: 186 – 220

- 46) Vrabec D.P.: The Inverted Schneidarian Papilloma: A 25 – Year Study. Laryngoscope 1994; 104: 582 – 605
- 47) Ward, N.: A mirror of practice of medicine and surgery in the hospitals of London: London Hospital. Lancet 1854; 2: 480 – 482
- 48) Weissler M.C., Montgomery, W.W., Montgomery S.K., Turner P.A.; Joseph M.P.: Inverted Papilloma. Ann Otol Rhinol Laryngol 1986; 95: 215 – 221
- 49) Yamaguchi K.T., Shapsshay S.M., Incze J.S., Vaughan C.W., Strong M.S.: Inverted papilloma and squamous cell carcinoma. J Otolaryngol 1991, 8: 171 – 178

8. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. G. Lorenz, für die Überlassung des Themas und die stete Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit bedanken. Des weiteren schulde ich Herrn Professor Dr. E. Werner , ehemaliger Direktor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, für die Bereitstellung des Gewebematerials und der klinischen Daten Dank.

Von den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie und der HNO-Klinik erhielt ich stets freundliche Unterstützung, dafür vielen Dank.

Bei der graphischen Umsetzung unterstützte mich Robert Kinzel, zur Zeit Arzt im Praktikum in der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie der Greifswalder Universität, auch ihm vielen Dank.

9. Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Gerold Kretschmar
Adresse: Wolgaster Straße 1
17489 Greifswald
Tel.: 03834-504693
Gemakb@mail.uni-greifswald.de
Geburtstag und –ort: 04.10.1971 in Eisenhüttenstadt
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung

1978 – 1988 Grundschole/Realschole Bad Saarow
1988 – 1990 Gymnasium in Fürstenwalde

Wehrdienst:

10.1990 bis 09.1991 Bundeswehrkrankenhaus Berlin

Arbeit:

10.1991 bis 09.1992 Klinikum Bad Saarow, Rettungsdienst Fürstenwalde
(Rettungssanitäter)

Studium:

10.1992 bis 12.1998 Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald
10.1997 bis 09.1998 Praktisches Jahr am St. Lukes Hospital Malta
(Medizinische Fakultät der Universität Malta)
Fächer: Gynäkologie und Geburtshilfe
Chirurgie
Innere Medizin
Notaufnahme (zwei Monate im Rahmen der
Ausbildung in der Chirurgie
und Inneren Medizin)

Famulaturen:

Pädiatrie (Neonatologie, allg. Pädiatrie, Kinder- und Jugendpsychiatrie) im
Klinikum Schwedt
Gynäkologie und Geburtshilfe im Kreiskrankenhaus Königs Wusterhausen
Anästhesie im Hospital St. Maria in Lissabon
Chirurgie im Kreiskrankenhaus Demmin

Studienbegleitende Tätigkeiten:

Studentische Hilfskraft im Herzkatheterlabor der Klinik für Innere Medizin
Greifswald
Tutor im Institut für Pathologie (Kurs Histopathologie 3./4. Studienjahr)
Rettungsdienst DRK Greifswald als Rettungssanitäter

Arzt im Praktikum:

01.09.1999 bis 31.05.2000 Johanna Odebrecht Stiftung, Fachkrankenhaus für
Psychiatrie und Psychotherapie, Greifswald

Greifswald, den 05.06.2000

10. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß ich die vorgelegte Dissertation selbstständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Die Dissertation ist bisher an keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre weiterhin, daß ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und daß die Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den 05.06.2000

Gerold Kretschmar