

surgery combined with topical steroids has a positive effect on pathology in the upper- and lower respiratory tract.

Chapter 5 describes the distribution of activated and non-activated eosinophils in nasal polyps and the nasal mucosa of patients and healthy subjects. After surgery and treatment with topical steroids a reduction of eosinophil infiltration and activation in recurrences of nasal polyps and the nasal mucosa of the patients was found. Moreover, no activated eosinophils were detected in the nasal mucosa of healthy subjects. Activated eosinophils probably play a role in the pathogenesis of nasal polyps.

Chapter 6A and 6B provides data on nasal secretions of patients with nasal polyps and of healthy individuals. Compared to healthy subjects, patients had highly increased concentrations of total protein, IgM, sIgA and IgG. After surgery and treatment with topical steroids concentrations of IgM, sIgA and IgG decreased significantly. It is suggested that nasal polyposis is associated with a locally increased production and/ or leakage of IgM, sIgA, and IgG. Treatment with surgery and topical steroids reduces the production of immunoglobulins to more or less normal levels.

In Conclusion, the studies in this thesis show that local immunological and inflammatory processes play a role in the development of nasal polyps. Furthermore, the reduction of inflammatory reactions after surgery and treatment with topical steroids improves pathology in the upper- and lower respiratory tract.

SAMENVATTING

Algemeen wordt aangenomen dat ontstekingsprocessen in het respiratoire slijmvlies van de bovenste luchtwegen een belangrijke rol spelen bij de etiologie en pathogenese van neuspoliepen. De exacte werkingsmechanismen worden echter nog niet geheel begrepen. Omdat neuspoliepen vrijwel altijd ontstaan uit het slijmvlies van het ethmoid en de middelste neusschelp spelen locale factoren waarschijnlijk een rol.

Het doel van de studie was te onderzoeken of lokale immunologische processen een rol spelen bij de ontwikkeling van neuspoliepen.

In Hoofdstuk 1 wordt een kort overzicht gegeven over de huidige kennis van cellulaire en humorale aspecten van neuspoliepen en neusmucosa. Tevens wordt de behandeling van neuspoliepen besproken.

Hoofdstuk 2 en 3 beschrijven celpopulaties die d.m.v. immunohistochemische kleuringstechnieken werden gevonden in neuspoliepen en bipten van het slijmvlies van de middelste en onderste neusschelpen van patiënten met neuspoliepen en gezonde controle personen. Significant meer CD8+ (suppressor/ cytotoxische) cellen dan CD4+ (helper/ inducer) cellen werden gevonden in neuspoliepen, in de lamina propria van de middelste en onderste neusschelpen van patiënten en in de onderste neusschelpen van gezonde personen. In de middelste neusschelpen van gezonde personen werden geen significante verschillen gevonden tussen CD4+ en CD8+ cellen. Het aantal CD4+ en CD8+ cellen in neuspoliepen waren vrijwel gelijk aan de aantallen die werden gevonden in de macroscopisch normaal uitziende middelste neusschelpen van patiënten, terwijl lagere scores werden gevonden in de onderste neusschelpen. Het slijmvlies van de middelste en onderste neusschelpen van gezonde personen bevatte significant meer CD4+ cellen dan de middelste en onderste neusschelpen van patiënten met poliepen. In poliepen en het slijmvlies van de middelste neusschelpen werden significant meer HLA-DR+ cellen gevonden dan in de onderste neusschelpen van patiënten. De mogelijke rol die CD4+, CD8+ en HLA-DR+ cellen spelen met betrekking tot de pathogenese van neuspoliepen wordt besproken.

Hoofdstuk 4 geeft een evaluatie van klinische parameters in relatie tot de histologie van neusbipten van het slijmvlies van de middelste en onderste neusschelpen van patiënten met neuspoliepen tijdens en na operatie. Postoperatief werden alle patiënten behandeld met locale corticosteroiden. Na 6 maanden follow-up werden meer CD4+ cellen gevonden dan op het tijdstip van de operatie, m.n. in de middelste neusschelpen, terwijl na 1 jaar het aantal CD4+ cellen daalde en lager was dan na 6 maanden. Dit zou een indicatie kunnen zijn dat het ontstaan van neuspoliepen mogelijk is geassocieerd met T cell afhankelijke veranderingen. Er werd echter geen correlatie gevonden tussen de lage aantallen CD4+ cellen en het ontstaan van een recidief na 6 maanden of 1

jaar. Klinische evaluatie liet zien dat de meeste patienten met CARA (63%) postoperatief een betere longfunctie hadden of duidelijk minder longmedicatie gebruikte. Chirurgie, gecombineerd met locale corticosteroiden hebben dus een positief effect op zowel de bovenste als de onderste luchtwegen.

Hoofdstuk 5 beschrijft de verdeling van geactiveerde en niet-geactiveerde eosinofiele granulocyten in neuspoliepen en het neusslijmvlies van patienten en gezonde personen. Na chirurgie en behandeling met locale corticosteroiden werden in het neusslijmvlies van patienten en in recidief poliepen m.n. minder geactiveerde eosinofielen gevonden. Verder werden geen geactiveerde eosinofielen gezien in het neusslijmvlies van gezonde personen. Geactiveerde eosinofielen spelen waarschijnlijk een belangrijke rol bij de pathogenese van neuspoliepen.

Hoofdstuk 6A en 6B verschaffen gegevens betreffende neussecreten van patienten met neuspoliepen en van gezonde personen. In vergelijking tot gezonde personen werden bij patienten sterk verhoogde concentraties totaal proteïne, IgM, sIgA en IgG gevonden. Na chirurgie en behandeling met locale corticosteroiden werden significant lagere concentraties IgM, sIgA en IgG gevonden. Gesuggereerd wordt dat polyposis nasi is geassocieerd met een verhoogde lekkage, c.q. locale productie van IgM, sIgA en IgG. Behandeling met chirurgie en locale corticosteroiden verminderd de productie van immunoglobulines tot een min of meer normaal niveau.

Concluderend kan worden gesteld dat locale ontstekings- en immunologische processen een rol spelen bij de pathogenese van neuspoliepen. De vermindering van de inflammatoire reactie in poliepen en de neusmucosa, na chirurgie en behandeling met locale corticosteroiden, heeft een positief effect op zowel de bovenste- als ook op de onderste luchtwegen.

DANKWOORD

Velen hebben bijgedragen aan het onderzoek dat tot dit proefschrift leidde.

Speciale dank gaat uit naar:

mijn promotor prof.dr. G.B. Snow voor de mogelijkheid die U mij heeft geboden mijn opleiding tot K.N.O.-arts in uw kliniek te volgen alsmede dit onderzoek te kunnen voltooien, ook na het beeindigen van mijn opleiding.

Mijn promotor prof.dr. T. Sminia voor de opbouwende kritiek bij het tot stand komen van dit proefschrift.

Mijn copromotor dr. S. van der Baan, de initiator van dit onderzoek. Bert, je enthousiasme, je "klinische blik" gecombineerd met wetenschappelijk denken hebben mij bijzonder gestimuleerd.

Mijn copromotor mw. dr. Jeike Biewenga voor de optimale begeleiding en de kritische discussies die in belangrijke mate de hoofdstukken van dit proefschrift hebben gevormd.

De commissieleden: prof.dr. P. van Cauwenberge, dr. H.F. Kauffman, prof.dr. C.J.L.M. Meijer, prof.dr. E.C.M. Hoefsmit en prof.dr. P.E. Postmus ben ik dank verschuldigd voor de kritische beschouwing van dit manuscript.

Prof. dr. Bram Tuinzing voor de mogelijkheid om bij kaakchirurgische patienten controle bipten af te kunnen nemen.

Harry van der Heijden dank ik voor het vele analytische werk en de bijzonder goede samenwerking.

Drs. Jos Nauta voor je inzet bij de vele statistische bewerkingen.

Ruud de Haan voor de illustraties.

Hans Oskam en Jaap van Veldhuizen voor het fotografische werk.

Dr. Theo Thepen voor je enthousiaste hulp bij de layout van dit proefschrift.

Alle stafleden, (ex)arts-assistenten, Fred Snel en de medewerkers van het secretariaat KNO dank ik voor hun belangstelling bij mijn werkzaamheden.

Il est difficile d'exprimer par des mots tout ce que je ressens. Ce dont je suis sûr, et je t'en remercie, Catherine, c'est que ta lucidité et ta faculté d'adaptation me furent d'un grand secours durant cette épreuve.