

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Helms

**Antigenexpression von Entzündungszellen  
bei Polyposis- nasi- Patienten**

Inaugural- Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der

Bayerischen Julius- Maximilians- Universität Würzburg

vorgelegt von

Andreas H. Schmidt

aus Kronach (Oberfranken)

Würzburg, im Februar 2003

Referent: Priv.- Doz. Dr. med. F. Hoppe

Koreferent: Prof. Dr. med. J. Helms

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 6. 2003

Der Promovend ist Arzt

# Inhaltsverzeichnis

---

	Seite
<b>Einleitung</b>	1
<b>I. Vorüberlegungen</b>	2
1. Darstellung des Krankheitsbildes der Polyposis nasi	2
a) Definition und pathologische Anatomie	2
b) Ätiologie und Pathogenese	4
c) Klinische Aspekte	5
2. Charakterisierung ausgewählter immunkompetenter Zellen bei Polyposis nasi	6
a) Eosinophile Granulozyten	7
b) Antigenpräsentierende Zellen	8
c) Lymphozyten	10
<b>II. Material und Methode</b>	12
1. Patienten	12
2. Gewebe	13
a) Gewinnung der Gewebeproben	13
b) Lagerung und Verarbeitung	14
c) Färbungen	14
3. Untersuchung	18
a) Mikroskopie	18
b) Auswertung	18
<b>III. Ergebnisse</b>	22
1. Qualitative Analyse	22
a) Histologische Typisierung	22
b) Epithel und Basalmembran	24
c) Gefäße und aktivierte Zellen	25
2. Semiquantitative Analyse	27
a) Eosinophile Granulozyten	27
b) Lymphozyten	29
c) Antigenpräsentierende Zellen	33
<b>IV. Diskussion</b>	37
<b>V. Zusammenfassung</b>	53
<b>Literaturverzeichnis</b>	54
<b>Danksagung</b>	
<b>Lebenslauf</b>	



## Einleitung

---

Die Polyposis nasi als eine eigenständige Entität in den Erkrankungen der Nase und ihrer Nebenhöhlen ist seit langem bekannt und in ihrem Wesen, sei es auf klinischem oder pathologischem Gebiete, Gegenstand intensiver Forschung gewesen und geblieben, da trotz zahlreicher gewonnener Erkenntnisse eine der wichtigsten Fragen, nämlich die nach der Ursache der polypösen Transformation der Schleimhaut, bislang ungeklärt ist.

Während klinische Aspekte, also Symptomatik, Diagnostik und Therapie sowie die Pathomorphologie, eine weitreichende Klärung erfahren haben, sind in ätiologischer und pathogenetischer Hinsicht noch viele Beobachtungen in ihrer Bedeutung im einzelnen oder im Zusammenhang mit anderen Erkenntnissen unklar. So sind in den letzten Jahren Untersuchungen sowohl zu den humoralen Faktoren des unspezifischen wie des spezifischen Abwehrsystems (z. B. PETRUSON et al. 1988, COSTE et al. 1995, RUDACK et BACHERT 1999) als auch zu den zellulären Komponenten der Abwehr gemacht worden. Bei letzteren wurden neben der Zellgruppe der eosinophilen Granulozyten, die wegen ihrer Bedeutung bei allergischen Erkrankungen besonderes Forschungsinteresse gleichfalls bei Nasenpolypen hervorriefen, auch mononukleäre Phagozyten und myeloische (v.a. Mastzellen) wie lymphatische Zellen des spezifischen Immunsystems untersucht. Dabei richtete sich das Augenmerk entweder als rein histopathologischer Ansatz auf den Vergleich zwischen Nasenpolypen und normaler Nasenschleimhaut (z.B. LINDER et al. 1993, MORINAKA et NAKAMURA 2000) oder mit klinischem Hintergrund auf den Vergleich zwischen Allergikern und nicht allergischen Patienten (z. B. WANG et al. 1997, PAWLICZAK et al. 1997, PARK et al. 1998), gelegentlich auch auf die Berücksichtigung von Aspirin-Intoleranz.

In der hier vorgelegten Arbeit wurde eine immunhistochemische Untersuchung bezüglich Qualität, Quantität sowie Verteilung vornehmlich von antigenpräsentierenden immunkompetenten Zellen bei verschiedenen Subtypen von Nasenpolypen durchgeführt, um an möglicherweise zu beobachtenden Unterschieden Hinweise auf pathogenetische oder gar ätiologische Verschiedenheiten innerhalb der heterogenen Entität der Polyposis nasi abzuleiten.

## I. Vorüberlegungen

### 1. Darstellung des Krankheitsbildes der Polyposis nasi

#### a) Definition und pathologische Anatomie

Die Polyposis nasi et sinuum<sup>1</sup> ist durch chronisch-entzündliche, polypoide<sup>2</sup> Schleimhautwucherungen gekennzeichnet, die in aller Regel von der Mucosa der Kieferhöhle und der mittleren Siebbeinzellen ausgehen<sup>3</sup> und durch das Infundibulum in den mittleren Nasengang protrudieren. Einzelne Polypen sind seltener, viel häufiger kommen sie multipel, ein- oder beidseitig, vor und können die Nasengänge völlig obstruieren, ja sogar aus der hinteren bzw. vorderen Nasenöffnung hervortreten (Abb. 1).

Solitäre Polypen sind oft besonders langstielig und liegen dann nicht selten unmittelbar in einer Choana nasalis, weshalb sie als „Choanalpolypen“ bezeichnet werden.<sup>4</sup> Sie stammen meist aus der Kieferhöhle, seltener aus der Keilbeinhöhle (KILIAN, zit. nach KÖRNER).



Abb. 1.: aus der Nasenhaupthöhle über die Nasenklappe ins Vestibulum nasi prolabierende glasig-rötliche Polypen

<sup>1</sup> Syn.: chronische Sinusitis polyposa; endonasale Polypen, Nasenpolypen

<sup>2</sup> Polyp (von gr. πολυπους = Vielfüßler) bezeichnet eine gestielte Schleimhautgeschwulst (nach PSCHYREMBEL). Der Begriff an sich impliziert keine Aussage über Dignität oder Genese.

<sup>3</sup> Polypenbildung in der Stirnhöhle oder im Keilbein sind sehr selten (HAJEK), häufiger ist die mittlere Muschel polypös umgewandelt, praktisch niemals aber die untere oder obere Muschel.

<sup>4</sup> Die Unterscheidung in Choanalpolyp und (multiple) endonasale Polypen wird v.a. in der angloamerikanischen Literatur unterstrichen.

Der makroskopische Aspekt der Polypen (Abb. 2) ist perl- bis gelbgrau mit glatter, glasig glänzender Oberfläche, ggf. auch fleischig- rötlich. Der Stiel resp. die Basis variiert von lang und dünn bis flach und breit, wobei größere Polypen eher langstielig sind. Ihre Konsistenz ist weich- elastisch, gelatinös, die Schnittfläche stellt sich meist ebenso homogen wie die Oberfläche dar.

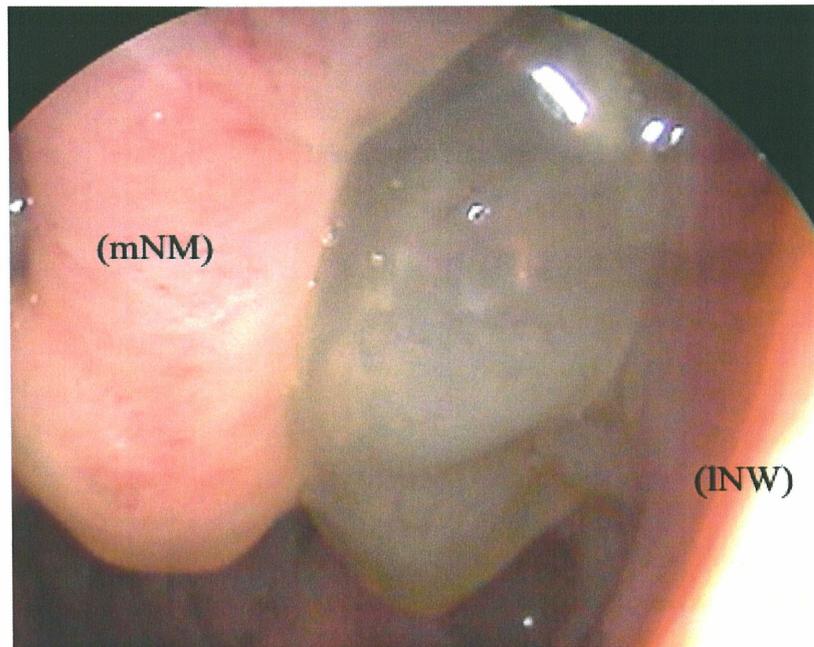


Abb. 2: Nasenpolypen mit typischem Aspekt zwischen mittlerer Nasenmuschel (mNM) und lateraler Nasenwand (INW) rechts im mittleren Nasengang

Histologisch zeigen die Polypen meist eine normale respiratorische Lamina epithelialis aus mehrreihigem, hochprismatischem Flimmerepithel mit Becherzellen. Das Epithel kann aber auch reaktiv mehrschichtig oder stellenweise gar in ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel umgewandelt sein (RIEDE/ SCHÄFER). Subepithelial<sup>1</sup> findet sich eine entzündlich bedingte Bindegewebsvermehrung in Kombination mit einer mehr oder weniger stark ausgeprägten ödematösen Durchtränkung, Rundzellinfiltration und Zystenbildung. Daneben kommen seromuköse, tubuloalveoläre Drüsen in unterschiedlicher Anzahl vor. KAKOI und

<sup>1</sup> d.h. in der Lamina propria = Stroma, dem lockeren, faserarmen interstitiellen Bindegewebe eines Organs

HIRAIDE (1987) klassifizieren in drei histologische Typen von endonasalen Polypen, der ödematöse, der glandulär- zystische und der fibröse Typ. Bei ersterem ist das Hauptcharakteristikum das ausgeprägte Stromaödem sowie ein häufigeres Vorkommen von eosinophilen Granulozyten im entzündlichen Infiltrat. Der glandulär- zystische Typ ist gekennzeichnet durch gemischte Drüsen und häufig zystisch dilatierten Ausführungsgängen. In fibrösen Polypen soll das entzündliche Infiltrat am geringsten, der Anteil an Fibroblasten und Kollagenfasern am höchsten sein.

### **b) Ätiologie und Pathogenese**

Die Entstehung der endonasalen Polypen ist mit größter Wahrscheinlichkeit ein entzündlicher Prozeß, von dem einige Komponenten in den letzten Jahren durch immunologische Studien erforscht werden konnten, während die Ursache des Entstehens, der Auslöser für eine derartige Form der Entzündung, bis heute ungeklärt blieb.

Bezüglich der Ätiologie werden von den meisten Autoren sehr viele, u.a. chronisch- infektiöse, physikalische oder physikochemische, rheologische, aerodynamische, genetische und immunologische Faktoren diskutiert. Darunter wurden lange Zeit Allergien und chronische Infektionen als die zwei Hauptauslöser der Polyposis genannt (MYGIND 1977; TOS et MOGENSEN 1977) und demzufolge zwischen „eosinophilen“ und „neutrophilen“ Polypen unterschieden. Neuere Ergebnisse machten allerdings die allergische Genese der Polyposis nasi unwahrscheinlich, worauf in der Diskussion näher eingegangen wird. Des weiteren wurde von einer Assoziation der Polypen mit Aspirin- Intoleranz berichtet (WIDAL et al. 1922, zit. nach SETTIPANE; SAMTER 1967; SETTIPANE 1977). Ferner wird die These der genetischen Disposition v.a. durch das gehäufte Auftreten von endonasalen Polypen bereits im Kindesalter bei Patienten mit Mukoviszidose gestützt.

### c) Klinische Aspekte

Patienten mit Polyposis nasi sind meist älter als 30 Jahre, Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen, insgesamt soll die Inzidenz zwischen 0,1 und 2 % liegen (DRAKE- LEE 1989).

Die typischen Beschwerden dieses Krankheitsbildes sind nasale Obstruktion, Hyposmie und dumpfe Kopfschmerzen. Eine häufige Folge sind chronische Rhinosinuitiden mit chronischer Rhinorrhoe. In fortgeschrittenen Fällen kann eine Rhinophonia clausa und bei Kindern, bei denen die Manifestation über den Faktor 10 seltener ist als bei Erwachsenen, eine hyperplastische Deformität der knöchernen Nase bzw. des Siebbeines<sup>1</sup> entstehen.

Die Erkennung gelingt in der Regel klinisch durch vordere und hintere Rhinoskopie, ergänzt durch die starre Endoskopie mit Winkeloptiken. Zur Gesamtbeurteilung der Nasennebenhöhlen muß eine Computertomographie in coronarer Schichtung angefertigt werden. Ergänzend sollte eine Prick-Testung zur Allergiediagnostik sowie eine Rhinomanometrie zur quantitativen Beurteilung der funktionellen Einschränkung veranlaßt werden. Die Biopsie zur histologischen Sicherung ist nicht zwingend erforderlich, um die Therapie festzulegen.

Die Behandlung ist in erster Linie eine chirurgische, unterstützt durch eine medikamentöse Lokalbehandlung (NAUMANN/ HELMS et al.; PROBST/ GREVERS et al.). Das operative Verfahren der selektiven Polypektomie ist in jüngerer Zeit gegenüber der mikroskopisch und endoskopisch ausgeführten endonasalen Nasennebenhöhlenoperation mit kompletter Exstirpation der Polypen und Sanierung der betroffenen Nebenhöhlen verlassen worden. Alle exstirpierten Polypen sollten histologisch untersucht werden. Flankierend wird präoperativ zur Entzündungshemmung und postoperativ zur Rezidivprophylaxe die topische Langzeitbehandlung mit glucocorticoidhaltigen Nasensprays seit Anfang der achtziger Jahre des 20.

---

<sup>1</sup> Dieses sehr seltene Symptom wird in der französischen Literatur fälschlicherweise oft als Woakes-Syndrom bezeichnet, obwohl Edward Woakes dieses Symptom nicht als erster beschrieb, sondern es nur als Zeichen seiner (irrigen) Hypothese verstanden wissen wollte, daß eine nekrotisierende Ethmoiditis die Ursache der Polyposis nasi sei (nach WENTGES).

Jahrhunderts praktiziert (STOOP et al. 1993). Die alleinige Lokalbehandlung ist nur in seltenen Fällen indiziert.

Trotz sorgfältiger operativer Sanierung ist die Prognose als mäßig zu bezeichnen, da Rezidive der Schleimhaut häufig sind (über 50 % nach DAVIDSSON et HELLQUIST 1993, 40 % nach SETTIPANE 1996, 18 % bei Nicht- Allergikern und 36 % bei Allergikern nach FARREL 1993, zit. nach SPECTOR 1997). Ungünstige prognostische Faktoren sind das gleichzeitige Vorliegen einer Allergie (KRAJINA et al. 1996), die nicht klinisch apparent sein muß sowie, noch erheblicher, das Vorliegen einer Aspirin- Intoleranz, weshalb vorgeschlagen wurde, in diesen Fällen stets sowohl die Allergie als auch die Aspirin- Intoleranz durch Hyposensibilisierung zusätzlich zu behandeln (SETTIPANE 1996).

## **2. Charakterisierung ausgewählter immunkompetenter Zellen bei Polyposis nasi**

Die Rezidivrate bzw. die mäßige Prognose des Leidens ist sicher auch darauf zurückzuführen, daß eine kausale Behandlung der Polyposis nasi bislang nicht entwickelt werden konnte, da die Ätiologie und Pathogenese nur sehr unvollständig aufgeklärt werden konnte, obwohl gerade dieser Aspekt der Erkrankung verstärkt untersucht worden ist.

In diesem Zusammenhang wurde auch bereits mehrfach das zelluläre Infiltrat bei Nasenpolypen mit verschiedensten experimentellen Ansätzen, u.a. auch immunhistochemisch untersucht, ohne daß dabei eindeutige Hinweise auf Hauptrollen bestimmter immunkompetenter Zellen bei der Krankheitsentstehung gefunden wurden. Beispielsweise ist weiterhin unklar, weshalb es zu einer Infiltration der meisten Nasenpolypen mit eosinophilen Granulozyten kommt und welche Rolle antigenexprimierende Zellen des HLA<sup>1</sup>- oder des MP<sup>2</sup>- Systems spielen.

---

<sup>1</sup> HLA = (engl.) Human Leucocyte Antigen

<sup>2</sup> MPS = Mononukleäres Phagozyten System (VAN FURTH et al. 1969, zit. nach ALBEGGER)

Der Schwerpunkt dieser Untersuchung wurde daher auf die Häufigkeit und Verteilung der eosinophilen Granulozyten sowie antigenexprimierender Zellen gelegt.

#### **a) Eosinophile Granulozyten**

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts war beobachtet worden, daß eine lokale Infiltration mit eosinophilen Granulozyten in der Schleimhaut des Atemtraktes bei bestimmten Erkrankungen, u.a. Asthma bronchiale, auftritt. Nach der Hypothese von Paul EHRLICH 1898 (zit. nach HANSEL) sollten die eosinophilen Granulozyten myeloischen Ursprungs sein, was sich später bestätigte, lange Zeit aber sehr umstritten war. Nicht wenige Forscher glaubten, herausgefunden zu haben, daß eosinophile Granulozyten sich im Entzündungsherd der Schleimhaut aus phagozytierenden Zellen bildeten (WEIDENREICH 1905, GÜTIG 1907, RINGOEN 1921, COOKE 1932, zit. nach HANSEL). Erst BIGGART konnte in seinen Arbeiten im Jahre 1932 nachweisen, wie und über welche Zwischenstufen sich eosinophile Granulozyten aus dem Knochenmark entwickeln und fand keine Belege für eine lokale Bildung in Entzündungsherden (HANSEL).

Bezüglich der Aufgabe dieser Zellreihe wurde als erstes die Rolle bei Wurminfektionen zu Beginn des 20. Jahrhunderts entdeckt. Später wurde beobachtet, daß durch experimentelle Exposition mit fremden, avitalen Proteinen ein eosinophiles Infiltrat induziert werden konnte. Ende der zwanziger Jahre des 20. Jahrhunderts wiesen erstmals einige Autoren auf die erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut bei allergischen Erkrankungen hin (URFER 1927, KÄMMERER 1928, UFFENHEIMER 1928, SCHILLING 1932, zit. nach ANDERSEN) und EYERMANN beschrieb 1927 erstmals die Eosinophilie des Nasensekretes bei allergischer Rhinitis (zit. nach ANDERSEN). Das Vorkommen von eosinophilen Granulozyten in Nasenpolypen war zwar bereits um die Jahrhundertwende von einigen Pathologen beschrieben worden (SEIFERT et KAHN 1895, LEWY 1900, zit. nach HANSEL), fand aber lange Zeit keine Beachtung bei

ätiopathogenetischen Schlußfolgerungen. Erst nachdem HANSEL 1929 die Allergie als Ursache der Polyposis nasi postulierte, wurden die eosinophilen Granulozyten häufiger Gegenstand der Forschung an Nasenpolypen (KERN et SCHENCK 1933; ANDERSEN 1943; EGGSTON 1930, 1947).

Heute gelten die eosinophilen Granulozyten als eine Gruppe der myeloischen Leukozyten mit einem Anteil von 2 – 5 % im peripheren Blut. 99 % der Gesamtpopulation soll sich aber im Gewebe aufhalten (OSGOOD 1954, zit. nach KALDENBACH et al.). Die Migration in Gewebe geschieht entlang von Konzentrationsgradienten verschiedener eosinophil-chemotaktischer Substanzen, wie Plättchen-aktivierender Faktor (PAF), Komplement C5a, Leukotrien B4, Il- 5 etc. (KALDENBACH et al.). Sie besitzen die Fähigkeit zur Phagozytose, obgleich dies nicht ihre Hauptaufgabe ist. Sie dienen vielmehr der Abwehr von nicht phagozytierbaren Zielen durch Degranulation<sup>1</sup>, wobei sie ein toxisches Protein („major basic protein“), aber auch Histamin- und andere Substanzen, die bei Anaphylaxie vorherrschende Mediatoren inaktivieren, freisetzen, womit ihnen eine Rolle in der Spätreaktion der Typ- I- Allergie zukommt (ROITT/ BROSTOFF et al.).

### **b) Antigenpräsentierende Zellen**

Das Wesen unseres spezifischen Immunsystems besteht in der Fähigkeit, gezielt bestimmte Strukturen zu identifizieren und darauf zu reagieren, wobei das Kernelement die Antigen- Antikörper- resp. Rezeptorreaktion darstellt. Dabei muß es eigene von fremden Antigenen unterscheiden können, wofür es zahlreiche hochkomplexe Mechanismen gibt. Einer davon ist die selektive Präsentation aufbereiteter Antigene an Zellen der spezifischen Immunantwort, also der B- und T- Lymphozyten.

Zellen, die solche Aufgaben übernehmen, werden generell als antigenpräsentierende Zellen (APC)<sup>2</sup> bezeichnet. Bevor die Präsentation an T- Lymphozyten erfolgen kann, werden die Antigene von den APC erst über ein

---

<sup>1</sup> Degranulation ist das Verschmelzen der intrazellulären Granula mit Zellmembran, wodurch deren Inhalt nach außen freigesetzt wird (ROITT/ BROSTOFF et al.).

<sup>2</sup> APC = (engl.) Antigen Presenting Cells

meist enzymatisches sog. Prozessieren präsentationsfähig gemacht. Dabei werden sie stets an ein Oberflächenmolekül gebunden, das das Antigen wie in einer nischenähnlichen Domäne, der Antigenbindungsstelle, präsentiert. Dieses Molekül gehört zu einer Klasse der HLA, die auf menschlichen Leukozyten beschrieben wurde, sich aber auf allen Geweben findet und deren Genkomplex auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 als Major Histocompatibility Complex (MHC) bezeichnet wird. Die drei Regionen kodieren Moleküle, die im wesentlichen für das immunologische Gewebeprofil eines Individuums verantwortlich sind. Sie wurden bei der Transplantatforschung entdeckt, woher der Name rührt. Die bei der Antigenpräsentation exprimierten Moleküle werden als MHC- Klasse- II oder als HLA- DR bezeichnet und sind typische Marker der APC (ROITT/ BROSTOFF et al.; STAINES/ BROSTOFF et al.).

Als APC können viele Zellen des Körpers fungieren, wenn sie dazu z.B. durch Zytokine stimuliert werden, in der Regel sind dies aber nur immunkompetente Zellen, v.a. lymphatische und myeloische Zellen des Mononukleären Phagozyten- Systems. Dieses umfaßt aus dem Knochenmark abstammende Makrophagen sowie einige nicht phagozytierende APC (ROITT/ BROSTOFF et al.; ALBEGGER 1976). Makrophagen sind Zellen, die sowohl phagozytieren als auch antigenpräsentieren können. Sie exprimieren, wenn sie aktiviert sind, LFA- 1 und, wenn sie antigenpräsentieren, HLA-DR. Des weiteren exprimieren sie CD14<sup>1</sup> (ROITT/ BROSTOFF et al.). Lange Zeit wurden sie aufgrund ihres weit verbreiteten Vorkommens auch in Haut und Schleimhäuten als die hauptverantwortliche Zellart für die Antigenpräsentation an T- Lymphozyten angesehen. Dies wurde eindrucksvoll, zumindest für den Respirationstrakt, von THEPEN et al. 1989 widerlegt (zit. nach McWILLIAM et al. 1995). Es muß also weitere Zellen geben, die in der Lage sind, Antigene zu prozessieren und, an MHC II (HLA-DR)- Moleküle gekoppelt, zu präsentieren.

---

<sup>1</sup> CD = (engl.) Cluster Designation: eine international einheitliche Nomenklatur für Oberflächenmoleküle auf Leukozyten. Sie werden auch als Marker oder im Zusammenhang mit der immunhistochemischen Anfärbung über monoklonale Antikörper auch als Oberflächenantigene bezeichnet.

Neben einigen Zellen, die im entzündeten Gewebe vorübergehend durch Zytokine stimuliert MHC II exprimieren und damit zu APC werden, wie B-Lymphozyten, Fibroblasten und Endothelzellen, wurden durch Arbeiten von SILBERBERG (1973, 1976), KLARESKOG (1977) und ROWDEN (1977) die Langerhans- Zellen der Haut als die wichtigste lokale antigenpräsentierende Zellart identifiziert (GROPPER 1997; McWILLIAM et al. 1995). Langerhans- Zellen<sup>1</sup> sind dendritisch verzweigte Zellen der Haut und Schleimhaut, die aus dem Knochenmark stammen und dem mononukleären Phagozytensystem zugehören. Ihr histologisches Charakteristikum sind die Birbeckschen<sup>2</sup> Granula. Sie dienen in erster Linie nicht der Phagozytose, sondern der Antigenpräsentation. Sie wandern von der Haut über die afferenten Lymphbahnen in die Lymphknoten ein und bilden dort die interdigitierenden dendritischen Zellen der parakortikalen (T-Zell dominierten) Zone, die ihre Antigene an T4- Helferzellen präsentieren (ROITT/ BROSTOFF et al.).

Bald wurden diese ortsständigen APC mit ihrer dendritischen Struktur auch in anderen Organen, u.a. in der Schleimhaut der Atemwege inkl. der Nasenschleimhaut (FOKKENS et al. 1989) beschrieben. Sie exprimieren als typisches Antigen CD 1 (T6) und HLA- DR, ihr Vorkommen ist hauptsächlich intraepithelial (McWILLIAM et al.1995).

### **c) Lymphozyten**

Wie bereits erwähnt, spielen bei der Antigenpräsentation nicht nur die APC eine entscheidende Rolle, sondern auch die Fähigkeit bestimmter immunkompetenter Zellen, die präsentierten Antigene durch Rezeptoren zu erkennen. Diese sog. zelluläre Immunantwort wird durch T- Lymphozyten vollzogen, wobei deren wichtigste immunhistochemische Charakteristika der T- Zell- Rezeptor (TCR) zur Antigenerkennung, der Oberflächenmarker CD3 und die Marker CD4 und CD8 sind. CD4<sup>+</sup>- T- Zellen erkennen Antigene in

---

<sup>1</sup> nach Paul LANGERHANS (1847 – 1888), Pathologe in Freiburg und Madeira (PSCHYREMBEL)

<sup>2</sup> von BIRBECK 1961 unter dem Elektronenmikroskop beschrieben (GROPPER 1997)

Verbindung mit MHC- II- Molekülen,  $CD8^+$ - T- Zellen hingegen Antigene in Verbindung mit MHC- I- Molekülen (ROITT/ BROSTOFF et al.).

Dabei haben  $CD4^+$ - T- Zellen, sog. T4- Helferzellen, die Aufgabe, B- Lymphozyten bei ihrer Differenzierung und Antikörperproduktion zu „helfen“. Sie dienen damit als Bindeglied zwischen zellulärer und humoraler Immunantwort, während  $CD8^+$ - T- Zellen, sog. zytotoxische oder T8- Killerzellen, ihre Hauptaktivität auf Moleküle von körpereigenen Zellen richten. Unterschiede in der Verteilung dieser beiden T- Zell- Populationen in einem entzündlichen Prozeß können wichtige Hinweise auf die Art der vorherrschenden Immunreaktion und damit auf die Pathogenese von entzündlichen Erkrankungen geben.

## II. Material und Methode

### 1. Patienten

Die hier vorgelegte Arbeit ist eine experimentelle, immunhistochemische und lichtmikroskopische Untersuchung an Gewebe von Nasenpolypen, welches 20 Patienten der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- und Ohrenkranke der Bayerischen Julius- Maximilians- Universität Würzburg, die sich einer endonasalen Nasennebenhöhlenoperation im Zeitraum von Juni 1997 bis Juli 1998 unterzogen haben, intraoperativ entnommen wurde.

Das Geschlechterverhältnis betrug mit zwölf männlichen und acht weiblichen Patienten 1,5 : 1, das Alter variierte zwischen acht und 77 Jahren und lag damit im Durchschnitt bei 42,5 Jahren.

Die Diagnose der Polyposis nasi et sinuum wurde bei allen Patienten präoperativ klinisch und radiologisch gestellt und intraoperativ bestätigt. Die Auswahl der Patienten erfolgte zufällig, Patienten mit Rezidiven, Mukoviszidose, Aspirin- Intoleranz, Asthma etc. wurden bewußt nicht ausgeschlossen.

An Vorerkrankungen (Tab. 1) lag bei keinem der 20 Patienten eine Aspirin-Intoleranz vor, zwei weibliche Patienten (10 %) im Alter von acht und 14 Jahren litten unter Mukoviszidose und mehrfach rezidivierender Polyposis sowie chronischer Bronchitis. Eine Patientin litt unter einer corticoidpflichtigen chronischen Bronchitis und ein Patient unter einem vermutlich endogenen Asthma bronchiale. Zwei Patienten gaben eine Allergie an, die bei beiden durch Prick- Test bestätigt wurde. Bei einem 14- jährigen Mädchen, bei dem ein Choanalpolyp vorlag, war anamnestisch keine Allergie zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie und der Operation bekannt, es wurde aber bei einer späteren Rezidivpolyposis ein Prick- Test und eine RAST- Analyse durchgeführt, wobei sich eine positive Reaktion sowie ein erhöhtes spezifisches IgE auf Frühblüher (Birke, Grauerle) und Beifuß zeigten. Insgesamt handelte es sich bei 25 % der Patienten um eine Rezidivpolyposis mit Zustand nach mehrfachen Voroperationen.

Das am häufigsten beklagte Symptom war die nasale Obstruktion, gefolgt von Hyp- oder Anosmie, Kopfschmerzen und Rhinorrhoe. Seltener waren andere Symptome, wie zum Beispiel Ohrenscherzen. Zwei Patienten waren beschwerdefrei, bei ihnen war die Diagnose ein klinischer Zufallsbefund, zum einen bei der Reposition einer Nasenbeinfraktur, zum anderen bei der Nachsorge nach endonasaler Orbitadekompression.

	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>	<b>gesamt</b>
Rezidivpolyposis	2	3	5 (25 %)
Allergie	1	1	2 (10 %)
Aspirin- Intoleranz	0	0	0 (0 %)
Asthma	1	0	1 (5 %)
chron. Bronchitis	0	3	3 (15 %)
Mukoviszidose	0	2	2 (10 %)

Tab. 1: Komorbidität

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine Anamnese erhoben, eine klinische Untersuchung inkl. Rhinoskopie anterior durchgeführt und eine Computertomographie der Nasennebenhöhlen in coronarer Schichtführung veranlaßt. Bei Patienten, bei denen anamnestisch eine Allergie bestand, wurde ein Prick- Test durchgeführt.

## **2. Gewebe**

### **a) Gewinnung der Gewebeproben**

Alle 20 Gewebeproben wurden intraoperativ von jeweils 20 verschiedenen Patienten während eines medizinisch notwendigen und aufgrund des Krankheitsbildes indizierten endonasalen mikroskopischen und/oder endoskopischen Nasen- und Nasennebenhöhleneingriffes in Narkose von verschiedenen Operateuren gewonnen. Als Proben wurden nur ganze Polypen

oder eindeutig identifizierbare Stücke von typischen, oben beschriebenen Nasenpolypen verwendet.

### **b) Lagerung und Verarbeitung**

Die frisch gewonnenen Proben wurde nativ unmittelbar nach Entnahme in „Tissue - Tek“, einer gelatinösen, gefrierschnittgeeigneten Gewebesuspension der Firma Miles Diagnostic, eingebettet und in flüssigem Stickstoff schockgefroren.

Im Anschluß daran wurden die Gewebeblöcke bei -80°C Kälte bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.

Von den Gewebeblöcken wurden an einem Kryostaten der Firma Leica (Frygocut 2800 E) 5 µm dicke Gefrierschnitte angefertigt und jeweils auf mit Poly- L- Lysin (0,01 %; Sigma Chemicals) beschichtete Objektträger (76 x 26 mm) aufgebracht und an der Luft für die Dauer von zwei bis drei Stunden getrocknet. Bis zur Färbung erfolgte die Zwischenlagerung erneut bei – 80°C Kälte.

### **c) Färbungen**

Vor der lichtmikroskopischen Untersuchung der Schnitte erfolgte von jeder Probe sowohl eine histologische Anfärbung mit Hämalaun- Eosin (Tab. 2) als auch eine immunhistochemische Markierung von jeweils acht Antigenen mit spezifischen, monoklonalen Antikörpern, deren Bezeichnung und Zielstruktur in Tab. 3 aufgeführt sind. Hierfür wurde eine doppelt indirekte Technik angewandt. Dabei kommt es zu einer Bindung des Antigens im Gewebeschnitt an einen dafür spezifisch bindenden Antikörper, der zum Beispiel in Mäusen hergestellt worden ist. Um diese Bindung zu lokalisieren, werden nachfolgend ein gegen Mäuseantikörper gerichteter Sekundärantikörper, zum Beispiel von Kaninchen und zur Verstärkung ein Tertiärantikörper gegen Kaninchenantikörper, zum Beispiel von der Ziege, aufgebracht. Als Sichtbarmachung des Nachweises dient die Konjugation des Sekundär- und Tertiärantikörpers an das Enzym Peroxidase. Deren

Reaktionsprodukt ist ein braunes Chromogen, das am Ort der Produktion präzipitiert (STORJOHANN 1998; BOURNE; SCHIEBLER).

Zusätzlich wurde zu jeder Probe gleichzeitig eine Negativkontrolle angefertigt, wobei anstelle der Lösung mit Primärantikörpern NaCl aufgetragen wurde.

Abschließend wurden die immunhistochemisch markierten Schnitte und die Kontrolle noch mit Hämalaun zur Kontrastierung des Gewebes gefärbt.

Die Herstellung der Pufferlösungen findet sich in Tab. 4, die Technik im einzelnen in Tab. 5 dargestellt.

<b>Färbeprotokoll Hämalaun / Eosin (HE)</b>	<b>Dauer</b>
1. Trocknung	
Schnitte nach Entnahme aus – 80°C Kälte an der Luft trocknen	1 Stunde
2. Färbung	
▪ Einlegen in Hämalaun	10 Minuten
▪ Eintauchen in Leitungswasser	(Sekunden)
▪ Eintauchen in Salzsäure- Ethanol- Gemisch	(Sekunden)
▪ Wässern in Leitungswasser	10 Minuten
▪ Eintauchen in Aqua dest.	(Sekunden)
▪ Einlegen in Eosin	1 Minute
▪ Eintauchen in Aqua dest.	(Sekunden)
▪ Dehydrierung in aufsteigender Ethanolreihe	(jeweils
→ Ethanol 70 %	Sekunden)
→ Ethanol 80 %	
→ Ethanol 96 %	
→ Ethanol 100 %	
→ Xylol	
3. Eindecken	
Deckgläser 24 x 60 mm, Eindeckmedium: Eukit	

Tab. 2: Verwendete HE- Färbung

Zielantigen	Vorkommen	Verdünnung	Firma
CD1a	Langerhans- Zellen, interdigitierende dendritische Zellen, kortikale Thymozyten	1 : 100	DAKO
HLA- DR	antigenpräsentierende Zellen (APC)	1 : 800	DAKO
CD4	T4- Helfer- Lymphozyten	1 : 80	DAKO
CD8	T8- Killer- Lymphozyten	1 : 800	DAKO
ICAM- 1	aktivierte Endo- und Epithelien, Ligand von LFA- 1	1 : 100	DAKO
LFA- 1	Rezeptor für ICAM- 1 auf Lymphozyten	1 : 400	DAKO
Collagen IV	Kollagen IV in Basalmembranen	1 : 100	DAKO
CD14	Makrophagen, Monozyten	1 : 200	DAKO

Tab. 3: Verwendete Primärantikörper zur immunhistochemischen Markierung

---

### Verwendete Pufferlösungen

---

1. Tris- Puffer pH 7,6 (1,0 l)

→ 1,0 l Aqua dest. + 6,0 g Tris mischen

→ mit ca. 75 ml 1m HCl am pH- Meter auf pH 7,6 einstellen

---

2. NaCl- Tris- Puffer pH 7,4 (10 l)

→ 9,0 l Aqua dest. + 81,0 g NaCl mischen (Lösung 1)

→ 1,0 l Tris- Puffer pH 7,6 mit ca. 3 ml 1m HCl auf pH 7,4  
einstellen (Lösung 2)

→ Lösung 1 und 2 mischen

---

Tab. 4: Verwendete Pufferlösungen und deren Herstellung

<b>Arbeitsschritt</b>	<b>Vorgehensweise</b>
1. Trocknung	→ Gefrierschnitte bei Raumtemperatur 30 Minuten trocknen lassen
2. Fixierung	→ 10 Minuten in Aceton einlegen → Eintauchen in NaCl- Tris- Puffer pH 7,4
3. Primärantikörper	→ Aufpipettieren der in Tab. 3 beschriebenen Antikörper (von der Maus) auf jeweils 1 Objektträger → Inkubation über 30 Minuten → 4x Waschen (NaCl- Tris- Puffer pH 7,4)
4. Sekundärantikörper	→ Aufpipettieren von Meerrettichperoxidase-konjugierten Kaninchenantikörpern gegen Mäuseimmunglobulin, 1:50 in 30 % humanem AB- Serum und 70 % PBS pH 7,4 verdünnt → Inkubation über 30 Minuten → 3x Waschen (NaCl- Tris- Puffer pH 7,4)
5. Tertiärantikörper	→ Aufpipettieren von Meerrettichperoxidase- konjugierten Ziegenantikörpern gegen Kaninchenimmunglobulin, 1:50 in 30 % humanem AB- Serum und 70 % PBS pH 7,4 verdünnt → Inkubation über 30 Minuten → 2x Waschen (NaCl- Tris- Puffer pH 7,4) → 1x Waschen (Tris- Puffer pH 7,6)
6. Chromogene Substratlösung	→ 6 mg DAB (3,3- Diaminobenzidin- Tetrahydrochlorid in 10 ml Tris- Puffer pH 7,6 lösen und 5 µl 30 % Wasserstoffperoxyd hinzufügen → Aufpipettieren auf die Objektträger → Inkubation über 10 Minuten → 1x Waschen (NaCl- Tris- Puffer pH 7,4)
7. Gegenfärbung	→ Eintauchen in Aqua dest. → Einlegen in Hämalaun über 3 Minuten → Wässern über 10 Minuten → Eintauchen in Aqua dest.
8. Eindecken	→ Deckgläser 24 x 60 mm, Medium: im Wasserbad auf 37°C erwärmte Kaisers Glyceringelatine

Tab. 5: Verwendetes immunhistochemisches Protokoll

### **3. Untersuchung**

#### **a) Mikroskopie**

Die acht immunhistochemisch markierten und gefärbten Schnitte, die Kontrolle und die HE- gefärbten Schnitte, also insgesamt zehn Objektträger pro Biopsie resp. Patient, wurden lichtmikroskopisch untersucht.

Dies erfolgte am Mikroskop „Laborlux S“ der Firma Leitz mit dem Okular „Periplan 12,5/20“ und den Objektiven 2,5x, 10x, 25x und 40x.

Die semiquantitative Auswertung wurde bei 25x- Objektiv und einem Gesichtsfeld von 6,5 x 9 mm durchgeführt, die Photogramme wurden mit der Kamera „Sony 3CCD- Iris“ angefertigt und digital gespeichert.

#### **b) Auswertung**

Die Auswertung erfolgte sowohl qualitativ als auch semiquantitativ. Qualitativ wurden die Proben anhand des histologischen Bildes in der HE-Färbung in Anlehnung an die Klassifikation von KAKOI und HIRAIDE (1987) in drei Typen eingeteilt. Des weiteren wurden bei jeder Probe ebenfalls in der HE- Färbung Epithelart und Basalmembran morphologisch beurteilt.

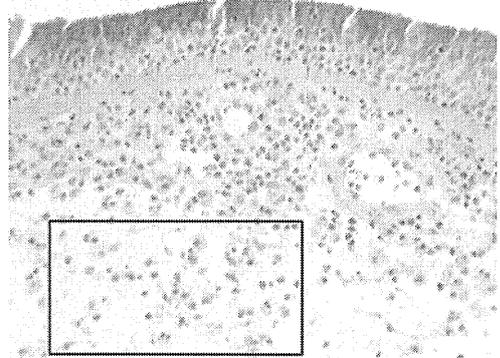
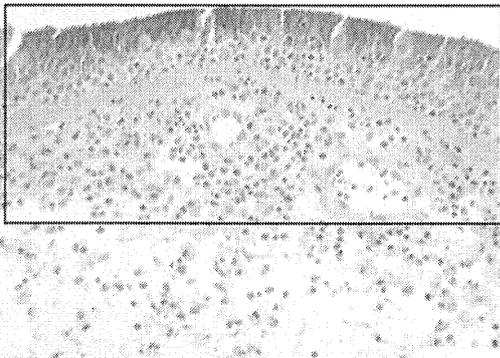
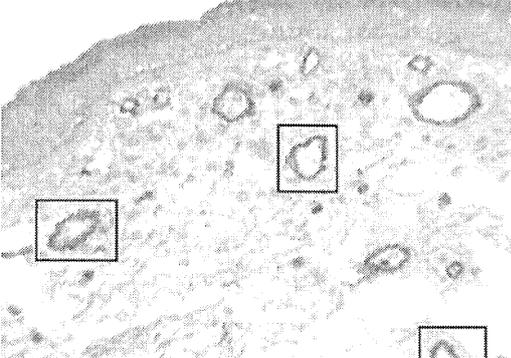
Auf den mit Collagen IV markierten Schnitten wurden Gefäßverteilung und -form und auf den mit ICAM- 1 beschichteten Schnitten der Aktivierungszustand von Epi- und Endothel beschrieben.

Die semiquantitative Analyse betraf Vorkommen, Häufigkeit und Verteilung von antigenpräsentierenden immunkompetenten Zellen und schloß folgende Zielstrukturen ein: das eosinophile Infiltrat (HE- Schnitte), das lymphozytäre Infiltrat mit Schwerpunkt auf T- Zellen (LFA- 1-, CD4-, CD8- markierte Schnitte) sowie antigenpräsentierende Zellen (APC) (HLA- DR, CD14, CD1). Dazu wurde das Gewebe auf den Schnitten in vier Zonen eingeteilt: Binnenzone (Zone 1), entsprechend dem Stroma eines Polypen; Epithel und subepitheliale Zone (Zone 2), entsprechend der Lamina epithelialis und Lamina propria, letztere definiert als die bandförmige zell- und gefäßreiche subepitheliale Region; periglanduläre bzw. perizystische Zone (Zone 3) als

unmittelbarer Bereich um Drüsen und Zysten; perivaskuläre Zone (Zone 4) als unmittelbarer Bereich um Gefäße herum. Zur Veranschaulichung dient Tab. 6.

In allen vier Zonen eines Schnittes erfolgte die Auszählung der positiven Zellen in je drei Gesichtsfeldern von 6,5 x 9 mm Größe mit geringer unspezifischer und geringer Hintergrundfärbung bei 25x vergrößerndem Objektiv. Das Ergebnis wurde einer von vier Gruppen zugewiesen, denen eine Zahl zur weiteren Berechnung zugeordnet worden war (Tab. 7). Mit diesen Zahlwerten der Gruppen wurde aus den drei Gesichtsfeldern der Mittelwert gebildet und dieser semiquantitativ mittels der bei immunhistochemischen Analysen üblichen Symbolik von Strichen und Kreuzen evaluiert (Tab. 8).

Die Gesamtzusammenstellung der semiquantitativen Ergebnisse wurde schließlich nach Polypentypen und Zonen getrennt vorgenommen.

Zonen	Beschreibung	Illustration
Zone 1	Binnenzone = Stroma des Polypen	
Zone 2	Lamina epithelialis und Lamina propria des Polypen	
Zone 3	Periglanduläre und/oder perizystische Zone = der Bereich unmittelbar um Zysten oder Drüsen des Polypen herum	
Zone 4	Perivaskuläre Zone = der Bereich unmittelbar um die Gefäße des Polypen herum	

Tab. 6: Zoneneinteilung innerhalb der Polypen. Den links beschriebenen Zonen sind rechts Illustrationen zur Verdeutlichung zugeordnet.

<b>Gruppe mit Zahlwert</b>	<b>Zellen pro Gesichtsfeld</b>
0	0
1	bis 12
2	bis 24
3	ab 25

Tab. 7: Gruppierung bei der Auszählung

<b>Ergebnis des Mittelwertes</b>	<b>Gruppensymbol</b>	<b>Deskription</b>
0	-	kein Vorkommen
0,3333 – 0,6666	- / +	vereinzelttes Vorkommen
0,7 – 1,3	+	regelmäßiges Vorkommen
1,3333 – 1,6666	+ / ++	gehäuftes Vorkommen
1,7 – 2,3	++	häufiges Vorkommen
2,3333 – 2,6666	++/+++	starkes Vorkommen
2,7 – 3	+++	massives Vorkommen

Tab. 8: Gruppierung bei der semiquantitativen Evaluation

### III. Ergebnisse

#### 1. Qualitative Analyse

##### a) Histologische Typisierung

Es erfolgte eine histologische Einteilung in Anlehnung an die Klassifikation von KAKOI und HIRAIDE (1987) (s.o.). Von den 20 Biopsien ließen sich durch lichtmikroskopische morphologische Begutachtung zwölf Proben (= 60 %) dem ödematösen Typ (Typ 1, cf. Abb. 3), sechs Proben (= 30 %) dem glandulär- zystischen Typ (Typ 2, cf. Abb. 4) und zwei Proben (= 10 %) dem fibrösen Typ (Typ 3, cf. Abb. 5) zuordnen (Tab. 9).

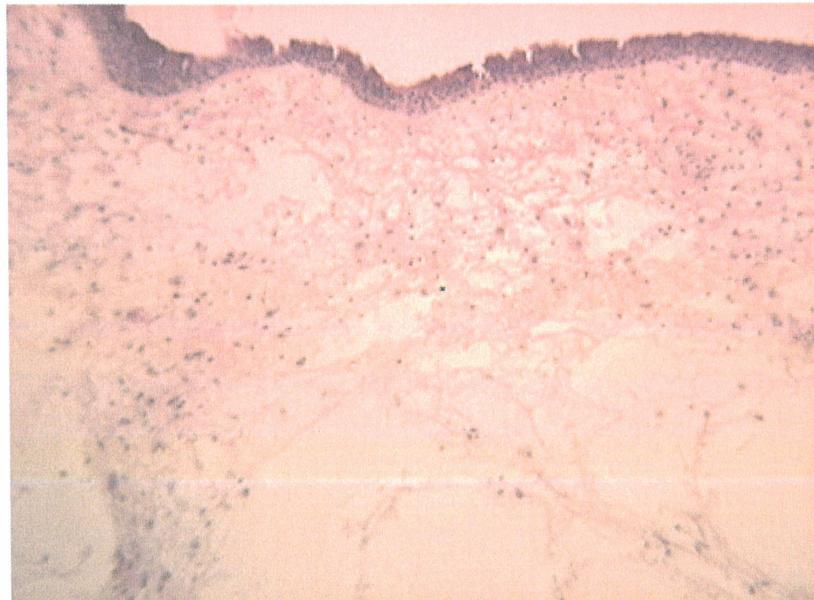


Abb. 3: Polyp vom ödematösen Typ (HE, 10x)

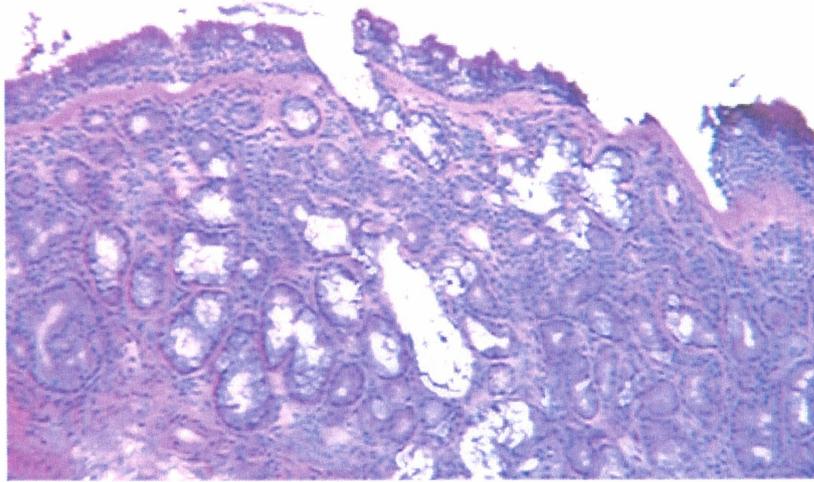


Abb. 4: Polyp vom glandulär- zystischen Typ (HE, 10x)

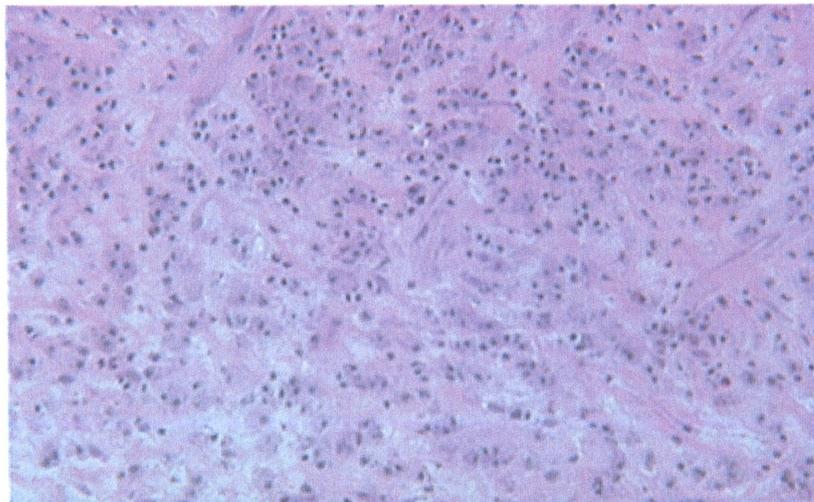


Abb. 5: Polyp vom fibrösen Typ (HE, 10x)

<b>Typ</b>	<b>Anzahl (n = 20)</b>	<b>Prozent</b>
Typ 1 (ödematös)	12	60 %
Typ 2 (glandulär- zystisch)	6	30 %
Typ 3 (fibrös)	2	10 %

Tab. 9: histologische Typisierung

### **b) Epithel und Basalmembran**

Die Beurteilung des Epithels zeigte bei allen drei Typen ein mehrschichtiges, regelrecht stratifiziertes Flimmerepithel. In keinem Fall wurden Metaplasien zu Übergangsepithel oder mehrschichtig unverhornendem Plattenepithel gefunden. Die Basalmembran zeigte ein weniger einheitliches Bild. Während beim ödematösen Typen die Verdickung eher gering ausgeprägt war - im einzelnen zeigten je 4 Proben eine dünne, eine gering und eine mäßig verdickte Basalmembran - war beim glandulär- zystischen Polypenmaterial durchweg eine Verdickung, bei der Hälfte dieser Proben sogar ein starke Verdickung zu beobachten. Beim fibrösen Typ fand sich bei einer Probe eine dünne, bei der anderen eine verdickte Basalmembran.

Ein Beispiel für das Epithel und eine verdickte Basalmembran gibt Abb. 6, eine Synopsis der Beobachtung zeigt Tab. 10.

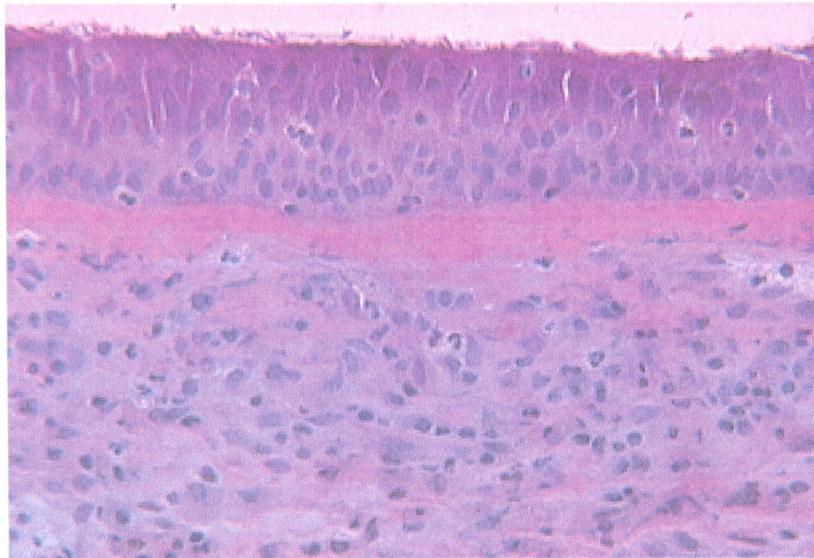


Abb. 6: regelhaft stratifiziertes mehrschichtiges Flimmerepithel mit verdickter Basalmembran bei einem fibrösen Polypen (HE, 40x)

Typ	Epithel	Metaplasie	Basalmembran
ödematös	mehrschichtiges Flimmerepithel	keine	dünn bis mäßig verdickt ( $n_i = 4$ )
glandulär-zystisch	mehrschichtiges Flimmerepithel	keine	verdickt bis stark verdickt ( $n_i = 3$ )
fibrös	mehrschichtiges Flimmerepithel	keine	dünn, verdickt ( $n_i = 1$ )

Tab. 10: qualitative Analyse: Epithel und Basalmembran

### c) Gefäße und aktivierte Zellen

Die Markierung von Collagen IV zeigte, daß bei allen drei Typen die größte Gefäßdichte subepithelial zu finden war. Dort zeigten sich v.a. kleine, rundlich geformte Gefäße (Abb. 7), während die weniger häufigen Gefäße des Stroma eher sinusoid konfiguriert waren (Abb. 8).

In den ICAM- 1 markierten Schnitten fand sich in allen drei Typen eine vollständige Aktivierung der basalen Epithelzellschicht (Abb. 9), ebenso war ein Großteil der Gefäßendothelien aktiviert (Abb. 9). Bei Typ 2 (glandulär-zystisch) ließen sich aktivierte Zellen interstitiell zwischen den Ductuli und Acini der Drüsen nachweisen (Abb. 10).

Eine Synopsis dieser Resultate zeigt Tab. 11.

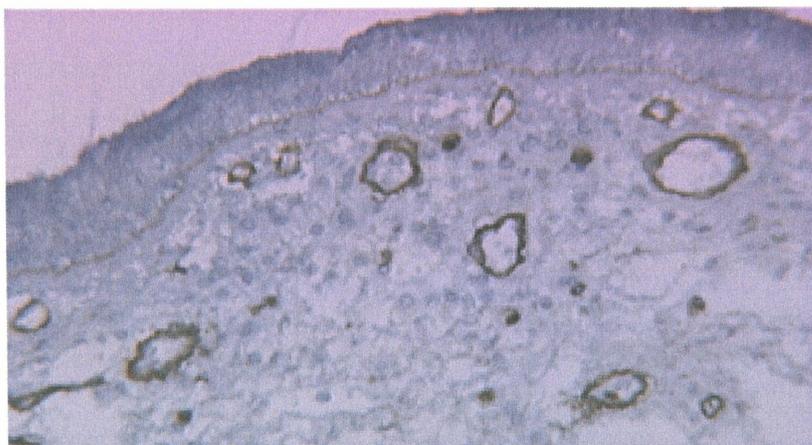


Abb. 7: subepitheliales Gefäßmuster eines Polypen (Collagen IV, 25x)

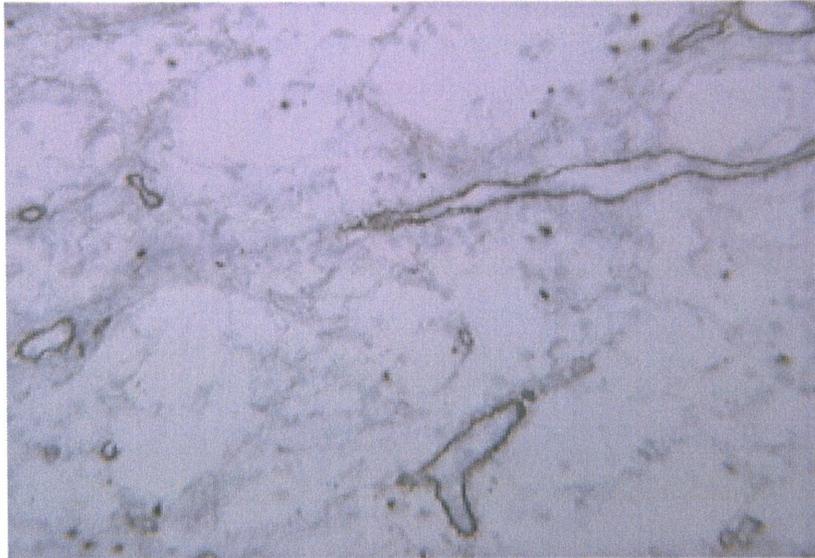


Abb. 8: Gefäßmuster im Stroma desselben Polypen der Abb. 7  
(Collagen IV, 10x)

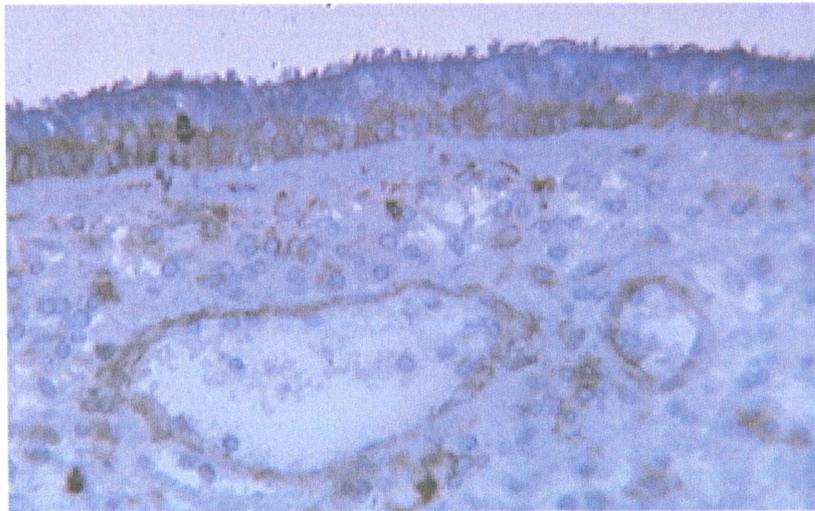


Abb. 9: Aktivierungszustand von Endo- und Epithel (ICAM- 1, 25x)

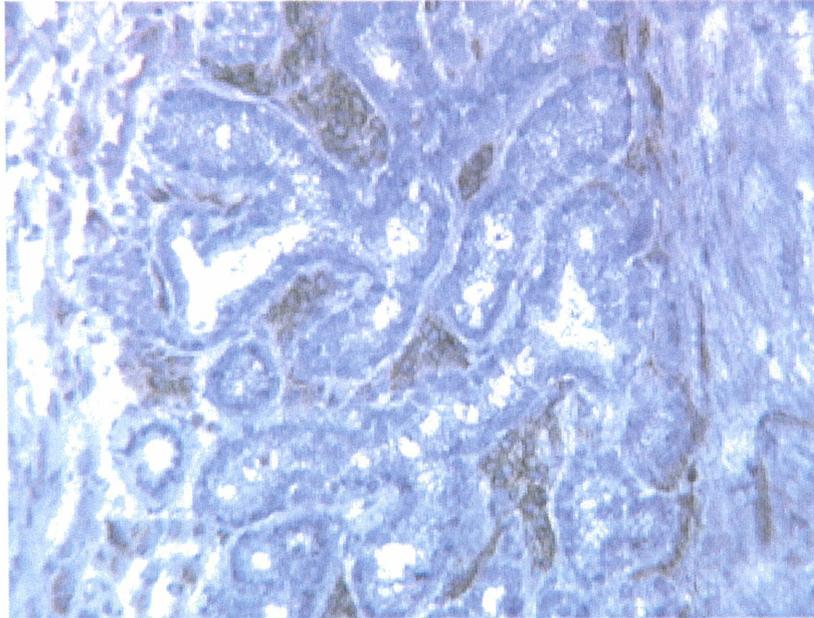


Abb. 10: aktivierte Zellen periglandulär (ICAM- 1, 25x)

Typ	Collagen IV	ICAM- 1
ödematös	subepithelial rund Stroma sinusoid	Epithel: komplett, basal Endothel: überwiegend
glandulär- zystisch	subepithelial rund Stroma sinusoid	Epithel: komplett, basal Endothel: überwiegend periglandulär
fibrös	subepithelial rund Stroma sinusoid	Epithel: komplett, basal Endothel: überwiegend

Tab. 11: qualitative Analyse: Gefäße und Zellaktivierung

## 2. Semiquantitative Analyse

### a) Eosinophile Granulozyten

Ein durchweg regelmäßiges, wenn auch nicht sehr zahlreiches Vorkommen von eosinophilen Granulozyten konnte nur beim ödematösen Typ (Typ 1) beobachtet werden. Dabei fanden sich Eosinophile durchweg in allen Zonen, außer periglandulär, wobei zu bemerken ist, daß bei den vorliegenden 12

Biopsien des Typ 1 kaum bis gar keine Drüsen im Polypen gefunden werden konnten.

Beim Typ 2, dem drüsigen Typ, fanden sich nur vereinzelt eosinophile Granulozyten, in manchen Proben überhaupt nicht. Wenn sie vorkamen, dann subepithelial (Zone 2). In der Binnenzone, perivaskulär oder periglandulär traten sie nicht auf.

In der Binnenzone und subepithelial kamen bei den beiden Biopsien von fibrösen Polypen vereinzelt bis regelmäßig eosinophile Granulozyten vor. Bei einem ebenso perizystisch, der andere wies weder Drüsen noch zystische Areale auf. Eine perivaskuläre Häufung fand sich nicht.

Eine Synopsis dieser Ergebnisse zeigt die Tab. 12.

Bezüglich des Gesamtvorkommens läßt sich in Zusammenfassung aller Zonen sagen, daß von einem eosinophilen Infiltrat nur beim ödematösen Typ gesprochen werden kann, während die Häufigkeit beim fibrösen Typ eher vereinzelt als regelmäßig war, und beim drüsigen Polypentyp eosinophile Granulozyten derart selten beobachtet wurden, daß von einem Vorkommen im eigentlichen Sinne nicht gesprochen werden kann (Abb. 11).

<b>Typ</b>	<b>Zone 1</b>	<b>Zone 2</b>	<b>Zone 3</b>	<b>Zone 4</b>
ödematös	+	+	+	-
glandulär- zystisch	- / +	-	-	-
fibrös	- / +	+	- / +	-

Tab. 12: semiquantitative Analyse: Vorkommen und zonale Verteilung von eosinophilen Granulozyten

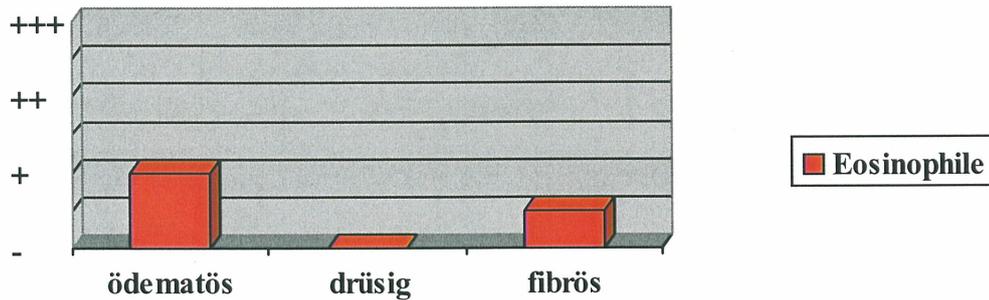


Abb. 11: zusammenfassende graphische Darstellung des eosinophilen Infiltrates bei den drei histologischen Typen der Polyposis nasi

### b) Lymphozyten

Die Auswertung des auf allen Lymphozyten und auch anderen Leukozyten vorkommenden Lymphocyte Function Associated- 1- (LFA- 1) Antigens ergab wegen der relativen Unspezifität des Markers erwartungsgemäß ein höheres Vorkommen als bei anderen Antigenen. Es zeigte sich, daß die Expression von LFA- 1 auf Zellen in allen Zonen bei allen drei Typen zu finden war. Dabei zeigte sich bei ödematösen Polypen schon in der Binnenzone, perivaskulär sowie periglandulär bzw. perizystisch ein regelmäßiges Vorkommen, während, epi- und subepithelial ein häufiges Vorkommen gesehen wurde (Abb. 12). Insgesamt wurde die Häufigkeit LFA- 1- positiver Zellen beim ödematösen Typ als gehäuft (+ / ++ ) ermittelt.

Beim drüsigen Typ fand sich insgesamt ebenfalls ein gehäuftes Vorkommen, nur war der Schwerpunkt anders verteilt. Dieser lag hier eindeutig mit starkem Vorkommen ( ++ / +++ ) in der periglandulär- perizystischen Zone (Abb. 13). Subepithelial fand sich ein häufiges und in der Binnenzone ein regelmäßiges Vorkommen, während LFA- 1- positive Zellen nur vereinzelt perivaskulär zu beobachten waren.

Beim fibrösen Typ lag insgesamt das stärkste Vorkommen ( ++ / +++ ) von LFA- 1- positiven Zellen vor. Im einzelnen wurde ein massives Infiltrat von Lymphozyten epi- und subepithelial sowie perizystisch, ein starkes Vorkommen perivaskulär und ein häufiges in der Binnenzone registriert

(Abb. 14). Eine Zusammenstellung der Ergebnisse der LFA- 1- Markierung zeigt Tab. 13.

Die Untersuchung der CD4- markierten Schnitte zeigte, daß beim ödematösen wie beim fibrösen Typ Verteilung und Häufigkeit im Vergleich mit LFA- 1 nahezu identisch waren (Tab. 13, Abb. 16). Demgegenüber fanden sich deutlich weniger CD8- positive Zellen bei allen drei Typen (Tab. 13, Abb. 16). Lediglich beim glandulär- zystischen Typ waren CD8- Markierungen periglandulär häufig (Abb. 15).

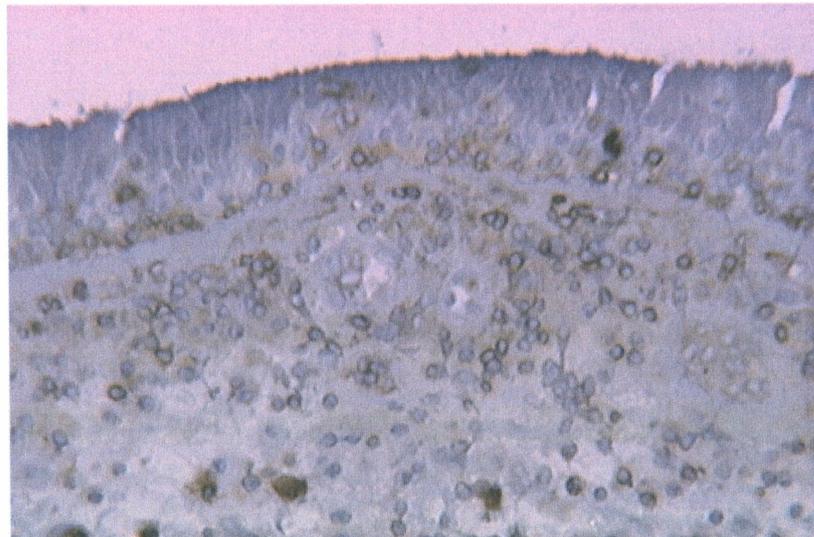


Abb. 12: epitheliales und subepitheliales LFA- 1- positives Infiltrat eines ödematösen Polypen (LFA- 1, 25x)

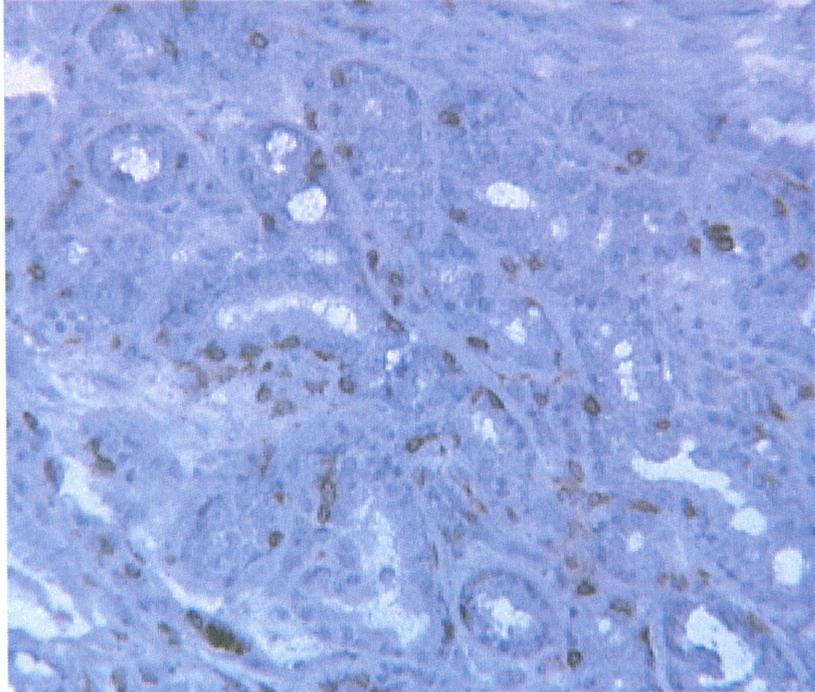


Abb. 13: periglanduläres Auftreten von LFA- 1- positiven Zellen beim glandulär- zystischen Typen (LFA- 1, 25x)

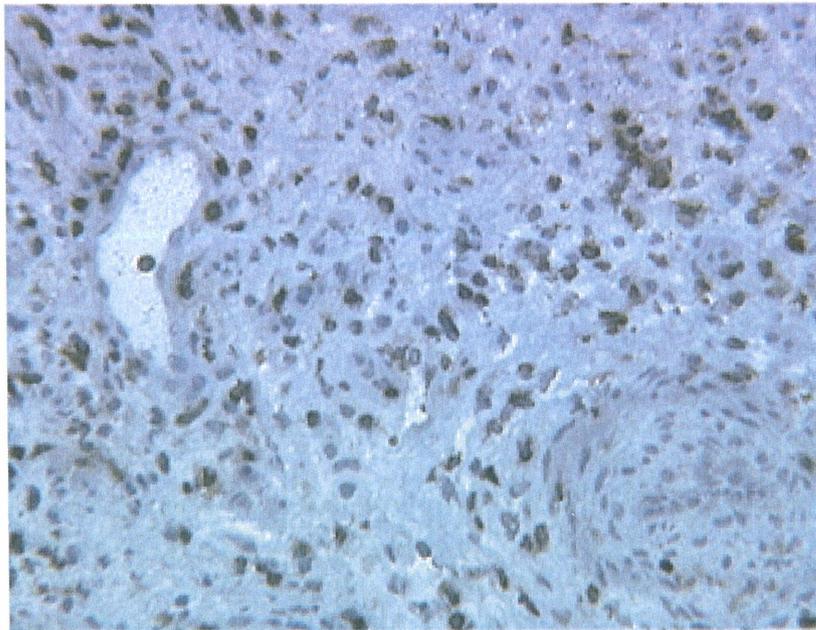


Abb. 14: LFA- 1- Expression in der Binnenzone und perivaskulär bei einem fibrösen Polypen (LFA- 1, 25x)

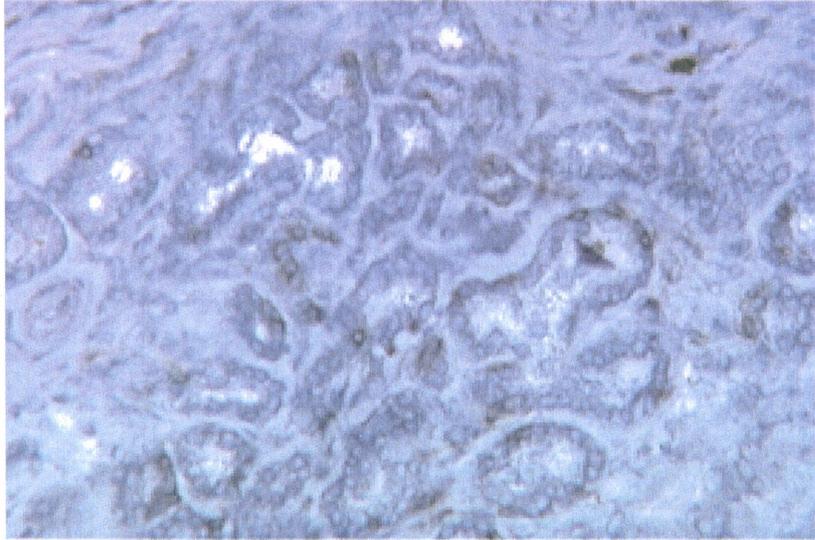


Abb. 15: CD8- positive Zellen periglandulär beim drüsigen Polypen (CD8, 25x)

Typ	Antigen	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
ödematös	LFA- 1	+	++	+	+
	CD4	+	++	+	+
	CD8	-	- / +	- / +	-
glandulär- zystisch	LFA- 1	+	++	+++ / ++++	- / +
	CD4	- / +	+ / ++	- / +	- / +
	CD8	-	- / +	++	-
fibrös	LFA- 1	++	+++	+++	+++ / ++++
	CD4	++	+++	+++	+++ / ++++
	CD8	-	+	+	-

Tab. 13: semiquantitative Analyse: Vorkommen und zonale Verteilung von Lymphozytenmarkern

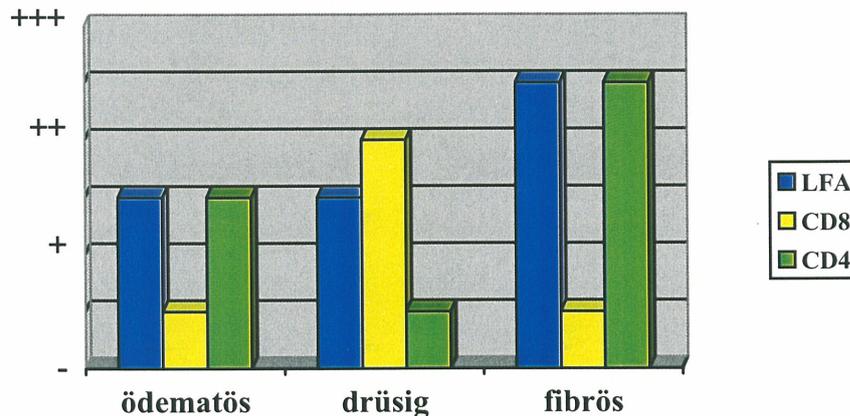


Abb. 16: zusammenfassende graphische Darstellung des Lymphozytenmarkerpositiven Infiltrates bei den drei histologischen Typen der Polyposis nasi

### c) Antigenpräsentierende Zellen

Die mikroskopische Untersuchung der Schnitte mit HLA- DR- Markierung ergab bei Typ 1 überwiegend ein vereinzelt Vorkommen, nur in Zone 2 war das Vorkommen regelmäßig. In manchen Proben fehlte jedoch auch eine Expression, wohingegen bei anderen ein regelmäßiges Vorkommen auch in weiteren Zonen gesehen wurde. Im Unterschied dazu fand sich bei Typ 2 in allen Zonen keine Expression von HLA- DR, während beim fibrösen Typen eine häufige, subepithelial sogar eine starke Expression zu finden war.

Bezüglich der CD14- Expression wurde beim ödematösen Typ in Zone 1 und 2 ein regelmäßiges, in Zone 3 und 4 ein vereinzelt Vorkommen beobachtet (Abb. 17). Beim drüsigem Typen fand sich kaum eine CD14- Expression, lediglich in der Binnenzone und subepithelial wurden vereinzelt positive Zellen gefunden. Die stärkste Positivität für CD14 fand sich im fibrösen Typ, hier zeigte sich subepithelial ein massives, in der Binnenzone und perivaskulär ein häufiges und sogar noch perizystisch ein regelmäßiges Vorkommen (Abb. 18).

Umgekehrt fand sich im Hinblick auf die CD1- Expression ein vollkommenes Fehlen bei Typ 3 und bis auf vereinzelt positive Zellen epi- und subepithelial

auch bei Typ 1. Demgegenüber zeigten die Schnitte von drüsigen Polypen epithelial und glandulär eine regelmäßige Expression von CD1 (Abb. 19). Eine Synopsis der Ergebnisse zeigt Tab. 14, ein zusammenfassende graphische Darstellung Abb. 20.

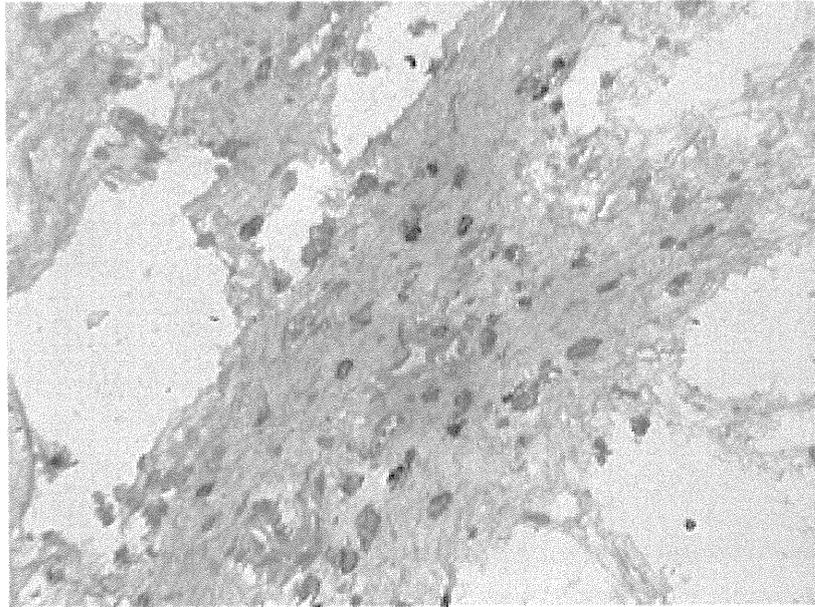


Abb. 17: CD14<sup>+</sup>- Zellen in der Binnenzone eines ödematösen Polypen (CD14, 25x)

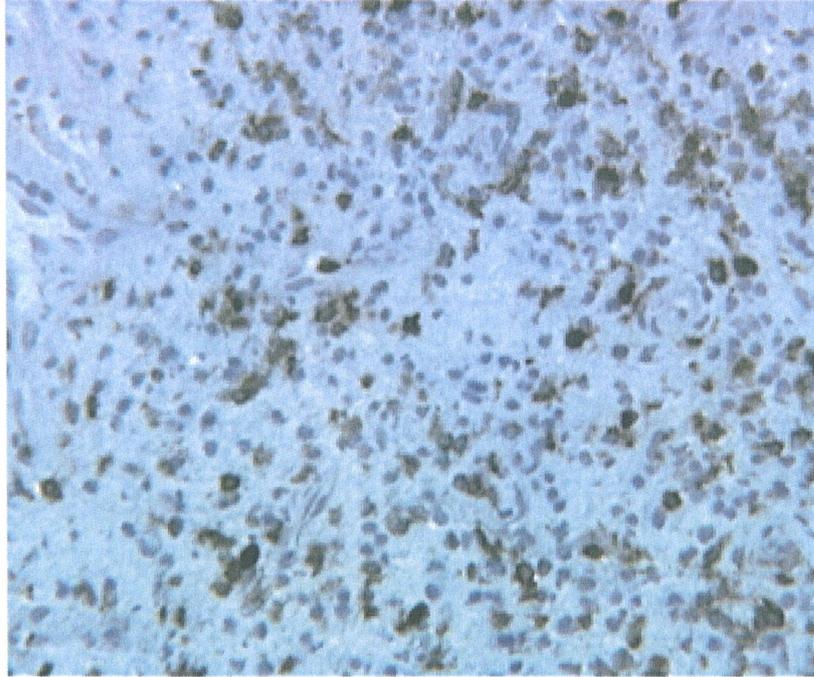


Abb. 18: CD14<sup>+</sup>- Zellen in der Binnenzone eines fibrösen Polypen (CD14, 25x)

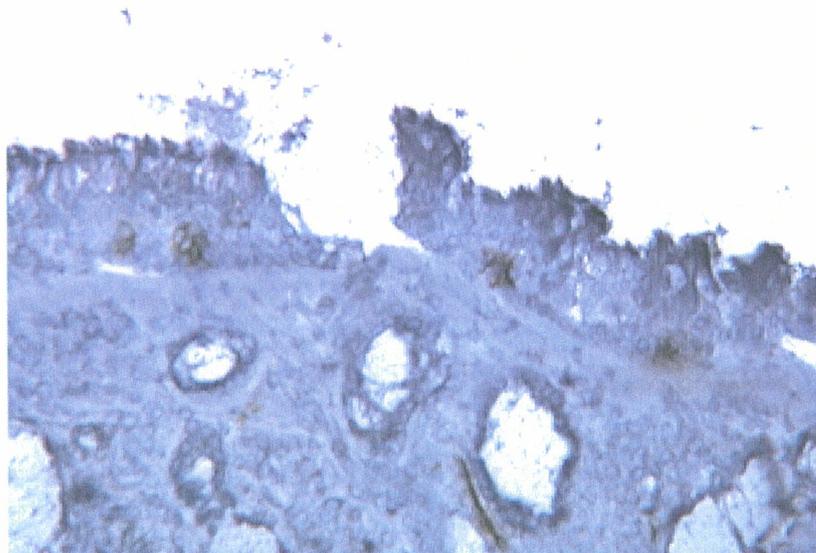


Abb. 19: CD1<sup>+</sup>- Zellen intraepithelial bei einem glandulär- zystischen Polypen (CD1, 25x)

Typ	Antigen	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
ödematös	HLA- DR	- / +	+	- / +	- / +
	CD14	+	+	- / +	- / +
	CD1	-	- / +	-	-
glandulär-zystisch	HLA- DR	-	-	-	-
	CD14	- / +	- / +	-	-
	CD1	-	+	+	-
fibrös	HLA- DR	++	++ / +++	++	++
	CD14	++	+++	+	++
	CD1	-	-	-	-

Tab. 13: semiquantitative Analyse: Vorkommen und zonale Verteilung von antigenpräsentierenden Zellen

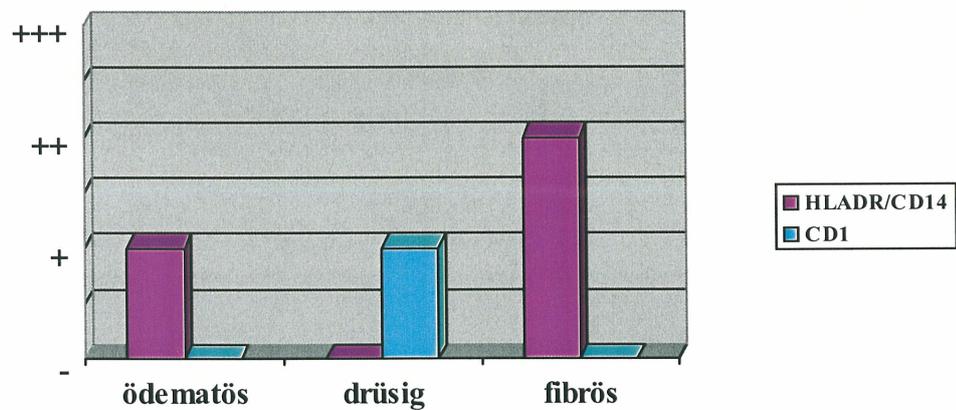


Abb. 20: zusammenfassende graphische Darstellung des Vorkommens antigenpräsentierender Zellen bei den drei histologischen Typen der Polyposis nasi

#### IV. Diskussion

Die Formation von polypoiden Gewebewucherungen in der Nase und ihren Nebenhöhlen weist eine derartige Vielfalt an Charakteristika und Besonderheiten auf, daß, von der frühen Entdeckung ihrer chronisch-entzündlichen Natur (ZUCKERKANDL 1893, zit. nach HAJEK, RUNGE, ANDERSEN, KERN et SCHENK) abgesehen, die eigentliche Ursache und die Mechanismen ihrer Entstehung in weiten Teilen unbekannt geblieben sind. Eine Vielzahl an theoretischen und empirischen Hypothesen wurde bezüglich Ätiologie und Pathogenese seit dem Ende des 19. Jahrhunderts formuliert. Die wenigsten davon wurden klar widerlegt oder bewiesen, so daß sich bis heute in Handbüchern unter Ätiologie vage Formulierungen wie „noch unbekannte Stimulationen infektiöser, immunologischer, neuraler, peptiderger oder physikochemischer Natur“ (NAUMANN/ HELMS et al.) oder „Reaktion auf eine Vielfalt infektiöser, immunologischer und physikalischer Noxen“ (SEIFERT) finden.

Bereits in den 90er Jahren des 19. Jahrhunderts wurde die Hypothese formuliert, Polypenwachstum entstehe aufgrund einer **entzündlichen** Noxe in Form der chronischen Nebenhöhleneiterung (KAUFMANN 1890, GRÜNWALD 1893, zit. nach KERN et SCHENK). Dem wurde bereits früh widersprochen aufgrund der klinischen Beobachtung, daß Polypen oft ohne Eiter, im Gegenzug Eiter aber oft ohne Polypen gefunden würden (FRÄNKEL 1896, ALEXANDER 1896, WERTHEIM 1905, HAJEK 1915, zit. nach HAJEK, RUNGE, ANDERSEN, KERN et SCHENK). WOAKES postulierte 1885 eine entzündliche Genese, ausgehend vom Knochen des Siebbeines, als Ursache der Polypenbildung, wurde aber durch intensive histologische Studien mehrfach, im wesentlichen durch HAJEK (1896) und UFFENORDE (1907) (zit. nach KERN et SCHENK) widerlegt.

Bereits BILLROTH (1855) und nach ihm andere, z.B. RUNGE 1927, lehnten die Theorie der Schleimhautextension durch **hypostatische** Kraft, d.h. die Entstehung durch Hängewirkung quasi als Ausziehungen der Schleimhaut, ab.

Eine **infektiöse** Genese, also die Formation von Polypen als spezifische Reaktionsform auf einen Erreger im Sinne der Henle- Koch- Postulate, wurde gelegentlich Gegenstand von Untersuchungen (WILLIAMS, zit. nach RUNGE). Auch wurde von einigen Autoren die Syphilis angeschuldigt, Urheber der Polypen zu sein (CANYUT et al. 1924,

zit. nach WENTGES). Nach der Entdeckung der Viren wurde diese Möglichkeit der Entstehung Gegenstand der Forschung (WEILLE 1956, zit. nach PAWLICZAK), ohne daß der Nachweis für eine virale Genese der Polyposis nasi gelang. Später konnten auch mit moderneren molekularbiologischen Methoden keine der bekannten Viren in Nasenpolypen nachgewiesen werden (GINZBURG 1982, 1985, DUNETTE 1986, KLIMA et al. 1993, zit. nach KLIMA et al.).

Einige Autoren glaubten an eine **vaskuläre** resp. eine perfusionsbedingte Polypenentstehung. So vermutete bereits 1899 COAKLEY (zit. nach KERN et SCHENK) eine „vasomotorische“ Ursache, YONGE 1907 eine „Zirkulationshemmung in den Venen und Kapillaren“ (zit. nach RUNGE). Ersteres wurde 1972 von CAUNA et al. wieder aufgegriffen, die mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen herausfanden, daß, wie BILLROTH schon 1855 beobachtet hatte, keine oder kaum Nerven in Nasenpolypen zu finden seien und weiter, daß Mastzellen degranuliert und Gefäße bis zur Leckage weitgestellt seien. Darauf basierend entwickelte MYGIND 1977 seine Hypothese der vasomotorischen Denervation. BUMSTED et al. waren dagegen der Auffassung, eine noradrenalinvermittelte Vasokonstriktion würde sekundär über Kongestion zum Gewebsödem führen, da sie Noradrenalin bei Polypen gegenüber normaler Mucosa erhöht fanden (zit. nach SETTIPANE 1984).

Daß möglicherweise erbliche resp. **genetische** Faktoren bei der Polyposis nasi eine Rolle spielen könnten, wurde zwar früh, aber nur vereinzelt erwogen (KERN et SCHENK 1933), besonders aber von RUNGE 1927 unterstrichen, der eine „Schleimhautkonstitution“ zur Polypenbildung postulierte. Epidemiologische Studien, z.B. von GREISNER et SETTIPANE, die 1996 bei 14 % von 50 Patienten eine Familiarität bei Polyposis nasi fanden, und Untersuchungen an eineiigen Zwillingen (SETTIPANE 1981, LOCKEY et al. 1973, zit. nach SETTIPANE) kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während GREISNER et SETTIPANE epidemiologische Hinweise für eine genetische Prädisposition fanden, traten bei LOCKEY et al. Polypen nur bei einem der Zwillinge auf, obwohl beide an Asthma litten. Die genetischen Studien wurden intensiviert, nachdem das Gen für Mukoviszidose 1989 entdeckt

worden war<sup>1</sup>. So führten BÜRGER et al. 1991 eine PCR- Suche nach verschiedenen beschriebenen Mutationen des CFTR- Gens durch und fanden eine signifikante Erhöhung der G551D- Mutation bei Patienten mit Polyposis nasi im Vergleich zur Normalbevölkerung, obwohl die meisten der Polypenproben keine Mutation zeigten. Dennoch bleibt die Überlegung interessant, daß eine pathophysiologische Parallelität zwischen der Mukoviszidose, bei der immerhin bei 8 % (SCHWACHMAN et al. 1962, zit. nach DRAKE- LEE) bzw. 15- 25 % (MYGIND 1977, zit. nach SØRENSEN; SETTIPANE 1996) Nasenpolypen vorkommen, und der Polyposis nasi besteht. Neueste Untersuchungen konzentrieren sich auf die Ebene der Expression des CFTR- Gens und dessen Funktion im nasalen Epithel (PRULIERE ESCABASSE et al. 2002).

Großen Raum in der Polyposisforschung eingenommen hat die Hypothese der **allergischen** Genese, die erstmals von dem großen amerikanischen Allergologen HANSEL 1929/30 formuliert wurde. Als Hinweise auf ein allergisches Geschehen bei Polyposis nasi galten die histologischen Ähnlichkeiten, also die ödematösen Veränderungen der Schleimhaut wie bei Allergikern nach Allergenexposition, die Eosinophilie im Blut, Nasensekret und Polypengewebe, die Koinzidenz mit anderen allergischen Krankheiten und dem spätmanifesten endogenen Asthma, das im Polypenextrakt erhöhte Histamin und IgE sowie die vermehrt bei Polypen gefundenen degranulierten Mastzellen (SLAVIN 1992).

Die von HANSEL formulierte allergische Hypothese griffen als nächstes HIRSCH 1931 in Deutschland und KERN et SCHENK 1931 auf. Letztere glaubten v.a. aufgrund epidemiologischer Daten die Allergie als Ursache der Nasenpolypen gefunden zu haben. Sie fanden bei 29,6 % eine Assoziation von **Asthma** mit Polyposis nasi (ANDERSEN 1943: 56 %; MOLONEY 1977: 21 %; STOOP et al. 1993: 22 %). Sie meinten, daß diese Zahl noch höher sei, wenn man alle Asthmatiker einer

---

<sup>1</sup> Die Krankheitsentität wurde 1936 von FANCONI, UEHLINGER und KNAUER unter dem Namen cystische Pankreasfibrose beschrieben, 1944 wurde von FARBER der Name Mukoviszidose vorgeschlagen (zit. nach SOLVAY Arzneimittel GmbH 2001). Die Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt und stellt eine Störung der exokrinen Sekretion aufgrund eines mutierten Chloridanionenkanals dar, dessen Gen, das CFTR- Gen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), auf dem langen Arm des Chromosom 7 lokalisiert ist. Pathogenetisch steht die hohe Viskosität des Schleimes im Aerodigestivtrakt im Zentrum. Das Krankheitsbild umfaßt exokrine Pankreasinsuffizienz, Bronchiektasien u.a. (RIEDE/ SCHAEFER).

Die Koinzidenz mit Polyposis nasi wurde seit den 1960er Jahren verstärkt untersucht (SCHWACHMANN et al. 1961, MAGID et al. 1967; zit. nach SØRENSEN 1977).

Nasennebenhöhlenoperation unterzöge, da sie bei Caldwell- Luc- Operationen an Asthmatikern in 50 % der Fälle Polypen gefunden hätten.<sup>1</sup> Als Allergen vermuteten sie mikrobielle Antigene. URBACH (1935) sah in der allergischen Genese den Grund für ein häufiges Versagen der chirurgischen Behandlung und gab an, durch eine „antiallergische [...] intramuköse Injektionsbehandlung“ die Polypen „fast restlos“ verschwinden lassen zu können. Spätere Untersuchungen konnten aber belegen, daß es sich bei fast allen Asthma- Manifestationen bei Polyposis- nasi- Patienten um endogenes, also nicht allergisches Asthma handelt (SETTIPANE 1977, 1984).

1943 widmete ANDERSEN eine große Monographie dem Zusammenhang von Polyposis nasi und **Eosinophilie**. Nach seinen Untersuchungen sei eine Bluteosinophilie nur ein sehr unsicherer Hinweis auf die allergische Natur eines Leidens der oberen Atemwege. Dagegen sei die Eosinophilie des Nasensekretes ein guter Parameter für allergische Erkrankungen der Atemwege und bei Asthma und vasomotorischer Rhinitis fast immer positiv. Ebenso sei die Eosinophilie deutlich höher in Polypen von Patienten mit Asthma oder vasomotorischer Rhinitis. Insgesamt schloß er daraus, daß Nasenpolypen nicht nur bei Patienten, die zusätzlich unter Asthma und/oder allergischer Rhinitis leiden, sondern auch die „unklassifizierten, beidseitigen Nasenpolypen wohl allergischer Genese seien dürften, während die einseitigen Polypen und die Choanalpolypen anderer Natur seien müßten. Fortan spielte bei allen histologischen Arbeiten über Nasenpolypen die Gewebseosinophilie eine große Rolle und es gab kaum Arbeiten, in denen sie nicht ermittelt wurde. Dabei schwanken die Ergebnisse bis heute erheblich. So behauptete DRAKE- LEE 1989, daß bei über 90 % der Polypen eine Eosinophilie vorläge, JANKOWSKI et al. fanden 1990 im Phasenkontrastmikroskop bei 71 – 87 % eine Eosinophilie, STOOP 1991 bei 77 %, KALDENBACH et al. 1999 bei 66 %, MORINAKA et NAKAMURA 2000 wiederum 92,3 % in der HE- und immunhistochemischen Färbung.

In der vorliegenden Arbeit lag die Gewebseosinophilie in der HE- Färbung bei 65 %.

---

<sup>1</sup> Die klinische Beobachtung, daß Polypen und Asthma gehäuft koinzidieren, findet sich schon in alten Lehrbüchern des 19. Jahrhunderts, wo man Asthma noch als Reflexneurose auf fokusartige Reize im Körper verstand, durch deren Eradikation man das Asthma heilen könne (NIEMEYER). 1880 berichtete VOLTOLINI über eine derartige Heilung (zit. nach RACKEMANN). Erst 1929 wurde durch RACKEMANN et TOBEY an einem großen Patientenkollektiv (n = 1074!) bewiesen, daß eine Polypenoperation zu keiner signifikanten Besserung des Asthmas führe.

Die Bedeutung dieser Angabe wird aber überschätzt, da sie lediglich ausdrückt, bei welchem Prozentsatz von Polypen überhaupt ein eosinophiler Granulozyt vorkommt, aber nicht zwischen dem Grad der Infiltration und der Verteilung differenziert. So wiesen auch FOKKENS et al. 1991 darauf hin, daß der Prozentsatz an Gewebseosinophilie zwar hoch sei, aber die Anzahl an eosinophilen Granulozyten gering und nicht höher als in normaler Nasenschleimhaut oder in Schleimhaut von Patienten mit allergischer Rhinitis. Ihnen zufolge hätten PECH et al. 1983 bereits ähnliche Ergebnisse erhalten. STOOP et al. fanden 1993 ebenfalls regelmäßig eosinophile Granulozyten in normaler Nasenmucosa, in ihrer immunhistochemischen Arbeit war aber die Anzahl der Eosinophilen – v.a. in der Lamina propria – bei Nasenpolypen höher. Des weiteren wiesen sie darauf hin, daß die Eosinophilen bei Polyposis fast immer aktiviert seien, während sie bei normaler Mucosa praktisch nie aktiviert gewesen seien, was sich durch Hypodensität und Anfärbbarkeit mit dem Antikörper EG2 deutlich mache. Auch KALDENBACH et al. fanden 1999 den Großteil der eosinophilen Granulozyten in Nasenpolypen aktiviert. Sie stellten aber fest, daß in ihrem Material Schwankungen von fehlender bis hochgradiger Gewebseosinophilie sowohl bei Polypen von Patienten mit als auch ohne Allergien vorkamen. Ähnliche Ergebnisse lieferten BERNSTEIN et al. 1995, PAWLICZAK et KOWALSKI 1997 und PARK et al. 1998. Sie fanden ebenfalls, daß die Stärke des eosinophilen Infiltrates unabhängig vom Vorliegen einer Allergie sei. Desgleichen kamen DAVIDSSON et HELLQUIST in ihrer histologischen Untersuchung 1993 zu dem Ergebnis, daß die Gewebseosinophilie auf keine Beziehung der Polyposis nasi zur Allergie schließen lasse.

Die **Koinzidenz** von Nasenpolypen und allergischen Krankheiten, namentlich dem Heuschnupfen resp. der allergischen Rhinoconjunctivitis wurde in mehreren epidemiologischen Arbeiten untersucht. Eine der ersten größeren Studien führte CAPLIN 1971 durch, wobei er bei 3000 Allergikern nur in 0,5 % eine Polyposis nasi fand (zit. nach SLAVIN 1992). SETTIPANE fand 1996 eine Polyposis nasi bei Heuschnupfen- Patienten in 1,5 %. Beide Zahlen deuten darauf hin, daß die Inzidenz von Nasenpolypen bei Patienten mit allergischer Rhinitis nicht höher ist als in der Normalbevölkerung (s.o.). Lediglich in DAVIDSSONs und HELLQUISTs

Untersuchung von 1993 hatten von 203 Heuschnupfen- Patienten 6 % endonasale Polypen. Umgekehrt liegt nach SIBBALD et RINK (1991) (zit. nach SPECTOR 1997) das Vorkommen von allergischer Rhinitis in der Normalbevölkerung bei 20 – 25 % und nach KLIMA et al. 1993 bei 20 %. Diese fanden nun bei 20 % der Polyposis- Patienten das Vorliegen einer allergischen Erkrankung, KRAJINA et al. 1996 bei 25 % (Erstdiagnose einer Polyposis nasi) und DAVIDSSON ebenfalls bei 25 %. Damit kann gesagt werden, daß auch bei Polyposis- Patienten die Inzidenz einer allergischen Erkrankung, insbesondere der allergischen Rhinitis, in etwa der der Normalbevölkerung entspricht. BERNSTEIN et al. fassen in ihrem Übersichtsartikel von 1995 zusammen: “[T]he epidemiologic data strongly [suggests] that nasal polyposis occurs more commonly in nonatopic patients than in atopic patients.“

Weniger übereinstimmend sind in der Literatur die Angaben über die Häufigkeit eines positiven **Hauttestes** auf Allergene. KLIMA et al. geben die Häufigkeit des positiven Testes für die Normalbevölkerung mit 20 % an und fanden bei ihrem Patientenmaterial mit Nasenpolypen (n = 43) ebenfalls bei 20 % einen positiven Hauttest. Ebenso kamen KALDENBACH et al. 1999 bei 58 Polyposis- Patienten auf 22 % positiver Hauttestungen und KRAJINA auf 25 %. MYGIND soll nach MORINAKA et NAKAMURA 2000 keine Häufung von positiven Prick- Tests bei Polyposis- Patienten gefunden haben, was die Autoren durch eigene Untersuchungen bestätigten. Auch DRAKE- LEE schrieb 1989, daß ein positiver Hauttest bei Polyposis- Patienten nicht häufiger als in der Normalbevölkerung sei. Andere Autoren kommen zu deutlich höheren Zahlen hinsichtlich positiver Hauttestungen bei Nasenpolypen (STOOP et al. 1993: 35 %; DRAKE-LEE et al. 1982: 41 %; YAREMCHUK et al. 1991: 46 %, zit. nach SETTIPANE 1996; SETTIPANE 1977: 56 %). Diese großen Schwankungen könnten verschiedene Ursache haben. Manche Autoren rekrutierten ihr Krankengut nur aus allergologischen Abteilungen, während andere den Hauttest nur bei mehr als einer positiven Reaktion auf Allergene werteten. Darüber hinaus waren die Allergene, die getestet wurden, nicht standardisiert und manche Forscher führten nur die Patienten einer Hauttestung zu, bei denen anamnestisch der Verdacht auf eine Allergie bestand. Diese Umstände werden von einigen Autoren (SETTIPANE; DRAKE- LEE) auch eingeräumt.

Als Anfang der 1970er Jahre die Pathogenese der allergischen Typ I Reaktion, der Atopie, geklärt wurde, folgten auch verstärkte Untersuchungen an Nasenpolypen auf **Histamin, IgE und Mastzellen**. In vielen Arbeiten wurde in Nasenpolypen ein erhöhtes Vorkommen von Histamin (BUMSTED et al. 1979, zit. nach DRAKE- LEE), von IgE (CHANDRA et ABROL 1974, zit. nach SETTIPANE; WHITESIDE et al. 1975, zit. nach PASTORELLO et al.; DRAKE- LEE 1982; KLIMA et al. 1993; PASTORELLO et al. 1994) und Mastzellen (CAUNA et al. 1972) gefunden, was der Hypothese der allergischen Ursache wieder neuen Auftrieb gab. Folgestudien, die Histamin, IgE und Mastzellen bei Polypen von Allergikern und Nicht- Allergikern und zum Teil auch bei chronisch- exsudativer Sinusitis verglichen, kamen aber übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß es entweder keine Unterschiede zwischen diesen Gruppen gab oder Histamin, IgE und Mastzellen höher bei Allergikern im Vergleich zu Nicht- Allergikern waren. (DRAKE- LEE et McLAUGHLAN 1982; FOKKENS et al. 1990; JANKOWSKI et al. 1990; RUHNO et al. 1990, zit. nach BERNSTEIN et al.; PAWLICZAK et KOWALSKI 1997, PARK et al. 1998). DRAKE- LEE und PARK et al. zogen daraus den Schluß, daß Histamin, IgE und Mastzellen zwar möglicherweise eine immunologische Rolle in der Pathogenese der Polyposis spielen könnten, diese sich aber klar von der einer atopischen Reaktion bzw. einer Allergie im eigentlichen Sinne unterscheiden.

Aufgrund dieser zahlreichen Untersuchungen kann man heute davon ausgehen, daß die Allergie keine Hauptrolle in der Ätiologie der Polyposis nasi spielt, sondern daß es sich um eine andere pathologische Reaktion des Immunsystems handeln muß (SLAVIN 1992; BERNSTEIN et al. 1995; COSTE et GILAIN 2000).

Da das eosinophile Infiltrat als der einzig gesicherte und von allen Seiten akzeptierte Angelpunkt in der Pathogenese der Polyposis nasi blieb, wurden eine Vielzahl an Arbeiten zu anderen möglichen **immunologischen** Reaktionen, die eine Eosinophilie herbeiführen könnten, vorgelegt. Dabei wurden in den 1990er Jahren eine Reihe einzelner Faktoren beschrieben, die möglicherweise bei der Ätiologie und Pathogenese eine Rolle spielen könnten, beispielsweise einige **Zytokine**, namentlich IL-5<sup>1</sup>, Eotaxin, RANTES<sup>1</sup>, GM- CSF<sup>2</sup>, PDGF<sup>3</sup> etc. (COSTE et al. 1996; BACHERT et al.

---

<sup>1</sup> IL = Interleukin

1995, 1997, 1999; MOULD et al. 1997, zit. nach BACHERT et al.; KRAMER et RASP 1999, ALLEN et al. 1998, zit. nach COSTE et GILAIN 2000). Neben diesen Mechanismen der Attraktion und des Verweilens der Eosinophilen wurden als deren Ursache lokale Faktoren diskutiert. Einige Autoren favorisierten weiterhin die Hypothese der „lokalen Allergie“ (PASTORELLO et al. 1994; SHATKIN et al. 1994, SIN et al. 1997, zit. nach COSTE et GILAIN 2000), wobei von manchen bakterielle Antigene als Allergene angenommen wurden (CALENOFF et al. 1993, zit. nach COSTE et GILAIN).

Des Weiteren wurde, basierend auf dem Modell der bronchopulmonalen Aspergillose, zuerst von KATZENSTEIN et al. 1983 und LAMB et al. 1982 (zit. nach CRAMPETTE 2000) eine Form der Polyposis nasi beschrieben, bei der es sich um eine lokale, IgE-abhängige Allergie gegen Antigene von Aspergillen im Nasennebenhöhlenschleim handeln sollte, und von ROBSON et al. 1989 dafür der Begriff **“allergic fungal sinusitis“** (AFS) vorgeschlagen (zit. nach PONIKAU et al. 1999). Einige Autoren widersprachen aufgrund der o.g. epidemiologischen Daten der allergischen Genese und propagierten die Hypothese, daß es sich um eine Pilzinfektion handle (COREY et al. 1995, zit. nach CRAMPETTE; MARPLE 2001). Das Krankheitsbild wurde zunächst als eigenständige Form der Polyposis nasi betrachtet und die Häufigkeit mit 6 – 7 % bei Vorliegen einer chronischen Sinusitis angegeben (CODY et al. 1994, zit. nach PONIKAU et al.) sowie einige diagnostische Kriterien<sup>4</sup> beschrieben. PONIKAU konnte aber 1999 mit seiner Arbeitsgruppe der Mayo- Klinik, Rochester, in einer wegweisenden Arbeit nachweisen, daß sowohl die genannten diagnostischen Kriterien unspezifisch bzw. unzutreffend sind<sup>5</sup>, als auch die Inzidenz von mykotisch kolonisiertem Schleim bei chronischer Sinusitis bei 93 % lag.

---

<sup>1</sup> RANTES = (engl.) regulated on activation, normal T cells expressed and secreted

<sup>2</sup> GM- CSF = (engl.) Granulozyte- macrophage colony- stimulating factor

<sup>3</sup> PDGF = (engl.) platelet- derived- growth- factor

<sup>4</sup> (1) Polyposis nasi, (2) „allergisches Sekret“, i.e. Nasensekret mit Eosinophilen und deren Abbauprodukten, (3) Aspekt der chronischen Sinusitis im NNH- CT, (4) positive Histologie und/oder Kultur auf Pilze im Nasensekret und (5) Diagnose einer Typ- I- Hypersensitivitätsreaktion (= Atopie) durch Anamnese, Prick- Test oder spezifisches IgE (BENT et KUHN 1994, zit. nach PONIKAU et al.).

<sup>5</sup> Bei einem Kollektiv von 210 Patienten mit klinisch und radiologisch diagnostizierter Sinusitis fand sich in einer prospektiven Studie bei 96 % eine Eosinophilie des Nasensekrets, die CT- Veränderungen waren unspezifisch, ein positiver Prick- Test wurde nur bei 25 %, ein erhöhtes Gesamt- IgE nur bei 33 % und ein erhöhtes spezifisches IgE nur bei 30 % gefunden. Insgesamt lagen alle Diagnosekriterien der AFS bei 93 % aller Patienten mit operativ therapierter chronischer Sinusitis vor!

Er folgerte daraus, daß bei Polyposis nasi die eosinophilen Granulozyten durch das intakte Epithel hindurch in den Schleim emigrieren, um dort ihr eigentliches Ziel, die Pilze im Nasensekret, anzugreifen. Die Ergebnisse sprachen gegen ein allergisches Geschehen<sup>1</sup>, weshalb die Autoren den Namen eosinophile Pilzsinusitis vorschlugen<sup>2</sup>. Den Autoren wurde aber bald vorgeworfen, daß ihre Kontrollpatienten (n = 14) ebenfalls zu 100 % Pilze im Nasensekret hatten, und daß der Terminus „Pilzsinusitis“ eine Infektion suggeriere, es sich aber keinesfalls um eine solche handeln könne, da die Henle- Kochschen Postulate nicht erfüllt seien (NAYLOR 2000, MARPLE 2001).

Dennoch wurden als Folge der Ergebnisse von PONIKAU et al. in neuester Zeit viele Arbeiten zur Rolle der Pilzbesiedelung des Nasensekretes und einer darauf basierenden immunologischen, möglicherweise nicht IgE- vermittelten Hypersensitivitätsreaktion sowie der Frage durch welche Pathomechanismen letztendlich dann die Polypenbildung einsetzt, unternommen (KARPOVICH- TATE et al. 2000; KHAN et al. 2000; KASCHKE et al. 2002).

MARPLE stellte 2001 die Hypothese auf, daß neben lokalen Faktoren, wie reduzierte mukoziliäre Klärfunktion und anatomische Stenosen, auch eine Prädisposition zur Allergie und eine T- Zell- Anfälligkeit, eine Ursache der Pilzproliferation sein könne, die ein eosinophiles Infiltrat nach sich ziehe. Schon Ende der 1980er und Anfang der 1990er Jahre richteten einige Arbeitsgruppen ihr Interesse auf die Rolle der **Lymphozyten** im pathophysiologischen Geschehen der Polyposis nasi. STOOPE et al. untersuchten Nasenpolypen (n = 48) immunhistochemisch auf T- und B- Zellpopulationen im Vergleich mit Mucosa der unteren Nasenmuschel derselben Patienten und gesunder Kontrollpatienten. Dabei fanden sie zunächst, daß generell die Lymphozyten häufiger in Polypen als in gesunder Schleimhaut vorkamen, was nicht überrascht, wenn man bedenkt, daß es sich im Falle der Polyposis um eine chronische Entzündung handelt. Interessanterweise überwogen aber in gesunder Mucosa die T4- Helferzellen eindeutig die T8- Killerzellen (cf. auch PREM et al. 1992, zit. nach KALDENBACH et al.; WINTHER et al. 1987, zit. nach WANG et al.), während bei Nasenpolypen die CD8- Expression signifikant höher war. Die CD8<sup>+</sup>- Zellen wurden im

---

<sup>1</sup> “The mere presence of eosinophils in the mucus does not necessarily mean an allergic (IgE- mediated) origin alone [...], atopy should not be a diagnostic criterion.“ (PONIKAU et al. 1999)

<sup>2</sup> “eosinophilic fungal rhinosinusitis“

wesentlichen subepithelial und periglandulär lokalisiert. B- Zellen wurden nur vereinzelt bis mäßig häufig beobachtet, was auch BERNSTEIN et al. 1995, 1997 bestätigten. Die Autoren schlußfolgerten daraus, daß bei der Pathogenese der Polypen eine lokal gestörte T- Zellen- Funktion eine Rolle spielen könnte (STOOP et al. 1991, 1992). FOKKENS et al. (1991) kamen zeitgleich zu ähnlichen Ergebnissen. Sie fanden auch mehr T- als B- Lymphozyten in Nasenpolypen, tendenziell war das Verhältnis CD8- zu CD4- Positivität ebenfalls zu Gunsten des ersteren verschoben, nur waren hier die Unterschiede, zumindest subepithelial, nicht signifikant. Sie erwähnen aber unabhängig vom gesamtstatistischen Ergebnis z. T. starke Schwankungen zwischen den einzelnen Proben. Das Überwiegen von T8- Killerzellen konnte auch von WANG et al. 1997 bestätigt werden. MORINAKA und NAKAMURA fanden jedoch, allerdings nicht in einer immunhistochemischen, sondern in einer flow- zytometrischen Untersuchung, daß T- zwar die B- Lymphozyten überwogen, daß aber keine zahlenmäßigen Unterschiede zwischen normaler Nasenschleimhaut und Nasenpolypen bestanden. Sie halten daher eine pathogenetische Rolle von Lymphozyten bei der Polyposis nasi für unwahrscheinlich, sondern sehen diese als eine koinzidenzielle („normale“) Komponente im Rahmen der Abwehr sowohl bei der unteren Muschel als auch bei Polypen an (MORINAKA et NAKAMURA 2000). Zu dem gleichen Ergebnis kamen LINDER et al. bereits 1993 in einer immunhistochemischen Arbeit. Auch sie sind der Ansicht, daß das Auftreten und die Verteilung von T- Zellen, v.a. subepithelial, z.T. auch in Zellaggregationen, und periglandulär, im Hinblick auf die Pathogenese der Polyposis nasi unbedeutend ist. Allerdings stellten sie ein Überwiegen von CD4<sup>+</sup>- Zellen gegenüber CD8<sup>+</sup>- Zellen fest, was im Gegensatz zu den o.g. Ergebnissen steht und sonst nur noch von IHAN et al. 1997 gefunden wurde.

Andere Autoren fokussierten ihr Interesse auf die Rolle des **Epithels** bei der Polypenentstehung. Diese wurde bereits sehr früh in der Polypenforschung intensiv diskutiert und bleibt bis in neueste Zeit kontrovers. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die Theorie der hyperplastischen Entzündung beschrieben (UFFENORDE 1915, HIRSCH 1924, zit. nach ANDERSEN, RUNGE), die besagt, daß die Polypenbildung ein aktiver Wachstumsprozeß sei. Diese These läßt sich bereits bei BILLROTH 1855 erkennen, der von „Neubildungen der Schleimhaut“ spricht. In der

Literatur wurde dies häufig als Auffassung BILLROTHs fehlgedeutet, es handele sich bei Polypen um echte gutartige Tumoren, was in seiner Monographie aber nicht explizit geäußert wird. Das Epithel wurde als mehrschichtig im Vergleich zur Nasenschleimhaut beschrieben (HOPMANN 1885; RUNGE 1927). In angloamerikanischen (DRAKE-LEE 1989) und französischen (COSTE et al. 1996, COSTE et GILAIN 2000) Arbeiten wird dagegen häufiger von pseudomehrschichtigem oder mehrreihigem Flimmerepithel gesprochen.

Bei allen Polypen der vorliegenden Arbeit wurde ein Flimmerepithel gesehen, das lichtmikroskopisch als mehrschichtig imponierte. Dieser Eindruck wurde durch die immunhistochemische Färbung mit ICAM- 1 verstärkt, da hierbei eine hundertprozentige Positivität der basalen Zellschicht gefunden wurde, die Peroxidasefärbung aber in keinem Präparat die gesamte Breite des Epithels einnahm, die Oberfläche also nicht erreichte (cf. Abb. 9). Dies wird als deutlicher Hinweis darauf gewertet, daß es sich um ein mehrschichtiges, nicht um ein mehrreihiges Flimmerepithel wie bei normaler Nasenschleimhaut handelt. Des weiteren spräche dies in Zusammenhang mit dem Nachweis von Wachstumsfaktorproduktion, wie PDGF (COSTE et al. 1996) und IGF- I (PETRUSON et al. 1988), im Epithel für eine Hyperplasie desselben. Darüber hinaus kommt dem Epithel und Endothel durch die massive ICAM- 1- Expression, die auch von anderen Autoren (RESNICK et WELLER 1993, zit. nach COSTE et GILAIN; KOWALSKI 1995, zit. nach KALDENBACH, TINGSGAARD et al. 1997) gefunden wurde, eine Bedeutung als Migrationsstimulator für immunkompetente Zellen, insbesondere der eosinophilen Granulozyten, zu (KALDENBACH 1999). Dies wurde durch den Nachweis weiterer Zytokine, die durch die Epithelzellen parakrin sezerniert werden, weiter untermauert (COSTE et GILAIN 2000).

**Metaplasien** des Epithels, wie sie von einigen Autoren beschrieben wurden (KAKOI et HIRAIDE 1987; PAWLICZAK et KOWALSKI 1997), von KRAJINA et al. 1996 mit einer Häufigkeit von 33 % und 52 % und von STOOP et al. 1990 sogar von 59 % gefunden wurden, fanden sich in der hier vorgelegten Arbeit in keinem Fall, was daran liegen könnte, daß darauf Wert gelegt wurde, bei der Anfertigung der Schnitte die Polypenoberfläche nie tangential anzuschneiden, um eine Verwechslung des Epithels

mit mehrschichtigem Plattenepithel zu vermeiden. Des weiteren fand sich ein normal erscheinendes Quantum an **Becherzellen**, wobei eine Auszählung derselben, eine Anfärbung mit PAS oder ein quantitativer Vergleich mit normaler Mucosa hier nicht durchgeführt wurde. Die Angaben in der Literatur sind hierzu sehr kontrovers (HOPMANN 1885; LARSEN et TOS 1989, TOS et al. 1990, zit. nach TINGSGAARD; COSTE et al. 1996). Ebenfalls werden in der Literatur unterschiedliche Angaben über die **Basalmembran** in Nasenpolypen gemacht, wobei eine Verdickung am häufigsten gefunden wurde (DRAKE- LEE et al. 1989, KRAJINA et al. 1996). FOKKENS et al., die in einer Arbeit von 1991 Polypen mit normaler Nasenschleimhaut und Mucosa bei allergischer Rhinitis verglichen, fanden keine Unterschiede in der Basalmembran, die bei allen drei Gruppen zwischen dünn und stark verdickt schwankte. Diese Schwankungen konnten auch in der vorliegenden Arbeit gefunden werden, i.e. bei 20 Polypen wurden sowohl dünne, mäßig als auch stark verdickte Basalmembranen gefunden. FOKKENS et al. waren es auch, die früh die Rolle der **Langerhans- Zellen** innerhalb des Epithels untersuchten (FOKKENS et al. 1989, 1990, 1991). Dabei fanden sie heraus, daß Langerhans- Zellen v.a. intraepithelial sowohl bei normaler Nasenmucosa als auch bei Nasenpolypen vorkommen. Eine Expression von HLA- DR als unspezifischer Marker für **antigenpräsentierende Zellen** wurde aber häufiger beobachtet, was die Autoren monohistiozytären dendritischen Zellen zuordnen. Dabei kann es sich aber auch um Makrophagen oder aktivierte Lymphozyten handeln. BERNSTEIN et al. untersuchten eine ähnliche Fragestellung in Bezug auf die Expression von HLA- DR bei Polyposis nasi (BERNSTEIN et al. 1995, 1997). Antigenpräsentierende Zellen und Makrophagen seien deutlich häufiger in Nasenpolypen als in der Mucosa der unteren Muschel vorhanden. Dort wurden in der Lamina propria keine und periglandulär nur vereinzelt HLA- DR- positive Zellen bzw. Makrophagen gefunden. In Polypen waren allerdings intra- und subepithelial zahlreiche Makrophagen zu finden. HLA- DR- exprimierende Zellen fanden sich nicht so häufig in Polypen wie in der mittleren Muschel, waren aber im Vergleich zur unteren Muschel etwas vermehrt. STOOP et al. konnten 1991 ebenfalls eine mäßige bis starke HLA- DR- Expression epithelial und subepithelial bei Polypen im Vergleich zur unteren Muschel nachweisen und folgerten in Zusammenschau mit ihren Ergebnissen über Lymphozyten

(s.o.), daß HLA- DR- exprimierende Zellen Antigene an T- Zellen präsentierten. MORINAKA et NAKAMURA (2000) halten die HLA- DR<sup>+</sup>- Zellen selbst für aktivierte Lymphozyten. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit können diese Auffassung nicht bestätigen, sondern unterstützen vielmehr jene, wonach HLA- DR- Expression v.a. auf Makrophagen und dendritischen Zellen eine Rolle spielt, da in dieser Arbeit die Häufigkeit und die Verteilung der HLA-DR- Expression nahezu identisch mit der makrophagentypischen CD14- Expression war.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Untersuchungen von Lymphozyten und antigenpräsentierenden Zellen und z.T. des Epithels lassen sich aus Sicht des Verfassers nur dadurch erklären, daß in diesen Arbeiten das Polypenmaterial entweder überhaupt nicht oder nur unter klinischen Gesichtspunkten klassifiziert wurde, und die Unterschiede in der Histologie innerhalb der Polypen unberücksichtigt blieben. Dennoch erkennt man beim Mikroskopieren von HE- Schnitten verschiedener Proben sehr leicht, daß Nasenpolypen keinesfalls immer das vielfach beschriebene histologische Muster aus respiratorischem Epithel, verdickter Basalmembran und ödematösem Stroma mit eosinophilem Infiltrat aufzeigen. Diese histologische Heterogenität wird häufig bei immunhistologischen etc. Untersuchungen völlig ignoriert, obgleich sie bereits lange bekannt ist. Die erste histologische Unterteilung der Nasenpolypen führte HOPMANN 1885 durch, wobei er in seiner Arbeit eher die polypoiden Hyperplasien und die Papillome der Nasenhöhle von den eigentlichen Nasenpolypen, die er noch wie BILLROTH als „Schleimpolypen“ bezeichnete und sie für weiche Fibrome hielt, abtrennte. Er unterscheidet somit eigentlich nicht verschiedene Subtypen innerhalb der Polyposis nasi. Die erste tatsächliche Subtypisierung führte 1932 SCHALL (zit. nach HANSEL) durch, indem er Polypen in ödematöse, fibröse, zystische und Mischformen unterteilte. Später gaben NIMBKAR und SANE (1978) eine histologische Klassifikation mit 5 Typen (ödematös – fibrös – glandulär – angiektatisch – zystisch) an. Andere Autoren versuchten eine Einteilung nach histologischen Kriterien mit einer mutmaßlichen Ursache zu verknüpfen, so die Unterteilung in neutrophile (infektiöse) und eosinophile (allergische) Polypen (MYGIND 1977). Eine Einteilung die der von SCHALL sehr ähnlich ist, wurde 1987 von KAKOI und HIRAIDE vorgeschlagen. Sie bezeichneten ihre 3 Subtypen der Polyposis nasi als (1) ödematöser Typ, (2) glandulär-

zystischer oder duktaler Typ und (3) als fibrösen Typ. Da diese Einteilung rein auf histologischen Kriterien beruht, wurde sie in der hier vorgelegten Arbeit zur Probeneinteilung herangezogen. Die Verteilungshäufigkeit wurde von KAKOI und HIRAIDE folgendermaßen angegeben. Typ 1 kam in 60 %, Typ 2 in 27 % und Typ 3 in 13 % ihres Probenmaterials (n = 175) vor. Diese Verteilung konnte der Verfasser trotz deutlich geringerer Probenzahl (n = 20) mit Typ 1 = 60%, Typ 2 = 30 % und Typ 3 = 10 % im wesentlichen bestätigen. Die Klassifikation von KAKOI und HIRAIDE wurde auch noch von anderen Autoren verwendet (DAVIDSSON et HELLQUIST 1993; HASSID 1997).

Untersucht man nun Epithel, Basalmembran, Lymphozyten, Eosinophile und antigenpräsentierende Zellen bei diesen drei Subtypen, so fällt auf, daß der glandulär-zystische, in dieser Arbeit als Typ 2 bezeichnete, am ehesten der normalen Nasenschleimhaut gleicht. Das Epithel ist aber bereits mehrschichtig und zeigt eine komplett aktivierte Basalzellschicht. Dies wurde, wie von anderen Autoren (s.o.), als Zeichen einer aktiven Beteiligung des Epithels an der hyperplastischen Entzündung gedeutet. Es fand sich auch bei dieser Untersuchung ein regelmäßiges Vorkommen von Langerhans- Zellen im Epithel. Die Lymphozytendichte war insgesamt, erkennbar am Ausmaß der LFA- 1- Expression, vermehrt und die Lymphozyten überwogen eindeutig die eosinophilen Granulozyten. Die T4- Lymphozyten dominierten wie in normaler Mucosa die subepitheliale Zone. Aber die Basalmembran war offensichtlich bei diesem Typ am stärksten verdickt. Nach Meinung des Verfassers könnte es sich bei dem glandulär- zystischen Typen um das Anfangsstadium eines Polypen handeln, wobei möglicherweise die periglanduläre Expression von ICAM-1 und die korrespondierende Aggregation von T8- Killerzellen periglandulär zu einem Untergang der Drüsen führen und damit ein Angelpunkt des entzündlichen Geschehens sein könnte. Die Hyperplasie des Epithels inkl. der hypertrophen Basalmembran könnte eine Reaktion darauf sein, um dem Verlust an Drüsen entgegenzuwirken. Die vom Epithel produzierten Wachstumsfaktoren und Zytokine (s.o.) könnten dann das eosinophile Infiltrat induzieren, welches in dieser Arbeit am eindeutigsten beim ödematösen Typen zu finden war. Dennoch war die Anzahl an eosinophilen Granulozyten in dieser Arbeit weniger hoch, als aufgrund der Literaturangaben erwartet. Eine mögliche Erklärung

hierfür könnte der Umstand sein, daß bei der Auswahl der Proben kein Ausschluß von Patienten erfolgte, die präoperativ mit einem topischen Glucocorticosteroid behandelt worden waren, was bekanntlich die Eosinophilotaxie reduziert. Trotzdem waren beim ödematösen Typen die Eosinophilen regelmäßig vorhanden und fanden sich über alle Zonen verteilt ohne perivaskuläre Schwerpunkte.

Das Epithel zeigte kaum noch CD1- exprimierende Zellen, statt dessen war die Zahl an HLA-DR<sup>+</sup>- und CD14<sup>+</sup>- Zellen v.a. subepithelial im Vergleich zum glandulär-zystischen Typen deutlich höher, wenn auch nicht häufig. Dies wird nicht als Primärreaktion der pathogenetischen Kette gedeutet, sondern der ödematöse Typ wird vom Verfasser für das Folgestadium des glandulär-zystischen Polypen gehalten. Die Konzentration des entzündlichen Geschehens auf die Lamina propria könnte Folge einer sekundären bakteriellen und/oder mykotischen Besiedlung der pathologischen Schleimhaut sein, da die Klärfunktion aufgrund der fehlenden Drüsen, die, wie von TOS et al. (1977), in ödematösen Polypen nicht gefunden wurden, reduziert ist. Hier ergäbe sich eine Schnittstelle mit dem pathogenetischen Konzept der Polyposis bei Mukoviszidose bzw. bei Kartagener- Syndrom und Krankheiten, bei denen die Klärfunktion aufgrund anderer Ursachen reduziert ist, sei es aufgrund höherer Schleimviskosität oder verminderter Zilienschlagfähigkeit. Das Epithel bleibt als Barriere jedoch intakt, eine invasive bakterielle oder mykotische Infektion findet nicht statt, jedoch zeigen andere Studien, daß mikrobielle Superantigene möglicherweise die Schlüsselrolle in der Erhaltung des entzündlichen Geschehens bei Polyposis nasi spielen könnten (SCHUBERT 2001). Der Verfasser hält jedoch die Superantigen Theorie nicht für die Ursache, sondern für eine Sekundärfolge der verminderten Klärfunktion und damit für einen krankheitserhaltenden Aufpfropfeffekt.

Schließlich könnte als letztes Glied der pathogenetischen Kette der fibröse Typ stehen. Bei diesem wurden in der vorliegenden Arbeit insgesamt die meisten immunkompetenten Zellen, dem Expressionsmuster nach T4- Helferzellen, gefunden, während das eosinophile Infiltrat wieder etwas in den Hintergrund zu treten schien. Dieser Typ zeigt histologisch auch ein hohes Maß an Fibroblasten und interzellulärer Fasermatrix. Die Induktion dieser Fibrosierung könnte durch die Sekretion von

Zytokinen der T- Zellen und der Eosinophilen, z.B. IL- 5, IL- 6, bedingt sein (PARK et al. 1998, KALDENBACH et al. 1999).

Zusammenfassend wird vom Verfasser der Schluß gezogen, daß in der pathogenetischen Reihe der Polypentstehung ein T- Zellen- vermittelter Drüsenuntergang mit konsekutiv verminderter Klärfunktion der Schleimhaut, die von einer reaktiven Schleimhauthyperplasie gefolgt ist, am Anfang stehen könnte (glandulär- zystischer Typ). Nach einer sekundären bakteriellen und/oder mykotischen Überbesiedelung des Nasenschleimes könnte, durch epitheliale Faktoren vermittelt, die Antigenexpression hochreguliert und ein eosinophiles Infiltrat induziert und durch entzündliche Mediatoren ein Gewebsödem hervorgerufen werden (ödematöser Typ). Schließlich bedingt die überschießende Entzündungsreaktion möglicherweise, ebenfalls mediatorenvermittelt, die zunehmende Einwanderung von Fibroblasten und die Fibrosierung des Polypen (fibröser Typ).

Diese Hypothese, es könnte sich bei den unterschiedlichen Subtypen nicht nur um zu vernachlässigende histologische Varianten der Polyposis, sondern um wichtige pathogenetische Stadien handeln, mag durch die hier vorgelegte Arbeit gestützt werden, dennoch bleiben eine Reihe von ungeklärten Fragen. Weshalb sollte es zu einem periglandulären Infiltrat mit zytotoxischen Killerzellen kommen? Welche initialen ätiologischen Faktoren könnten dabei eine Rolle spielen? Wieso würden dann nicht auch Drüsen der unteren Nasenmuschel oder anderer Nasen- bzw. Nasennebenhöhlenabschnitte befallen? Die Beantwortung dieser und anderer offener Fragen bleibt Desiderat der Forschung und bietet neuen Raum für weitergehende Studien auf dem Gebiete der Polyposis nasi.

## V. Zusammenfassung

Die Ätiologie und Pathogenese der Polyposis nasi ist trotz intensiver Forschung bis heute in vielen Zügen ungeklärt. Deshalb wurde eine histologische und immunhistochemische Arbeit bezüglich Pathomorphologie sowie Vorkommen, Häufigkeit und Verteilung von immunkompetenten Zellen bei Nasenpolypen mit besonderer Berücksichtigung verschiedener histologischer Subtypen durchgeführt.

Dazu wurden Proben von 20 Patienten intraoperativ gewonnen und nach Anfertigung von Gefrierschnitten histologisch mit Hämalaun- Eosin und immunhistochemisch mit 8 spezifischen Antikörpern gefärbt. Die lichtmikroskopische Auswertung erfolgte qualitativ durch histologische Subtypisierung in Anlehnung an KAKOI und HIRAIDE (1987) in ödematöse, glandulär- zystische und fibröse Polypen und indem Epithel, Basalmembran (HE), Aktivierungszustand (ICAM- 1) und Gefäßverteilung (Collagen IV) beurteilt wurden. Es folgte eine semiquantitative Analyse des eosinophilen Infiltrates (HE), der Lymphozyten mit Schwerpunkt auf T- Zellen (LFA- 1, CD4, CD8) und der antigenpräsentierenden Zellen (HLA- DR, CD14, CD1).

Die Ergebnisse zeigten überall mehrschichtiges Flimmerepithel ohne Metaplasien und zahlreiche Gefäße, die subepithelial mehr rund, im Stroma mehr sinusoid waren. Die Basalmembran war dünn bis stark verdickt. Die basale Epithelschicht war durchweg aktiviert, ebenso wie periglanduläre Zellen beim glandulär- zystischen Typ. Eosinophile Granulozyten fanden sich lediglich beim ödematösen Typ regelmäßig. Lymphozyten waren zahlenmäßig den Eosinophilen überlegen und es zeigte sich ein Überwiegen der CD8<sup>+</sup>- Zellen beim glandulär- zystischen und der CD4<sup>+</sup>- Zellen beim ödematösen und fibrösen Typ. Die Expression von CD1 fand sich lediglich beim glandulär- zystischen Typ, während die beiden anderen CD14- und HLA-DR- Expression zeigten.

Es wird die Hypothese aufgestellt, daß es sich bei den Subtypen der Polyposis nasi nicht um vernachlässigbare histologische Varianten, sondern um Stadien der Pathogenese handelt, möglicherweise vom glandulär- zystischen, mit initialem, periglandulärem T8-Killerzellinfiltrat, über den ödematösen, mit eosinophilem Infiltrat und der Entwicklung einer sekundären, APC- vermittelten und auf einer bakteriell/ mykotischen Besiedelung beruhenden T4- Helferzellinfiltration, zum fibrösen Polypen mit Kumulieren der entzündlichen Infiltration und finaler Fibroblasteneinwanderung und Fibrosierung.

## Literaturverzeichnis

---

- Albegger, K. W.: Zur Morphologie und Bedeutung des Mononukleären- Phagozyten- Systems (MPS) bei der chronischen Rhinosinuitis. Archives of Oto-Rhino- Laryngology. 1976. 214:27-48.
- Andersen, H. C.: Studies on the clinical aspects, etiology and pathogenesis of nasal polyps and hyperplastic sinusitis with special reference to eosinophilia. Thaning & Appels Forlag, Copenhagen 1943.
- Bachert, C., Behrendt, H., Nosbüsch, K., Hauser, U., Ganzer, U.: Possible Role of Macrophages in Allergic Rhinitis. International Archives of Allergy and Applied Immunology. 1991. 94:244-5.
- Bachert, C., Gevaert, P., van Cauwenberge, P.: Nasal Polyposis – A New Concept on the Formation of Polyps. Allergy & Clinical Immunology International. 1999. 11(4):130-135.
- Berendes, J., Link, R., Zöllner, F.: Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde in Praxis und Klinik. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage in 6 Bänden. 1977.
- Bernstein, J. M., Gorfien, J., Noble, B.: Role of allergy in nasal polyposis: a review. Otolaryngology – Head and Neck- Surgery. 1995. 113:724-732.
- Bernstein, J. M., Gorfien, J., Nobel, B., Yankaskas, J. R.: Nasal polyposis: Immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyposis). Journal of allergy and clinical immunology. 1997. 99:165-175.
- Billroth, Th.: Ueber den Bau der Schleimpolypen. Georg Reimer Verlag Berlin. 1855. 2-14.
- Bourne, J. A.: Handbuch I der Immunperoxidase Färbemethoden. Immunochemistry Laboratory DAKO Corporation. 1983.
- Bürger, J., Macek, M., Stuhmann, M., Reis, A., Krawczak, M., Schmidtke, J.: Genetic influences in the formation of nasal polyps. Lancet. 1991. 337:974.
- Cauna, N., Hinderer, K.H., Manzetti, G.W., Swanson, E.W.: Fine structure of nasal polyps. Ann Otol. 1972. 81:41-58.

- Coste, A., Gilain, L.: Polypose naso- sinusienne: physiopathologie. in: Frèche, Ch., Fontanel, J.- P., Peynègre, R.: La polypose naso- sinusienne. Société Française d'Oto- rhino- laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. 2000. 11-34.
- Coste, A., Wang, Q.- P., Roudot- Thoraval, F., Chapelin, C., Bedbeder, P., Poron, F., Peynègre, R., Escudier, E.: Epithelial cell proliferation in nasal polyps could be up- regulated by platelet-derived- growth factor. *Laryngoscope*. 1996. 106:578-583.
- Crampette, L.: Polypose et allergie fongique. in: Frèche, Ch., Fontanel, J.- P., Peynègre, R.: La polypose naso- sinusienne. Société Française d'Oto- rhino- laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. 2000. 51-55.
- Davidsson, A., Hellquist, H. B.: The so- called 'allergic' nasal polyp. *Journal of Oto- Rhino- Laryngology and its related specialities*. 1993. 55:30-35.
- Drake- Lee, A.B.: Nasal Polyps. in: Mackay, J.: Rhinitis - Mechanism and management. Royal Society of Medicine. London, 1989. 141-152.
- Drake- Lee, A. B., McLaughlan, P.: Clinical symptoms, free histamine and IgE in patients with nasal polyposis. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1982. 69:268-271.
- Duke, W.W.: Deformity of the face caused by nasal allergy in childhood. *Arch Otolaryngol*. 1930. 12:493-498.
- Eggston, A. A., Wolff, D.: Polypoid Sinusitis. in: Histopathology of the ear, nose and throat. The Williams & Wilkins Company. Baltimore 1947. 630-642.
- Fokkens, W. J., Bruijnzeel- Koomen, C. A. F. M., Vroom, TH. M., Rijntjes, E., Hoefsmits, E. C. M., Mudde, G. C. and Bruijnzeel, P. L. B.: The Langerhans cell: an underestimated cell in atopic disease. *Clinical and Experimental Allergy*. 1990. 20:627-638.
- Fokkens, W. J., Holm, A. F., Rijntjes, E., Mulder, P. G. H., Vroom, T. M.: Characterization and quantification of cellular infiltrates in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy, non- allergic patients with nasal polyps and controls. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990. 93:66-72.
- Fokkens, W.J., Vroom, T.M., Rijntjes, E., Mulder, P.G.H.: CD- 1 (T6), HLA- DR- expressing cells, presumably Langerhans cells, in nasal mucosa. *Allergy*. 1989. 44:167-172.
- Godthelp, T., Fokkens, W. J., Kleinjan, A., Holm, A. F., Mulder, P. G. H., Prens, E. P., Rijntjes, E.: Antigen presenting cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis during allergen provocation. *Clinical and Experimental Allergy*. 1996. 26:677-688.

- Greisner, W. A., Settupane, G. A.: Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy and Asthma Proceedings*. 1996. 17:283-286.
- Gropper, G.: Charakterisierung antigenpräsentierender Zellen im Cholesteatom des Mittelohres. Inaug. Diss. Würzburg 1997.
- Hajek, M.: Siebbeinzellen und Keilbeinhöhle. in: Denker, A., Kahler, O.: *Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde mit Einschluß der Grenzgebiete*. Band 2. Die Krankheiten der Luftwege und der Mundhöhle. 2. Teil. Julius Springer Verlag, Berlin. J. F. Bergmann Verlag, München. 1926. II:848-854.
- Hajek, M.: *Pathologie und Therapie der entzündlichen Erkrankungen der Nebenhöhlen der Nase*. Verlag von Franz Deuticke Leipzig und Wien. 5. Auflage 1926
- Hansel, F. K.: *Allergy of the nose and paranasal sinuses*. The C. V. Mosby Company St. Louis. 1936
- Hassid, S.: Sinusnasal polyposis. *Acta oto-rhino-laryngologica belgica*. 1997. 51:367-370.
- Hopmann: Ueber Nasenpolypen. *Monatsschrift für Ohrenheilkunde sowie für Kehlkopf-, Nasen-, Rachen- Krankheiten*. 1885. 6:161-167.
- Ihan, A., Podboj, J., Suskovic, S., Cör, A., Majcen, M., Matos, E., Gale, N., Wraber, B.: Flow cytometric analysis of Lymphocytes isolated from nasal polyps. *Folia Biologica (Praha)*. 1997. 43:15-18.
- Jankowski, R., Wayoff, M., Faure, G., Moneret- Vautrin, D. A., Bene, M. C., Simon, C.: Étude immuno- histologique de la polypose nasosinusienne. *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico- faciale*. 1990. 107:243-248.
- Juliusson, S., Bachert, C., Klementsson, H., Karlsson, G., Pipkorn, U.: Macrophages on the nasal mucosal surface in provoked and naturally occurring allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1991. 111:946-953.
- Kakoi, H., Hiraide, F.: A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1987. 103:137-144.
- Kaldenbach, T., Schäfer, D., Gosepath, J., Bittinger, F., Klimek, L., Mann, W. J.: Die Bedeutung eosinophiler Granulozyten in Beziehung zu Allergie und Aspirin-Intoleranz bei Patienten mit Sinusitis polyposa. *Laryngo- Rhino- Otologie*. 1999. 78:429-434.
- Karpovich- Tate, N., Dewey, F. M., Smith, E. J., Lund, V. J., Gurr, P. A., Gurr, S. J.: Detection of Fungi in Sinus Fluid of Patients with Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2000. 120:296-302.

- Kaschke, O., Rumor, D., Jautzke, G., Wölke, K., Seefeld, B.: Untersuchungen zur pilzallergischen Genese chronischer Rhinosinuitiden. *Laryngo- Rhino- Otol.* 2002. 81:629-634.
- Kern, R. A., Schenk, H. P.: Allergy a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *Journal of Allergy.* 1933. 4:485-497.
- Khan, D. A., Cody II, D. T., George, T. J., Gleich, G. J., Leiferman, K. M.: Allergic fungal sinusitis: An immunohistologic analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000. 106:1096-1101.
- Klima, A., Bürkle, H., May, A., Braun, W.: Untersuchungen zur viralen und allergischen Genese der Polyposis nasi. *Laryngo- Rhino- Otologie.* 1993. 72:131-135.
- Körner, O., Steurer, O.: Lehrbuch der Ohren-, Nasen-, Rachen- und Kehlkopfkrankheiten. 14. neubearbeitete und ergänzte Auflage von Prof. Dr. Otto Steurer. Verlag von J. F. Bergmann. München. 1944.
- Krajina, Z., Markov, D., Manojlovic, S.: Histology of nasal polyps in various conditions. *Acta Medica Croatica.* 1996. 50:103-106.
- Linder, A., Karlsson- Parra, A., Hirvela, C., Jonsson, L., Kolling, A., Sjöberg, O.: Immunocompetent cells in human nasal polyps and normal mucosa. *Rhinology.* 1993. 31:125-129.
- Marple, B. F.: Allergic Fungal Rhinosinusitis: Current Theories and Management Strategies. *The Laryngoscope.* 2001. 111:1006-1019.
- Min, Y.-G., Chung, J.W., Shin, J.-S., Chi, J.G.: Histologic structure of antrochoanal polyps. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1995. 115:543-547.
- Moloney, J.R.: Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. *J Laryngol Otol.* 1977. 91:837-846.
- Morinaka, S., Nakamura, H.: Inflammatory cells in nasal mucosa and nasal polyps. *Auris Nasus Larynx.* 2000. 27:59-64.
- Mygind, N.: Nasal polyps. in: Nasal allergy. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1978. 233-238.
- Naumann, H. H., Helms, J., Herberhold, C., Kastenbauer, E.: Oto- Rhino- Laryngologie in Klinik und Praxis. Band 2. Nase, Nasennebenhöhlen, Gesicht, Mundhöhle und Pharynx, Kopfspeicheldrüsen. Herausgegeben von Ernst Kastenbauer. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York. 1992.

- Naylor, S.: Role of Fungi in Allergic Fungal Sinusitis and Chronic Rhinosinusitis. *Mayo Clin Proc.* 2000. 75(5):540-541.
- Niemeyer, F. v.: *Lehrbuch der speciellen Pathologie und Therapie mit besonderer Rücksicht auf Physiologie und pathologische Anatomie.* Verlag von August Hirschwald, Berlin. Elfte veränderte und vermehrte Auflage, neu bearbeitet von Dr. Eugen Seitz. 1884.
- Nimbkar, S.A., Sane, S.Y.: Histology and histochemistry of nasal polyps. *Journal of postgraduate medicine.* 1978. 24:231-234.
- Park, H. - S., Kim, H. - Y., Nahm, D. - H., Park, K., Suh, K.-S., Yim, H.: The presence of atopy does not determine the type of cellular infiltrate in nasal polyps. 1998. *Allergy and Asthma Proceedings.* 19:373-377.
- Park, H. - S., Nahm, D. - H., Park, K., Suh, K. - S., Yim, H.: Immunohistochemical characterization of cellular infiltrate in nasal polyp from aspirin- sensitive asthmatic patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 1998. 81:219-224.
- Pastorello, E. A., Incorvaia, C., Riario- Sforza, G. G., Codecasa, L., Menghisi, V., Bianchi, C.: Importance of allergic etiology in nasal polyposis. 1994. *Allergy and Asthma Proceedings.* 15:151-155.
- Pawliczak, R., Kowalski, M. L.: Distribution of mast cells and eosinophils in nasal polyps from atopic and nonatopic subjects: a morphometric study. *American Journal of Rhinology.* 1997. 11:257-62.
- Petruson, B., Hansson, H.-A., Petruson, K.: Insulin- like growth factor I is a possible pathogenic mechanism in nasal polyps. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1988. 106:156-160.
- Ponikau, J. U., Sherris, D. A., Kern, E. B., Homburger, H. A., Frigas, E, Gaffey, T. A., Roberts, G. D.: The Diagnosis and Incidence of Allergic Fungal Sinusitis. *Mayo Clin Proc.* 1999. 74:877-884.
- Probst, R., Grevers, G., Iro, H.: *Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde. Ein sicherer Einstieg: kleine Etappen in Text, Bild und Ton.* Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. 2000.
- Prulière Escabasse, V., Fanen, P., Edelman, A., Dazy, A. C., Rideau, D., Escudier, E., Coste, A. : CFTR- expression and function in human nasal epithelial cells is different in non- CF- polyps and control mucosa. 19<sup>th</sup> Congress of the European Rhinologic Society. Ulm 2002.
- Pschyrembel – *Klinisches Wörterbuch.* Walter de Gruyter Verlag Berlin New York. 256. Auflage 1990.

- Reiß, M.: Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie der Polyposis nasi. Wiener Klinische Wochenschrift; Oktober 1997; 109/20; S. 820 - 825.
- Rackemann, F. M., Tobey, H. G.: Studies in asthma: IV. The nose and throat in asthma. Archives of Otolaryngology. 1929. 9:612-621.
- Riede, U.- N., Schaefer, H.- E.: Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York. 4. Auflage 1995
- Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D.K.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Deutsche Übersetzung von I. Harabacz. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York. 2. Auflage 1991
- Rudack, C., Bachert, C.: Zytokine und Chemokine bei Nasennebenhöhlenerkrankungen. Laryngo- Rhino- Otologie. 1999. 78:481-490.
- Runge, H. G.: Über die Entstehung der Nasenpolypen. Archiv f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkunde. 1927. 117:46-54.
- Samter, M., Beers, R.F.: Concerning the nature of intolerance to aspirine. Journal of Allergy. 1967. 40:281-293.
- Schiebler, T. H.: Histologie: Lehrbuch der Cytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. nach der amerikanischen Ausgabe von L. C. Junqueira und J. Carneiro, übers., überarb. und erg. v. T. H. Schiebler und F. Schneider. Springer Verlag Berlin. 3. erw. und völlig überarb. Auflage. 1991.
- Schubert, M. S.: A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic Rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2001.87:181-188.
- Seifert, G.: HNO- Pathologie. Nase- und Nasennebenhöhlen, Rachen und Tonsillen, Ohr, Larynx. Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg. 1999.
- Settipane, G.A.: Epidemiology of nasal polyps. Allergy and Asthma Proceedings. 1996. 17:231-236.
- Settipane, G.A.: Nasal polyps. in: Rhinitis. Providence Rhode Island. 1984. 133-140.
- Settipane, G.A.: Nasal polyps and immunoglobulin E (IgE). Allergy and Asthma Proceedings. 1996. 17:269-273.
- Slavin, R. G.: Allergy is Not a Significant Cause of Nasal Polyps. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. July 1992. 118:771.
- Solvay- Arzneimittel GmbH. [www.solvay-arzneimittel.de/kreon](http://www.solvay-arzneimittel.de/kreon).

- Sørensen, H., Mygind, N., Tygstrup, I., Flensburg, E.W.: Histology of nasal polyps of different etiology. *Rhinology*. 1977. 15:121-128.
- Spector, S. L.: Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; Februar 1997; 99; S.773 - 780.
- Staines, N., Brostoff, J., James, K.: *Immunologisches Grundwissen*. Übersetzt und bearbeitet von M. W. Hess. Gustav Fischer Verlag Stuttgart Jena. 2. Auflage 1994
- Stoop, A.E., van der Heijden, H.A. Biewenga, J., van der Baan, S.: Clinical aspects and distribution of immunologically active cells in the nasal mucosa of patients with nasal polyps after endoscopic sinus surgery and treatment with topical corticosteroids. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 1992; 249:313-317.
- Stoop, A. E., van der Heijden, H. A. Biewenga, J., van der Baan, S.: Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: An immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1993. 91:616-622.
- Stoop, A.E., van der Heijden, H.A. Biewenga, J., van der Baan, S.: Lymphocytes and nonlymphoid cells in human nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1991. 87:470 - 475.
- Storjohann, H. E.: *Immunhistologie in der täglichen Praxis*. MTA. 1998. 13:236 - 241.
- Tingsgaard, P. K., Larsen, L., Bock, T., Lange Vejlsgaard, G., Tos, M.: Expression of intercellular adhesion molecule- 1 on the vascular endothelium in nasal polyps, during and after topical glucocorticoid treatment. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1998. 118:404-408.
- Tos, M., Mogensen, C.: Mucous glands in nasal polyps. *Archives of Otolaryngology*. 1977. 103:407-413.
- Tos, M., Mogensen, C., Thomsen, J.: Nasal polyps in cystic fibrosis. *The Journal of Laryngology and Otology*. 1977. 827-835.
- Tos, M., Mogensen, C.: Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology*. 1977. 15:87-95.
- Wang, D., Levasseur- Acker, G.M., Jankowski, R., Kanny, G., Moneret- Vautrin, D.A., Charron, D., Lockhart, A., Swierczewski, E.: HLA class II antigens and T Lymphocytes in human nasal epithelial cells. Modulation of the HLA class II gene transcripts by gamma interferon. *Clinical and experimental Allergy*. 1997. 27:306-314.
- Wentges, R. T. H.: Edward Woakes: the history of an eponym. *J Laryngol Otol*. 1972. 86:501-512.

McWilliam, A. S., Nelson, D. J., Holt, P. G.: The biology of airway dendritic cells. *Immunology and Cell Biology*; Oktober 1995; 73; S.405 - 413.

Woakes, E.: The relation of necrosing ethmoiditis to nasal polypus. *The British Medical Journal*. 1885. 1985:701-705.

Urbach, E.: *Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten*. Wilhelm Maudrich Verlag, Wien. 1935



## **Danksagung**

---

Mein Dank gilt zuvorderst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. J. Helms, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- und Ohrenkranke der Bayerischen Julius- Maximilians- Universität Würzburg, für die Überlassung des Themas und wohlwollende Unterstützung sowie dem Betreuer des Themas und der Arbeit, Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. med. F. Hoppe für die mir entgegengebrachte Geduld und Mühe.

Des weiteren danke ich Frau MTA P. Grünsfelder für die immerwährende fachliche und technische Unterstützung im Labor bei der Durchführung der Experimente sowie Frau MTA E. Herkersdorf, Univ. Augenklinik, für die Erlaubnis in ihrem Labor die Gefrierschnitte und die HE- Färbungen anfertigen zu dürfen und schließlich Frau leitende MTA P. Joa für die Hilfe beim Mikroskopieren und beim Erstellen der Digitalphotogramme.

Schließlich gebührt Dank meiner Ehefrau und meinen Eltern, die mir Verständnis für zeitliches Engagement entgegengebracht sowie Stärkung und Motivation in Phasen stockenden Vorwärtkommens gegeben haben.



# Lebenslauf

---

## Persönliche Daten

Name Andreas Horst Schmidt  
Geburtsdatum 07.01.1974  
Geburtsort Berlin- Schmargendorf  
Konfession evangelisch  
Familienstand verheiratet mit Anja Schmidt, geb. Jung, Lehramtsassessorin  
Kinder Antonia Luise Schmidt  
Eltern Dipl. Ing. Horst M. Schmidt, Architekt in Kronach (Ofr.)  
Jutta Schmidt, geb. Hintze, Studienrätin i.R.

## Schulbildung

08/80 - 07/83 Kronach- Grundschule, Berlin, Steglitz  
09/83 - 07/84 Volksschule II Kronach  
09/84 - 06/93 Kaspar- Zeuß- Gymnasium Kronach  
Abschluß mit allgemeiner Hochschulreife  
06/93 Sonderprüfung beim Ministerialbeauftragten für die  
Gymnasien in Oberfranken: Erhalt eines Stipendiums für  
Hochbegabte vom Bayerischen Kultusministerium

## Hochschulausbildung

09/93 Immatrikulation für das Studium der Humanmedizin an der  
Bayerischen Julius- Maximilians- Universität Würzburg  
11/93 - 09/95 Vorklinischer Studienabschnitt an der Universität Würzburg  
Physikum 09/95  
11/95 - 03/99 Klinischer Studienabschnitt an der Universität Würzburg  
Erster Teil der ärztlichen Prüfung 08/96  
Zweiter Teil der ärztlichen Prüfung 03/99  
04/99 - 05/00 Praktisches Jahr an den Kliniken der Universität Würzburg  
Dritter Teil der ärztlichen Prüfung; 05/00

## Berufstätigkeit

08/00 – 01/02 Arzt im Praktikum (AiP) an der Klinik und Poliklinik für  
Hals-, Nasen- und Ohrenranke der Bayerischen Julius  
Maximilians- Universität Würzburg  
Approbation als Arzt am 01.02.2002  
ab 02/02 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen  
und Ohrenranke der Bayerischen Julius- Maximilians  
Universität Würzburg

Andreas Schmidt

