



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Interleukin-5, Interleukin-13 und das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) modulieren die Angiogenese in der eosinophilen chronisch-polypösen Rhinosinusitis (E CRS)**

Autor: Theresa Braun  
Klinik: Universitäts-HNO-Klinik Mannheim  
Doktorvater: Prof. Dr. Karl Hörmann

Die chronische Rhinosinusitis ist eine multifaktorielle entzündliche Erkrankung der nasalen und paranasalen Mukosa. Das klinische Bild der chronischen Rhinosinusitis manifestiert sich in einer Schleimhautschwellung mit der Verlegung der Nebenhöhlen-Drainagewege, in einem anderen Teil der Fälle kommt es im Zusammenwirken oft noch weitergehend unbekannter Faktoren zur Ausbildung von Nasenpolypen als gutartige, oft grau-glasige Schleimhauthyperplasien. Im Gegensatz zur akuten Rhinosinusitis, deren Ursache bakterieller Natur ist, ist die Pathogenese der chronischen Rhinosinusitis bislang nicht vollständig geklärt. 1999 gelang es Forschern mit Hilfe einer neuen Nachweismethode bei Patienten, die auf Grund chronischer Rhinosinusitis mit und ohne Polyposis operiert wurden, in 96% der Fälle Pilze im Nasennebenhöhlenschleim nachzuweisen. Seither werden Pilze als Hauptverursacher der so genannte eosinophile chronische Rhinosinusitis (E CRS) favorisiert. Die hierbei wichtigsten Effektorzytokine sind Interleukin-5, -13 und das VCAM-1. Man fand gleichzeitig heraus, dass der hepatische Wachstumsfaktor HGF das „Remodeling“ der Atemwegsschleimhaut verhinderte, bei dessen Ausbildung die eben genannten Zytokine auch hauptverantwortlich sind. Unterstützt durch diese Beobachtung und die Vorarbeiten von Waturu et al. stellte sich in dieser Arbeit die Frage, in wieweit HGF von Interleukin-5, -13 und VCAM-1 in kultivierten Schleimhautzellkulturen der Nasennebenhöhlen beeinflusst wird und ob ein Regelmechanismus bei den Signalkaskaden vorhanden ist. Es wurde epitheliales Gewebe von sechs Patienten mit eosinophiler chronisch-polypöser Rhinosinusitis in der Univ.-HNO-Klinik Mannheim kultiviert und anhand der Methoden der Immunhistochemie zum Nachweis von HGF am nativen Gewebe und Kontrolle, der ELISA zur Quantifizierung von HGF nach Inkubation bis zu 72 Stunden mit IL-5, IL-13 und VCAM-1, des Western Blot zur Kontrolle der ELISA-Ergebnisse und der angewandten Antikörper und der rt-PCR zur Bestimmung von HGF auf Transkriptionsebene untersucht. Als Ergebnis konnten folgende Beobachtungen dokumentiert werden: Es lag ein signifikanter Anstieg der HGF Konzentration nach Inkubation mit IL-5, IL-13 und VCAM-1 vor ( $p < 0,05$ ). Die Proliferationsrate der inkubierten Epithelzellen war zwar gegenüber der Kontrolle erhöht, jedoch war sie nur bei VCAM-1 behandelten Zellen mit  $p < 0,05$  signifikant. Der durchschnittlich HGF Wert lag bei den behandelten Zellen bei 47,2 pg/ml, bei den unbehandelten Zellen bei 15 pg/ml. Die Expression von HGF war insbesondere in den basalen Zellschichten des Flimmerepithels am stärksten. Die subepitheliale Expression war auf die in Mesenchym lokalisierte Zellnester (insbesondere Fibroblasten) begrenzt. Mögliche Schlussfolgerungen konnten aus diesen Ergebnissen abgeleitet werden: Es bestand jeweils eine gewisse „Rückkopplung“ zwischen IL-5, IL-13 und VCAM-1 mit

dem hepatischen Wachstumsfaktor HGF. Dies zeigte sich insbesondere durch die signifikante Steigerung von HGF nach Inkubation und den Beobachtungen internationaler Literatur. HGF war je nach Konzentrationslage entweder ein entzündungsverstärkendes Zytokin und steigerte VCAM-1, welches zu einer Aktivierung eosinophiler Granulozyten führte; oder in einer gewissen Konzentration minderte HGF die Konzentration von VCAM-1 und wirkte anti-inflammatorisch protektiv. Bezugnehmend auf das Model der eosinophilen chronischen Rhinosinusitis ECRS wäre ein Ungleichgewicht zwischen VCAM-1 und HGF möglich, so dass die proliferative Komponente hier zum Tragen gekommen wäre und ein unkontrolliertes Wachstum unter Bedingungen einer chronischen Schleimhautentzündung zu einer „Polyposis nasi“ der ECRS geführt hätte. Eine therapeutische Behandlungsstrategie wäre demnach also durch gezielte Applikation von HGF möglich und zu diskutieren.