

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des
Universitätskrankenhauses Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. R. Knecht



**Histologische Untersuchung über die Verteilung von MALT im
Mittelohr und in der Tuba Eustachii**

Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades in der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Anna Marie Paul
geboren in Stade

Hamburg, 2008

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 09.10.2008**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. med. M. Sanchez-Hanke

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Grundmann

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: PD Dr. med. U. Schaudig

Meinem Vater
Dr. med. Fritz Paul
gewidmet
Laetitia

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung in das Thema	1
1.2 Das Lymphsystem	2
1.3 Erste Beschreibungen von MALT im Mittelohr und in der Tube	2
1.4 MALT in der Literatur	3
1.5 Die Ausprägung von MALT in verschiedenen Entzündungsformen	10
1.6 Entwicklung des Mittelohres, der Tube und des Mastoids	12
1.7 Anatomie des Mittelohres	14
1.8. Die Mittelohrschleimhaut	24
1.9 Die Schleimhaut der Tuba Eustachii	26
1.10 Die Reaktion der Schleimhaut auf Entzündungen	28
2. Material und Methoden	30
2.1 Über die Präparate	30
2.2 Bearbeitung der Präparate	30
2.3 Mikroskop, Kamera und digitale Bearbeitung	35
2.4 Auswahl und Begutachtung der Schnitte im Rahmen dieser Studie	35
2.5 Statistische Verfahren	38
3. Ergebnisse	38
3.1 Lokalisation von MALT	38
3.2 MALT in verschiedenen Altersgruppen	39
3.3 Das Vorkommen von MALT bei anamnestisch vorbeschriebenen Entzündungen	44
3.4 Einschränkungen des Lumens und MALT	53
3.5 Lumeninhalt und MALT	58
3.6 Epithelverteilung bei Vorkommen von Follikeln	66
4. Diskussion	73
4.1 Einleitung	73
4.2 Das Epithel der Mittelohrschleimhaut	74
4.3 Die Lokalisation von MALT im Mittelohr und in der Tuba Eustachii	80
4.4 Das Vorkommen von MALT in den verschiedenen Altersgruppen	81
4.5 MALT und Entzündungen	86
4.6 MALT bei Erguss und eingeschränktem Lumen	89
4.7 MALT bei verschiedenen Ergussformen	93

4.8 MALT und die Silent Otitis media.....	99
4.9 Die Bedeutung von Penicillin für diese Studie.....	103
4.10 NALT, GALT, LALT und MALT des Mittelohrs im Vergleich	104
5. Zusammenfassung	110
6. Literaturverzeichnis	112
Danksagung	128
Lebenslauf	129
Erklärung	130

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Follikel (F) in der knorpeligen Tube, deren Lumen (L) vollständig von Erguss gefüllt ist. (K:Knorpel) H.E.-Färbung, 50fache Vergrößerung.....	9
Abbildung 2: Follikel (F) im Hypotympanum mit Paukenerguss, der das Lumen (L) vollständig ausfüllt. H.E.-Färbung, 200fache Vergrößerung	9
Abbildung 3: Hypo- und Mesotympanum mit Paukenerguss und Follikeln in hypertrophierter Schleimhaut	10
Abbildung 4: Normale Tube ohne Erguss und ohne Follikel.....	15

1. Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

Der Begriff Mucosa-associated lymphoid tissue, kurz MALT genannt, bezeichnet zusammenfassend ein lymphatisches Gewebe an den Schleimhäuten des Körpers. Es spielt hier eine entscheidende Rolle bei der Abwehr akuter Infektionen und ist daher als ein wichtiger Teil des Abwehrsystems des Menschen zu werten. Sowohl in seiner Histomorphologie als auch in den Abwehrmechanismen unterscheidet es sich von anderen Formen des Lymphgewebes. So wird es typischerweise in Form von Lymphfollikeln gefunden, die als Solitärfollikel meist in der Lamina propria liegen oder als aggregierte Lymphfollikel bis in die Tela submucosa reichen. Aber auch diffus in der Lamina propria verteilte Lymphozyten und Makrophagen sowie intraepitheliale Lymphozyten und Transportzellen werden unter diesem Begriff zusammengefasst (Schiebler TH et al. 1999). Gewebe mit dieser typischen Struktur ist zunächst im Darm in Form des Gut associated lymphoid tissue (GALT) gefunden worden. Erst später beschrieben es Autoren auch im Schläfenbein, im Larynx, in der Kieferhöhle und in den Bronchien.

Die hier vorgelegte Studie widmet sich der Histomorphologie dieser Lymphstrukturen in der Tuba Eustachii, dem Mittelohr und dem Mastoid sowie deren Entwicklung in verschiedenen Altersstufen und als Reaktion auf entzündliche Reize. Hierbei sollen folgende Fragen untersucht und diskutiert werden:

1. An welcher anatomischen Lokalisation kommt MALT im Mittelohr und in der Tube am häufigsten vor?
2. In welcher Altersgruppe wird es vorwiegend gefunden?
3. Liegt es schon bei Geburt vor und ist es damit als eine angeborene Struktur zu werten?
4. Gibt es Zusammenhänge zwischen einer anamnestisch beschriebenen Entzündung und dem Vorkommen von Lymphfollikeln an den untersuchten anatomischen Strukturen?
5. Spielt die Einschränkung des Lumens von Mittelohr und Tube eine Rolle bei der Häufigkeit des Vorkommens von MALT?
6. Wenn eine Einschränkung durch einen Erguss vorliegt, spielt die Art des Ergusses (serös, mukös, eitrig) eine Rolle beim Vorkommen von MALT?
7. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der vorgefundenen Epithelart und dem Vorkommen von MALT?
8. Was hat das MALT des Mittelohres und der Tube mit dem MALT an anderen Schleimhautoberflächen gemeinsam, was unterscheidet sie?

1.2 Das Lymphsystem

Das Lymphsystem teilt sich auf in ein primäres zentrales und ein sekundäres peripheres Lymphgewebe.

Unter die primären Lymphgewebe fallen der Thymus, die fetale Leber und das Knochenmark. Hier proliferieren und differenzieren sich lymphatische Stammzellen zu reifen Lymphozyten und werden mit spezifischen Antigenrezeptoren ausgestattet, die sie befähigen, sich mit Antigenen auseinanderzusetzen. Hierdurch erhalten die Lymphozyten ihre Immunkompetenz, indem sie lernen, zwischen körpereigenen und körperfremden Stoffen zu unterscheiden. Während B-Zellen in der fetalen Lunge und dem Knochenmark reifen, durchlaufen T-Zellen diesen Prozess im Thymus (Hellings P et al. 2000, Schiebler TH et al. 1999).

Zu den sekundären Lymphorganen gehören die Lymphknoten mit den Lymphgefäßen, der Waldeyer-Rachenring mit der Tonsilla palatina, die Tonsilla pharyngealis und die Tonsilla lingualis sowie die Milz. Auch weniger organisierte und weniger klar umschriebene Ansammlungen von Lymphozyten fallen in diese Gruppe.

Das schleimhautassoziierte sekundäre Lymphgewebe fasst man unter dem Begriff Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) zusammen.

In den sekundären Lymphorganen, die man auch die peripheren lymphatischen Organe nennt, werden die reifen, immunkompetenten Zellen gespeichert. Zugleich findet hier der Hauptanteil ihrer funktionellen Interaktion statt: Hier geraten sie in Kontakt mit pathogenen Keimen und Fremdeiweißen, und hier können sie sich als Reaktion auf diesen funktionellen Reiz differenzieren, bevor sie in die Blut- bzw. Lymphbahn freigesetzt werden.

1.3 Erste Beschreibungen von MALT im Mittelohr und in der Tube

1875 beschrieb Gerlach (Gerlach 1875) zahlreiche Lymphfollikel in der Pars cartilaginea tubae auditivae eines sechs Monate alten Kindes. Sie erstreckten sich nach seiner Beschreibung vom Ostium pharyngeum bis zum Isthmus tubae auditivae. Er bezeichnete die gefundenen Strukturen als Tonsilla tubulis.

Teutleben (Lang J 1992) beschrieb ähnliche Strukturen 1877 auch beim Erwachsenen; er fand Lymphgewebe allerdings nur im Bereich der Tonsilla pharyngealis; nur gelegentlich erstreckte es sich in die Tube.

Anton (Anton W 1990) beschrieb 1900 das Vorkommen von Lymphstrukturen während der kindlichen Entwicklung. Nach seinen Beobachtungen ist die Tonsilla pharyngealis zwischen dem fünften und dem 15. Lebensjahr am größten entwickelt. Das lymphatische Gewebe der Tuba auditivae hingegen erfährt zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr seine größte Ausdehnung und bildet sich danach zurück.

1933 untersuchte Zöllner (Zöllner F 1933, Zöllner F 1942) die Felsenbeine von 17 Erwachsenen. Er fand in nur drei Fällen Lymphgewebe in geringer Menge im Bereich des Ostiums pharyngeum.

All diesen Beschreibungen ist gemeinsam, dass sie MALT vor allem am Ostium der knorpeligen Tube gefunden haben. Erst sehr viel später ist es auch für das Mittelohr beschrieben worden.

1.4 MALT in der Literatur

1.4.1 Histomorphologie des MALT

Histologisch ist MALT als rundliche Ansammlung von Lymphozyten in der Lamina Propria beschrieben worden, die oft, aber nicht immer ein Keimzentrum aufweist (Kamimura M et al. 2001). Häufig wurden auch größere Venen mit auffällig hohem Epithel innerhalb oder in unmittelbarer Nähe der Follikel beobachtet. In vielen Fällen führt der Follikel zu einer Vorwölbung des Epithels, so dass die Region zwischen Follikel und Epithel auch „dome“, Kuppel, genannt wird. Afferente Lymphwege wurden nicht gesehen, während efferente Lymphwege, die zu den regionalen Lymphknoten drainieren, beobachtet werden konnten. Das Fehlen von afferenten Lymphbahnen unterscheidet die Follikel des MALT von anderen Formen des sekundären Lymphgewebes. Ein Kontakt der Zellen des Lymphsystems mit pathogenen Keimen und Fremdeiweißen findet also über die Schleimhautoberfläche statt (Bienenstock J und McDermott MR 2005).

1.4.2 Das Common Mucosal Immun System (CMIS)

Immunhistochemische und histomorphologische Untersuchungen der Schleimhaut des Nasopharynx und der Nasennebenhöhlen (Kuper CF et al. 1992, Tsurumaru H 1996), der Bronchien (Sato A et al. 1992, Sato A et al. 1996), des Darms (Pabst R 1987, Spencer J et

al. 1985) und des Larynx (Kracke A et al. 1997, Kutta H et al. 2003) zeigten lymphozytäre Ansammlungen, die sich in ihrem Aufbau sehr ähnelten, so dass sie dem Begriff MALT (Mucosa-associated lymphoid tissue) untergeordnet werden. Die Antwort der Schleimhäute auf Reize durch das MALT wird als Common Mucosal Immun System (CMIS) zusammengefasst. Es wird unterteilt in „inductive site“ und „effector site“. Als „inductive site“ gilt das MALT. Hier findet der erste Kontakt des Immunsystems mit dem Antigen statt, es wird die Grundlage für eine spezifische Immunabwehr der Schleimhaut beim nächsten Kontakt mit diesem Antigen gelegt. Die eigentliche Abwehrreaktion erfolgt dann in der „effective site“. Zu der „effector site“ gehört vor allem die Lamina propria und das Oberflächenepithel der Schleimhaut sowie das Stroma der exokrinen Drüsen. Eine strenge Trennung zwischen inductive site und effector site ist allerdings nicht möglich; so gilt die Lamina propria als effector site, obgleich hier gleichzeitig Lymphozyten gebildet werden (Kuper CF 2006).

In der Literatur werden vor allem folgende Typen von MALT beschrieben:

- a) nasopharyngeal associated lymphoid tissue (NALT)
- b) bronchus associated lymphoid tissue (BALT)
- c) larynx associated lymphoid tissue (LALT)
- d) gut associated lymphoid tissue (GALT)
- e) MALT des Mittelohres und der Tube

Auch über MALT der Conjunctiva (conjunctiva associated lymphoid tissue, CALT), des Ductus lacrimalis (lacrimal duct associated lymphoid tissue, LDALT) (Knop E und Knop N 2005, Knop N und Knop E 2000) und der Gänge der Speicheldrüsen (salivary duct associated lymphoid tissue, DALT) (Ciccione E et al. 1998) ist berichtet worden (Cesta MF 2006). Insgesamt ist die Hälfte der Lymphozyten des Immunsystems im MALT zusammengefasst (Croitoru K BJI 1994).

1.4.3 Abwehrmechanismen des MALT

An diesen Strukturen des schleimhautassoziierten Lymphgewebes passieren die Antigene zunächst die Schleimhaut über „microfold cells“. Diese Zellen liegen im Epithel der Schleimhaut über den Lymphfollikeln des MALT und sind lichtmikroskopisch nur sehr schwer zu erkennen (Kutta H et al. 2003). Sie transportieren Antigene über die Blutgefäße

durch das Epithel zu dem subepithelialen Lymphgewebe, wo sie dann von den „dendritic cells“ aufgenommen und präsentiert werden. Das aktiviert CD4-T-Zellen, die dann, meist im Keimzentrum des Follikels, die Entwicklung von B-Zellen in Gang setzen. Die so entstandenen aktivierten B-Zellen wandern zunächst in die regionären Lymphknoten und dann weiter in den Blutkreislauf. Von dort erreichen sie schließlich über den „homing mechanism“ erneut die Schleimhaut, die nun als „effector site“ fungiert. Hier entwickeln sich die so aktivierten B-Zellen unter dem Einfluss von Zytokinen, die von T-Helfer-Zellen ausgeschüttet werden, zu IgA-produzierenden Plasmazellen. Das so produzierte sekretorische IgA (S-IgA, zwei Moleküle, die mittels einer sogenannten J-chain verbunden und an einen Rezeptor im Epithel gebunden sind) wird dann von der Schleimhaut abgesondert, um bei einem erneuten Kontakt mit dem Antigen, das die Kaskade ursprünglich auslöste, spezifisch reagieren zu können.

Das MALT an den Schleimhäuten der unterschiedlichen Organe ist funktionell verbunden, so dass die Antigen-Präsentation und die B-Zell-Aktivierung an einer Stelle zu einer IgA-Sekretion an einer anderen Stelle führen kann (Hiroi T et al. 1998, Kiyono H und Fukuyama S 2004). Es wurde sogar beschrieben, dass Lymphozyten, die dem GALT oder den mesenterialen Lymphknoten entsprungen sind, vor allem wieder in Organe mit einer Schleimhaut wandern, in Organe also mit MALT. Auf der anderen Seite kann MALT jedoch auch lokal und unabhängig von dem systemischen Immunsystem reagieren.

1.4.4 Das Gut associated lymphoid tissue (GALT)

GALT ist wohl der bekannteste Teil des schleimhautassoziierten Lymphgewebes. Hier sind beispielsweise die Peyer'schen Plaques und der Appendix der Ort der ersten Aktivierung der B-Lymphozyten und der wichtigste Ort der IgA-Induktion. Sie sind damit der entscheidende Teil des GALT bei der immunologischen Antwort auf Fremdanigene. Hier finden sich des Weiteren T- und B-Zellen, die Oberflächen-IgA (sIgA+) tragen, sowie Makrophagen und dendritische Zellen.

1.4.5 Das MALT des oberen Respirationstraktes

Über das MALT des oberen Respirationstraktes schrieb Bachert 1995 (Bachert C 1995), dass die Schleimhaut der oberen Atemwege nicht in der Lage sei, eine eigenständige Immunantwort zu generieren, auch wenn hier B- und T-Lymphozyten sowie Makrophagen und dendritische Zellen nachgewiesen werden könnten. Die dazu notwendige folliculäre

Organisation sowie ein auf die Antigenaufnahme spezialisiertes Epithel, wie wir es z.B. in der Tonsille finden, existiere in der Nasenschleimhaut nicht. Die Schleimhaut sei hier auf die Hilfe von Mukosa-assoziiertem Lymphgewebe (MALT), z.B. in den regionären Lymphknoten oder den lymphatischen Organen des Waldeyer-Rings, angewiesen. Die dort geprägten Immunzellen wanderten dann durch spezifische endotheliale Erkennungsphänomene in die Schleimhaut, um dort ihre humorale oder zelluläre Abwehrfunktion wahrzunehmen. Unter dem Begriff MALT versteht Bachert also nicht eine in der Schleimhaut selbst lokalisierte follikuläre Struktur, sondern das der Schleimhaut zugeordnete lymphatische System.

1.4.5.1 Nasal associated lymphoid tissue (NALT)

Auch Kuper et al. (Kuper CF et al. 1992) definieren NALT in einer Untersuchung der Schleimhaut der Ratte als Formationen, die dem Waldeyer'schen Ring des Menschen entsprechen. Der Waldeyer'sche Ring setzt sich aus den Rachen-, Gaumen- und Zungenmandeln, den beidseitigen Seitensträngen der Rachenhinterwand und den einzelnen Lymphfollikeln in der Schleimhaut der Rachenhinterwand zusammen. Auch Hellings et al. (Hellings P et al. 2000) setzen die Begriffe des Waldeyer'schen Rachenrings und NALT gleich.

Eine Studie von Debertin et al. (Debertin AS et al. 2003) an Kindern im Alter von unter zwei Jahren hingegen fand in der Nasenschleimhaut diffus verteiltes lymphatisches Gewebe in Form von subepithelialen Lymphfollikeln, das sich eben nicht auf den Waldeyer'schen Rachenring beschränkte. Die Autoren sahen hierin das menschliche Äquivalent zum NALT der Nager, das als eine paarige Struktur, die sich oberhalb des weichen Gaumens findet, beschrieben wird.

1.4.5.2 Bronchus associated lymphoid tissue

BALT (Bronchus associated lymphoid tissue) dient der Schleimhaut der Bronchien als erste Abwehr von Partikeln und Antigenen jeglicher Art. Es wurde 1973 von Bienenstock et al. als eine lymphozytäre Ansammlung in der Bronchialschleimhaut beschrieben, das vom Lumen der Bronchien durch ein spezielles Lymphepithel getrennt ist (Bienenstock J et al. 1973, Bienenstock J et al. 1973). BALT fand sich bei rund 40% der Zwei- bis Zwanzigjährigen. Bei gesunden Erwachsenen fehlt es jedoch in der Regel (Hiller AS et al. 1998), so dass davon ausgegangen wird, dass es sich als Reaktion auf entzündliche Reize bildet.

1.4.5.3 Larynx associated lymphoid tissue (LALT)

Das Larynx associated lymphoid tissue (LALT) wurde bereits 1893 von Fränkel als „die Larynxtonsille“ beschrieben (Fränkel B 1893). Es findet sich ausschließlich in der supraglottischen Region und setzt sich hier mit den eintreffenden Keimen auseinander, so dass vermutet wurde, dass es entweder dem Waldeyer'schen Rachenring zugeordnet ist oder aber als Verbindung zwischen den Tonsillen und dem BALT fungiert (Kutta H et al. 2003). An den Taschenbändern von Kindern findet man es immer, während sein Vorkommen mit zunehmendem Alter seltener wird und im Erwachsenenalter kaum noch zu finden ist.

1.4.5.4 MALT des Mittelohres

Van der Baan untersuchte 1988 die Schleimhäute von Kindern mit Otitis media. (van der Baan S et al. 1988) Er fand hier in 86% der untersuchten Fälle ein „hoch organisiertes lymphatisches Gewebe (...), das als Teil des Mucosa-associated lymphoid tissue angesehen werden kann“ (van der Baan S et al. 1988). Die ödematos geschwollene Schleimhaut sei infiltriert gewesen mit Lymphzellen, die eine hoch organisierte Architektur aufgewiesen hätten, die der des Lymphknotens durchaus vergleichbar sei. Diese Strukturen hätten vor allem aus T-Lymphozyten mit einigen dendritischen Zellen bestanden. Teilweise seien auch benachbarte B-Zell-Areale gesehen worden. Van der Baan erklärte, dass das MALT des Mittelohres als Reaktion auf eine sich ständig wiederholende entzündliche Reizung durch mikrobielle Antigene entstehe.

Die Studie untersuchte nur die Schleimhaut des Mittelohres von Kindern mit Otitis media, die dann verglichen wurde mit der Mittelohrschleimhaut von gesunden Erwachsenen. Die Frage, inwieweit MALT also zur Schleimhaut von nicht erkrankten Kindern gehört, konnte die Studie nicht beantworten.

Eine Studie von Matsune et al. (Matsune S et al. 1996) griff diese Frage noch einmal auf. Auch wenn sie nicht nachweisen konnte, dass es MALT auch in der gesunden kindlichen Mittelohrschleimhaut gibt, so fand man es doch in der Tubenschleimhaut von Kindern, die nicht an einer chronischen Otitis media gelitten hatten. Matsune untersuchte auch die Lokalisation von MALT im Mittelohr und in der Tube. Er stellte fest, dass es am häufigsten im pharyngealen Anteil der knorpeligen Tube vorkam, und dann in seiner Häufigkeit abnahm, je weiter aboral untersucht wurde.

Ähnliche Ergebnisse stellten fünf Jahre später auch Kamimura et al. vor (Kamimura M et al. 2000). Auch hier fand sich MALT bei Kindern mit Otitis media wesentlich häufiger: Bei Otitis media kam es in der Tube in 44,8% der Fälle vor, im Mittelohr in 29,2% und im Antrum des Mastoids in 6,2%. Bei nicht an einer Otitis media erkrankten Kindern lag der entsprechende Wert bei 7,1% in der Tube, während MALT hier in Mittelohr und Mastoid gar nicht gefunden wurde.

Kamimura et al. untersuchten auch, in welcher Altersgruppe die Follikel am häufigsten vorkamen. Sie fanden sie nicht bei Kindern, die nicht älter als einen Monat geworden sind. Am häufigsten kamen sie in dieser Studie bei den ein- bis zweijährigen Kindern vor (in der Tube bei 81,3% bei Otitis media und in 22,2% bei gesunden Kindern). In den folgenden Altersstufen nahm ihre Häufigkeit dann wieder ab.

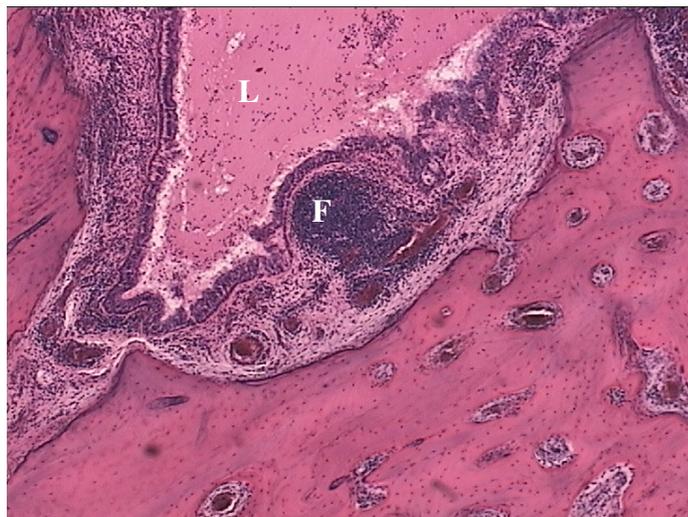
Ein im darauffolgenden Jahr veröffentlichter Artikel von Kamimura et al. beschrieb sowohl, was die anatomische Verteilung als auch, was die Zusammenhänge zwischen einer Otitis media und MALT angeht, noch einmal ähnliche Ergebnisse (Kamimura M et al. 2001). Die Autoren fügten noch hinzu, dass MALT in der Tube in der unteren Hälfte wesentlich häufiger vorkomme als in der oberen. Dieses Auftreten der Follikel vor allem in den tiefen Schleimhautfalten des unteren Anteils der Tube erinnere, so die Autorengruppe, an die bronchialen Schleimhautfalten, die eine wichtige Funktion in der Lungenclearance haben, so dass hier Parallelen vermutet wurden. Auch die Altersverteilung wurde ähnlich dargestellt. Zusätzlich untersuchten Kamimura et al. in dieser Arbeit noch die Häufigkeit, mit der MALT im Mittelohr und der Tube von Erwachsenen vorkommt; hier wurde es in 7,7% der Fälle gefunden.

Vor allem bei Kindern und in Verbindung mit Otitis media ist MALT also auch im Mittelohr und in der Tube beschrieben worden (Haginomori S et al. 2002, Kamimura M et al. 2001, Matsune S et al. 1996). Die Annahme, dass sich die beobachteten Lymphfollikel aufgrund einer allergischen Reaktion bilden, wie es zunächst vermutet wurde (Maxim PE et al. 1977), bestätigte sich nicht (Tos M et al. 1979). Vielmehr vermuteten van der Baan et al. eine entzündliche Ursache dieser Form des Lymphgewebes (van der Baan S et al. 1988).

GALT, LALT, NALT, BALT und MALT im Mittelohr und in der Tuba Eustachii weisen also eine Reihe morphologischer Gemeinsamkeiten auf. In dieser Arbeit soll nun unter anderem diskutiert werden, wo Unterschiede und wo Gemeinsamkeiten zwischen MALT des Mittelohres und der Tube und MALT an anderen Lokalisationen liegen (s. Abbildung 1, 2 und 3).



**Abbildung 1: Follikel (F) in der knorpeligen Tube, deren Lumen (L) vollständig von Erguss gefüllt ist. (K:Knorpel)
H.E.-Färbung, 50fache Vergrößerung**



**Abbildung 2: Follikel (F) im Hypotympanum mit Paukenerguss, der das Lumen (L) vollständig ausfüllt.
H.E.-Färbung, 200fache Vergrößerung**

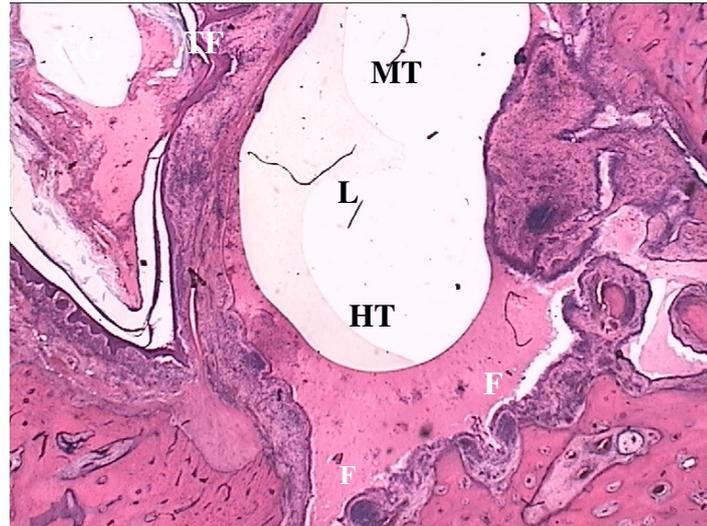


Abbildung 3: Hypo (HT)- und Mesotympanum (MT) mit Paukenerguss und Follikeln (F) in hypertrophierter Schleimhaut (TF: Trommelfell, L: Lumen, GG: äußerer Gehörgang). H.E.-Färbung, 100fache Vergrößerung

1.5 Die Ausprägung von MALT in verschiedenen Entzündungsformen

Vielfach ist von Autoren beschrieben worden, dass sich MALT an den Schleimhäuten des Körpers als Reaktion auf entzündliche Reize entwickelt: Für GALT wurde beispielsweise ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MALT-Lymphomen und einer Infektion mit *Helicobacter pylori* in Untersuchungen festgestellt (Wotherspoon AC et al. 1991).

Andere Autoren haben auch beschrieben, dass in den verschiedenen Phasen einer Entzündung, die sich von akut nach chronisch entwickelt, das MALT in unterschiedlicher Ausprägung vorliegt. Tsurumaru (Tsurumaru H 1996) wies dies für das NALT nach. Er beschrieb, dass sich die lymphatischen Follikelformationen des NALT in der intramaxillären Schleimhaut als Reaktion auf unterschiedliche entzündliche Phasen verändern können.

Auch für das MALT des Mittelohres und der Tuba Eustachii sind, vor allem bei Kindern, aber auch in Verbindung mit Entzündungen des Mittelohres, verschiedene Entzündungsstadien beschrieben worden (Kamimura M et al. 2001). Sie waren unter anderem Gegenstand einer Studie von Haginomori et al (Haginomori S et al. 2002). Diese untersuchte die zelluläre Proliferation von Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) im menschlichen Schläfenbein histopathologisch und immunhistochemisch im

Zusammenhang mit dem Vorliegen verschiedener Ergussformen, wobei teilweise eine Otitis media nachweisbar war, teilweise nicht.

Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass sich die Entzündungen des Mittelohres in Stadien einteilen ließen, während derer die lymphatische Abwehr in unterschiedlichem Maße aktiviert sei. Mittels des Nachweises von PCNA (Anti-Proliferating Cell Nuclear Antigen), einem Protein, das bei der DNA-Synthese und Zellteilung eine wichtige Rolle spielt, wurden im Keimzentrum in MALT von Mittelohren, die unterschiedliche Formen der Otitis media aufwiesen (eitrig, serös, mukös), unterschiedliche Grade der zellulären Proliferation nachgewiesen. Hieraus wurden Rückschlüsse auf das Ausmaß der Aktivierung der lymphatischen Abwehr im Verlauf der verschiedenen Entzündungsformen gezogen. Bei einer serösen Otitis media fand sich die geringste Reaktion auf PCNA, während die Keimzentren der mukösen Entzündungsform am stärksten reagierten. In den Schläfenbeinen mit eitrigem Otitis media hatte das MALT nur schwach ausgebildete Keimzentren. Die positive PCNA-Expression im MALT war hier stärker als in den Fällen mit seröser Otitis media und ohne Otitis media, aber schwächer als die in den Fällen von muköser Otitis media. Die stärkste PCNA-Expression fand sich in den Fällen mit muköser Otitis media. Hier waren auch die Keimzentren am deutlichsten ausgeprägt. Haginomori et al. (Haginomori S et al. 2002) schlossen daraus, dass die eitrigem Otitis media ein frühes Stadium einer Otitis media sei. Ergebnisse anderer Studien weisen in eine ähnliche Richtung: Sie wiesen im Anschluss an eine akute Otitis media mit eitrigem Erguss über zwei Wochen bzw. zwei Monate persistierende und asymptomatische Ergüsse bei respektive 70% bzw. 20% der Kinder nach (Bluestone CD, Klein, JO 1988). Die Autoren vermuten daher, dass sich, wenn sich diese eitrigem Otitis media in eine muköse Otitis media wandelt, MALT-Keimzentren mit einer stark positiven PCNA-Expression zur S-IgA-Sekretion formen. Wenn auf der anderen Seite eine eitrigem Otitis media einer serösen Otitis media vorausgeht, dann kann es den Ergebnissen dieser Studie zufolge sein, dass das MALT Keimzentrum nur eine schwache und verstreute PCNA-Expression aufweist und die lymphatische Abwehr demnach weniger aktiviert ist.

Basierend auf diesen Ergebnissen untersuchten wir das Vorkommen von MALT im Mittelohr im Zusammenhang mit dem Vorliegen bestimmter Ergussformen.

1.6 Entwicklung des Mittelohres, der Tube und des Mastoids

1.6.1 Entwicklung des Mittelohres und der Tube

Tube und Mittelohr nehmen ihren Anfang in den sogenannten Branchialbögen. Hierbei handelt es sich um vier Wulstbildungen im Bereich des späteren Kopf-Hals-Bereiches, die durch regionale Mesenchymverdickungen entstehen. Von außen sind sie von Ektoderm, von innen von Entoderm überzogen. Einbuchtungen grenzen die einzelnen Bögen voneinander ab, so dass außen die Kiemenfurchen und innen die Schlundtaschen entstehen. Für die Entwicklung der Strukturen des Ohres sind vor allem der erste Branchialbogen (Mandibularbogen) und der zweite Branchialbogen (Hyoidbogen) von Bedeutung. Aus dem knorpeligen Anteil des Mandibularbogens bildet sich im Bereich der späteren Paukenhöhle das primäre Kiefergelenk, wie es bei Amphibien noch immer zu finden ist. Wenn sich dann im Laufe der weiteren Entwicklung aus dem vorderen Anteil des knorpeligen ersten Branchialbogens der Hammer (Malleus) und aus dem hinteren der Amboss (Incus) entwickelt, so bildet dieses Gelenk das Hammer-Amboss-Gelenk.

An Muskulatur ist dem ersten Branchialbogen die Kaumuskelatur, der M. tensor tympani, der M. veli palatini und der Venter anterior des M. digastricus zuzuordnen.

Vom zweiten Branchialbogen ist für das Ohr vor allem der hintere Anteil relevant. Aus seinem knorpeligen Anteil entsteht der Steigbügel (Stapes) sowie der Knorpelring des Fenestras vestibuli. Die Gesichtsmuskulatur, der M. stapedius, der M. stylohyoideus und der Venter posterior des M. digastricus entstammen ebenfalls dem zweiten Branchialbogen.

Die eigentlichen Mittelohrräume entwickeln sich aus dem dorsalen Rezessus der ersten Schlundtasche zwischen erstem und zweitem Branchialbogen (Recessus tubotympanicus), der nach lateral durch das nicht differenzierte Mesenchym wächst. Aus ihm entwickelt sich die Schleimhaut der Tuba auditiva sowie die Schleimhaut der Cavitas tympanica und der Cellulae tympanicae. Während der epipharynxnahe Anteil der Schlundtasche, die die Form eines Rohres hat, relativ eng bleibt und sich dann zur Tuba pharyngotympanica auditiva entwickelt, erweitert sich der distale Anteil und wird zum Cavum tympani.

Am Ende der 12. Keimlingswoche beginnt sich der Cartilago tubae auditivae zu entwickeln.

Die Schleimhautzonen des Mittelohrs eines vier Monate alten Embryos sind ausgekleidet mit peritympanalem Mesenchym, das sich zunächst umwandelt in ein flüssigkeitsreiches

Gallertgewebe. Im siebten embryonalen Monat resorbiert sich die Flüssigkeit, das Mesenchymnetz retrahiert sich und der Hohlraum des Mittelohres kann sich entfalten, indem sich nach dorsal hin Ausstülpungen entwickeln, die dann wiederum jeweils weitere Ausstülpungen bilden.

Im Mesenchym liegen auch die Gehörknöchelchen, die folglich bei Resorption des Gallertgewebes ebenfalls mit Schleimhaut überzogen sind. Das Gleiche gilt für den Stapediusmuskel und die Chorda tympani (Arnold W 1977).

Nach Takahara und Sando (Takahara T und Sando I 1987) sind die Mittelohrräume Neugeborener noch zu etwa 20% von Mesenchym erfüllt, das im ersten Lebensjahr dann gänzlich verschwindet. Bei kongenitalen Mittelohranomalien hingegen ist die Cavitas tympanica in der perinatalen Zeit zu 30% von Mesenchym erfüllt, das sich bis zum dritten Lebensjahr nicht vollständig zurückbildet.

Die so entstandene Mittelohrschleimhaut trägt in der Pauke ausschließlich eine einreihig angeordnete, flache bis leicht kubische Epithelschicht von endothelialelem Charakter (Rüedi L 1937, Starck D 1965) Ganz anders stellt sich das Epithel der Ohrtrumpete dar: Schon bei einem Foeten von 240 mm SSL zeigt sich hier hochprismatisches, zilientragendes und schleimproduzierendes Epithel (respiratorischer Typ).

1.6.2 Die Entwicklung des Mastoids

Während der fetalen Zeit gehen vom Saccus pharyngealis I vier Luftsäcke ab. Ein oberer pneumatisiert die Pars squamosa, ein medialer die Pars petrosa des Os temporale. Ein vorderer Luftsack und ein hinterer beteiligen sich ebenfalls an der Pneumatisation der Cavitas tympanica. Die Cellulae mastoideae bilden sich perinatal aus, indem die Schleimhautknospen aus dem Recessus tubotympanicus weiter in die Paukenhöhle einwachsen, später auch nach dorsal. Die Schleimhaut, die das Mastoid auskleidet, entwickelt sich erst nach der Geburt.

Das Antrum mastoideum liegt bei der Geburt vollständig vor. An diese Entwicklung schließt sich dann die Pneumatisation des Warzenfortsatzes an, die vom Antrum mastoideum ausgeht und bis zum sechsten Lebensjahr abgeschlossen ist. Die Pneumatisation des Mastoids ist allerdings auf eine ausreichende Belüftung des Mittelohres, also auf eine normale Funktion der kindlichen Tube, angewiesen. Davon abhängig ist sie mehr oder weniger ausgedehnt und kann außer dem Warzenfortsatz (retrotympanale Räume) die Schuppe, den Jochbogen und die Felsenbeinpyramide umfassen. Bei Tubenventilationsstörungen kann aber auch ein kompakter Warzenfortsatz

entstehen. Man unterscheidet die komplette Pneumatisation von der diploischen (wenn teilweise erfolgt) und der sklerotischen (wenn fehlend).

Steuerer beschrieb Reste des embryonalen Bindegewebes in Felsenbeinen unterschiedlichen Alters, Schwarz beobachtete die Persistenz dieses myxomatösen Gewebes im Prussakschen Raum bei 43% der untersuchten Neugeborenen und in fast 66% bei Cholesteatomen von Erwachsenen (Schwarz und Steuerer, zitiert nach(Bernal-Spreckelsen M, Zan, W., Hoch, D. 1990).

1.6.3 Entwicklung des MALT

Während sich GALT in den Peyer'schen Plaques auch ohne das Vorliegen einer chronischen Entzündung bildet, scheint MALT in der Tuba Eustachii und im Mittelohr, so legen es die zitierten Studien nahe, eine Reaktion auf eine chronische Entzündung zu sein. Es bildet sich erst postnatal und verändert seine Morphologie, um weiter auf Antigene zu reagieren. Die Entstehung und die Veränderung von MALT scheint abhängig zu sein von sehr unterschiedlichen Faktoren, und es ist ein Ziel der vorliegenden Arbeit, die angedeuteten Veränderungen histomorphologisch zu untersuchen. Dabei sollen die Faktoren, die eine Veränderung der lymphatischen Strukturen der Schleimhaut in Mittelohr, Tube und Mastoid bewirken, identifiziert werden. Die Ergebnisse sollen dann mit Studien über andere Formen des MALT verglichen werden.

1.7 Anatomie des Mittelohres

Das Mittelohr umfasst Trommelfell, Tube, Paukenhöhle und die pneumatischen Räume. Es liegt im Felsenbein. Nach außen schließt sich das äußere Ohr mit äußerem Gehörgang und Ohrmuschel, nach innen das Innenohr in Form des Labyrinths und dann der innere Gehörgang mit dem VIII Hirnnerv an.

1.7.1 Die Tuba Eustachii



Abbildung 4: Eine normale Tube ohne Erguss und ohne Follikel (L: Lumen, K: Knorpel). H.E.-Färbung, 50fache Vergrößerung

Die Ohrtrumpete (Tuba auditiva EUSTACHII, Tuba pharyngotympanica, Abb.4) ist die Verbindung zwischen Mittelohr und dem Nasenrachenraum. Sie war nach Donaldson (Donaldson JA 1973) schon Alkmäon von Sparta (500 v. Chr.) bekannt und wurde durch Bartholomeo Eustachio 1562 zum ersten Mal genauer beschrieben (zitiert nach (Donaldson JA 1973)). Sie ist ca. 3,5 cm lang (Symington J 1887) und besteht aus einem vorderen medialen knorpeligen Anteil, der ca. 2/3 der Länge ausmacht, und einem hinteren, im Felsenbein liegenden lateralen knöchernen Anteil. Die Angaben über den Tubendurchmesser variieren in der Literatur: Nach Lang und Kothe (Lang J, Kothe, W. 1987) beträgt der vertikale Durchmesser 2,6 bis 7,8mm und der horizontale 2,6 bis 6,9mm. Sie ist bei Kindern dehnbarer als bei Erwachsenen: Eine 2mm dicke Sonde lässt sich ohne Widerstände durch die kindliche Tube schieben; bei einem Erwachsenen ist dies nur noch eingeschränkt möglich (Eitelberg A 1899).

Das Ostium pharyngeum liegt etwa 15mm unterhalb des Ostium tympanicum, da die Pars cartilaginea tubae auditivae von medial nach lateral mit Winkeln von $34,6^\circ$ zur Deutschen Horizontalebene nach dem Krönlein-Linienschema ansteigt. Bei Kindern hingegen verläuft dieser Winkel flacher; hier beträgt er nur etwa 10° . Gegenüber der Median-Sagittal-Ebene verläuft der Pars cartilaginea tubae auditivae $43,6^\circ$ nach lateral hinten (Pahnke J, von Lüdinghausen, M. 1990).

1.7.1.1 *Das Ostium pharyngeum*

Während hinsichtlich der Weite des Ostium tympanicum keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern beschrieben sind, ist das Ostium pharyngeum bei Neugeborenen nur ein schmaler, horizontal stehender Spalt oder ellipsenförmig; es ist schräg eingestellt. Bleibt diese infantile Form der pharyngealen Tubenöffnung bis in das Erwachsenenalter bestehen, so kann dies eine Tubenstenose unterschiedlichen Grades erzeugen. In dieser Altersgruppe liegt das Ostium auch weiter caudal als beim Erwachsenen, nämlich auf Höhe des Palatum molle; auch verläuft hier das Tubenlumen gradlinig. Im vierten Lebensjahr findet man es dann 3-4mm, bei Erwachsenen 10mm über der Ebene des harten Gaumens stehend. Zöllner (Zöllner F 1942) und Proctor (Proctor B 1967) beschreiben die Normalform des Ostium pharyngeum in Ruhe als einen vertikalen Spalt mit einer vorderen und einer hinteren Lippe. Letztere stellt den beweglichen Teil des Tubenostiums dar. Die vordere Lippe ist weniger stark ausgeprägt. Ihr oberer Abschnitt wird von dem hakenförmigen Fortsatz des Cartilago tubae auditivae gebildet.

Allerdings scheint es erhebliche Abweichungen von dieser als Norm beschriebenen Form zu geben; hier sei nur das klaffende Ostium als Beispiel genannt.

Auch der Durchmesser des Ostiums der Tube verändert sich mit der Entwicklung: Misst er beim Neugeborenen noch 4mm in seiner größten Ausdehnung, so wird er beim Erwachsenen mit 8-9mm angegeben.

Perlman (Perlman HB 1951) hat die Bewegung des Ostium pharyngeum tubae auditivae untersucht. Er beschreibt die größten Veränderungen bei Bewegungen des weichen Gaumens während der Phonation und des Schluckaktes.

Dorsal der hinteren Lippe des Tubenostiums befindet sich der Recessus pharyngis. Seine Schleimhaut enthält Lymphgewebe, die beim Neugeborenen zu zahlreichen, fächerförmig sich ausbreitenden Einsenkungen (Tonsilla pharyngea, Luschka) führen. Ist der Recessus pharyngis pathologisch verändert, so kann dies zu Bewegungseinschränkungen des knorpeligen Anteils der Tube führen.

1.7.1.2 *Die Pars cartilaginea tubae auditivae*

Die Pars cartilaginea tubae auditivae ähnelt einem elongierten Dreieck (Proctor B 1967), dessen Basis vorn medial im Pharynx und dessen Apex im Isthmusbereich liegt. Der Tubenknorpel ist im Querschnitt hakenförmig; er erscheint in der Postrhinoskopie als

Tubenwulst über der Tubenöffnung. Sein oberer Anteil steht im Kontakt mit der Schädelbasis, er ist hier mit kollagenen Fasern befestigt. Die offene Seite des Hakens, den die Tuba auditiva bildet, wird überbrückt von einer Bindegewebsmembran; sie stellt den Boden und die Vorderwand der Tube dar. Während sich im so gebildeten Tubenboden viel elastisches Bindegewebe findet (Tubenöffnung), ist es in der Vorderwand sehr viel weniger ausgeprägt. Insgesamt sind hier drei verschiedene elastische Faserschichten beschrieben: Eine innere unterlagert das Epithel mit allen Falten und Diverticulae, eine mittlere, eher lockere, dient der Verbindung zwischen der inneren und der äußeren Schicht, die wiederum den Boden der Tuba auditiva bildet und sich mit der Aponeurose des Ursprungsgebietes des M. tensor tympani sowie der Fascia salpingopharyngealis verbindet. Nach Pahnke (Pahnke JW 1991) erreicht das Lumen des Ostium pharyngeum 6,4 (2-13)mm mittelohrwärts seine maximale Höhe: Hier misst sie 7,3 (6-10)mm. Insgesamt ist der knorpelige Tubenteil damit wesentlich weiter als der knöcherne.

Es folgt der hintere Teil der Tube, an den sich der meist knöcherne Isthmus anschließt.

Beim Schlucken kommt es zu einem Druckausgleich zwischen Nasenrachenraum und Mittelohr. In der Literatur ist beschrieben, dass der M. tensor veli palatini (N. V3) und der M.levator veli palatini (N. IX und N.X. Bei seiner Kontraktion soll das Lumen vor allem im Mittelteil eine dreieckige Form annehmen.) an diesem Vorgang beteiligt sind. Neuere Untersuchungen gehen hingegen davon aus, dass allein der M. tensor veli palatini als Tubenöffner fungiert (Leuwer R und Koch U 1999).

1.7.1.3 Der Isthmus als Grenze zwischen knorpeliger und knöcherner Tube

Die Grenze zwischen knorpeligem und knöchernem Anteil der Tube bildet der Isthmus tubae auditivae, der den engsten Teil der Tube darstellt. Hier bildet die Tube einen Winkel von 160°, der sich bei der Kontraktion des M. levator veli palatini bei der Tubenöffnung vergrößert. Der Isthmus misst nach Proctor (Proctor B 1967) in der Breite 1mm und in der Höhe bei Erwachsenen 2mm, bei Kindern nach Tröltzsch 3mm (von Tröltzsch A 1877).

Diese Daten sind insofern von Bedeutung, als nach Krmpotic-Nemanic et al. eine wahrscheinliche negative Korrelation zwischen Isthmuslichtung und Pneumatisationsgrad des Mastoids besteht: Bei guter Pneumatisation war der Isthmus relativ eng (Krmpotic-Nemanic J, Nemanic. G., Vinter, I. 1987).

Das mehrreihige Flimmerepithel mit Becherzellen und Schleimdrüsen im knorpeligen Anteil der Tube, dessen Flimmerstrom zum Nasenrachenraum gerichtet ist, geht im knöchernen Anteil allmählich in das flachere Epithel der Mittelohrräume über.

1.7.1.4 *Die Pars ossea tubae auditivae*

Die Pars ossea tubae auditivae (Protympanum, Semicanalıs tubae auditivae) misst beim Erwachsenen 13-14mm (Proctor B 1967); zum Zeitpunkt der Geburt ist sie breiter und kürzer. Begrenzt ist der knöcherne Anteil der Tube durch folgende Strukturen:

- Nach *lateral* teilweise oder vollständig von der Pars tympanica
- Nach *oben im medialen Drittel* durch den Semicanalıs m. tensoris tympani; hier ist das Lumen der Tube dreieckig mit oben gelegener Basis. Das Dach ist an dieser Stelle glattflächig und konkav.
- Nach *oben im lateralen Drittel* durch ein seichteres Tubendach, das einen kleinen Recessus ausbildet, der von Proctor (Proctor B 1967) als Recessus praetympanicus bezeichnet wird.
- Nach *hinten* durch eine Knochenwand, hinter der die A. carotis interna verläuft. Zwischen der A. carotis interna und der Tube liegt eine verhältnismäßig dünne und durch caroticotympanale Gefäße perforierte Knochenwand.

1.7.1.5 *Die Funktion der Tube*

Die Funktion der Tube besteht vor allem in der Be- und Entlüftung der Cavitas tympanica und ihrer Nebenräume. Zudem stellt sie einen Druckausgleich zwischen Mittelohr und Pharynx und damit zwischen Mittelohr und Außenwelt her und schützt gegen Schalldruck aus dem Nasenrachenraum. Dabei wird ihre Funktion durch eine Reihe von mechanischen Faktoren beeinflusst. Hierzu gehören die elastische Spannung des Tubenknorpels, die Oberflächenspannung des Schleimfilms im Lumen der Tube, der Druck des peritubulären Gewebes und die „muskuläre Compliance“: Als einziger Tubenöffner fungiert, wie schon beschrieben, der M. tensor veli palatini. Ihm werden zwei antagonistische Wirkungen zugeschrieben: Zum einen führt eine Kontraktion seines Pars profunda, der am Tubenknorpel ansetzt, zu einer Lateralverlagerung der Lamina lateralis des Tubenknorpels und damit zu einer Öffnung der Tube. Zum anderen bewirkt er aber auch einen Verschluss der Tube bei Kontraktion seines Pars superficialis, der an der Schädelbasis ansetzt, indem er die laterale Tubenwand komprimiert. Eine Öffnung durch den M. tensor veli palatini ist allerdings nur auf das kraniale Drittel des Tubenquerschnittes beschränkt, während die unteren zwei Drittel durch seine antagonistische Funktion komprimiert werden. Dadurch kommt es zu einer Propulsion von Sekret in Richtung Nasopharynx (Sando I et al. 1993,

Sando I et al. 1994, Swarts JD und Rood SR 1990). Hierbei spielt weniger die Gaumensegelaktivität als vielmehr die pharyngeale Peristaltik im Rahmen des Schluckaktes eine Rolle.

Neben der Belüftung dient die Tube auch dem Schutz des Mittelohrs vor aufsteigenden Keimen. Dies wird noch unter der Überschrift „Die Funktion der Tubenschleimhaut“ erläutert. Das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Funktionen wird durch eine extrem kurze, intermittierende Tubenöffnungszeit von nur 200ms Dauer gehalten (Schrom T et al. 2007).

Tubenfunktionsstörungen gelten als wesentlicher Faktor bei der Entstehung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Mittelohres, so dass sie auch mit der Bildung von MALT in einem indirekten Zusammenhang stehen. Hierbei spielt nicht nur die Funktion der Tube in der Abwehr entzündlicher Reize eine Rolle, sondern wahrscheinlich auch ihre rein mechanische Aufgabe, die Paukenhöhle zu belüften, wie sich an den später untersuchten Zusammenhängen zwischen einer Lumeneinschränkung und dem Vorkommen von MALT in Form von Follikeln zeigen wird.

Die Häufigkeit von Tubenfunktionsstörungen beträgt bei Erwachsenen 1% (Schrom T et al. 2007). Sie können vielfältige Ursachen haben: Zum einen kann die Tube verlegt sein, z.B. durch adenoide Vegetationen, aber auch, vor allem bei Kindern, durch entzündliche Erkrankungen des oberen Aerodigestivtraktes. Für Letzteres spielt neben der entzündlichen Schwellung der Schleimhaut die Unreife der neuromuskulären Übertragungswege eine Rolle (Leuwer R und Koch U 1999). Auch bei Kindern mit Gaumenspalten kommt es fast immer zu einer Störung der Mittelohrbelüftung.

Zum anderen kann die Obstruktion der Tube aber auch funktionell bedingt sein. So kann neben einem anhaltenden Kollaps der Eustachi'schen Röhre infolge einer erhöhten Dehnbarkeit der Tubenwand auch eine muskuläre Fehlfunktion oder der Mangel an oberflächenaktiven Substanzen ursächlich für eine erschwerte Belüftung des Mittelohres sein.

Neben der Obstruktion wird allerdings auch die klaffende Tube zu den Tubenfunktionsstörungen gerechnet. Sie gilt bei einem Drittel der Patienten als Ursache für eine mangelnde Belüftung des Mittelohres und kommt häufig durch eine Reduktion des Körpergewichts oder eine Störung der Tensorfunktion zustande (Leuwer R und Koch U 1999).

Leuwer wies nach, dass Tubenfunktionsstörungen durch eine zeitliche Verzögerung der Kontraktion des M. tensor veli palatini und des M. mylohyoideus entstehen können. Diese

Diskordanz der Kontraktion der beiden Muskeln wurde gehäuft bei Patienten mit chronischen Mittelohrerkrankungen nachgewiesen (Leuwer R 1999).

Über die Höhe des physiologischen Mittelohrdrucks scheint es unterschiedliche Messungen zu geben: Klassischerweise wird für die Pauke ein Unterdruck beschrieben, der durch eine Resorption von Gas (N_2 und O_2) entsteht. Die Gasmenge wird dann über die Tube ersetzt. Flisberg et al. (Flisberg K, Ingelstedt, S., Ortegren, V. 1963) und Armstrong (Armstrong HG 1961) haben Unterdruckwerte ermittelt, die nach Tubenstenose auftreten und bei denen eine Transsudation der Mittelohrschleimhaut beginnt. Armstrong (Armstrong HG 1961) kam diesbezüglich zu folgenden Ergebnissen: Bei einem Tubendruck von 40-70 mmH₂O kommt es zu einem Völlegefühl im Ohr und es kann sich eine leichte Vorwölbung des Trommelfelles zeigen. Bei 200 mmH₂O entsteht ein Klicken, die Tuba auditiva öffnet sich und bei einer Verminderung des Druckes auf 50mm H₂O schnappt das Trommelfell zurück.

Auf der anderen Seite scheint der Mittelohrdruck nicht nur durch die Tubenfunktion beeinflusst zu werden. So konnten im Mittelohr in großer Anzahl Druckrezeptoren nachgewiesen werden, die sogenannten Pacini-Körperchen. Sie scheinen ihrerseits die Aktivität der Tubenmuskulatur zu beeinflussen.

Anhand der Morphologie der Tube wird deutlich, dass Vergrößerungen des lymphatischen Gewebes, wie es im Rahmen dieser Studie untersucht wurde, ihre Durchgängigkeit und damit ihre Funktion stark beeinflussen können. Dies kann zu erheblichen Be- und Entlüftungsstörungen der Cavitas tympanica führen, woraus sich eine klinische Relevanz der so veränderten Histomorphologie leicht ableiten lässt. Diese klinische Relevanz zeigten auch Studien von Steinbach (Steinbach E 1991), die die Einlage von Implantaten, die die Tube ersetzen, in den fünfziger Jahren durch Beck beschreiben. Steinbach stellte in seiner Arbeit fest, dass, solange ein Luftaustausch über die Tube erfolgte, seröse Mittelohrentzündungen nur in Ausnahmefällen vorkamen. Auch Adhäsionen, Paukenfibrosen, Schleimhauteiterungen und Cholesteatome träten wesentlich seltener auf als bei schlecht belüfteter Pauke.

1.7.2 *Das Trommelfell*

Das Trommelfell schließt das Mittelohr gegen den äußeren Gehörgang ab. Es hat die Form eines nach innen gerichteten Trichters und ist, bei Kleinkindern mehr als bei Erwachsenen, von hinten oben außen nach vorne unten innen geneigt. Es bildet also mit der hinteren

Gehörgangswand einen stumpfen Winkel. Man unterscheidet den großen unteren gespannten Teil, die Pars Tensa, und den kleineren schlaffen oberen Teil, die Pars flaccida, die in der Incisura Rivini ausgespannt ist.

Histologisch setzt sich das Trommelfell der Pars tensa von außen nach innen aus einem Stratum cutaneum, bestehend aus 3 bis 5 Zellschichten (Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum, Stratum corneum), einer Lamina propria (mit einem Stratum circulare und einem Stratum radiatum) und einem Stratum mucosum aus Plattenepithel gegen Mittelohr zusammen. Die Pars tensa verdickt sich zum Trommelfellrand hin und bildet hier einen weißlichen faserknorpeligen Rand, den sogenannten Anulus fibrocartilagineus, der in den knöchernen Sulcus tympanicus eingelassen ist. An den meisten Abschnitten ist die jedoch Pars tensa 0,03 bis 0,09mm dick (Lang J 1992).

Die Pars flaccida besteht ebenfalls aus einem Stratum cutaneum, einer Lamina propria und einem Stratum mucosum. Hier setzt sich die Lamina propria allerdings nur aus unregelmäßig angeordneten kollagenen und elastischen Fasern zusammen. Die Basalmembran beider Epithelschichten enthält zahlreiche Kapillaren und marklose Nervenfasern (Lang J 1992) .

1.7.3 Die Paukenhöhle

Die Paukenhöhle wird von unten nach oben in drei verschiedene Räume eingeteilt:

1. das Hypotympanum
2. das Mesotympanum
3. das Epitympanum

Sie enthält die von Schleimhaut überzogenen Gehörknöchelchen, den Hammer, den Amboss und den Steigbügel. Diese bilden eine Kette, die die Trommelfellschwingungen auf das ovale Fenster übertragen.

1.7.3.1 Hypotympanum

Das Hypotympanum wird nach unten durch den Paukenboden begrenzt, der die Wand zum Bulbus v. jugularis superior bildet. Diese Knochenwand, die Paries jugularis der Cavitas tympanica oder auch Paukenkeller, gehört größtenteils der Pars tympanicum ossis temporalis an.

1.7.3.2 Mesotympanum

Das Mesotympanum liegt mit seiner Vorderwand dem Canalis caroticus an. In seinem oberen Teil ist der M. tensor tympani im Semicanalis m. tensor tympani zu sehen. In das vordere Mesotympanum öffnet sich auch die Tube. Die laterale Begrenzung bildet die Pars tensa des Trommelfelles. Nach hinten ist das Mesotympanum durch die knöcherne Wand zum Warzenfortsatz begrenzt. Hier verläuft auch der N. facialis. Im oberen Anteil verläuft die Sehne des M. stapedius, der aus dem Processus pyramidalis austritt und zum Steigbügelköpfchen zieht. Darunter erscheint die Chorda Tympani, die vom N. facialis kommt und bogenförmig zwischen Hammergriff und Ambossschenkel durch die Paukenhöhle zieht. Die mediale Begrenzung des Mesotympanums wird gebildet durch die Pars labyrinthica der Cavitas tympanica; der Knochen gehört der Pars petrosa an. Das Promotorium, das von der Basalwindung der Schnecke gebildet wird, wölbt sich von medial in das Mesotympanum. Darauf verläuft der N. tympanicus und die A. tympanica im Sulcus promontorii nach vorne oben. Nach hinten unten schließt sich das runde Fenster als Abgrenzung gegenüber der Scala Tympani der Schnecke an, oberhalb davon findet sich das ovale Fenster mit Steigbügel Fußplatte und Ringband, das den Abschluss gegenüber dem Vestibulum des Innenohres bildet. Der Faszialiswulst begrenzt die Nische, in der das ovale Fenster liegt, nach oben; er wird gebildet vom Faszialiskanal, der an dieser Stelle den Übergang von der horizontalen zur vertikalen Verlaufsstrecke enthält.

1.7.3.3 Epitympanum

Das Epitympanum wird auch Kuppelraum oder Attikus genannt. Über den Aditus ad antrum öffnet es sich in das Antrum mastoideum, an dessen medialer Wand hinter dem Faszialiswulst der Bogengangswulst liegt; er wird gebildet vom knöchernen horizontalen Bogengang. Das Dach des Epitympanums, das Tegmen tympani et antri, grenzt an die mittlere Schädelgrube. Der Kuppelraum enthält den Hammerkopf und den Ambosskörper; durch ihre Bänder sowie durch Schleimhautfalten können sie den Raum einengen und haben dadurch eine Bedeutung bei entzündlichen Mittelohrerkrankungen. Nach unten zu verengt sich das Epitympanum durch die Prominentia canalis facialis.

Die Binnenohrmuskulatur setzt sich zusammen aus dem M. tensor tympani (Innervation N.V3), der an der Basis des Hammergriffes ansetzt, und dem M. stapedius (Innervation N. facialis), der am Steigbügelköpfchen inseriert.

1.7.4 *Das Mastoid*

Die pneumatischen Räume (Pariet mastoideus) des Mittelohres finden sich im Processus Mastoideus (Warzenfortsatz). Sie umfassen das Antrum, den Aditus ad antrum als kurzen knöchernen Kanal, der Cavitas tympanica und Antrum verbindet, Prominenz an der medialen Seite und die Cellulae mastoideae. Alle Warzenfortsatzteile stehen mit dem Antrum in Verbindung. Kleinere Zellen finden sich in Antrumnähe, so zum Beispiel im Antrumboden und dem Tegmen antri. Zur Peripherie hin, beispielsweise im Squama ossis temporalis im Bereich des Bodens der Fossa cranii media und im Dach des Meatus acusticus externus, werden die Zellen größer. Diese Anatomie erschwert also den Abfluss bei einer Entzündung und bei einer häufig damit einhergehenden Schwellung der Schleimhäute der Warzenfortsatzzellen erheblich.

Siebenmann (Siebenmann 1897) hat die Mastoidzellen in Terminalzellen und Übergangszellen eingeteilt, wobei die Terminalzellen die am peripheren Ende gelegenen Zellen bezeichnen und die Übergangszellen die zentral davon gelegenen. Letztere sind meist radiär angeordnet und haben häufig einen relativ engen Ausführungsgang in das Antrum mastoideum. Gelegentlich ist der gesamte Processus mastoideus auch nur von einer einzigen Zelle pneumatisiert.

Wie schon bei der Beschreibung der Entwicklung des Mittelohrs erläutert, kann das Mastoid je nach Belüftung des Mittelohrs verschieden stark pneumatisiert sein. Ein pneumatisierter Warzenfortsatz, wie ihn Lang (Lang J 1992) beschreibt, ist durchsetzt von großen Cellulae mastoideae, die miteinander in Verbindung stehen. Ihre Schleimhaut, die sich aus hochprismatischem und isoprismatischem Epithel zusammensetzt, geht ununterbrochen in das Cavum tympani über, eine Tatsache, die bei Entzündungen eine große Rolle spielt. Besonders in der Nähe des Antrums sind Bindegewebsstränge und Membranen beschrieben, die die Mastoidzellen durchziehen.

Diploetische Warzenfortsätze hingegen bestehen nach dieser Beschreibung vor allem aus dichtem, kompaktem Knochen. Die Zellen sind hier von Periost ausgekleidet und mit Knochenmark ausgefüllt. Innerhalb des Knochenmarks fanden sich Fettzellen, große und kleine Lymphozyten, Leukozyten u.a.

Auch Mischtypen zwischen den oben beschriebenen Pneumatisationsarten kommen vor. Ein kompakter Knochen mit nur sehr wenigen Zellen, der sogenannte sklerosierte Warzenfortsatz, findet sich nur sehr selten.

Esaki u. Mitarbeiter (Esaki S et al. 1985) verglichen die Pneumatisation bei Kindern mit Otitis media mit der von Kindern, bei denen keine entsprechende Pathologie vorlag. Wie

schon mehrere Autoren vor ihnen fanden auch sie geringer entwickelte Mastoidzellen bei den Kindern mit einer Mittelohrentzündung als bei gesunden Kindern.

Die Pneumatisation scheint sich auch zurückbilden zu können. Mündnich (Mündnich K 1939) beschrieb entsprechende Entwicklungen im Processus mastoideus, die durch Bindegewebssprossungen und Knochenneubildungen entstanden sind.

Die Anatomie und die Entwicklung des Mastoids ist von klinischer Bedeutung, da es -wie beschrieben- zum einen zu einer Ausbreitung von Entzündungen über die Tube und das Mittelohr in die Cellulae mastoideae kommen kann. Zum anderen kann sich eine Entzündung aber auch von hier fortsetzen und zu einer Meningitis oder einem Hirnabszess führen. Lindsay (Lindsay JR 1940) beschreibt, dass die meisten postotitischen Meningitiden im Anschluss an ein akut vereitertes Mittelohr, meist bei Vorliegen von gut pneumatisierten Partes petrosae, entstehen.

1.8. Die Mittelohrschleimhaut

Die Mittelohrschleimhaut ist dünn, gefäßarm und liegt dem Periost unmittelbar auf (Mukoperiost). Sie hängt über das Antrum mastoideum mit der Schleimhaut der pneumatischen Zellräume zusammen. Dies ist vor allem bei der Ausbreitung von Entzündungen von großer Bedeutung.

1.8.1 Das Epithel der Mittelohrschleimhaut

Arnold beschreibt für die gesunde Mittelohrschleimhaut des Kindes und des Erwachsenen ein ausschließlich flaches, endothelartiges Epithel (Arnold W 1977) Dies gilt auch für die Schleimhautbedeckung des Trommelfells und der Schneckenfenster (Bendek GA 1963, Lim DJ 1970, Suehs OW 1952). Nach dieser Beschreibung überbrücken nur vereinzelt kleinere, meist abgerundete Zellen, welche unmittelbar auf der Basalmembran liegen, die einander berührenden Ausläufer benachbarter Epithelzellen. Diese Zellen wurden als Basalzellen identifiziert, die man anderenorts in der Schleimhaut des respiratorischen Epithels (Ohrtrumpete) regelmäßig unter den Epithelzellen antrifft. An der Oberfläche der endothelähnlichen Epithelzellen finden sich zahlreiche, unterschiedlich lange, fingerförmige Zellausstülpungen, die Mikrovilli. Sie lassen eine parallel ausgerichtete, mikrofilamentäre Struktur erkennen. Darauf aufgelagert erscheinen bei hoher elektronenmikroskopischer Auflösung netzförmig granuliert Auflagerungen; bei histochemischer Färbung zeigen sie einen positiven Nachweis auf Mukopolysaccharide,

hierbei handelt es sich um die oberflächenaktive Glykokalix, die man auf vielen Schleimhäuten, denen eine resorptive Funktion zugeschrieben wird, antrifft.

Lang (Lang J 1992) hingegen beschreibt, dass zwar Plattenepithel große Räume des Mittelohres bedecke, dass innerhalb dieses Plattenepithels aber immer wieder Inseln kubischer und hochprismatischer Zellen mit Kinozilien zu finden seien. Auch die Cellulae mastoideae und der hintere Abschnitt der Cavitas tympanica sind dieser Beschreibung zu Folge mit Plattenepithel ausgekleidet; auch hier lägen aber in der Hälfte der Fälle Areale mit isoprismatischen, gelegentlich zilientragenden Zellen vor. Die Prominentia canalis facialis ist demnach ebenfalls von geschichtetem Plattenepithel und kubischem Epithel mit recht zahlreichen Zilien überzogen. Lang beschreibt Zilien zusammenfassend also vor allem im Bereich des Recessus epitympanicus, des Promontoriums, am Übergang zum Ostium tympanicum tubae auditivae und in der Tube selbst.

Bachert (Bachert C 1995) beschreibt, wie die Epithelzellen des oberen Respirationstraktes über ihre Rolle als erste Verteidigungslinie gegen Schwebstoffe, Gase und verschiedene Erreger hinaus auch neutrophile Granulozyten, die das zytologische Bild beherrschen, sowie Makrophagen und manchmal auch eosinophile Granulozyten und Mastzellen beherbergen. Auch katabole Enzyme und Zytokine scheinen hier synthetisiert und freigesetzt zu werden. Die so entstandenen koloniestimulierenden Faktoren dienen den Granulozyten als Wachstums- und Differenzierungsfaktor. Sie aktivieren die Stoffwechsellistung der Zellen und verlängern deren Überlebenszeit. Dies erklärt, wie die für die Immunabwehr notwendigen Zellpopulationen im Epithel produziert werden.

Auch einzelne Keime können nach Bacherts Beschreibung die Epithelzellen direkt zur Freisetzung von IL-8 stimulieren, die zur Migration neutrophiler Granulozyten in das entzündete Gewebe führen.

Die Interzellularräume scheinen sich beim Vorliegen eines Sero-Mucotympanons infolge eines Tubenverschlusses zu erweitern (Jahnke K und Arnold W 1987).

1.8.2 Drüsen der Mittelohrschleimhaut

Bak-Pedersen und Tos (Bak-Pedersen K und Tos M 1973) fanden in der Tunica mucosa der Mittelohrschleimhaut in 31% der untersuchten Fälle große Drüsen mit zystischen Degenerationen und Plattenepithel und in ca. 50% Übergangsformen zwischen aktiven und degenerierenden Drüsen. Interessanterweise scheint die Aktivität dieser Drüsen abhängig zu sein von dem Vorhandensein und der Art einer Entzündung. So lagen bei sekretorischer Otitis media mehr aktive Drüsen vor als bei einer adhäsiven oder einer

chronischen granulierenden Otitis. Auch bei einem Cholesteatom wurden nur wenige aktive Drüsen nachgewiesen.

1.8.3 Der subepitheliale Raum

Den subepithelialen Raum beschreibt Arnold als einen spaltförmigen Zwischenraum zwischen Epithel und knöcherner Paukenhöhle, der von einem lockeren Fibrozytengeflecht ausgekleidet ist. Es bildet das Gerüst für einen ausgedehnten, flüssigkeitsreichen Extrazellularräum. Die epitheliale Deckschicht wird durch eine gradlinig verlaufende Basalmembran von dem darunterliegenden Fibrozytenschwamm getrennt. Im subepithelialen Raum verlaufen zahlreiche Kapillaren, markscheidenhaltige und markscheidenlose Nerven sowie parallel ausgerichtete zarte Bündel von kollagenen Fasern. Die Kapillaren weiten sich bei einer akuten Mittelohrentzündung.

Im vorderen Paukenhöhlenanteil und im Hypotympanum formieren sich aus dem Fibrozytengeflecht echte Lymphgefäße. Sie verlaufen entweder submukös zur Tubenschleimhaut oder münden in das lockere, peritubare Gewebe. Von hier werden sie in den retropharyngealen Raum drainiert, wobei sie auch das lymphatische Gewebe im und um das epipharyngeale Tubenostium passieren.

Die subepitheliale Fibrozytenschicht steht mit der Knochen- und Knorpelmatrix in direkter Verbindung. Des Weiteren ist die Lymphflüssigkeit der Mittelohrschleimhaut über das mesenchymale Gewebe der runden Fenstermembran und über die Perivaskularräume von gemeinsamen Gefäßlateralen der Mittelohrschleimhaut und des Innenohrs mit der Perilymphe des Innenohrs verbunden. Daher können Veränderungen im Bereich der Mittelohrschleimhaut die angrenzenden mesenchymalen Strukturen mittelbar oder unmittelbar beeinflussen. Bei der Betrachtung von Innenohrschäden durch eine ständige Reizung der Mittelohrschleimhaut, z.B. durch eine chronische Mittelohrentzündung, kann diese Verbindung von Bedeutung sein.

1.9 Die Schleimhaut der Tuba Eustachii

1.9.1 Das Epithel der Schleimhaut der Tuba Eustachii

Ganz anders als das Epithel des Mittelohrs stellt sich das Epithel der Schleimhaut der Ohrtrumpete dar. Es ist hochprismatisch und enthält wechselweise in Gruppen angeordnete, ziliotragende oder schleimproduzierende Zellen. Hierbei handelt es sich um sero-muköse Sekretzellen. Zum Mittelohr hin, vor allem am Dach des knöchernen Anteils

der Tuba Eustachii und im Bereich des tympanalen Tubenwinkels, wird das Epithel zunehmend flacher, einschichtig und enthält keine schleimproduzierenden Zellen mehr (Graves und Edwards, 1944; Bak-Pedersen und Tos, 1974). Der Besatz an zilientragenden Zellen und vor allem an Becherzellen nimmt somit nicht nur longitudinal von pharyngeal nach tympanal ab, sondern im frontalen Abschnitt der Tube auch vom Boden zum Dach hin (Leuwer R und Koch U 1999). Im Vergleich zur knöchernen Tube ist die Tunica mucosa im knorpeligen Anteil dicker und gefältelt.

1.9.2 Der subepitheliale Raum

Auch die Submukosa verändert sich im Verlauf der Tube zum Mittelohr hin. Im knorpeligen Anteil der Tube finden sich wesentlich mehr kollagene und elastische Fasern, Fibrozyten, Makrophagen, Mastzellen, Plasmazellen und Gefäße. Dadurch wirkt sie wesentlich fester und höher als ihr knöcherner Anteil, der sich in seinem Aufbau eher dem Mittelohr anpasst.

1.9.3 Drüsen der Tubenschleimhaut

Tubulo-azinöse Drüsenstrukturen finden sich im Normalfall nur in der knorpeligen Tube, wo sie sich in die Submukosa einsenken. Ihr Aufbau ist ähnlich dem der Drüsen der Trachealschleimhaut. (Tos, 1970). Sie werden zahlreicher, je näher man dem epipharyngealen Tubenostium kommt, und finden sich interessanterweise ausschließlich am Tubenboden. Man nimmt an, dass sie durch die Bewegung des Tubenknorpels komprimiert werden, wodurch das Sekret in das Tubenlumen ausgepresst wird. Bei den schleimproduzierenden Anteilen der Tubenschleimhaut handelt es sich um sero-muköse Sekretzellen.

1.9.4 Die Funktion der Tubenschleimhaut

Die Funktion des mukozilliären Aufbaus der Tubenschleimhaut beschreibt Lim (Lim DJ 1974) in einer Arbeit von 1974. Entsprechend den Qualitäten der anderen Schleimhaut des Respirationstraktes handele es sich hierbei um ein funktionelles und immunologisches Abwehrsystem, das dem Schutz und der Aufrechterhaltung der normalen Biologie des Mittelohrraumes diene. Das mukopolysacharidreiche Sekret der Tubenschleimhaut, das einen geschlossenen Schleimfilm über dem Epithel bilde, sei reich an Immunglobulinen und Lysozymen, die die bakteriziden Eigenschaften des Schleims ausmachen würden (Borkowski G et al. 2000).

Neben dem Schleimfilm und der sekretorischen Komponente helfen auch die zilientragenden Zellen der Schleimhaut bei der Abwehr von entzündlichen Reizen: Der Flimmerschlag der zilientragenden Zellen bewegt den auf ihr ruhenden Schleimfilm und damit auch darin eventuell enthaltene Partikel in Richtung Nasopharynx. Das Lumen der Ohrtrompete ist also ständig von einem fließenden Schleimfilm ausgefüllt. Kommen nun aber bakterielle Reize mit der Schleimhaut der Tube in Verbindung, verändert sich die Zusammensetzung des Schleims: Proteolytische Enzyme ändern die Oberflächenspannung des Films auf dem Epithel, und Erregern gelingt es nun leichter, weiter ins Mittelohr vorzudringen. Auch die physiologische Beweglichkeit der Flimmerhaare wird so gestört, dass der Transport des Schleims zum Stillstand kommt.

Normalerweise führt die charakteristische Oberflächenspannung des Schleims dazu, dass der Schleimfilm bei Öffnung der Tube reißt und somit die Belüftung der Tube gewährleistet. Daher kann schon eine Veränderung in der Zusammensetzung des Schleims zu einem gestörten Tubenöffnungsmechanismus führen (Rapport PN et al. 1975).

1.10 Die Reaktion der Schleimhaut auf Entzündungen

Kommt es nun aber zu einem negativen Druck im Mittelohr, so führt dies innerhalb kürzester Zeit zu einer Ansammlung von wasserklarer Flüssigkeit in der Paukenhöhle, die noch rascher auftritt, wenn weitere Veränderungen der Schleimhaut, wie z.B. Allergien und Entzündungen vorliegen, da hier eine erhöhte Gefäßpermeabilität besteht. Zusätzlich führt ein Unterdruck in den Mittelohrräumen zu einem erhöhten Tubenwiderstand, der sich jedoch, wenn der Unterdruck nur kurz anhält, schnell wieder regeneriert. Wirkt er hingegen über längere Zeit auf die Paukenhöhle, so kann es zu einem manifesten Schaden der Schleimhaut kommen und auch die Tube erholt sich in ihrer Funktion nur langsam wieder. Schon wenige Minuten nach Beginn eines Experiments, bei dem bei Versuchspersonen ein Unterdruck im Mittelohr erzeugt wurde, zeigte sich eine Trübung der Warzenfortsatzzellen, von der auf eine abnehmende Belüftung des Warzenfortsatzes geschlossen wurde (Flisberg K 1966, Flisberg K 1970, Flisberg K und Ingelstedt S 1969, Flisberg K et al. 1963, Flisberg K et al. 1963).

Arnold (Arnold W 1977) beschreibt, wie die Mittelohrschleimhaut im Tierexperiment auf einen mechanischen Verschluss des Tubenostiums reagiert: Zunächst kommt es zu einem ausgedehnten Ödem der Schleimhaut, die Kapillaren der Schleimhaut sind weitgestellt und

stark blutgefüllt. Nach 15 bis 18 Stunden reißen die Interzellularfugen auf, und es kommt zu einem Einstrom von Gewebswasser aus der Submukosa in die Paukenhöhle. Eine Entfernung des Trommelfelles führt zu diesem Zeitpunkt noch durch einen Druckausgleich zu einer Normalisierung der Schleimhaut innerhalb von 24 Stunden. Bei fortgesetzt bestehendem Unterdruck hingegen kommt es zu einem weiter zunehmenden Erguss aus wasserklarer bis seröser Flüssigkeit. Nach 14 bis 18 Stunden sind auch erste Schleimhautmetaplasien zu beobachten und nach 34 bis 38 Stunden findet man anstatt des kubischen Epithels ein mehrschichtiges hochprismatisches Epithel mit Schleim- und Flimmerepithelzellen, ein respiratorisches Epithel also. Ausgenommen von dieser Umwandlung ist nur der Bereich des runden Fensters.

Mit der veränderten Epithelstruktur verändert sich auch der Mittelohrerguss: Aus dem wässrigen bis serösen Erguss wird nun zunehmend ein visköser und fadenziehender Erguss, der aktiv von dem metaplastisierten Schleimhautepithel produziert wird.

Wird zu diesem Zeitpunkt die Paukenhöhle wieder belüftet, so sistiert zwar die Schleimproduktion der metaplastisierten Zellen, das Epithel bleibt jedoch als respiratorisches Epithel bestehen und bildet sich nicht zurück (Arnold W und Vosteen KH 1975). Drucker et al. 1976 (Drucker J, Weisman, Z., Sadé, J. 1976) kamen zu ähnlichen Ergebnissen, als sie die Schleimhaut von Patienten mit Mucotympanum untersuchten. Auch bei bester Belüftung wandelten sich die Epithelzellen nicht um; vielmehr vermehrten sie sich noch.

Neben diesen Veränderungen des Epithels schien sich auch die Submukosa zu wandeln: Zellen der immunologischen Abwehr wurden in größerer Anzahl gefunden, die Fibrozyten proliferierten, so dass vermehrt unreifes Kollagen entstand. Bei lang anhaltenden Unterdruckzuständen ließen sich außerdem Ossifikationsvorgänge erkennen (Lim D und Hussl B 1970)..

Auch Senturia (Senturia BH et al. 1962) beobachtete eine Einengung der Mittelohrräume durch appositionelles Knochenwachstum.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Mittelohrschleimhaut sich entsprechend der an sie gestellten Anforderungen verändert. Diese Veränderungen sind umso ausgeprägter, je länger die Reizung anhält. Inwieweit die Bildung von MALT sich in diese Veränderungen einreicht, soll in dieser Arbeit diskutiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Über die Präparate

Im Rahmen dieser Studie wurden Mittelohrschnitte von 90 Patienten an verschiedenen anatomischen Lokalisationen mikroskopisch untersucht. Diese Mittelohrschnitte wurden requiriert aus der Wittmaack'schen Sammlung, die aus 1721 histologischen Präparaten menschlicher Schläfenbeine besteht. Sie befindet sich im Besitz der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf, an der Karl Wittmaack von 1926 bis 1946 Direktor war. In den Jahren 1902 bis 1944 hat er die hier untersuchte Sammlung aufgebaut.

Die Präparate kommen von Patienten mit sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern. Sie sind zusammen mit dem Namen, dem Alter und dem Todeszeitpunkt des Patienten sowie der Sektionszeit als histologische und klinische Diagnose in einer Liste zusammengefasst. Die gleichen Notizen wurden auch an der Präparatmappe selber vermerkt (Eckert-Möbius A, Koch, M., Lange, W., Marx, H., Runge, H.G., Steurer, O., Wittmaack, K. 1926). Da das Penizillin nach seiner Entdeckung 1928 erst 1940 in die Therapie eingeführt wurde (Pschyrembel W 1990), ist davon auszugehen, dass eine antibiotische Behandlung noch nicht zur Verfügung stand. Daher lassen sich bei den Fällen mit entzündlicher Pathologie die Entwicklungen von Entzündungen sehr gut nachweisen.

2.2 Bearbeitung der Präparate

2.2.1 Fixation

Nachdem die Felsenbeine möglichst rasch nach dem Todeseintritt aus dem Schädel herausgesägt worden waren, wurden sie nach Abtragen überflüssiger Weichteile und ohne weitere Zerteilung so schnell wie möglich in die sogenannte Wittmaack'sche Fixationslösung eingelegt, die sich wie folgt zusammensetzte:

Tabelle 1

Sol.kalii bichrom, 5%	50%
Formalin	10%
Eisessig	5%
Aqua dest.	ad 100%

Von dieser Lösung ist beschrieben, dass sie nicht nur gut und schnell fixiert, sondern auch, dass die feineren Gewebsstrukturen gut erhalten bleiben und sich im Verlauf der weiteren Bearbeitung sehr gut anfärben lassen. Die schnelle Überführung hat den Vorteil, dass das Gewebe in dem Zustand belassen wird, den es auch zum Zeitpunkt der Sektion hatte. Das ist wichtig, da vor allem in den Labyrinthweichteilen sehr bald nach dem Tod postmortale Veränderungen eintreten. Artifizielle äußere Eingriffe wurden zunächst vermieden, um die zum Teil äußerst labilen Organteile zu schonen.

In der beschriebenen Lösung beließ man die Präparate für sechs bis acht Wochen.

2.2.2 *Entkalken, Entsäuern und Wässern*

Nach dieser ersten Fixationsphase wurden die Felsenbeine direkt aus der Wittmaack'schen Fixationslösung bis zur völligen Entkalkung für vier bis fünf Wochen in einer folgendermaßen zusammengesetzten Flüssigkeit gelagert:

Tabelle 2

Acid Nitr. Pur	5%
Formalin	5%
Aqua dest.	ad 100%

Diese Flüssigkeit wurde alle zwei bis vier Tage gewechselt. Wenn eine Probe der Entkalkungsflüssigkeit, die mit 10%iger Kalilauge im Überschuss versetzt war, keinerlei Niederschlag mehr zeigte, galt die Entkalkung als abgeschlossen. Man beließ hierauf die Präparate je nach Größe noch zwei bis acht Tage in der beschriebenen Flüssigkeit, bevor man sie in 5% Natriumsulfatlösung 12 bis 24 Stunden lang entsäuerte. Es schloss sich das Wässern über 48 Stunden unter fließendem Wasser an, bevor man zur weiteren Präparation der Felsenbeine übergehen konnte.

2.2.3 *Präparation*

Im Anschluss an diese ersten Vorbereitungsphasen wurden die Felsenbeine freipräpariert. Hierzu wurden die der Felsenbeinpyramide nicht angehörenden Anteile einschließlich der Schuppe entlang des oberen Pyramidenanteils abgetrennt. Danach setzte man einen Schnitt senkrecht zur Längsachse der Pyramide, der unter Schonung des N. acusticus und des N. facialis durch die Mitte der Öffnung des inneren Gehörganges verlief. Ziel war es, die innere Schneckenwindung zu eröffnen. Gelingt dies nicht mit einem ersten Schnitt, so wurde an der Schnittfläche weiterpräpariert, bis die Windung eröffnet war. Abschließend schnitt man parallel zur zuvor beschriebenen Schnittführung in einer Entfernung von etwa einem halben Zentimeter zur Eminentia arcuata, so dass der äußere Gehörgang lateral vom Trommelfell durchtrennt und der hintere Bogengang angeschnitten wurde. Mittels dieser Präparation erhielt man drei Teile, das innere enthielt die Karotis und die Tube, das mittlere das Innenohr und das äußere den Warzenfortsatz.

2.2.4 *Osmierung, Entwässern und Einbetten in Zelloidin*

Die so entstandenen Blöcke wurden nun osmiert, um ihre Fettsubstanz besser darstellen zu können. Hierzu verwahrte man sie je nach Größe für zwei bis drei Wochen in einer Lösung, die sich wie folgt zusammensetzte:

Tabelle 3

Sol. Acid Osmic 2%	5%
Sol. Kal. Bichrom 5%	5%
Acid. Acet. Glac.	0,6-1,0%
Aqua dest.	10%

Im Anschluss wusch man die Schnitte 24 Stunden lang in fließendem Wasser aus.

Zum Entwässern und zur Einbettung in Zelloidin wurden die Präparate nach folgendem Protokoll gelagert:

Tabelle 4

Alkohol 70%	Für 3 Tage
Alkohol 96%	Für 3 Tage
Alkohol 96%	Für 2 Tage
Alkohol absol.	Für 2 bis 3 Tage
Dünnes Zelloidin	Für 6 bis 8 Wochen
Sirupdickes Zelloidin	Für 2 bis 3 Wochen
Honigdickes Zelloidin	Für 6 bis 8 Tage

Das Zelloidin wurde in zugedeckte Schalen ausgegossen, in denen man es langsam eindicken ließ. Während die Präparate so gelagert wurden, wendete man sie häufig, um eine regelmäßige Durchtränkung zu erreichen.

Im Anschluss an diese Lagerung schnitt man die Präparate heraus, um sie wiederum mit dickem Zelloid auf angeraute, säurefreie Holz-, Stabilith- oder Glasblöcke zu kleben. Unter einer Glasglocke ließ man den entstandenen Block langsam erstarren, um ihn im Anschluss nochmals in 70%igem Alkohol für mindestens 12 bis 24 Stunden bis zum Schneiden zu härten.

2.2.5 *Schneiden*

Die so entstandenen Blöcke wurden nun in Serie geschnitten, wobei jeder Schnitt etwa 20µm dick sein sollte. Hierzu dienten Schlittenmikrotome mit Handführung des Messers der Firma JUNG Heidelberg. Um die gesamte Schnittfläche zu nutzen, wurde das möglichst flach fassende Messer spitzwinklig zur Gleitbahn festgeschraubt. Während des Schneidevorganges mussten Messer und Block ständig mit 70%igem Alkohol befeuchtet werden; durch absoluten Alkohol hätte man das Zelloidin aufgelöst.

2.2.6 *Färben*

Um die Zellkerne, das Zytoplasma und aus den extrazellulären Strukturen vor allem die kollagenen Fasern darstellen zu können, wählte man eine Hämatoxyllin-Eosin-Färbung. Direkt nach dem Schneiden wurden nur ausgewählte Schnitte in einem mit destilliertem Wasser gefüllten Färbetöpfchen zur Weiterverarbeitung gelagert. Hierbei handelte es sich entweder generell um jeden vierten Schnitt oder im Bereich der Tube um jeden zehnten, im Bereich der Schnecke und des Vorhofes um jeden vierten, im Bereich der Bogengänge um jeden zehnten und im Bereich des Warzenfortsatzes um jeden zwanzigsten Schnitt. Die

übrigen Schnitte wurden, durch ein Schreibpapierblatt getrennt, in einem Glasgefäß mit 70%igem Alkohol gelagert, so dass gegebenenfalls weitere Schnitte aus wichtigen Regionen entnommen und ebenfalls gefärbt werden konnten.

Die Farbtöpfchen, die mit einem durchlöchernten Boden versehen waren, standen in einer zunächst mit destilliertem Wasser gefüllten, flachen Glasschale. Um nun eine Übersichtsfärbung zu erhalten, füllte man nach Abgießen des Wassers die große Schale mit gut gereiftem EHRlich'schem Hämatoxylin auf, das zwei bis drei Stunden einwirkte, bis die Schnitte in den Farbtöpfchen eine schwarz-blaue Färbung annahmen. EHRlich'sches Hämatoxylin setzt sich wie folgt zusammen:

Tabelle 5

Aqua dest.	100 ccm
Alkohol absol.	100 ccm
Glyzerin	100 ccm
Eisessig	10 ccm
Hämatoxylin	2 g
Alaun	im Überschuss

Im Anschluss daran wurden sie 30 Minuten lang unter fließendem Leitungswasser gewässert. Nachdem das Wasser wiederum abgegossen worden war, ließ man 2% Eisessiglösung bis zur gewünschten Entfärbung für fünf Minuten bis zwei Stunden in der Schale einwirken. Es schloss sich wiederum ein wiederholtes Wässern über mehrere Stunden an.

Die Nachfärbung nahm man an den einzelnen Präparaten der Reihe nach vor, um Material zu sparen. Nachdem man eine wässrige Eosinlösung hatte einwirken lassen, entwässerte man die Schnitte mit aufsteigendem Alkohol und Karbolxylol. Danach wurden sie mit Hilfe eines Spatels auf dem Objektträger ausgebreitet, mit Fließpapier angedrückt und, nachdem man überstehende Zelloidinränder vorsichtig abgeschnitten hatte, in Kanadabalsam eingebettet.

Die so vorbereiteten Schnitte wurden nun auf dem Objektträger selber mit Nummern versehen, in ungedeckelten Präparatmappen sortiert und auf die oben beschriebene Art und Weise in einer Liste und am Präparat selber mit den Hauptmerkmalen beschrieben.

2.3 Mikroskop, Kamera und digitale Bearbeitung

Zur Untersuchung der Schnitte wurde ein Mikroskop des Typs Olympus BX50 verwendet. Die Schnitte wurden in den Vergrößerungen 50fach, 100fach und 200fach betrachtet. An das Mikroskop angeschlossen war eine Kamera vom Typ Sony SSC DC 59P, Digital Hyper HDD, die Bilder zur digitalen Weiterverarbeitung anschluss an einen PC des Typs Pentium III, 233 Mfk. Mittels des Bearbeitungsprogramms analySIS®3.0 konnten neben zahlreichen weiteren Funktionen morphologische Einzelheiten der Aufnahmen vermessen und Bilder gespeichert werden.

2.4 Auswahl und Begutachtung der Schnitte im Rahmen dieser Studie

2.4.1 Auswahl der Fälle

Da in der Fragestellung dieser Arbeit der Entwicklung von lymphatischem Gewebe des Mittelohres eine entscheidende Bedeutung zukommt, wurden die Fälle in zwei Gruppen eingeteilt.

Die erste setzte sich zusammen aus Schnitten von Kindern bis zum Alter von 18 Jahren, die zweite aus Schnitten von Erwachsenen. Innerhalb dieser Fälle wurde nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, wobei die Auswahl nur beschränkt war durch die Vollständigkeit der Abfolge der Schnitte. Wenn die entscheidenden Schnitte fehlten oder aufgrund ihrer Färbung nicht beurteilt werden konnten, so wurde der Fall nicht in der Auswertung berücksichtigt.

Das zugrundeliegende Krankheitsbild wurde ebenso wie das Alter und das Geschlecht des Patienten notiert.

Um die Verteilung der Follikel innerhalb der Kindergruppe zu spezifizieren, wurde sie nach folgendem Schema weiter unterteilt:

- a) Neugeborene unter einem Monat
- b) Kleinkinder von einem Monat bis drei Jahren
- c) Kinder von vier bis sieben Jahren
- d) Kinder von acht bis dreizehn Jahren
- e) Jugendliche von dreizehn bis achtzehn Jahren

2.4.2 *Auswahl der Schnitte*

Insgesamt wurden pro Fall vier Schnitte betrachtet und auf die unten aufgeführten Kriterien hin untersucht. Die vier Schnitte stellten die knorpelige Tube, die knöchernen Tube, die Pauke und das Mastoid dar.

1. *Die knorpelige Tube:*

Hierbei handelte es sich um den ersten Schnitt der Schnittfolge. Konnte auf diesem ersten Schnitt die Tube nicht deutlich erkannt werden oder war sie nur teilweise abgebildet, griff man auf den ersten Schnitt zurück, auf dem sie deutlich zu erkennen war. In den allermeisten Fällen ließ sich die knorpelige Umgrenzung der Tube ausmachen; in den wenigen Fällen, in denen dies nicht der Fall war, konnte nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass es sich tatsächlich um knorpelige Tube handelt. In jedem Fall wurde jedoch ein Tubenabschnitt ausgewählt, der deutlich weiter gen Tubenostium lag als der zweite Schnitt der Tube, was die eigentliche Relevanz dieser Betrachtung ausmacht. Trotzdem sei an dieser Stelle vermerkt, dass in einigen wenigen Fällen die Schnitte, die im Weiteren als „knorpelige Tube“ bezeichnet werden, nicht mit absoluter Sicherheit als solche identifiziert werden konnten.

2. *Die knöchernen Tube*

Als zweiter Schnitt wurde der Schnitt ausgewählt, an dem man die Bogengänge in ihrer maximalen Ausdehnung ausmachen konnte. Hier war die Tube immer von Knochen umgeben, so dass man die Lokalisation in allen Fällen ausmachen konnte.

3. *Die Paukenhöhle*

Die Paukenhöhle wurde bei der Bewertung in die folgenden Untereinheiten eingeteilt:

- *Hypotympanum* als der Paukenhöhlenanteil, der unterhalb einer Linie vom unteren Rand des Trommelfelles zu einem Punkt knapp unterhalb des Promontoriums lag;
- *Mesotympanum* als der Paukenhöhlenanteil, der dem Trommelfell gegenüber lag und das Promontorium umfasste;
- *Epitympanum* als der Paukenhöhlenanteil, der oberhalb einer Linie vom oberen Ende des Trommelfells lag und den Queranschnitt des N. facialis mit einschloss.

Die unten aufgeführten Kriterien wurden an jeder dieser Lokalisationen einzeln betrachtet.

4. *Das Mastoid*

Hier wählten wir einen Schnitt, der sicher oberhalb der Paukenhöhle lag und mindestens eine größere Höhle enthielt.

2.4.3 *Untersuchte Kriterien*

Es wurden pro Schnitt zwei Vergrößerungen betrachtet, in denen jeweils folgende Kriterien begutachtet wurden:

- a) Vorhandensein und ggf. Anzahl der Lymphfollikel
- b) Epitheltyp (hochprismatisch, kubisch, Plattenepithel), wobei man den überwiegenden wertete, wenn mehrere Typen vorhanden waren
- c) Lumeninhalt (serös, mukös, eitrig, Knochenmark, frei etc.)
- d) Einschränkung des Lumens, die, wenn vorhanden, in drei Grade unterteilt wurden (leichte und mittlere Einschränkung oder vollständig ausgefülltes Lumen)
- e) Weitere morphologische Besonderheiten, wie Einblutungen in den subepithelialen Raum und in das Lumen sowie Kalkeinlagerungen in das Trommelfell

Ad a): Bei der Definition der Lymphfollikel wurde auf die schon von Kamimura et al. (Kamimura M et al. 2001) und Haginomori et al. (Haginomori S et al. 2002) verwendete Beschreibung als eine subepitheliale, rundliche Aggregation von Lymphozyten zurückgegriffen. Die Abgrenzung gegenüber anderer Formen der lymphatischen Infiltration ist hierbei fließend. So wurden als Vorläuferfollikel solche subepithelialen Lymphozytenansammlungen beschrieben, die zwar eine rundliche Formation annahmen, sich aber nicht so klar abgrenzen ließen wie ein Lymphfollikel. Des Weiteren wurden subepitheliale Infiltrationen als sich klar direkt unterhalb des Epithels konzentrierende Lymphozytenansammlungen, die allerdings statt der runden eine streifenförmige Form annahmen, von einer diffus sich ausbreitenden Infiltration des Gewebes jenseits des Epithels abgegrenzt.

Ad c): Die Ergussformen, die zu dem Vorkommen der Lymphfollikel in Beziehung gesetzt wurden, lassen sich folgendermaßen beschreiben:

- a) Als *seröser Erguss* wurde eine homogene, leicht gefärbte eosinophile Flüssigkeit im Lumen der Tube und der Paukenhöhle definiert.
- b) Ein *muköser Erguss* zeigte sich weniger homogen in seiner Färbung und stärker, vielfach streifig gefärbt.
- c) In dem *eitrigen Erguss* ließen sich viele Entzündungszellen, vor allem Leukozyten und Makrophagen, ausmachen.

2.5 Statistische Verfahren

Der Berechnung eines statistischen Zusammenhanges lag der Chi^2 -Test zugrunde. War die minimale erwartete Häufigkeit kleiner als 1 oder hatten mehr als 20% der Zellen eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5, so wurde statt des Chi^2 -Tests der Exakte Test nach Fischer angewandt.

3. Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Schleimhaut des Mittelohres und der Tube auf das Vorkommen von Lymphgewebe in Form von subepithelialen Follikeln untersucht. Das Vorkommen dieser Strukturen wurde mit folgenden Faktoren korreliert:

1. der untersuchten anatomischen Lokalisation
2. dem Alter der Patienten
3. einer anamnestisch beschriebenen Entzündung in Form einer Meningitis oder Otitis
4. der Einschränkung des Lumens der Paukenhöhle und der Tube durch Ergüsse
5. dem Vorkommen von Ergüssen unterschiedlicher Art (serös, mukös, eitrig)
6. unterschiedlichen Epithelarten

3.1 Lokalisation von MALT

Ihr mit Abstand häufigstes Vorkommen hatte MALT in der zuvor beschriebenen Form von subepithelialen Follikeln in der knorpeligen Tube. Fanden sich hier keine Follikel, so kamen sie fast nie in den weiter aboral gelegenen Abschnitten von Mittelohr und Tube vor.

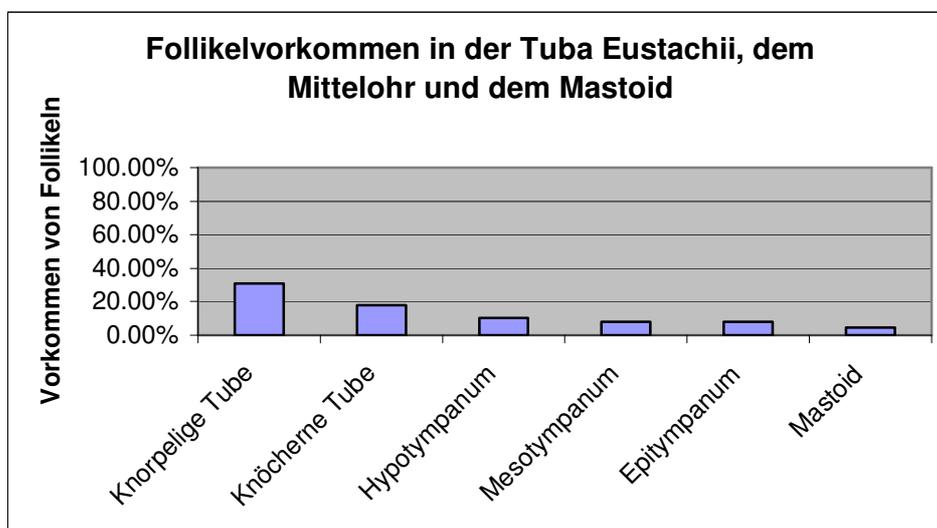
So wiesen nur drei der insgesamt 95 Fälle Follikel in der knöchernen Tube auf, wenn die knorpelige Tube follikelfrei war (Tabelle 6, Graphik 1).

Wurden in der knorpeligen Tube Follikel gefunden, dann kamen sie in den weiter aboral gelegenen Schnitten dennoch nur selten vor, und zwar mit abnehmender Häufigkeit, je weiter man sich vom Ursprung der Tube in der Mundhöhle entfernte.

Tabelle 6

	Knorpelige Tube	Knöcherne Tube	Hypotympanum	Mesotympanum	Epi- tympanum	Trommel- fell	Mastoid
Vorkommen von Follikeln	30,8%	17,9%	10,2%	8,0%	8,0%	2,5%	4,6%
	24 von 78 Fällen	15 von 84 Fällen	9 von 88 Fällen	7 von 87 Fällen	7 von 87 Fällen	2 von 79 Fällen	4 von 87 Fällen

Graphik 1



3.2 MALT in verschiedenen Altersgruppen

Untersucht man das Vorkommen des MALT in Form von subepithelialen lymphatischen Follikeln in verschiedenen Altersgruppen, so zeigt sich, dass sie bei Neugeborenen nicht zu finden sind. Im Kleinkindalter erreichen sie ihre größte Verbreitung, in den folgenden Altersgruppen werden Follikel dann mit abnehmender Häufigkeit gefunden.

3.2.1 Follikel in der knorpeligen Tube

Besonders deutlich zeigt sich die oben beschriebene Verteilung in der knorpeligen Tube.

(Tabelle 7, Graphik 2).

Tabelle 7

	Unter einem Monat	Ein Monat bis 3 Jahre	4 bis 7 Jahre	8 bis 12 Jahre	13 bis 18 Jahre	Über 18 Jahre
Follikel in der knorpeligen Tube	0%	69,2%	35,3%	33,3%	16,7%	17,4%
	0 von 10 Fällen	9 von 13 Fällen	6 von 17 Fällen	2 von 6 Fällen	1 von 6 Fällen	4 von 23 Fällen

Lymphfollikel kamen hier bei Kleinkindern von über einem Monat bis zu drei Jahren in rund 69% der Fälle vor. Bei den Neugeborenen bis zu einem Monat konnten die beschriebenen Strukturen hingegen nicht gefunden werden. Bei älteren Personen kamen die Lymphfollikel wesentlich seltener und mit stetig abnehmender Tendenz vor: In den Altersgruppen von vier bis sieben und von acht bis 13 Jahren war das Vorkommen von Follikeln vergleichsweise homogen verteilt und lag bei rund 34%. In der folgenden Altersgruppe der 13- bis 18-Jährigen fand sich die Zielstruktur nur noch in rund 17% der Fälle, und ihre Häufigkeit glich damit der Erwachsenengruppe (über 18 Jahre). Für diese Verteilung ließ sich auch eine statistische Signifikanz nachweisen ($p=0,006$).

3.2.2 Follikel in der knöchernen Tube

Tabelle 8

	Unter einem Monat	Ein Monat bis 3 Jahre	4 bis 7 Jahre	8 bis 12 Jahre	13 bis 18 Jahre	Über 18 Jahre
Follikel in der knöchernen Tube	0%	46,2%	29,4%	0%	16,7%	11,1%
	0 von 11 Fällen	6 von 13 Fällen	5 von 17 Fällen	0 von 6 Fällen	1 von 6 Fällen	3 von 27 Fällen

In den weiter aboral gelegenen Abschnitten zeigten sich ähnliche Verhältnisse, wobei, wie oben beschrieben, hier insgesamt weniger Follikel vorkamen. Auch für die knöchernen Tube ergab sich aber eine statistische Signifikanz ($p\text{-Wert} = 0,027$) (Tabelle 8, Graphik 3).

Bei einer ähnlichen Verteilung erreichten die Ergebnisse im Mittelohr und im Mastoid keine statistische Signifikanz.

3.2.3 Follikel im Hypotympanum

Tabelle 9

	Unter einem Monat	Ein Monat bis 3 Jahre	4 bis 7 Jahre	8 bis 12 Jahre	13 bis 18 Jahre	Über 18 Jahre
Follikel im Hypotympanum	0%	23,1%	23,5%	0%	0%	6,9%
	0 von 11 Fällen	3 von 13 Fällen	4 von 17 Fällen	0 von 6 Fällen	0 von 6 Fällen	2 von 29 Fällen

3.2.4 Follikel im Mesotympanum

Tabelle 10

	Unter einem Monat	Ein Monat bis 3 Jahre	4 bis 7 Jahre	8 bis 12 Jahre	13 bis 18 Jahre	Über 18 Jahre
Follikel im Mesotympanum	0%	23,1%	6,3%	0%	0%	6,9%
	0 von 11 Fällen	3 von 13 Fällen	1 von 16 Fällen	0 von 6 Fällen	0 von 6 Fällen	2 von 29 Fällen

3.2.5 Follikel im Epitympanum

Tabelle 11

	Unter einem Monat	Ein Monat bis 3 Jahre	4 bis 7 Jahre	8 bis 12 Jahre	13 bis 18 Jahre	Über 18 Jahre
Follikel im Epitympanum	0%	15,4%	12,5%	0%	0%	6,9%
	0 von 11 Fällen	2 von 13 Fällen	2 von 16 Fällen	0 von 6 Fällen	0 von 6 Fällen	2 von 29 Fällen

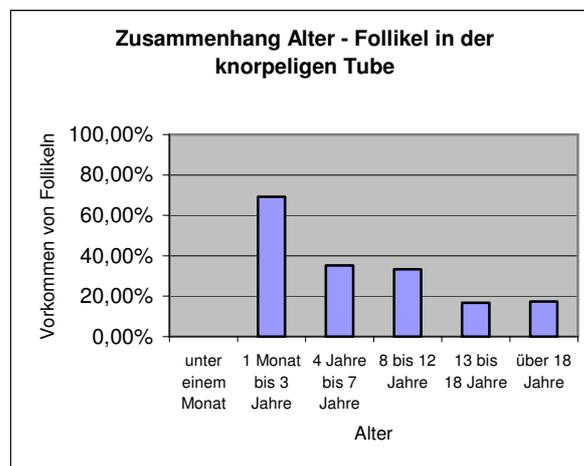
Im Trommelfell kamen nur in einem Fall Follikel vor, so dass sich hier keine verlässlichen Daten ableiten ließen.

3.2.6 Follikel im Mastoid

Tabelle 12

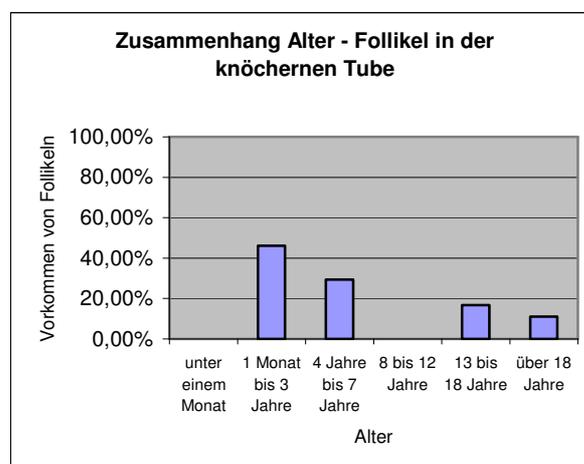
	Unter einem Monat	Ein Monat bis 3 Jahre	4 bis 7 Jahre	8 bis 12 Jahre	13 bis 18 Jahre	Über 18 Jahre
Follikel im Mastoid	0%	7,7%	5,9%	0%	0%	6,9%
	0 von 10 Fällen	1 von 13 Fällen	1 von 17 Fällen	0 von 6 Fällen	0 von 6 Fällen	2 von 29 Fällen

Graphik 2



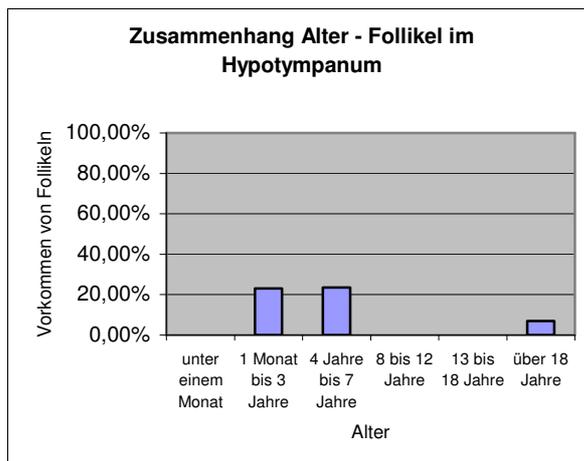
Chi-Quadrat nach Pearson: p-Wert = 0,006

Graphik 3



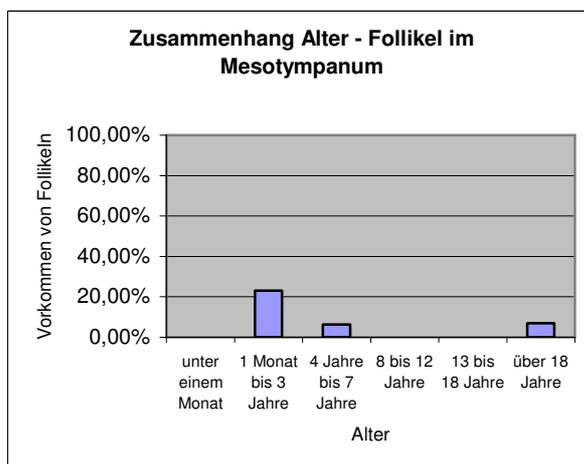
Chi-Quadrat nach Pearson: p-Wert = 0,027

Graphik 4



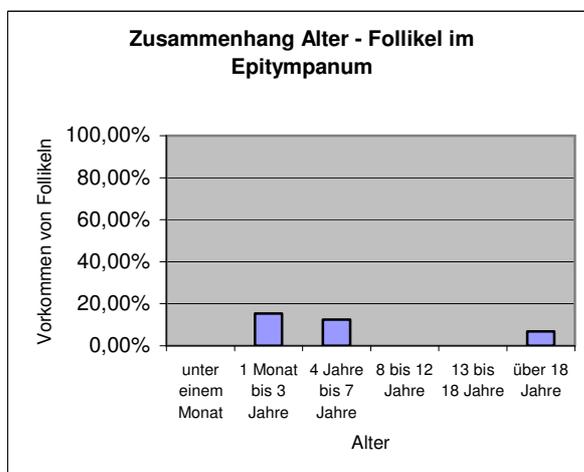
Chi-Quadrat nach Pearson: p-Wert = 0,155

Graphik 5



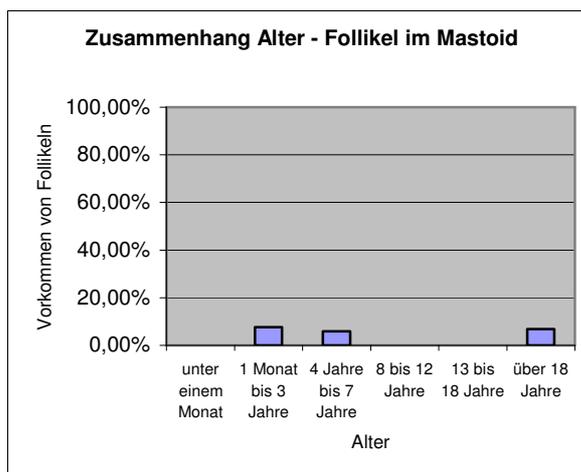
Chi-Quadrat nach Pearson: p-Wert = 0,257

Graphik 6



Chi-Quadrat nach Pearson: p-Wert = 0,599

Graphik 7



Chi-Quadrat nach Pearson: p-Wert = 0,899

3.3 Das Vorkommen von MALT bei anamnestisch vorbeschriebenen Entzündungen

Geht man davon aus, dass das Vorkommen der hier untersuchten lymphatischen Strukturen eine lokale Aktivierung des lymphatischen Systems anzeigt, so ist es interessant, sie mit der Anamnese einer Entzündung in Zusammenhang zu bringen. Dies wurde im Rahmen dieser Studie anhand der den Schnitten beigelegten Kurzanamnese getan. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Vorkommen der Follikel und einem entzündlichem Geschehen. Dies gilt vor allem dann, wenn es sich bei der Entzündung um eine Otitis media handelt. Eine Mittelohrentzündung war aber bei Weitem nicht bei allen Personen, bei denen Follikel gefunden wurden, bekannt.

Diese Zusammenhänge gelten wiederum am eindeutigsten für die knorpelige Tube, da hier die Follikel am häufigsten vorkamen. Sie ließen sich jedoch auch für andere Lokalisationen des Mittelohres und der Tube nachweisen.

3.3.1 MALT und Otitis media und Mastoiditis

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Follikeln und einer anamnestisch beschriebenen Otitis media oder Mastoiditis ließ sich nur in beiden Anteilen der Tube und dem Hypotympanum nachweisen.

3.3.1.1 Follikel in der knorpeligen Tube bei anamnestisch beschriebener Otitis media oder Mastoiditis

Wiederum zeigten sich die deutlichsten Zusammenhänge in der knorpeligen Tube ($p=0,001$). Hier kamen die subepithelialen Follikel bei einer Otitis media oder Mastoiditis in der Anamnese in rund 65% der Fälle vor. Dieser Anteil sank beim Fehlen einer entsprechenden Anamnese auf rund 19% (Tabelle 13, Graphik 8).

Tabelle 13

	Vorkommen von Follikeln	
	Keine Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 57 von 74 Fällen (77%)	19,3%
Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 17 von 74 Fällen (23,0%)	64,7%	11 von 17 Fällen

3.3.1.2 Follikel in der knöchernen Tube bei anamnestisch beschriebener Otitis media oder Mastoiditis

In der knöchernen Tube zeigte sich ein Follikelvorkommen von 41,2% bei positiver Anamnese für eine Otitis media oder Mastoiditis. Dieser Anteil sank auf 12,5%, wenn dieses Krankheitsbild nicht vorlag. Damit ließ sich auch hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen (p -Wert:0,013) (Tabelle 14, Graphik 9).

Tabelle 14

	Vorkommen von Follikeln	
	Keine Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 64 von 81 Fällen (79,0%)	12,5%
Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 17 von 81 Fällen (21,0%)	41,2%	7 von 17 Fällen

3.3.1.3 Follikel im Hypotympanum bei anamnestisch beschriebener Otitis media oder Mastoiditis

Auch im Hypotympanum ließ sich in dieser Frage ein signifikanter Zusammenhang nachweisen (p -Wert: 0,002). Hier lagen die Werte bei 35,3% (positive Anamnese) bzw. 4,5% (negative Anamnese).

Tabelle 15

	Vorkommen von Follikeln	
Keine Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 66 von 83 Fällen (79,5%)	4,5%	3 von 66 Fällen
Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 17 von 8 Fällen (20,5%)	35,3%	6 von 17 Fällen

Im Mesotympanum, Epitympanum und Mastoid zeigten sich die Zusammenhänge wiederum aufgrund des insgesamt selteneren Vorkommens der Follikel weniger ausgeprägt; hier erreichten sie keine statistische Signifikanz (Tabelle 16 bis 18, Graphik 11 bis 13).

3.3.1.4 *Follikel im Mesotympanum bei anamnestisch beschriebener Otitis media oder Mastoiditis*

Tabelle 16

	Vorkommen von Follikeln	
Keine Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 66 von 82 Fällen (80,5%)	4,5%	3 von 66 Fällen
Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 16 von 82 Fällen (19,5%)	18,8%	3 von 16 Fällen

3.3.1.5 *Follikel im Epitympanum bei anamnestisch beschriebener Otitis media oder Mastoiditis*

Tabelle 17

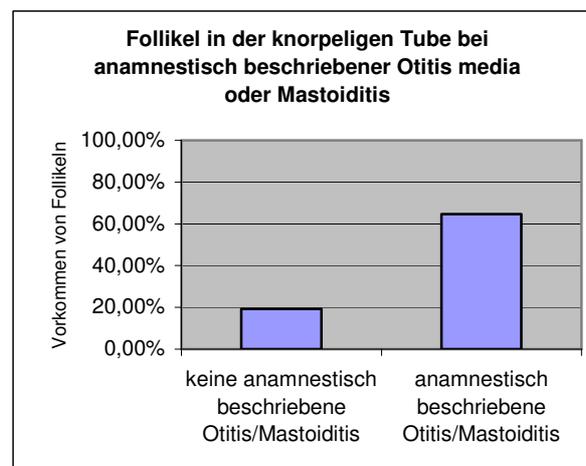
	Vorkommen von Follikeln	
Keine Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 66 von 82 Fällen (80,5%)	4,5%	3 von 66 Fällen
Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 16 von 82 Fällen (19,5%)	18,8%	3 von 16 Fällen

3.3.1.6 Follikel im Mastoid bei anamnestisch beschriebener Otitis media oder Mastoiditis

Tabelle 18

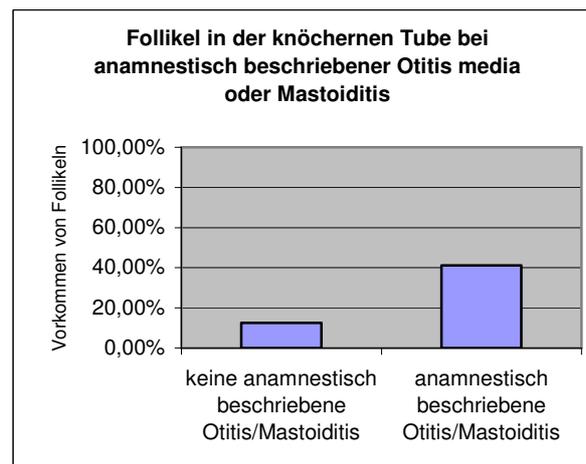
	Vorkommen von Follikeln	
	Keine Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 65 von 82 Fällen (79,3%)	3,1%
Otitis media oder Mastoiditis anamnestisch beschrieben: 17 von 82 Fällen (20,7%)	11,8%	2 von 17 Fällen

Graphik 8



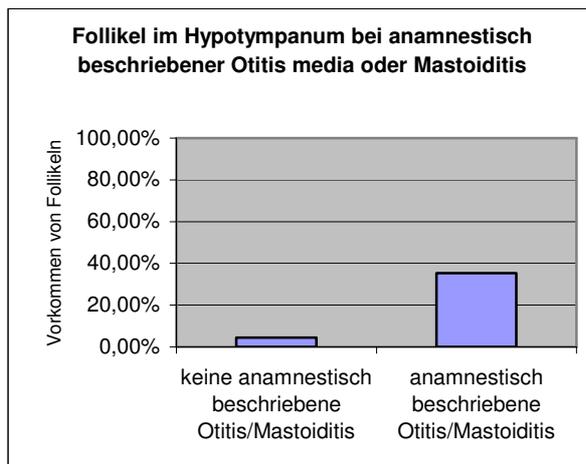
p-Wert = 0,001 (Chi-Quadrat nach Pearson)

Graphik 9



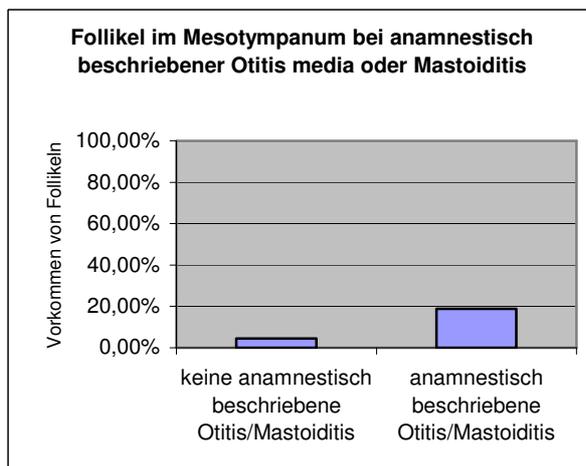
p-Wert: 0,013 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 10



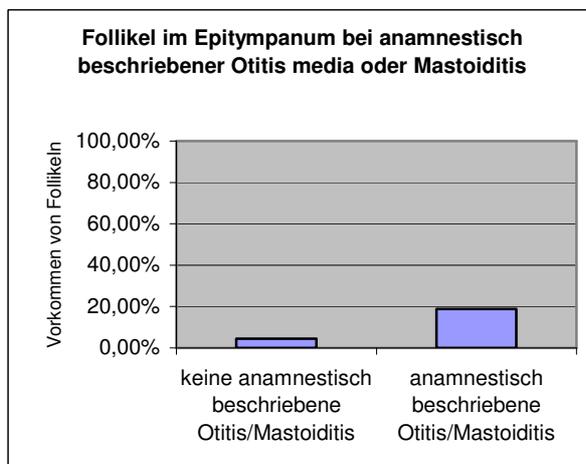
p-Wert: 0,002 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 11



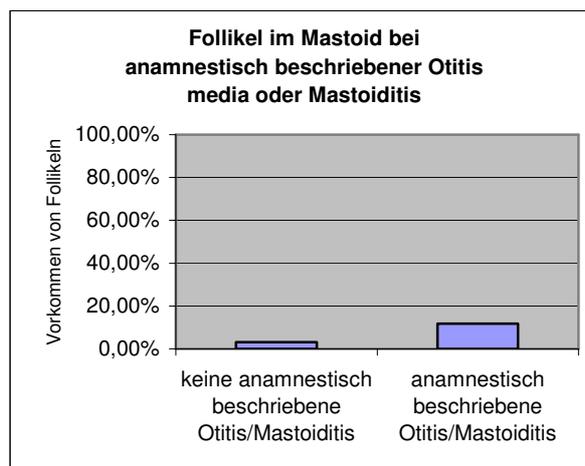
p-Wert: 0,085 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 12



p-Wert: 0,085 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 13



p-Wert: 0,188 (Exakter Test nach Fisher)

3.3.2 *MALT und Meningitis*

Auch bei Meningitiden in der Kurzanamnese kamen Follikel in vermehrtem Maße vor. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang fand sich im Hypotympanum (p-Wert: 0,005) und Epitympanum (p-Wert: 0,029) sowie in der knorpeligen (p-Wert: 0,026) und knöchernen (p-Wert: 0,045) Tube.

3.3.2.1 *Follikel in der knorpeligen Tube bei anamnestisch beschriebener Meningitis*

In der knorpeligen Tube wies die Hälfte der Fälle mit einer Meningitis Follikel auf. Diesem Anteil standen 22,2% der Fälle mit Follikeln bei den Fällen ohne entsprechende Symptome gegenüber (Tabelle 19, Graphik 14).

Tabelle 19

	Vorkommen von Follikeln	
	Keine Meningitis anamnestisch beschrieben: 54 von 74 Fällen (73,0%)	22,2%
Meningitis anamnestisch beschrieben: 20 von 74 Fällen (27,0%)	50,00%	10 von 20 Fällen

3.3.2.2 *Follikel in der knöchernen Tube bei anamnestisch beschriebener Meningitis*

Ähnliche, wenn auch nicht ganz so eindeutig verteilte Verhältnisse bei insgesamt wiederum selteneren Follikeln zeigten sich in der knöchernen Tube (p-Wert: 0,045) (Tabelle 20, Graphik 15) und dem Hypotympanum (p-Wert: 0,005) (Tabelle 21, Graphik 16).

Tabelle 20

	Vorkommen von Follikeln	
Keine Meningitis anamnestisch beschrieben: 61 von 81 Fällen	13,1%	8 von 61 Fällen
Meningitis anamnestisch beschrieben 20 von 81 Fällen	35,0%	7 von 20 Fällen

3.3.2.3 *Follikel im Hypotympanum bei anamnestisch beschriebener Meningitis*

Tabelle 21

	Vorkommen von Follikeln	
Keine Meningitis anamnestisch beschrieben: 63 von 83 Fällen (75,9%)	4,8%	3 von 63 Fällen
Meningitis anamnestisch beschrieben: 20 von 83 Fällen (24,1%)	30%	6 von 20 Fällen

3.3.2.4 *Follikel im Mesotympanum bei anamnestisch beschriebener Meningitis*

Die entsprechende Verteilung der Follikel erreichte im Mesotympanum keine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,630). Hier standen einem Follikelanteil von 10% bei positiver Meningitis-Anamnese 6,5% der Fälle gegenüber, die diese Strukturen ohne Meningitis aufwiesen (Tabelle 22, Graphik 17).

Tabelle 22

	Vorkommen von Follikeln	
Keine Meningitis anamnestisch beschrieben: 62 von 82 Fällen (75,6%)	6,5%	4 von 62 Fällen
Meningitis anamnestisch beschrieben: 20 von 82 Fällen (24,4%)	10,0%	2 von 20 Fällen

3.3.2.5 *Follikel im Epitympanum bei anamnestisch beschriebener Meningitis*

Im Epitympanum war das Vorkommen von Follikeln dann wieder signifikant höher, wenn eine Hirnhautentzündung beschrieben wurde (p-Wert: 0,029) (Tabelle 23, Graphik 18).

Tabelle 23

	Vorkommen von Follikeln	
Keine Meningitis anamnestisch beschrieben: 62 von 82 Fällen (75,6%)	3,2%	2 von 62 Fällen
Meningitis anamnestisch beschrieben: 20 von 82 Fällen (24,4%)	20%	4 von 20 Fällen

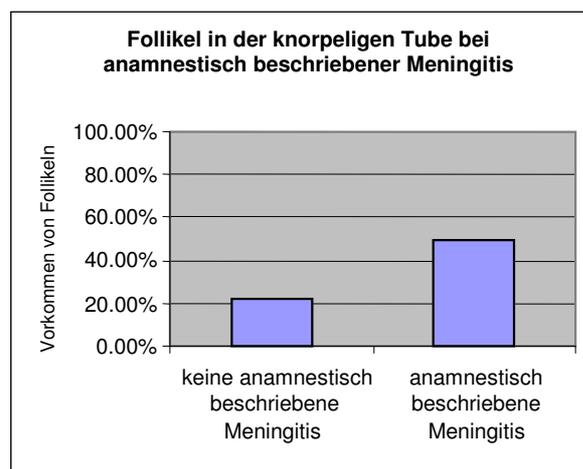
3.3.2.6 Follikel im Mastoid bei anamnestisch beschriebener Meningitis

Im Mastoid ergab sich keine statistische Signifikanz eines Zusammenhanges des Vorkommens der Follikel mit der Anamnese einer Meningitis (p-Wert: 0,249) (Tabelle 24, Graphik 19).

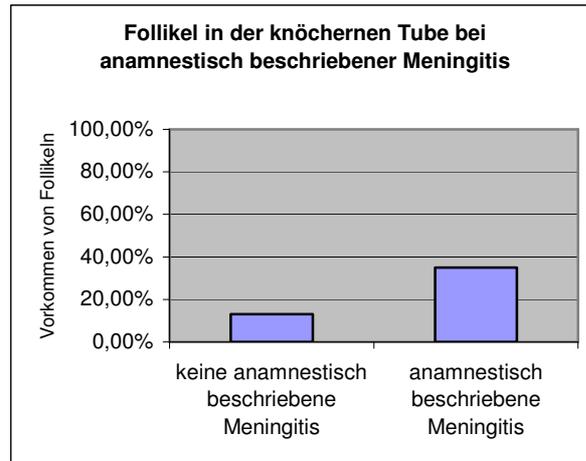
Tabelle 24

	Vorkommen von Follikeln	
Keine Meningitis anamnestisch beschrieben: 62 von 82 Fällen (75,6%)	3,2%	2 von 62 Fällen
Meningitis anamnestisch beschrieben: 20 von 82 Fällen (24,4%)	10%	2 von 20 Fällen

Graphik 14

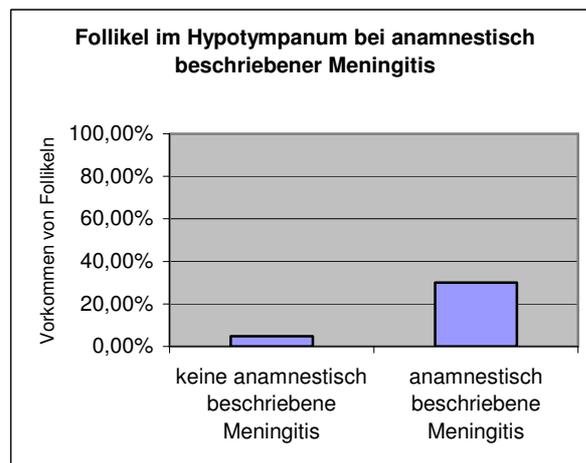


Graphik 15



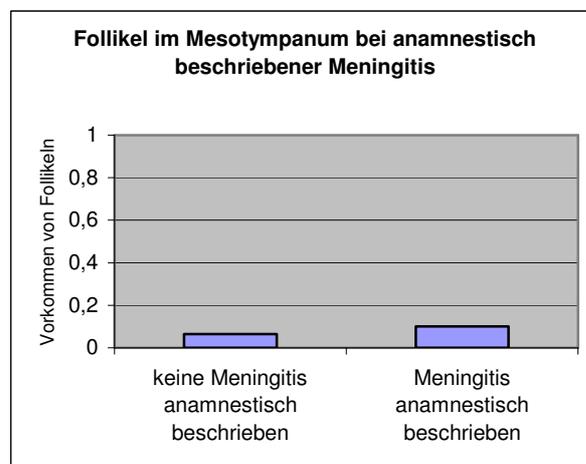
p-Wert: 0,045 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 16



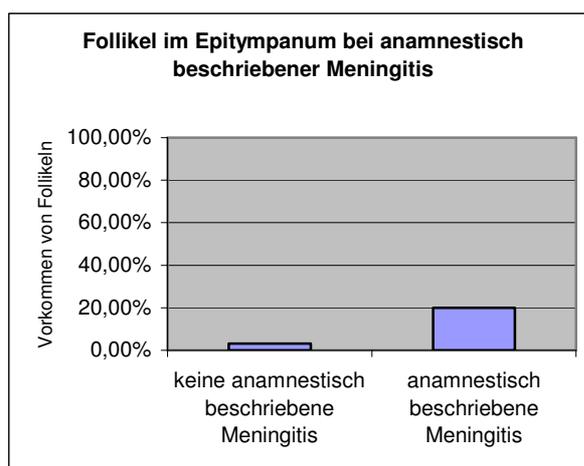
p-Wert: 0,005 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 17



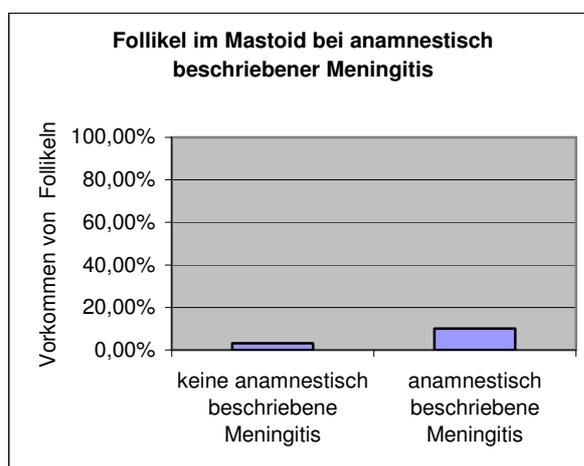
p-Wert: 0,630 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 18



p-Wert: 0,029 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 19



p-Wert: 0,249 (Exakter Test nach Fisher)

Es lässt sich also an dieser Stelle zusammenfassen, dass sich eine statistische Signifikanz zwischen der Anamnese einer Meningitis und dem Vorkommen von Follikeln aboral bis in das Epitympanum nachweisen lässt, obgleich die Follikel hier insgesamt wesentlich seltener sind. Für die anderen Parameter, mit denen das Vorkommen von Follikeln korreliert wurde, ließ sich ein solcher Zusammenhang mit zunehmender Entfernung vom Ostium pharyngeum der Tube nur noch selten nachweisen.

3.4 Einschränkungen des Lumens und MALT

Bei der Entstehung der Mittelohrentzündung ist eine Verlegung der Tube immer wieder als Einflussfaktor beschrieben worden. Daher wurde im Rahmen dieser Studie auch der

Zusammenhang zwischen einer Einschränkung des Lumens der verschiedenen Tubenabschnitte, des Mittelohres und des Mastoids auf der einen und dem Vorkommen von subepithelialen Lymphfollikeln auf der anderen Seite untersucht.

Es fand sich ein Zusammenhang, der aber nicht an allen betrachteten anatomischen Strukturen von statistischer Signifikanz war.

3.4.1 Follikel in der knorpeligen Tube bei einer Einschränkung des Lumens

In der knorpeligen Tube ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Follikeln und einer Einschränkung des Lumens nachweisen (p-Wert. 0,169): Follikel kamen hier bei mäßig eingeschränktem Lumen genauso häufig vor wie bei einem vollständig verlegten Lumen (Tabelle 25, Graphik 20). Inwieweit das mit postmortalen Veränderungen zu tun hat, wird im Ergebnisteil diskutiert.

Tabelle 25

	Vorkommen von Follikeln	
	Keine Einschränkung: 45 von 77 Fällen (58,4%)	10 von 45 Fällen
Einschränkung: 27 von 77 Fällen (35,1%)	11 von 27 Fällen	40,7%
Vollständig durch Erguss verlegtes Lumen: 5 von 77 Fällen (6,5%)	2 von 5 Fällen	40,0%

3.4.2 Follikel in der knöchernen Tube bei einer Einschränkung des Lumens

In der knöchernen Tube ließ sich ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen einer Lumeneinschränkung und dem Vorkommen von Follikeln nachweisen (p-Wert. 0,008) (Tabelle 26, Graphik 21).

Tabelle 26

	Vorkommen von Follikeln	
	Keine Einschränkung: 57 von 82 Fällen (69,5%)	5 von 57 Fällen
Einschränkung: 20 von 82 Fällen (24,4%)	7 von 20 Fällen	35,0 %
Vollständig durch Erguss verlegtes Lumen: 5 von 82 Fällen (6,1%)	2 von 5 Fällen	40,0 %

3.4.3 *Follikel im Hypotympanum bei einer Einschränkung des Lumens*

Auch im Hypotympanum, dem Ort des häufigsten Vorkommens von Follikeln im Mittelohr, ließ sich ein statistisch relevanter Zusammenhang nachweisen (p-Wert: 0,003) (Tabelle 27, Graphik 22).

Tabelle 27

	Vorkommen von Follikeln	
Keine Einschränkung: 48 von 86 Fällen (55,8%)	1 von 48 Fällen	2,1 %
Einschränkung: 31 von 86 Fällen (36,0%)	5 von 31 Fällen	16,1 %
Vollständig durch Erguss verlegtes Lumen: 7 von 86 Fällen (8,1%)	3 von 7 Fällen	42,9 %

3.4.4 *Follikel im Mesotympanum bei einer Einschränkung des Lumens*

Gleiches gilt für das Mesotympanum: Wenn das Lumen frei von Erguss war, wurden auch keine Follikel gefunden, während der Anteil an Fällen mit Follikeln in der Gruppe der vollständig verlegten Lumen auf 25% stieg (p-Wert: 0,003) (Tabelle 28, Graphik 23).

Tabelle 28

	Vorkommen von Follikeln	
Keine Einschränkung: 49 von 85 Fällen (57,6%)	0 von 49 Fällen	0 %
Einschränkung: 28 von 85 Fällen (32,9%)	4 von 28 Fällen	14,3 %
Vollständig durch Erguss verlegtes Lumen: 8 von 85 Fällen (9,4%)	2 von 8 Fällen	25,0 %

3.4.5 *Follikel im Epitympanum bei einer Einschränkung des Lumens*

Im Epitympanum standen die Lumeneinschränkung und das Vorkommen von Follikeln in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang (p-Wert: 0,078) (Tabelle 29, Graphik 24).

Tabelle 29

	Vorkommen von Follikeln	
Keine Einschränkung: 54 von 85 Fällen (63,5%)	2 von 54 Fällen	3,7 %
Einschränkung: 24 von 85 Fällen (28,2%)	2 von 24 Fällen	16,7 %
Vollständig durch Erguss verlegtes Lumen: 7 von 85 Fällen (8,2%)	1 von 7 Fällen	14,3%

Sieht man einmal vom Epitympanum ab, in dem das Vorkommen von Follikeln so selten ist, dass sich hier aus den erhobenen Daten kein statistisch signifikanter Zusammenhang ableiten lässt, so kann man feststellen, dass sich im Mittelohr die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von Follikeln mit einer zunehmenden Lumeneinschränkung erhöht.

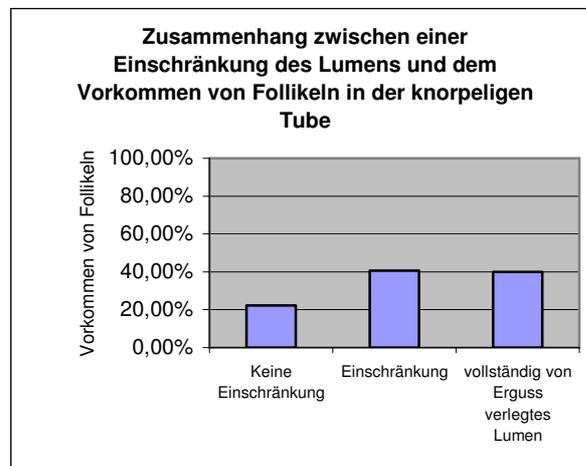
3.4.6 *Follikel im Mastoid bei einer Einschränkung des Lumens*

Das Mastoid nimmt in diesem Fall eine Sonderstellung ein. Zwar kommt es hier häufig zu Einschränkungen und auch zu einer vollständigen Verlegung des Lumens, jedoch handelt es sich bei dem Lumeninhalt vor allem um Knochenmark und nicht um einen Erguss.

Tabelle 30

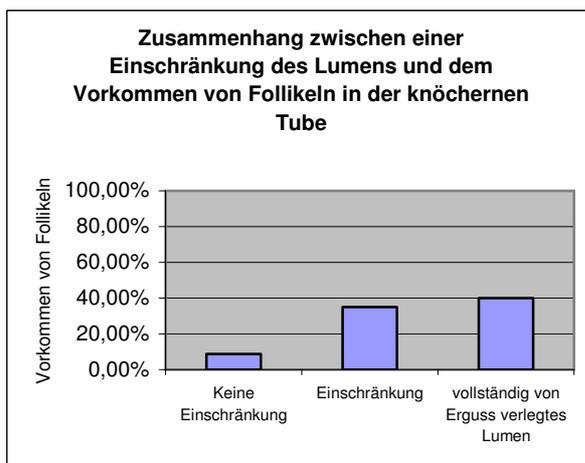
	Vorkommen von Follikeln	
Keine Einschränkung: 42 von 78 Fällen (53,8%)	0 von 42 Fällen	0 %
Einschränkung: 7 von 78 Fällen (9,0%)	2 von 7 Fällen	28,6 %
Vollständig durch Erguss verlegtes Lumen: 29 von 78 Fällen (37,2%)	1 von 29 Fällen	3,4 %

Graphik 20



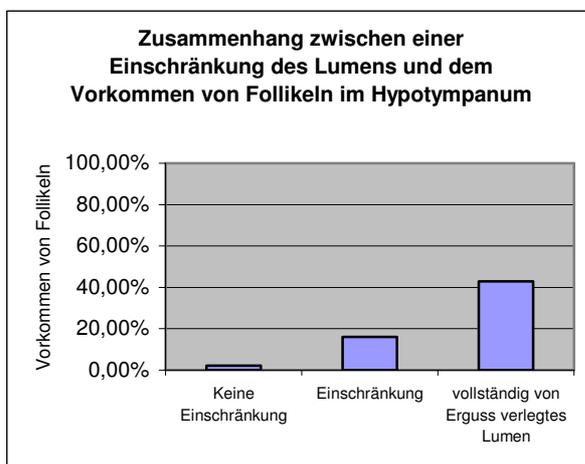
p-Wert. 0,169 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 21



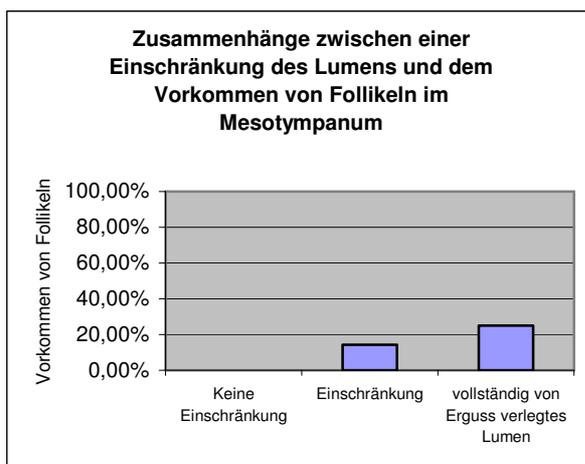
p-Wert. 0,008 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 22



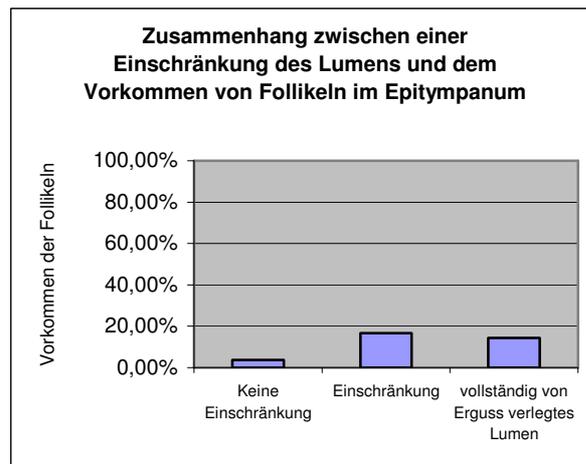
p-Wert. 0,003 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 23



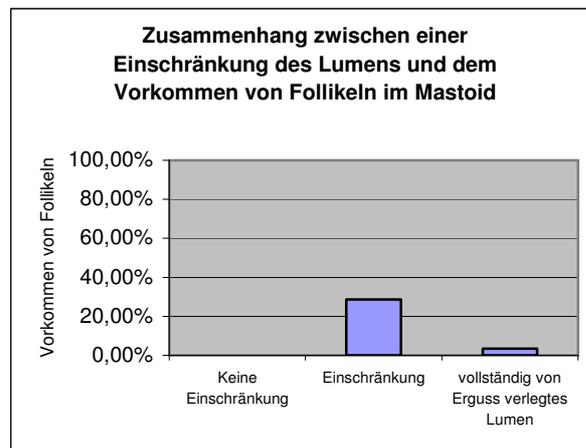
p-Wert: 0,003 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 24



p-Wert: 0,078 (Exakter Test nach Fisher)

Graphik 25



p-Wert. 0,008 (Exakter Test nach Fisher)

3.5 Lumeninhalt und MALT

Wenn das Lumen durch bestimmte Paukenergüsse eingeschränkt war, so zeigte sich, dass das Vorkommen der Follikel in einem Zusammenhang mit der Beschaffenheit des Ergusses stand. Dieser Zusammenhang erreichte allerdings nicht an jeder der untersuchten Strukturen eine statistische Signifikanz.

Wenn ein seröser Erguss vorlag, so ließen sich Follikel mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit finden. Diese Verhältnisse erreichten aber nur in der knöchernen Tube (p – Wert = 0,000), dem Hypotympanum (p – Wert = 0,001) und dem Epitympanum (p – Wert = 0,046) statistische Signifikanz.

Handelte es sich bei dem einschränkenden Erguss um einen mukösen Erguss, so ließ sich ein Zusammenhang mit dem Vorkommen von subepithelialen Follikeln nicht nachweisen. Bei eitrigem Erguss im untersuchten Lumen wurden sowohl in der knorpeligen (p – Wert = 0,033) als auch in der knöchernen (p – Wert = 0,004) Tube und im Hypotympanum (p – Wert = 0,005) Follikel statistisch signifikant häufiger nachgewiesen. Auch in den anderen, weiter aboral gelegenen Schnitten fand man die gesuchte lymphatische Struktur bei dem Vorliegen eines eitrigem Ergusses häufiger, als wenn er nicht vorlag. Hier erlangten diese Verhältnisse allerdings keine statistische Signifikanz.

3.5.1 *Zusammenhang zwischen dem Lumeninhalt und dem Vorkommen von Follikeln in der knorpeligen Tube*

Tabelle 31

	Seröser Erguss 18 von 77 Fällen (23,4%)	Kein seröser Erguss 59 von 77 Fällen (76,6%)
Vorkommen von Follikeln	7 von 18 Fällen	16 von 59 Fällen
	38,9%	27,1%
Chi-Quadrat nach Pearson: p – Wert = 0,340		

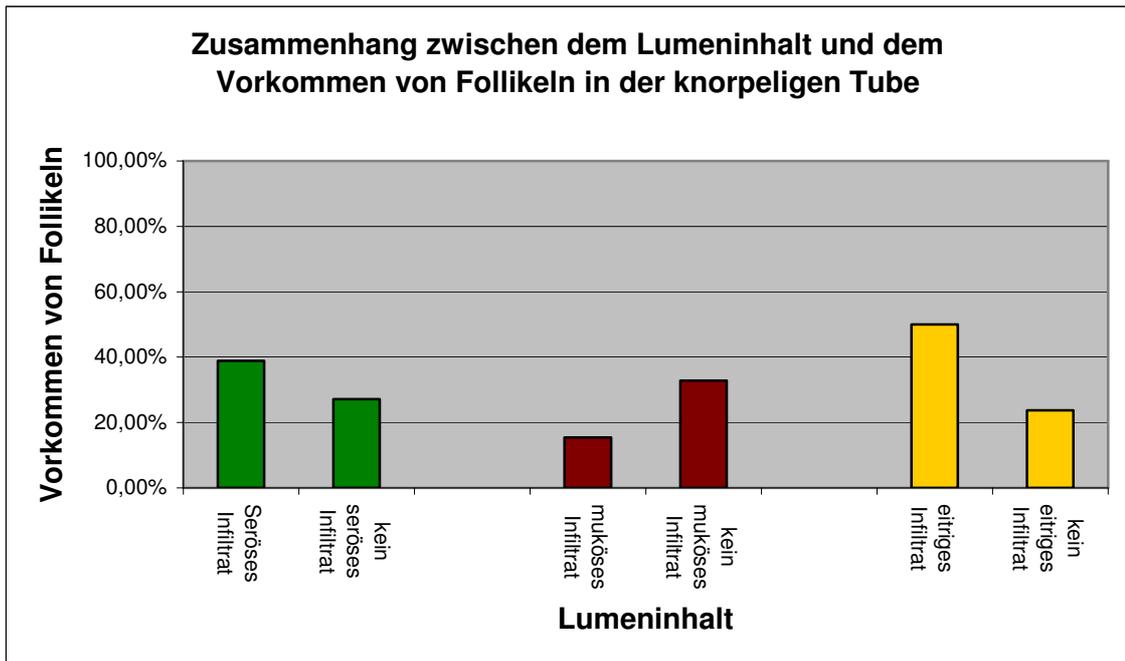
Tabelle 32

	Muköser Erguss 13 von 77 Fällen (16,9%)	Kein muköser Erguss 64 von 77 Fällen (83,1%)
Vorkommen von Follikeln	2 von 13 Fällen	21 von 64 Fällen
	15,4%	32,8%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 0,323		

Tabelle 33

	Eitrigem Erguss 18 von 77 Fällen (23,4%)	Kein eitrigem Erguss 59 von 77 Fällen (76,6%)
Vorkommen von Follikeln	9 von 18 Fällen	14 von 59 Fällen
	50%	23,7%
Chi-Quadrat nach Pearson: p – Wert = 0,033		

Graphik 26



Seröser Erguss: p – Wert = 0,340 (Chi-Quadrat nach Pearson)

Muköser Erguss: p – Wert = 0,323 (Exakter Test nach Fisher)

Eitriger Erguss: p – Wert = 0,033 (Chi-Quadrat nach Pearson)

3.5.2 Zusammenhang zwischen dem Lumeninhalt und dem Vorkommen von Follikeln in der knöchernen Tube

Tabelle 34

	Seröser Erguss 19 von 82 Fällen (23,2%)	Kein seröser Erguss 63 von 82 Fällen (76,8%)
Vorkommen von Follikeln	10 von 19 Fällen 52,6%	4 von 63 Fällen 6,3%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 0,000		

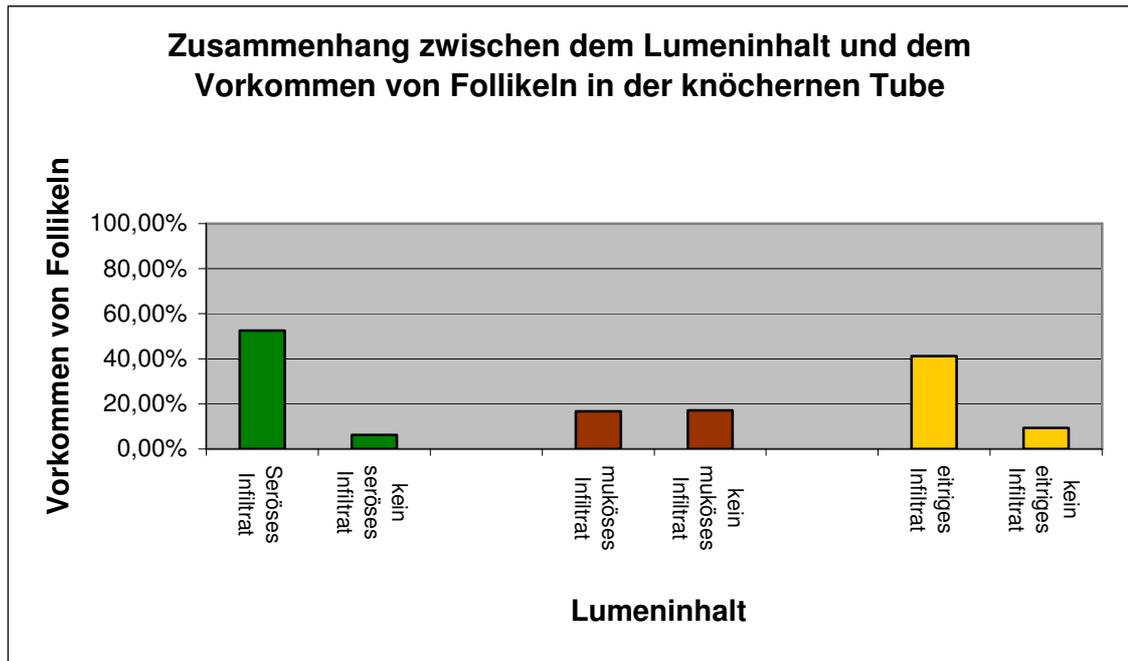
Tabelle 35

	Muköser Erguss 6 von 82 Fällen (7,3%)	Kein muköser Erguss 76 von 82 Fällen (92,7%)
Vorkommen von Follikeln	1 von 6 Fällen 16,7%	13 von 76 Fällen 17,1%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 1,000		

Tabelle 36

	Eitriger Erguss 17 von 81 Fällen (21%)	Kein eitriger Erguss 64 von 81 Fällen (79,0%)
Vorkommen von Follikeln	7 von 17 Fällen 41,2%	6 von 64 Fällen 9,4%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 0,004		

Graphik 27



Seröser Erguss: p – Wert = 0,000 (Exakter Test nach Fisher)

Muköser Erguss: p – Wert = 1,000 (Exakter Test nach Fisher)

Eitriger Erguss: p – Wert = 0,004 (Exakter Test nach Fisher)

3.5.3 Zusammenhang zwischen dem Lumeninhalt und dem Vorkommen von Follikeln im Hypotympanum

Tabelle 37

	Seröser Erguss 26 von 86 Fällen (30,2%)	Kein seröser Erguss 60 von 86 Fällen (69,8%)
Vorkommen von Follikeln	7 von 26 Fällen 26,9%	1 von 60 Fällen 1,7%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 0,001		

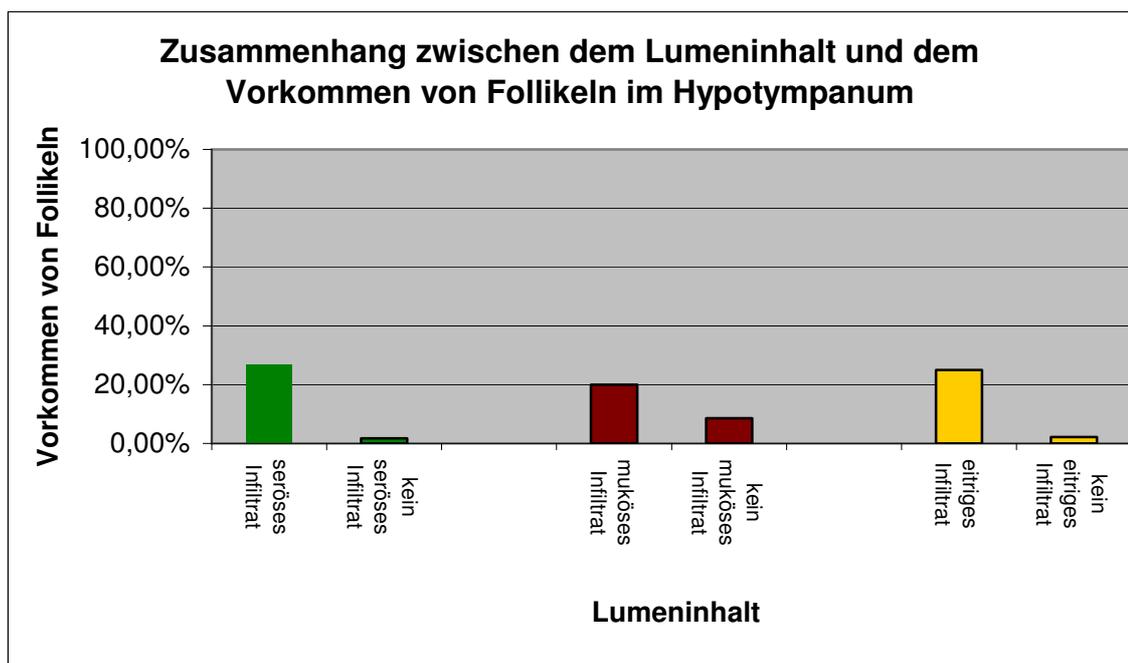
Tabelle 38

	Muköser Erguss 5 von 86 Fällen (5,8%)	Kein muköser Erguss 81 von 86 Fällen (94,2%)
Vorkommen von Follikeln	1 von 5 Fällen	7 von 81 Fällen
	20%	8,6%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 0,394		

Tabelle 39

	Eitriger Erguss 24 von 86 Fällen (27,9%)	Kein eitriger Erguss 62 von 86 Fällen (72,1%)
Vorkommen von Follikeln	6 von 24 Fällen	2 von 62 Fällen
	25,%	3,2%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 0,005		

Graphik 28



Seröser Erguss: p – Wert = 0,001 (Chi-Quadrat nach Pearson)

Muköser Erguss: p – Wert = 0,394 (Exakter Test nach Fisher)

Eitriger Erguss: p – Wert = 0,005 (Chi-Quadrat nach Pearson)

3.5.4 Zusammenhang zwischen dem Lumeninhalt und dem Vorkommen von Follikeln im Mesotympanum

Tabelle 40

	Seröser Erguss 20 von 87 Fällen (23,0%)	Kein seröser Erguss 67 von 87 Fällen (77,0%)
Vorkommen von Follikeln	2 von 20 Fällen	5 von 67 Fällen
	10%	7,5%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 0,658		

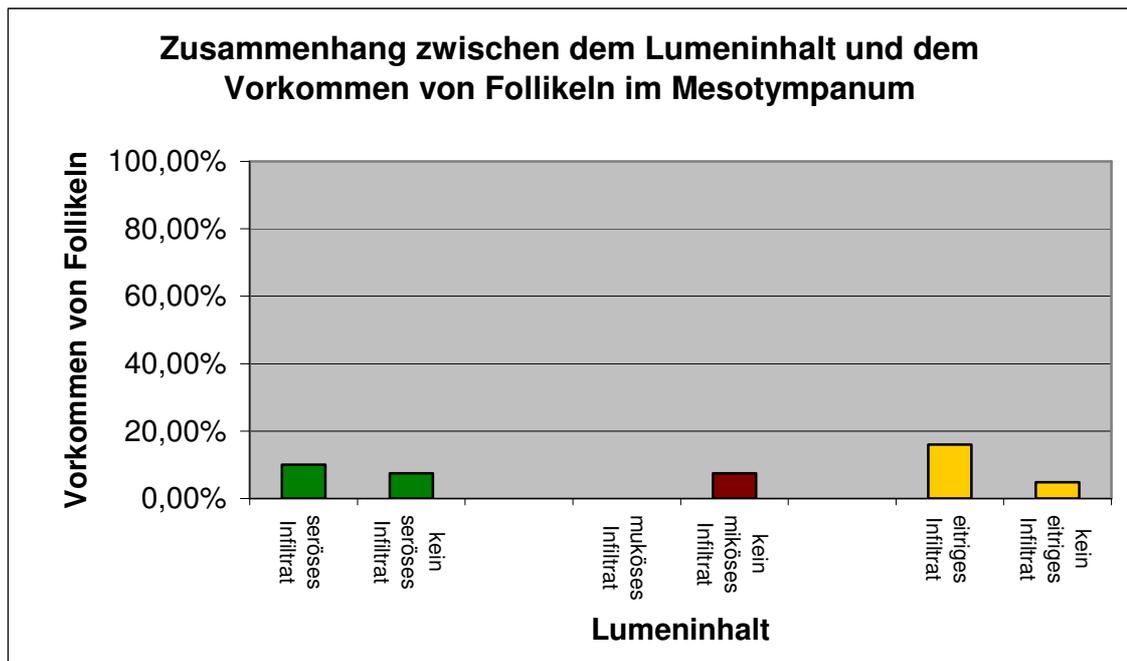
Tabelle 41

	Muköser Erguss 6 von 86 Fällen (7,0%)	Kein muköser Erguss 80 von 86 Fällen (93%)
Vorkommen von Follikeln	0 von 6 Fällen	6 von 80 Fällen
	0%	7,5%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 1,000		

Tabelle 42

	Eitriger Erguss 25 von 87 Fällen (28,7)	Kein eitriger Erguss 62 von 87 Fällen (71,3%)
Vorkommen von Follikeln	4 von 25 Fällen	3 von 62 Fällen
	16,0%	4,8%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 0,101		

Graphik 29



Seröser Erguss: p – Wert = 0,658 (Exakter Test nach Fisher)

Muköser Erguss: p – Wert = 1,00 (Exakter Test nach Fisher)

Eitriger Erguss: p – Wert = 0,101 (Exakter Test nach Fisher)

3.5.5 Zusammenhang zwischen dem Lumeninhalt und dem Vorkommen von Follikeln im Epitympanum

Tabelle 43

	Seröser Erguss 20 von 87 Fällen (23,0%)	Kein seröser Erguss 67 von 87 Fällen (77,0%)
Vorkommen von Follikeln	4 von 20 Fällen 20,0%	3 von 67 Fällen 4,5%
	Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 0,046	

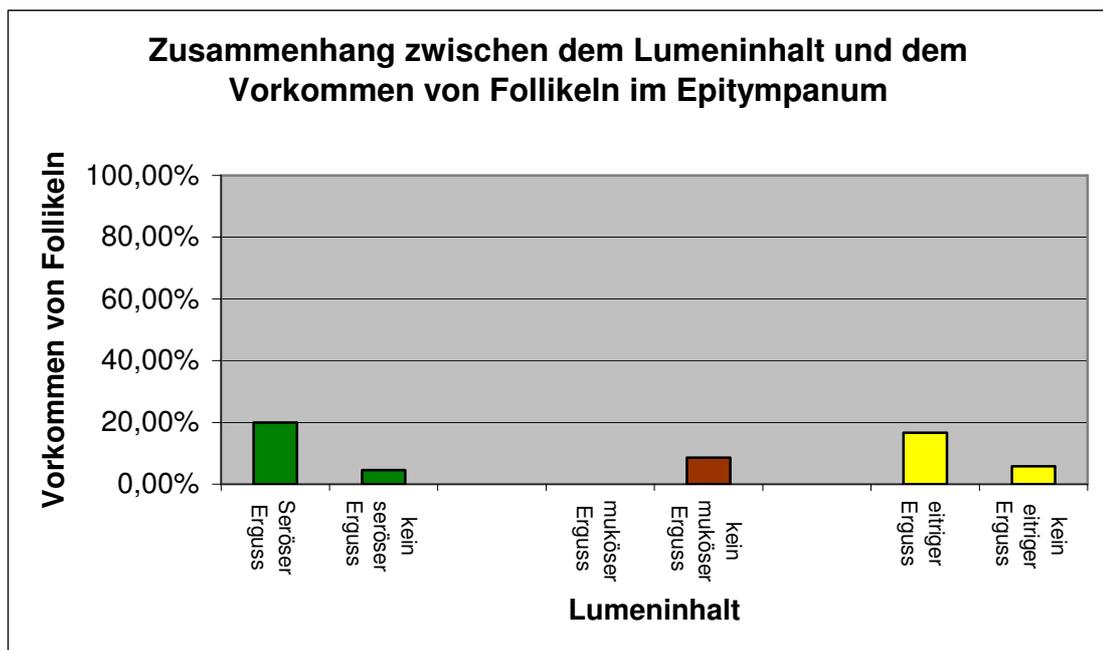
Tabelle 44

	Muköser Erguss 6 von 87 Fällen (6,9%)	Kein muköser Erguss 81 von 87 Fällen (93,1%)
Vorkommen von Follikeln	0 von 6 Fällen 0%	7 von 81 Fällen 8,6%
	Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 1,000	

Tabelle 45

	Eitriger Erguss 18 von 87 Fällen (20,7%)	Kein eitriger Erguss 69 von 87 Fällen (79,3%)
Vorkommen von Follikeln	3 von 18 Fällen	4 von 69 Fällen
	16,7%	5,8%
Exakter Test nach Fisher: p – Wert = 0,152		

Graphik 30



Seröser Erguss: p – Wert = 0,046 (Exakter Test nach Fisher)

Muköser Erguss: p – Wert = 1,000 (Exakter Test nach Fisher)

Eitriger Erguss: p – Wert = 0,152 (Exakter Test nach Fisher)

3.5.6 Zusammenhang zwischen dem Lumeninhalt und dem Vorkommen von Follikeln im Mastoid

Das Mastoid nimmt wegen des häufigen Vorkommens von Knochenmark auch hier wieder eine Sonderstellung ein, so dass es sich nicht direkt mit Mittelohr und Tube vergleichen lässt.

3.6 *Epithelverteilung bei Vorkommen von Follikeln*

Untersucht wurde, ob in den Fällen, in denen Follikel gefunden wurden, sich auch die Verteilung des Epithels verändert hatte. Da häufig an einem untersuchten Schnitt verschiedene Epithelien auftraten, wurde nur das Epithel in Beziehung zum Vorkommen von Follikeln gesetzt, das an dem untersuchten Schnitt am häufigsten zu finden war.

Eine Untersuchung über das am häufigsten vorkommende Epithel, geordnet nach der anatomischen Lokalisation, zeigte folgende Verteilung:

3.6.1.1 *Epithel der knorpeligen Tube*

Tabelle 46

Dominant vorkommendes Epithel		
Hochprismatisches Epithel	65 von 68 Fällen	95,6%
Kubisches Epithel	3 von 68 Fällen	4,4%
Plattenepithel	0	0%

3.6.1.2 *Epithel der knöchernen Tube*

Tabelle 47

Dominant vorkommendes Epithel		
Hochprismatisches Epithel	59 von 64 Fällen	92,2%
Kubisches Epithel	5 von 64 Fällen	7,8%
Plattenepithel	0	0%

3.6.1.3 *Epithel des Hypotympanums*

Tabelle 48

Dominant vorkommendes Epithel		
Hochprismatisches Epithel	47 von 59 Fällen	79,7%
Kubisches Epithel	11 von 59 Fällen	18,6%
Plattenepithel	1 von 59 Fällen	1,7%

3.6.1.4 Epithel des Mesotympanums

Tabelle 49

Dominant vorkommendes Epithel		
Hochprismatisches Epithel	7 von 58 Fällen	12,1%
Kubisches Epithel	42 von 58 Fällen	72,4%
Plattenepithel	9 von 58 Fällen	15,5%

3.6.1.5 Epithel des Epitympanums

Tabelle 50

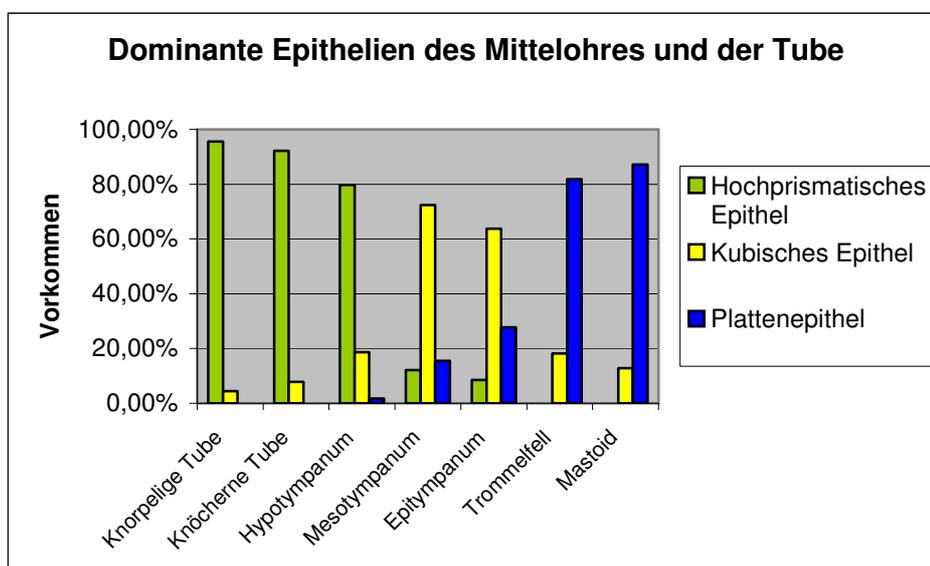
Dominant vorkommendes Epithel		
Hochprismatisches Epithel	4 von 47 Fällen	8,5%
Kubisches Epithel	30 von 47 Fällen	63,8%
Plattenepithel	13 von 47 Fällen	27,7%

3.6.1.7 Epithel des Mastoids

Tabelle 51

Dominant vorkommendes Epithel		
Hochprismatisches Epithel	0	0%
Kubisches Epithel	10 von 78 Fällen	12,8%
Plattenepithel	68 von 78 Fällen	87,2%

Graphik 31



3.6.2.1 Epithelverteilung in der knorpeligen Tube beim Vorkommen von Follikeln

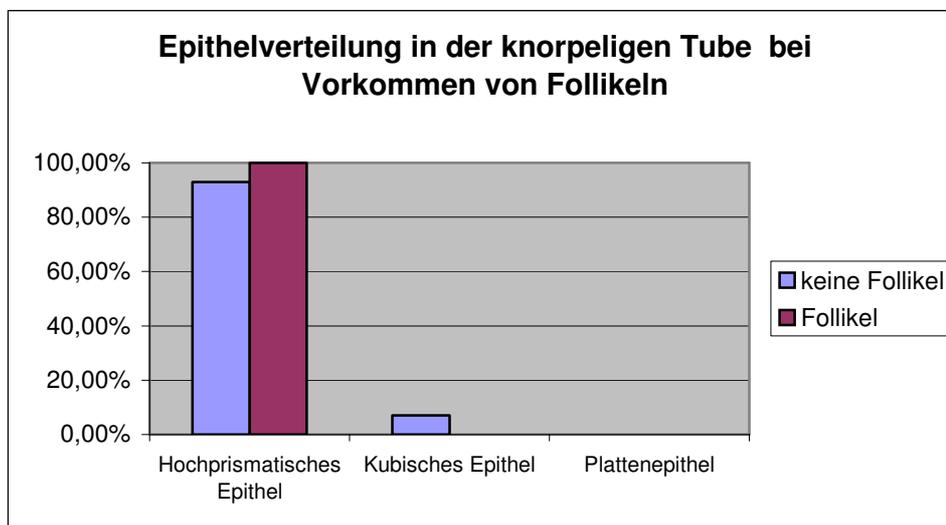
Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit des Epithels und dem Vorkommen von Follikeln konnte vor allem im Mittelohr nachgewiesen werden.

In der knorpeligen Tube fand sich zwar in allen Fällen, in denen Follikel beschrieben waren, hochprismatisches Epithel als häufigstes Epithel. Diese Epithelform stellte aber auch in 93% der Fälle ohne Follikel das vorherrschende Epithel dar, so dass der gefundene Unterschied sich als nur sehr gering erwies (p-Wert: 0,547) (Tabelle 52, Graphik 31).

Tabelle 52

Epithel	Follikel: 23 Fälle		Keine Follikel: 42 Fälle	
	Fälle	%	Fälle	%
Hochprismatisches Epithel	23 Fälle	100 %	39 Fälle	92,9 %
Kubisches Epithel	0	0%	3 Fälle	7,1 %
Plattenepithel	0	0%	0	0%

Graphik 32



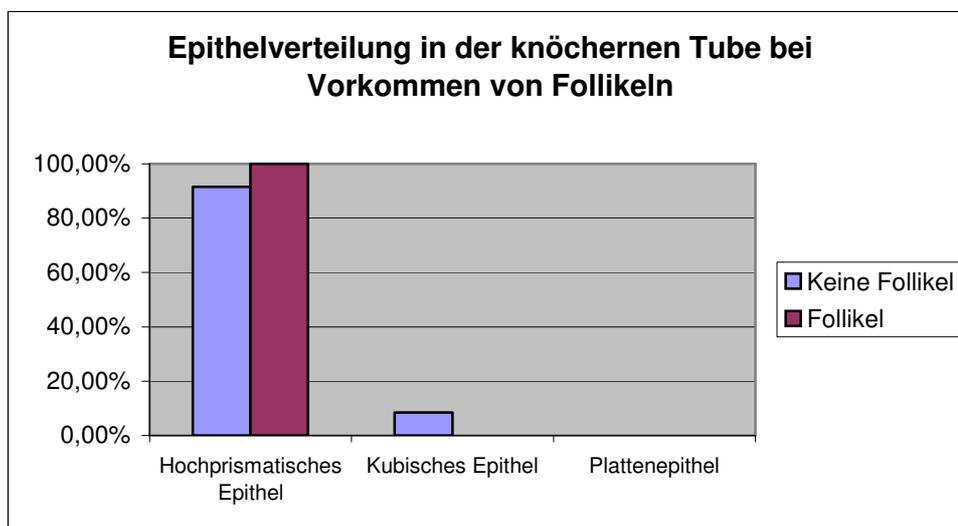
p-Wert: 0,547 (Exakter Test nach Fisher)

3.6.2.2 Epithelverteilung in der knöchernen Tube beim Vorkommen von Follikeln

Ähnliche Verteilungen zeigten sich in der knöchernen Tube: Wiederum wiesen alle Schnitte, in denen sich Follikel fanden, hochprismatisches Epithel auf, während sich in 8,5% der Fälle ohne diese Struktur vor allem ein kubisches Epithel fand. Auch hier waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,565) (Tabelle 53, Graphik 32).

Tabelle 53

Epithel	Follikel: 14 Fälle		Keine Follikel: 47 Fälle	
	Fälle	%	Fälle	%
Hochprismatisches Epithel	14 Fälle	100 %	43 Fälle	91,5 %
Kubisches Epithel	0	0%	4 Fälle	8,5 %
Plattenepithel	0	0%	0	0%

Graphik 33

p-Wert: 0,565 (Exakter Test nach Fisher)

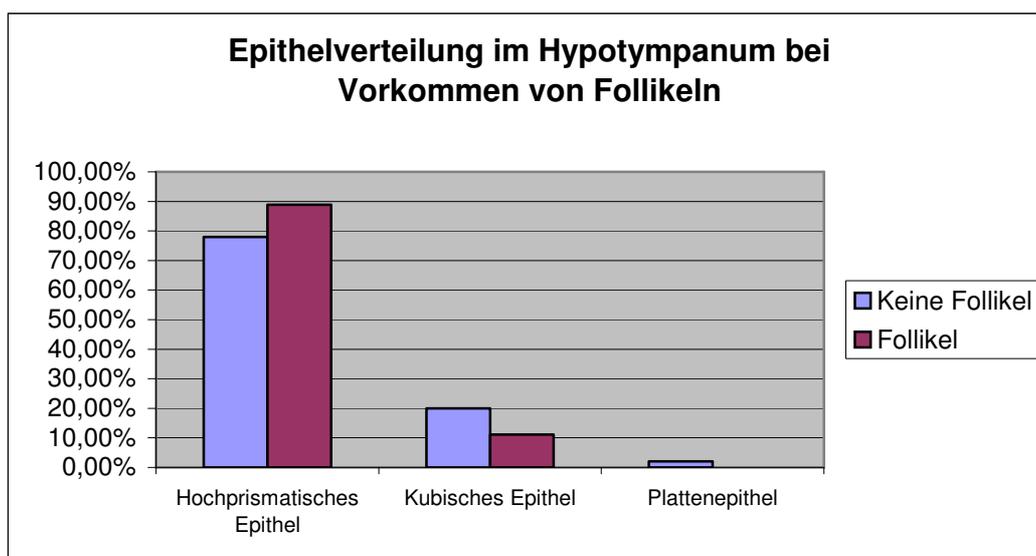
3.6.2.3 Epithelverteilung im Hypotympanum beim Vorkommen von Follikeln

Im Hypotympanum ließ sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Epithelverteilung und dem Vorkommen von Follikeln nachweisen (p-Wert: 1). Auch hier überwog das hochprismatische als dominantes Epithel. Im Vergleich zur Tube war es allerdings seltener (Tabelle 54, Graphik 33).

Tabelle 54

Epithel	Follikel: 9 Fälle		Keine Follikel: 50 Fälle	
	Fälle	%	Fälle	%
Hochprismatisches Epithel	8 Fälle	88,9 %	39 Fälle	78,0 %
Kubisches Epithel	1 Fall	11,1 %	10 Fälle	20,0 %
Plattenepithel	0	0%	1 Fall	2,0 %

Graphik 34



p-Wert = 1 (Exakter Test nach Fisher)

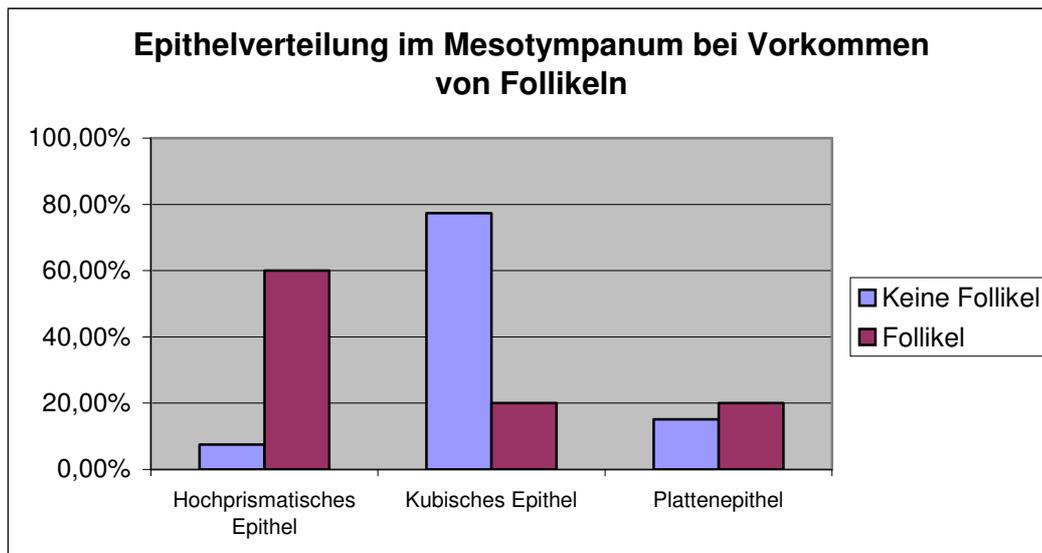
3.6.2.4 Epithelverteilung im Mesotympanum beim Vorkommen von Follikeln

Im Mesotympanum hingegen ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Epithelverteilung und dem Vorkommen von Follikeln finden (p-Wert: 0,005): Während in den Fällen, in denen keine Follikel vorkamen, hochprismatisches Epithel in 7,5%, kubisches Epithel in 77,4% und Plattenepithel in 15,1% der Fälle das dominant vorkommende Epithel ausmachte, verschoben sich diese Verhältnisse beim Vorkommen von Follikeln deutlich zugunsten des hochprismatischen Epithels: Es machte in dieser Gruppe in 60% der Fälle den Hauptanteil des gefundenen Epithels aus, während der Anteil des kubischen Epithels 20% betrug. Auch das Plattenepithel fand sich hier in 20% der Fälle (Tabelle 55, Graphik 34).

Tabelle 55

Epithel	Follikel: 5 Fälle		Keine Follikel: 53 Fälle	
	Fälle	%	Fälle	%
Hochprismatisches Epithel	3	60 %	4	7,5 %
Kubisches Epithel	1	20 %	41	77,4 %
Plattenepithel	1	20 %	8	15,1 %

Graphik 35



p-Wert: 0,005 (Exakter Test nach Fisher)

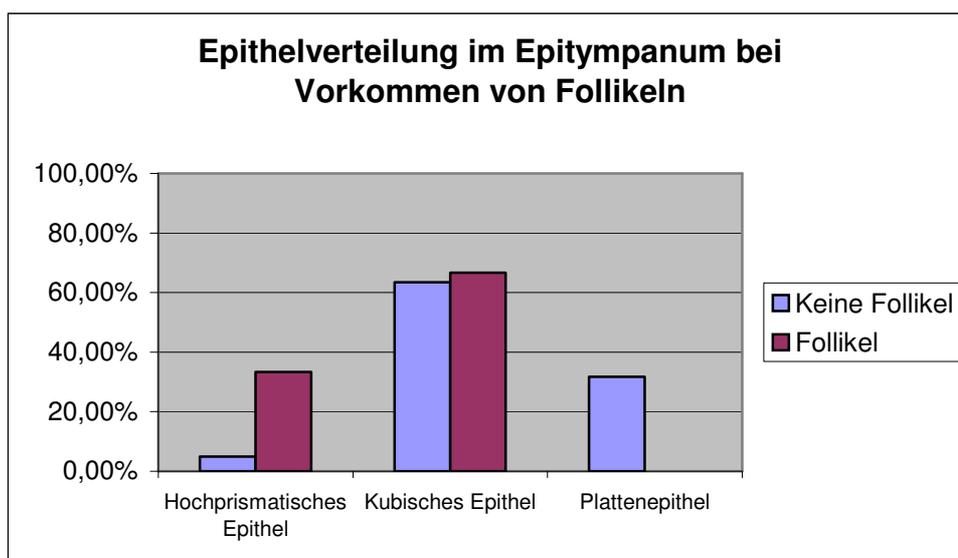
3.6.2.5 Epithelverteilung im Epitympanum beim Vorkommen von Follikeln

Eine ähnliche Verteilung fand sich auch im Epitympanum (p-Wert: 0,037), wobei hier der Anteil des kubischen Epithels mit 63,4% bei follikelfreiem Subepithelium und 66,7% bei Follikeln verhältnismäßig konstant blieb. Das Plattenepithel, das in den Fällen ohne Follikel in 31,7% der Fälle zu finden war, fand sich in den Fällen mit Follikeln gar nicht mehr. Das hochprismatische Epithel nahm auch hier bei Follikeln mit 33,3% erheblich zu, da es in den Fällen ohne Follikel nur in 4,9% der Schnitte gefunden wurde (Tabelle 56, Graphik 35).

Tabelle 56

Epithel	Follikel: 6 Fälle		Keine Follikel: 41 Fälle	
	Fälle	%	Fälle	%
Hochprismatisches Epithel	2	33,3 %	2	4,9 %
Kubisches Epithel	4	66,7 %	26	63,4 %
Plattenepithel	0	0%	13	31,7 %

Graphik 36



p-Wert: 0,037 (Exakter Test nach Fisher)

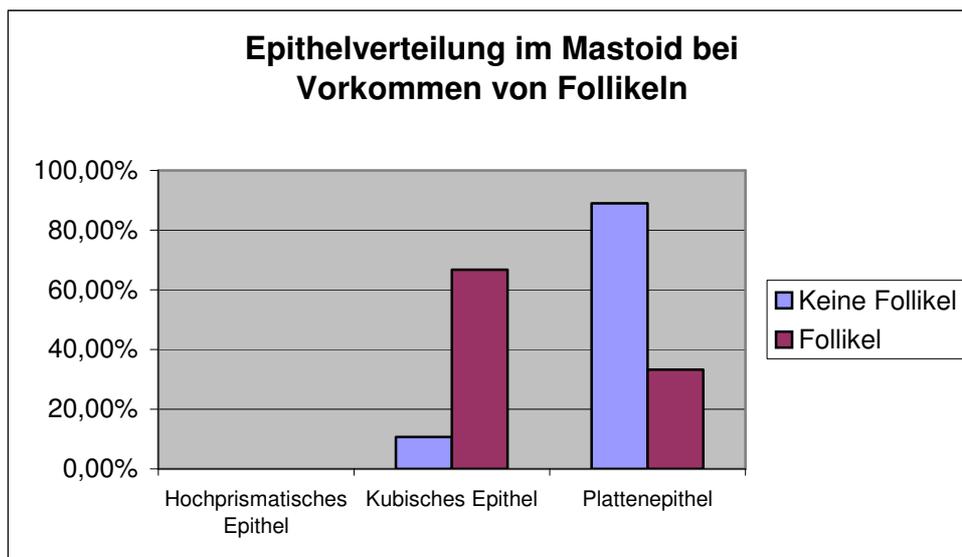
3.6.2.6 Epithelverteilung im Mastoid beim Vorkommen von Follikeln

Im Mastoid kam hochprismatisches Epithel nicht vor. Hier verschob sich allerdings die Verteilung des Epithels bei den seltenen Fällen mit Follikeln vom Plattenepithel zum kubischen Epithel. Das Plattenepithel war bei den Schnitten ohne Follikel mit 89,3% das am häufigsten vorkommende Epithel; hier war das kubische Epithel nur in 10,7% zu finden. In Kombination mit Follikeln sank der Anteil des Plattenepithels auf 33,3%, während der des kubischen Epithels auf 66,7% anstieg. (Tabelle 57, Graphik 36). Die Ergebnisse erreichten eine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,042).

Tabelle 57

Epithel	Follikel: 3 Fälle		Keine Follikel: 75 Fälle	
	Fälle	Prozent	Fälle	Prozent
Hochprismatisches Epithel	0	0%	0	0%
Kubisches Epithel	2 Fälle	66,7 %	8 Fälle	10,7 %
Plattenepithel	1 Fall	33,3 %	67 Fälle	89,3 %

Graphik 37



p-Wert: 0,042 (Exakter Test nach Fisher)

4. Diskussion

4.1 Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Schleimhaut des Mittelohrs und der Tube auf das Vorkommen von MALT, einer Form des Lymphgewebes an den Schleimhäuten des Körpers, untersucht. Wir fanden es als subepitheliale Follikel, wie sie schon in der Einleitung beschrieben wurden.

Das Vorkommen dieser Strukturen wurde mit folgenden Faktoren korreliert:

1. unterschiedlichen Epithelarten
2. der untersuchten anatomischen Lokalisation
3. dem Alter der Patienten
4. einer anamnestisch beschriebenen Entzündung in Form einer Meningitis oder Otitis media
5. der Einschränkung des Lumens der Paukenhöhle und der Tube durch Ergüsse
6. dem Vorkommen von Ergüssen unterschiedlicher Art (serös, mukös, eitrig)

Hierbei zeigte sich, dass das Auftreten dieser Art von Lymphgewebe nicht als angeboren, sondern als Reaktion der Schleimhaut auf unterschiedliche Reize zu werten ist.

Die Reaktionen der Mittelohrschleimhaut auf Infekte sind in der Literatur vielfach dargestellt worden. So beschrieb Arnold (Arnold W 1977) die beiden Lehransätze, die in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts zur Erklärung der Reaktionen der Mittelohrschleimhaut herangezogen wurden: Albrecht (Albrecht W 1924, Albrecht W et al. 1940) sah die Grundlage der Mukosaveränderungen in konstitutionell-hereditären Faktoren, während Wittmaack (Wittmaack K 1937) frühkindliche Infekte und die damit verbundene veränderte Reaktionsbereitschaft als Erklärung heranzog. Er unterscheidet die gesunde Mittelohrschleimhaut von drei Formen der pathogenen Schleimhaut: die rein hyperplastische (myxomatöse, ödematöse), die rein fibröse und die hyperplastisch-fibröse Schleimhaut. Nach diesem Ansatz führen leichte Reizzustände zu einer hyperplastischen, langanhaltende und ausgeheilte Entzündungen hingegen zu einer fibrösen Mittelohrschleimhaut.

Beiden Ansätzen, so Arnold, sei jedoch gemeinsam, dass sie eine Gesetzmäßigkeit beschrieben, nach der die Beantwortung von Reizen auf die Mittelohrschleimhaut nach einem vorgeprägtem Muster ablaufe.

Diese Gesetzmäßigkeit ließ sich auch in der hier vorliegenden Untersuchung in Bezug auf die Lymphfollikel beobachten. Vor allem die weiter unten näher ausgeführten Zusammenhänge zwischen Alter und Auftreten dieser Form des Lymphgewebes bestätigen die von Arnold (Arnold W 1977) vertretene These. Aber auch die Tatsache, dass andere Merkmale und Erscheinungen, wie verschiedene Ergussformen, eine Lumeneinschränkung, bestimmte Epithelformationen und auch anamnestisch beschriebene Entzündungen wie eine Otitis media und Meningitis in teilweise statistisch signifikanten Zusammenhängen mit dem Auftreten der Follikel stehen, legt eine solche Gesetzmäßigkeit nahe. Die hier untersuchte Form des Lymphgewebes ist also ein Teil des Ablaufs einer standardisierten Immunantwort der Schleimhaut auf eine chronische Reizung.

Die Bedeutung von konstitutionell-hereditären Faktoren, wie sie Albrecht beschreibt, kann in dieser Arbeit nicht diskutiert werden, da es sich hier um eine retrospektive, postmortale Untersuchung handelt.

4.2 Das Epithel der Mittelohrschleimhaut

4.2.1 Die Reaktion des Schleimhautepithels auf unterschiedliche Reize

Arnold beschreibt in seiner Arbeit von 1977, dass die „respiratorische Schleimhaut“, wie sie im Bereich der Nasenhaupthöhle, der Nasennebenhöhle, der Ohrtrompete oder des Tracheo-

Bronchialbaumes zu finden sei, unterschiedlich auf Reize reagiere: Bei milden Reizen von relativ kurzer Dauer komme es zunächst zu einer vermehrten Schleimproduktion, oft begleitet von einem zellreichen Exsudat. Starke Reize von langer Dauer bewirkten dabei eine ausgedehnte zelluläre Reaktion, sowohl des Epithels als auch der Submukosa. Arnold betont, dass Epithel und Submukosa als biologische Einheit zu verstehen seien. Beide Schleimhautanteile würden den Reiz gemeinsam in einer voneinander abhängigen Weise beantworten. Hierbei trage die Basalzelle die entscheidende genetische Information in sich und warte auf einen exogenen oder endogenen Reiz (Fitton-Jackson S, Fell, H.B. 1963, Lasnitzki J 1963). Der Autor führt weiter aus, dass die Mittelohrschleimhaut, welche ohne entzündliche oder induktive Reize ein epithelbedecktes Periost darstelle, mit einer im Prinzip noch pluripotenten Deckschicht ausgestattet sei. Es antworte auf exogene oder endogene Reize entweder durch Umwandlung zu sekretorischem Epithel oder zu unverhorntem Plattenepithel. Da die nicht vorbelastete Mittelohrschleimhaut kaum Basalzellen aufweise, schienen hier die Epithelzellen allein die Potenz von Germativzellen zu besitzen.

Die oberflächliche Epithellage habe dabei die Fähigkeit, ihre Form und physiologische Natur durch einen regenerativen oder metaplastischen Prozess zu verändern (Schutzfunktion). So zeigten z.B. Schleimhautpolypen der Nase, die üblicherweise mit einem Zylinderepithel mit sekretorischer Potenz ausgekleidet sind, eine Metaplasie, wenn sie in den Epipharynx hineinragten und dort anderen physikalischen Verhältnissen ausgesetzt waren. Hier wandelten sie sich dann um in ein Plattenepithel. Moscona (Moscona AA 1961) zeigte, dass ein erhöhter Sauerstoff-Partialdruck ein Auslöser für den Übergang von sekretorischem Epithel zu Plattenepithel ist. Umgekehrt könne ein zunehmender Kohlendioxid-Partialdruck einen Reiz für die Umwandlung von Plattenepithel zu sekretorischem Epithel darstellen.

Yoon et al. (Yoon TH et al. 1990) wiesen eine Veränderung des Epithels am Promontorium in Verbindung mit einer in Stadien ablaufenden Otitis media nach: Während im Normalfall das Epithel vor allem aus Plattenepithel und kubischem Epithel bestehe, finde sich bei einer Otitis media mit Erguss vermehrt kubisches und kaum noch Plattenepithel. Diese Verschiebung setze sich auch bei der chronischen Otitis media fort; hier finde sich neben dem vermehrt vorkommenden kubischen auch zunehmend hochprismatisches Epithel. Außerdem seien Becherzellen in diesem Kontinuum der Otitis media in späteren Stadien häufiger vorgekommen.

Mit den verschiedenen Ergussformen einhergehend wird von verschiedenen Epithelien berichtet: Dem serösen Erguss werden vor allem kubisches und Plattenepithel zugeordnet, dem eitrigen kubisches und dem mukösen kubisches und hochprismatisches Epithel.

Bachert (Bachert C 1995) beschreibt auch die regulatorische Funktion der Epithelzellen im Entzündungsprozess (vgl. Einleitung, Kapitel 2).

4.2.2 Die Reaktion des Schleimhautepithels auf einen Tubenverschluss

Die Reaktion der Mittelohrschleimhaut bei Verschluss der Tube im Tierversuch, wie sie Arnold 1970 beschrieb, wurde bereits in der Einleitung dargestellt: Zunächst beobachtet man einen serös-wässrigen Paukenerguss, dann wandelt sich das Epithel in ein hochprismatisches Epithel um, das bei längerer Minderbelüftung auch dann persistiert, wenn die Schleimhaut wieder gut belüftet ist.

Desgleichen beschreiben Paparella et al. (Paparella MM et al. 1990) eine Veränderung des Epithels bei Tubenverschluss im Tierversuch: Zunächst habe vor allem ein Plattenepithel vorgelegen, nach ein bis drei Wochen sei zunehmend auch kubisches Epithel gefunden worden. Nach drei bis sechs Monaten, im Rahmen einer Chronifizierung, sei auch der Anteil an zilientragendem, hochprismatischem Epithel angestiegen, wobei dieser Zusammenhang nicht statistisch relevant nachgewiesen werden konnte. Im Rahmen der Chronifizierung sei der Anteil an kubischem Epithel jedoch wieder leicht zurückgegangen. Auch Becherzellen hätten bis zu fünf Wochen nach Tubenverschluss vermehrt vorgelegen, um dann im chronischen Stadium der Entzündung nach drei Monaten wieder abzunehmen.

4.2.3 Die Umwandlung des Epithels bei sekretorischer Otitis media

Das vermehrte Vorkommen von Becherzellen, wie es Paparella et al. beim Tubenverschluss beobachtet hatten, haben im Zusammenhang mit einer akuten Otitis media auch Cayé-Thomasen und Tos (Cayé-Thomasen P et al. 1995, Cayé-Thomasen P und Tos M 2003) in einer Studie an der Tubenschleimhaut der Ratte festgestellt. Nach einer Infektion waren die Becherzellen zahlreicher und hyperplastisch, auch intraepitheliale Drüsen wurden beobachtet. Ihren Höhepunkt erreichte diese Veränderung am 16. Tag nach der Infektion, wobei auch nach sechs Monaten noch eine signifikante Vermehrung der Becherzellen zu finden war. All diese Veränderungen seien im rachenwärts gerichteten Anteil der knorpeligen Tube am eindrucklichsten gewesen.

Ähnliche Umwandlungen der gesunden in eine sekretorische Schleimhaut haben Tos et al. auch für den Menschen beschrieben; sie stellten hier vor allem die Neubildungen von

Drüsen in der Schleimhaut in den Vordergrund (Tos M 1980, Tos M und Bak-Pedersen K 1977). Der somit produzierte muköse Erguss verlege die Tube und verkehre damit die ursprüngliche Funktion des von den Becherzellen hergestellten Schleims, die Tube zu reinigen, ins Gegenteil, indem er ihre Reinigung und somit auch die Reinigung des Mittelohrs behindere, so dass eine Prädisposition für aufsteigende Infektionen entstehe.

4.2.4 Die Zilienfunktion des Epithels der Schleimhaut des Mittelohrs und der Tube

Auch die Zilienfunktion scheint eine Rolle in der Genese der chronischen Otitis media und damit auch in der Entwicklung von MALT im Mittelohr zu spielen. Die Funktion des mukoziliären Aufbaus der Tubenschleimhaut beschreibt Lim in einer Arbeit von 1974 (Lim DJ 1974). Entsprechend den Qualitäten der anderen Schleimhaut des Respirationstraktes handele es sich hierbei um ein funktionelles und immunologisches Abwehrsystem, das dem Schutz und der Aufrechterhaltung der normalen Biologie des Mittelohrraumes diene. Das mukopolysacharidreiche Sekret der Tubenschleimhaut, das einen geschlossenen Schleimfilm über dem Epithel bildet, sei reich an Immunglobulinen und Lysozymen, die die bakteriziden Eigenschaften des Schleims ausmachen.

Borkowski et al. (Borkowski G et al. 2000) beschrieb das vermehrte Vorkommen von Zilienanomalien vor allem bei Kindern mit hartnäckigen, rezidivierenden Paukenergüssen. Bei den untersuchten Anomalien handelte es sich sowohl um erworbene als auch um angeborene: In einigen Fällen war die Zilienfunktion der Nasenschleimhaut normal, während die Zilienschlagfrequenz der Mittelohrschleimhaut deutlich vermindert war. Andere Proben wiesen wiederum Strukturdefekte auf, die bekanntermaßen angeboren sind. Auch an dieser Stelle vermischt sich also die oben zitierte Theorie von Albrecht (Albrecht W 1924, Albrecht W et al. 1940), die den Einfluss von konstitutionell-hereditären Faktoren beschreibt, mit der von Wittmaack (Wittmaack K 1937), die eine Entwicklung der Schleimhaut aufgrund von äußeren Einflüssen hervorhebt.

4.2.5 Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Lymphfollikeln und Epithelveränderungen der Schleimhaut des Mittelohrs und der Tube in dieser Studie

Im Rahmen dieser Studie wurden die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Lymphfollikeln als Hinweis auf eine chronische Entzündung und den unterschiedlichen Epithelformen untersucht.

Hierbei stellte sich die Verteilung der Epithelien in Tube und Mittelohr zusammengefasst folgendermaßen dar: In der knorpeligen und der knöchernen Tube sowie dem

Hypotympanum handelt es sich bei dem dominant vorkommenden Epithel um hochprismatisches Epithel. Der Anteil des hochprismatischen Epithels nahm jedoch mit der zunehmenden Entfernung von der nasopharyngealen Tubenöffnung ab. Im Mesotympanum und Epitympanum fand sich dann vor allem kubisches Epithel, während im Mastoid Plattenepithel vorherrschend war. Hochprismatisches Epithel kam hier nicht vor.

Wenn Follikel in der Schleimhaut gefunden wurden, verschob sich diese Verteilung: Hochprismatisches Epithel wurde dann an Lokalisationen, an denen es in der Regel selten auftritt, vermehrt beobachtet. Dies zeigt sich vor allem im Mesotympanum: Während im Zusammenhang mit Lymphfollikeln in 60% der Fälle hochprismatisches Epithel vorkam, sank dieser Anteil auf 7,5%, wenn keine Follikel gefunden werden konnten. Die entsprechenden Werte für kubisches Epithel lagen bei 20% (Follikel) bzw. 77,4% (keine Follikel).

Eine ähnliche Verteilung ließ sich im Epitympanum beobachten, wobei hier hochprismatisches Epithel insgesamt seltener und Plattenepithel vergleichsweise häufiger vorkam. Interessant war, dass in keinem der Fälle mit Follikeln Plattenepithel beobachtet wurde. Auch im Mastoid veränderte sich in den seltenen Fällen des Vorkommens von Follikeln der Anteil des Plattenepithels zu Gunsten des kubischen Epithels als häufigstem Epithel. An allen drei Lokalisationen erreichten die Ergebnisse eine statistische Signifikanz. Auch wenn diese Verschiebung der Epithelformen in ähnlicher Weise in Tube und Hypotympanum beobachtet wurde, erreichte sie aufgrund des insgesamt sehr hohen Anteils an hochprismatischem Epithel unter den untersuchten Fälle hier keine statistische Relevanz. Bei chronischer Reizung bildete sich also im Mittelohr ein Epithel, das dem der Tube, dem Ort der ersten „Abwehrbastion“ gegen eindringende Antigene, zunehmend ähnelte. Die Mittelohrschleimhaut scheint sich demnach bei ständiger Reizung den neuen Aufgaben, nämlich einer Abwehrreaktion, anzupassen und mit einem ähnlichen Epithel auch die Aufgabe einer funktionellen und immunologischen Abwehr, die sonst nur die Tube innehat, anzunehmen.

Diese Umwandlung des Epithels von Schleimhäuten als Reaktion auf chronische Reize ist ähnlich auch in den Studien, die am Anfang dieses Kapitels diskutiert wurden, dargestellt worden. Hier haben Autoren die Reaktionen verschiedener Schleimhäute auf unterschiedliche Reize beschrieben.

In einigen Studien ist auch vermutet worden, dass sich die Schleimhaut des Mittelohrs in ihrer Histomorphologie der Schleimhaut an Oberflächen anpasst, die sich ununterbrochen

mit bakteriellen Reizen auseinandersetzen muss, wie z. B. die Schleimhaut der Nase oder des Nasenrachenraumes (Tos M et al. 1979).

Kubisches und hochprismatisches Epithel wird allgemein Oberflächen zugeordnet, an denen Austauschvorgänge stattfinden, während Plattenepithel als wenig durchlässig gilt (Schiebler TH et al. 1999). Es stellt sich also die Frage, ob nicht die oben beschriebene Umwandlung des Epithels einem besseren Austausch der subepithelial synthetisierten und freigesetzten Stoffe (z.B. Immunglobuline) während einer Entzündung dient. Hierfür spricht auch, dass sich die Interzellularräume beim Vorliegen eines Sero-Mucotympanons in der Folge eines Tubenverschlusses erweitern (Jahnke K und Arnold W 1987).

Follikel scheinen demnach, ebenso wie die Epithelumwandlung, Teil einer Schleimhautveränderung zu sein, die dieser bei chronischer Reizung eine bessere Abwehrreaktion ermöglicht.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass es im Rahmen der Chronifizierung einer Entzündung u.a. zu Veränderungen des Epithels kommt. Dem entsprechend gehen auch die hier untersuchten Lymphfollikel, die als Zeichen einer chronischen Reizung der Mittelohrschleimhaut gewertet werden, mit typischen Epithelveränderungen einher: Entsprechend der ursprünglich am häufigsten auftretenden Epithelart verschiebt sich die Verteilung vom kubischen Epithel zum hochprismatischen Epithel bzw. vom Plattenepithel zum kubischen Epithel. Bei ausbleibendem Reiz scheint sich das Epithel langsam wieder zu rekonstituieren, dem normalen Erneuerungskreislauf folgend. Eine Normalisierung der Tubenfunktion sowie die Ventilation der Tube durch Paukenröhrchen spielen hierbei eine wichtige Rolle (Tos M 1980).

Ob diese Epithelveränderungen nun aber Ergebnis des Unterdrucks in der Paukenhöhle durch eine durch Erguss und Entzündung geschwollene Schleimhaut oder aber Folge der entzündlichen Reizung selbst sind, lässt sich anhand der hier vorliegenden Ergebnisse nicht beurteilen. Es wäre also weiter zu untersuchen, inwieweit die verschiedenen Parameter ursächlich zusammenhängen.

Des Weiteren ist zu bedenken, dass hochprismatisches Epithel Becherzellen enthalten kann, so dass eine Epithelumwandlung hier auch eine vermehrte Schleimproduktion nach sich zieht. Auf die Entwicklung von Drüsen in der Schleimhaut, wie sie Tos (Tos M und Caye-Thomasen P 2002) beschrieben hat, sei hier nur hingewiesen; sie ist in Kapitel 4.4 näher erläutert. Die Drüsen scheinen, ähnlich wie das MALT des Mittelohrs und der Tube, nicht zur Grundausrüstung der Schleimhaut zu gehören, sondern bilden sich erst in

Auseinandersetzung mit Reizen. Ihr häufigstes Vorkommen ist bestimmten kindlichen Altersgruppen zugeordnet.

Bedenkt man darüber hinaus den Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Follikeln und der Einschränkung der Lumina in Mittelohr und Tube, so stellt sich die Frage, ob nicht im Rahmen der Chronifizierung der Entzündung durch den zunehmenden Erguss ein Circulus vitiosus entsteht, der durch die rein mechanische Einengung der durch die Follikel vorgewölbten Schleimhaut noch verstärkt wird. Auch der durch die Bildung von mukösen Drüsen entstehende muköse Erguss spielt hier eine unter anderem „mechanische“ Rolle, indem er die Tube verschließt und damit den Unterdruck noch weiter fördert. Auch hier lässt sich die Frage nach Ursache und Wirkung im Rahmen dieser Untersuchung nicht abschließend klären.

4.3 Die Lokalisation von MALT im Mittelohr und in der Tuba Eustachii

In den erhobenen Daten fand sich MALT vor allem in der knorpeligen Tube. Nur in einem der Fälle kamen Follikel in der knöchernen Tube bei einer follikelfreien knorpeligen Tube vor, in allen anderen Fällen fand sich MALT nur dann in den weiter aboral gelegenen Abschnitten (knöcherne Tube und Mittelohr), wenn auch in der knorpeligen Tube Follikel vorkamen.

Diese anatomische Verteilung der subepithelialen Follikel ist auch in einer Studie von Kamimura et al. (Kamimura M et al. 2001) so beschrieben worden.

Eine Arbeit von Matsune et al. (Matsune S et al. 1996) zeigte ähnliche Ergebnisse. Die Autoren stellten fest, dass MALT am häufigsten im pharyngealen Anteil der knorpeligen Tube vorkam, und dann seltener wurde, je weiter aboral untersucht wurde: Im tympanalen Anteil der knorpeligen Tube, in der knöchernen Tube und im Mittelohr kamen die Follikel mit abnehmender Häufigkeit vor. Sie beschrieben diese typische Verteilung als keulenförmig und schlossen daraus, dass inflammatorische Stimuli häufig im Nasopharynx zu finden seien und dass die Tuba Eustachii eine wichtige Rolle in der Abwehr dieser häufig bakteriellen Stimulationen spiele.

Führt man sich das anatomische Verhältnis der Tube zum Mittelohr auf der einen und zum oberen Respirationstrakt auf der anderen Seite vor Augen, kann diese Verteilung der Lymphfollikel nicht überraschen: Am Ostium pharyngeum und der sich anschließenden knorpeligen Tube treffen aufsteigende Keime aus dem oberen Respirationstrakt zuerst auf die Schleimhaut der Tuba Eustachii und des Mittelohrs, und hier erreichen sie auch ihre

höchste Konzentration. Partikel wie zum Beispiel Bakterien oder Viren gelangen nur dann entlang der Tube ins Mittelohr, wenn es der Schleimhaut an dieser Stelle nicht gelingt, sie zu eliminieren oder mittels ihres Flimmerepithels in Richtung Ostium pharyngeum zu transportieren. Hinzu kommt, dass die Partikel auch den „Rückweg“ über diesen Punkt antreten: Die vom Flimmerepithel aus der Tube und dem Mittelohr abtransportierten Partikel passieren den oral gelegenen Teil der knorpeligen Tube auf ihrem Weg in den Nasopharynx. Die Schleimhaut erlebt in der knorpeligen Tube also die höchste Konzentration an entzündlichen Reizen.

Dazu passt, dass Tos et al. an dieser Stelle die größte Dichte an Schleimdrüsen gefunden haben, deren Schleim die Partikel binden und in Richtung Rachenraum transportieren (Tos M und Bak-Pedersen K 1972).

Geht man also davon aus, dass MALT in Form von Follikeln eine Aktivierung des Abwehrsystems der Schleimhaut darstellt, so ist ihr vermehrtes Vorkommen im pharyngealen Anteil der knorpeligen Tube nicht überraschend.

Kamimura et al. (Kamimura M et al. 2001) vergleichen die Funktion des MALT an dieser Stelle mit der des MALT im oberen Respirationstrakt, dem BALT. Vor allem das Vorkommen des MALT der Tube in den tiefen Schleimhautfalten erinnere an diese verwandte lymphatische Struktur, die der Lungenreinigung dient. Die Autoren vermuten daher, dass dieses Lymphgewebe an dieser Stelle sehr ähnlichen Belastungen ausgesetzt ist. Das häufige Vorkommen von Follikeln in der Tube von Kindern lässt sich zum einen durch die zahlreicheren Infektionen des oberen Respirationstraktes in dieser Altersgruppe erklären, zum anderen aber auch durch die weniger steile Stellung der Tube im Felsenbein. Einerseits können Partikel dadurch leichter eindringen, andererseits muss die Schleimhaut sich auch auf weniger Fläche mit den „Angreifern“ auseinandersetzen. Bei vielen Kindern ist dieses Gebiet also chronisch entzündet. In dieser Studie wie auch in der von Matsune dokumentiert die Häufigkeit des Vorkommens von Lymphfollikeln diesen Zustand.

4.4 Das Vorkommen von MALT in den verschiedenen Altersgruppen

MALT wurde in verschiedenen Altersgruppen mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen: Während bei Neugeborenen von unter einem Monat keine subepithelialen Follikel gefunden wurden, fanden sie sich in der knorpeligen Tube der Kinder zwischen einem Monat und drei Jahren in 69,2% der Fälle. In den folgenden Altersgruppen sank dieser Anteil; im Erwachsenenalter kamen die Follikel in der knorpeligen Tube nur noch in 17,4% der Fälle vor.

4.4.1 Entzündliche Reize auf die Schleimhaut des Mittelohrs und der Tube und Mittelohrergüsse im Kleinkindalter

Der schon erwähnte Artikel von Kamimura et al. (Kamimura M et al. 2001) beschreibt folgende Ergebnisse: In der Altersgruppe zwischen null und vier Wochen fand sich in keinem der Fälle MALT, während in der Altersgruppe von einem Monat bis sieben Jahren 50% der untersuchten Präparate diese Struktur aufwiesen. Dieser Anteil sank in der Altersgruppe von 8 bis 17 Jahre auf 22,2% und in der Altersgruppe von 17 bis 88 Jahre auf 7,7%.

Die in der hier vorgelegten Studie verwendete Alterseinteilung (null bis vier Wochen, ein Monat bis drei Jahre, vier bis sieben Jahre, acht bis 12 Jahre, 13 bis 18 Jahre, über 18 Jahre) weicht von der anderer Arbeiten ab. Sie wurde festgelegt, weil Studien zeigen, dass sich Kinder im Alter von bis zu drei Jahren am häufigsten mit Entzündungen des oberen Respirationstraktes auseinandersetzen müssen. Tos und Poulsen (Tos M und Poulsen G 1980) untersuchten eine Gruppe von Zweijährigen und fanden, dass hier die Prävalenz für eine sekretorische Otitis media im Winter zwischen 11% und 14% und im Sommer bei 7% lag. Die Studie beschreibt auch, dass 50% der Kinder innerhalb der ersten drei Lebensjahre einen Mittelohrerguss gehabt haben. In 75% der Fälle von sekretorischer Otitis kam es allerdings zu einer spontanen Heilung. In einem weiteren Artikel (Poulsen G und Tos M 1980) beschreiben die Autoren, dass innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten bei 26,1% der Ohren einer Gruppe von 240 gesunden zweijährigen Kindern zum Zeitpunkt einer der drei Untersuchungen eine sekretorische Otitis media gefunden wurde, so dass sie hier sogar davon ausgehen, dass unter Berücksichtigung der hohen Rate der spontanen Heilung 75% bis 90% der untersuchten Kinder eine sekretorische Otitis gehabt haben.

Andere Arbeiten beschreiben ähnlich hohe Inzidenzen dieser Erkrankung im Kindesalter (Pukander J et al. 1982). So hätten 64% der untersuchten Ohren von Zweijährigen bei einem Screening mittels Tympanoskopie sehr unterschiedliche Tympanoskopie-Ergebnisse bei drei im Drei-Monats-Abstand erfolgten Untersuchungen gezeigt. Mehr als die Hälfte der Fälle mit Erguss habe sich in der darauffolgenden Untersuchung wieder normalisiert, so dass von einer hohen Spontanheilung auszugehen sei (Tos M und Poulsen G 1980).

Ein weitere Arbeit von Tos et al. beschreibt die Gruppe der Kleinkinder im Alter von 12 bis 15 Monaten als die am häufigsten von Tubenfunktionsstörungen und Paukenergüssen betroffene Altersgruppe (Tos M et al. 1978).

Doch auch bei älteren Kindern scheint die Prävalenz für Paukenergüsse noch sehr hoch zu sein: Brooks zeigt in einer Studie, die siebenjährige Kinder mittels Tympanogramm untersuchte, dass fast die Hälfte dieser Kinder einen Mittelohrerguss hatte (Brooks DN 1976). Andere Autoren (Faden H et al. 1998, Hotomi M et al. 2005) gehen für die akute Otitis media von ähnlich hohen Zahlen aus: Danach erleiden 50% der Kinder innerhalb ihres erstes Lebensjahres mindestens eine Episode einer akuten Otitis media. Dieser Anteil steigt laut dieser Arbeiten im Alter von fünf Jahren auf 90%. Von diesen Kindern blieben 4% prädisponiert für Mittelohrentzündungen und litten unter mindestens vier Episoden einer akuten Otitis media (Faden H 2001).

In jedem Fall scheinen sich so gut wie alle Kleinkinder mit zeitweiligen Ergüssen und einem Unterdruck des Mittelohrs auseinandersetzen zu müssen, was sich in immer wieder wechselnden Tympanogrammbefunden niederschlägt und sich unter anderem mit einer in dieser Altersgruppe weit verbreiteten Tubenfunktionsstörung durch adenoide Vegetationen im Nasenrachenraum erklären lässt. Die Alterseinteilung der hier vorgelegten Studie wurde daher gewählt, um diese Gruppe der Ein- bis Dreijährigen, die als die am meisten von Infektionen des oberen Respirationstraktes betroffene Altersgruppe gilt, getrennt untersuchen zu können. Die Ergebnisse bestätigen, dass bei der Mehrzahl der Kinder dieser Altersgruppe MALT in der Tube nachweisbar ist.

4.4.2 Die Entwicklung des Drucks im Mittelohr bei Neugeborenen und Kleinkindern

Interessant ist, dass nach einer Studie von Poulsen und Tos (Poulsen G und Tos M 1978) der Druck im Mittelohr bei der Geburt noch in den meisten Fällen normal ist: 89,4% der Fälle wiesen einen normalen Mittelohrdruck, d.h. einen Druck größer als -100mmH₂O auf. Mit zunehmendem Alter sinkt dieser Druck jedoch bei einem steigenden Anteil der Kinder: Im Alter von drei Monaten lag er in 82,1% der Fälle über -100mmHg, im Alter von sechs Monaten sank dieser Anteil auf nur noch 61,7%. Als eine der Ursachen hierfür beschreiben die Autoren einen Katarrh, der bei den bis zu drei Monaten alten Kindern mit einer Prävalenz von 23% und bei den drei bis sechs Monate alten Kindern in 60% der Fälle in der Anamnese beschrieben wurde. Die Autoren erklären dieses Phänomen mit dem im Rahmen dieser Erkrankung entstehenden Ödem der Tubenschleimhaut. Die Inzidenz von pathologischen Tympanogrammen stieg, wenn mehrere oder schwere Katarrherkrankungen anamnestisch beschrieben waren. Hier fand sich in der Hälfte der Fälle eine flache Kurve im Tympanogramm (Poulsen G und Tos M 1980). Kinder, die schon bei Geburt einen

Unterdruck des Mittelohrs aufwiesen, schienen nicht prädisponiert zu sein für einen Unterdruck in den darauffolgenden Untersuchungen, so dass es sich in den meisten Fällen von Unterdruck im Mittelohr keineswegs um eine angeborene Tubenfunktionsstörung zu handeln scheint.

4.4.3 MALT bei Kindern als Zeichen einer „alarmierten Schleimhaut“

Wir wollten nun untersuchen, ob sich in dieser Gruppe der ein Monat bis drei Jahre alten Kinder auch ein erhöhtes Aufkommen von MALT als Zeichen einer „alarmierten Schleimhaut“ findet und in welchem Zeitraum es sich nach diesem Alter zurückbildet. Es ließ sich nachweisen, dass in der knorpeligen Tube von Kindern dieser Altersgruppe MALT doppelt so häufig vorkam wie in der Altersgruppe von drei bis sieben Jahren. Sein Vorkommen blieb in der folgenden Altersgruppe bis 13 Jahre konstant und erreichte bei den Jugendlichen ab 13 Jahren einen ähnlichen Anteil wie bei den Erwachsenen.

Kamimura et al. (Kamimura M et al. 2000) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie fanden in der Gruppe der Ein- bis Zweijährigen das höchste Vorkommen von MALT in der Tube.

Diese Verteilung legt zum einen nahe, dass sich diese Form des schleimhautassoziierten Lymphgewebes erst postnatal in der Auseinandersetzung mit entzündlichen Reizen bildet. Zum anderen ist auffällig, dass die Follikel dann ihre größte Ausdehnung haben, wenn sich der Organismus am häufigsten mit Infektionen des oberen Respirationstraktes auseinandersetzen muss. Werden die Kinder älter und damit auch die entzündliche Reizung der Schleimhaut seltener, nimmt auch das Vorkommen von Follikeln ab.

Bedenkt man nun die in der hier vorgelegten Studie beschriebene Prävalenz für Lymphfollikel, die im Vergleich zur Prävalenz der Otitis media der entsprechenden Altersgruppe wesentlich höher zu sein scheint, so lässt sich daraus schließen, dass diese Veränderung der Schleimhaut länger persistiert als die eigentliche Entzündung. Diese Beobachtung untermauert also die These, Lymphfollikel als Zeichen der Chronifizierung bzw. der erhöhten „Alarmbereitschaft“ der Schleimhaut im Anschluss an eine akute Entzündung zu erklären. Diese beiden Befunde weisen darauf hin, dass MALT in Form von Follikeln als Reaktion der Schleimhaut des Mittelohrs und der Tube auf eine ständige Auseinandersetzung mit entzündlichen Reizen zu verstehen ist. Sie dokumentiert somit ebenso wie die zuvor zitierten Studien, in welchem Maße die Schleimhaut des kindlichen Mittelohrs immer wieder auf Entzündungen, Ergüsse und Unterdruck reagieren muss. Nimmt die Häufigkeit der entzündlichen Reizung mit zunehmendem Alter dann ab, finden sich auch Follikel seltener.

Beides, Lokalisation und Verteilung von MALT innerhalb verschiedener Altersgruppen, spricht dafür, das Vorkommen von Follikeln als vorübergehende, lokale Reaktion der Schleimhaut auf wiederholte entzündliche Reize zu verstehen. MALT scheint also nicht zur angeborenen „Grundausstattung“ der Schleimhaut zu gehören, sondern sich erst bei der Notwendigkeit einer Immunantwort an dem Ort zu bilden, wo Antigene auftreten. Wenn Entzündungen nur noch selten bekämpft werden müssen, scheint es sich zurückzubilden.

4.4.4 Das Vorkommen von mukösen Drüsen bei Kindern und Erwachsenen

Interessanterweise ist eine ähnliche altersabhängige Verteilung für die mukösen Drüsen im Epithel der Schleimhaut des Mittelohrs und der Tube festgestellt worden: Auch ihr Vorkommen verändert sich bei entzündlichen Reizen auf die Schleimhaut, wie es Tos et al. (Tos M und Caye-Thomasen P 2002) beschreiben: So scheinen diese Drüsen, genau wie die hier untersuchten Lymphfollikel, nicht von Geburt an vorzuliegen. Während sie regelhaft in der knorpeligen Tube zu finden sind, fehlen sie in der gesunden Schleimhaut der knöchernen Tube. Bei einer Untersuchung an Feten und Neugeborenen fanden sich keine Drüsen im Mittelohr, während sich ein mehrreihiges Zylinderepithel mit Becherzellen schon früh entwickelte. Ausgehend von der knöchernen Tube findet man Drüsen erst ab dem siebten bis neunten Monat auch im Hypotympanum und dem hinteren Anteil der Paukenhöhle.

Bei Kindern bis zu einem Jahr wurden die Drüsen hingegen in zwei von vierzehn Fällen gefunden. Dieser Anteil stieg bei den elf untersuchten Fällen von Kindern zwischen einem und vierzehn Jahren: Hier zeigten sich in zehn Fällen Drüsen in der Mittelohrschleimhaut. Fanden sich an der Mittelohrschleimhaut Veränderungen, die auf eine abgelaufene Pathologie hinwiesen (fibröse Adhäsionen, verdickte Schleimhaut etc.), so zeigten sich auch die mukösen Drüsen häufiger.

Die Autoren schließen daraus, dass sich die Drüsen erst bei pathologischen Veränderungen des Mittelohrs bilden. Auch bei gesunden Erwachsenen fanden sie sich in 90% der Fälle. In einem früheren Artikel von Tos wurde allerdings beschrieben, dass die überwiegende Zahl dieser Drüsen sich in einem degenerierten Zustand befindet (Tos M 1974). In all diesen Fällen sei es, so die Autoren, in der Kindheit zu pathologischen Veränderungen des Mittelohrs gekommen. Für diesen Zusammenhang mit Erkrankungen spricht auch die hohe Dichte der Drüsen, die bei einer chronischen sekretorischen Otitis media und bei Adhäsivprozessen gefunden wurden; weniger zahlreich kamen sie bei chronisch granulierenden Otitiden und noch seltener bei der Tympanosklerose und dem Cholesteatom

vor. Im Tierversuch wurden sie hingegen in der normalen Mittelohrschleimhaut nicht gefunden. Ebenfalls im Tierversuch zeigte sich, dass zwei Jahre nach der Normalisierung einer Tubenfunktionsstörung mit Erguss die Drüsen vor allem in einem inaktiven Zustand vorlagen.

Genau wie MALT in Form von Lymphfollikeln entwickeln sich diese Drüsen also erst im Verlauf einer Auseinandersetzung mit entzündlichen Reizen. Ihr häufigstes Vorkommen ist bestimmten kindlichen Altersgruppen zugeordnet, und sie dokumentieren somit, genau wie die Lymphfollikel, die Auseinandersetzung der Schleimhaut mit chronischen Reizen. Im Unterschied zu den Follikeln sind sie allerdings ein Leben lang nachweisbar, wenngleich sie nach einer sekretorischen Phase degenerieren.

4.5 MALT und Entzündungen

Geht man, wie in den vorhergehenden Kapiteln beschrieben, davon aus, dass das MALT des Mittelohrs als eine Reaktion der Schleimhaut auf chronische entzündliche Reize zu werten ist, so stellt sich die Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Anamnese einer Entzündung der Schleimhaut und dem Vorkommen von subepithelialen Lymphfollikeln.

4.5.1 MALT bei der Anamnese einer Otitis media oder Mastoiditis

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei einer anamnestisch beschriebenen akuten Otitis oder Mastoiditis in der knorpeligen Tube Follikel mehr als doppelt so häufig gefunden wurden als in den Fällen, in denen ein solches Krankheitsbild nicht beschrieben wurde. So wurden in der knorpeligen Tube von Patienten ohne die Anamnese einer Otitis oder Mastoiditis in 19,3% der Fälle Follikel gefunden. Beim Vorliegen des entsprechenden Krankheitsbildes stieg dieser Anteil auf 64,7% (p-Wert: 0,001). Die entsprechenden Werte im Hypotympanum lagen bei 4,5% der Fälle bei nicht entzündetem Mittelohr und Mastoid, während sie bei einer hier beschriebenen Entzündung mit 35,3% angegeben wurden. (p-Wert: 0,002). Im Mesotympanum, Epitympanum und Mastoid zeigten sich ähnliche Zusammenhänge, auch wenn sie hier aufgrund der insgesamt seltener vorkommenden Follikel weniger deutlich waren und somit auch keine statistische Signifikanz erreichten.

Dieser Zusammenhang ist wenig überraschend und bestätigt nur die schon zuvor beschriebene These von MALT als Reaktion auf entzündliche Reize. Er legt aber auch nahe, dass es sich in vielen Fällen von Otitis media oder Mastoiditis nicht um eine Erstinfektion handelt, da das Lymphgewebe der Schleimhaut offensichtlich schon vorher Gelegenheit hatte, sich in Form von Lymphfollikeln zu organisieren.

4.5.2 MALT bei der Anamnese einer Meningitis

Ein ähnlicher Zusammenhang, gleichwohl weniger deutlich, aber durchaus statistisch signifikant, ergab sich auch dann, wenn in der den Schnitten beiliegenden Kurzanamnese eine Meningitis bei Todeseintritt beschrieben war. Das Auftreten der subepithelialen Lymphfollikel als Zeichen einer chronischen Entzündungsreaktion des Mittelohrs im Zusammenhang mit einer Meningitis bei sehr häufig fehlender Klinik einer Otitis bei Todeseintritt spricht also dafür, dass häufiger als klinisch offensichtlich eine otogene Genese der tödlichen Hirnhautentzündung anzunehmen ist. Vor allem bei Kindern, die oft nur sehr unklare Angaben über ihre Beschwerden machen können, sollte dieser Zusammenhang bei der Therapie, vor allem bei der Auswahl des Antibiotikums und der eventuell auch chirurgischen Therapie der Otitis, verstärkt beachtet werden.

Andere Studien unterstützen diesen Ansatz: Djerić et al. (Djerić DR et al. 1994) verglichen 1994 die Felsenbeine von acht Kindern unter acht Jahren, die an einer Meningitis gestorben waren, mit einer Kontrollgruppe von drei Kindern, die nur an einer Otitis media litten. Hierbei fanden sie, dass alle Felsenbeine Mittelohrergüsse und mesenchymale Residuen aufwiesen. Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe fanden sich in den Fällen mit Meningitis jedoch auch histopathologische Gewebsveränderungen, die auf eine akute oder chronische Otitis media hinwiesen, welche schon einige Zeit vor Todeseintritt bestanden haben musste. Außerdem ließen sich hier auch chronische Entzündungszellen im runden Fenster, in der Perilymphe, im Modiolus und im Aquaeductus vestibuli nachweisen, die wiederum in der Kontrollgruppe nicht gefunden werden konnten. In den untersuchten Fällen waren alle Trommelfelle intakt und drei der 16 untersuchten Trommelfelle wurden histologisch als unauffällig klassifiziert.

Alle Kinder, die an einer Meningitis gestorben waren, wiesen in der Autopsie auch eine Labyrinthitis auf. In allen untersuchten Fällen war der Verlauf der Meningitis innerhalb kürzester Zeit letal: Nach der Krankenhausaufnahme überlebten die Kinder nur zwischen zwei und fünf Tagen.

Die Autoren schlossen aus den histomorphologischen Veränderungen im Mittelohr in Form von Granulationsgewebe sowie der Präsenz von chronischen Entzündungszellen, vor allem aber auch aus der Infiltration des runden Fensters und der perilymphatischen Scalae des Labyrinthes mit Entzündungszellen, dass vor der Meningitis eine Otitis media bestanden haben müsse, die sich über das Labyrinth auf die Meningen fortgeleitet habe. Als

möglichen Weg einer Entzündung vom Mittelohr in die Tube beschreiben sie den Aquaeductus vestibuli.

In die gleiche Richtung zielt eine Studie von Gower und McGuirt (Gower D und McGuirt WF 1983), die *Haemophilus influenzae* als den Hauptkeim beschreiben, der für eine Meningitis als Komplikation einer Otitis media verantwortlich ist, so dass hier empfohlen wird, frühzeitig ein Antibiotikum, das auch gegen *H. influenzae* wirkt, in der Behandlung der kindlichen Otitis media anzuwenden, vor allem bei schon bekannten zentralnervösen Komplikationen.

Auch Paparella et al. (Paparella MM et al. 1986) fanden bei einer Untersuchung an fünf Kindern unter zwei Jahren, die an einer Meningitis mit *H. influenzae* gestorben waren, in allen Fällen sowohl akut als auch chronisch entzündliche Veränderungen des Mittelohrs (Granulationsgewebe, Fibrose, mononucleäre Infiltration), ohne dass die Klinik einer Otitis media bekannt gewesen wäre. Auch eine eitrige Labyrinthitis mit einer massiven Infiltration des perilymphatischen Raumes mit polymorphologen Lymphozyten sei in allen Fällen nachgewiesen worden. Paparella erklärt in dieser Arbeit einen Anstieg der *H. influenzae*-Meningitiden mit dem Trend, eine Otitis media eher konservativ zu behandeln. In bestimmten Fällen würden Antibiotika die Symptome sogar maskieren, so dass die Entzündung ihren Weg in Richtung Meningitis unbemerkt nehmen könne.

Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass das Vorkommen einer Meningitis mit dem einer Otitis media eng verbunden ist, da in diversen Studien ein Zusammenhang zwischen Meningitis und akut sowie chronisch entzündlichen Veränderungen der Mittelohrschleimhaut nachgewiesen wurde. Eine chronifizierte Otitis media scheint also ein nicht unbedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Meningitis zu sein. Dies ist umso bemerkenswerter, als in vielen Fällen weder die Klinik einer Otitis noch ein pathologischer Trommelfellbefund vorlag. Das in der hier vorgelegten Studie nachgewiesene vermehrte Vorkommen von subepithelialen Lymphfollikeln reiht sich in die Ergebnisse anderer Autoren ein und unterstreicht nochmals, dass auf der einen Seite schon bei scheinbar nicht sehr schweren und chronisch verlaufenden Otitiden die Komplikation einer Meningitis nicht aus dem Blick verloren werden darf. Auf der anderen Seite sollte eine Otitis media als Ursache einer Meningitis unbedingt sicher ausgeschlossen werden. Auch die Wahl eines Antibiotikums sollte dementsprechend erfolgen. Bei Anzeichen für eine Otitis media als Ursache für eine Meningitis wäre eine chirurgische Therapie früh in Erwägung zu ziehen. Dies gilt umso dringender bei Kindern, bedenkt man den oben beschriebenen verhältnismäßig hohen Anteil von Kleinkindern, bei denen sich

Lymphfollikel als ein Zeichen der ständigen entzündlichen Reizung der Mittelohrschleimhaut nachweisen lassen.

4.6 MALT bei Erguss und eingeschränktem Lumen

In der Einleitung und in den vorhergehenden Kapiteln der Diskussion sind bereits Studien erwähnt worden, die die Reaktion der Mittelohrschleimhaut auf Druckveränderungen im Mittelohr untersucht haben. Es ist auch beschrieben worden, dass eine Verschwellung oder Verlegung der Tube bei funktioneller Störung des Tubenöffnungsmechanismus Veränderungen der Schleimhaut auslösen kann.

4.6.1 Die Zusammenhänge zwischen MALT und eingeschränktem Lumen

Auch im Rahmen dieser Studie ließ sich ein Zusammenhang nachweisen zwischen dem Auftreten von Lymphfollikeln und einem durch Erguss eingeschränkten oder vollständig verlegten Lumen der Tube oder des Mittelohrs.

Es zeigte sich, dass bei eingeschränktem Lumen des Mittelohrs und der Tube lymphatisches Gewebe in Form von subepithelialen Follikeln in Pauke und Tube eher zu finden ist als bei freiem Lumen. So wurden in der knöchernen Tube bei keiner Einschränkung des Lumens durch Ergüsse in 8,8% der Fälle Follikel gefunden. Bei einer Einschränkung, die das Lumen noch nicht vollständig ausfüllte, traf man sie jedoch in 35% und bei einer vollständigen Obturation des Tubenlumens sogar in 40% der Fälle an. Im Mittelohr kommen Follikel grundsätzlich weniger häufig vor, aber auch hier nahm ihre Häufigkeit bei zunehmender Einschränkung des Lumens zu: Fand sich keine Lumeneinschränkung, fand sich auch nur in 1,9% der Fälle die Zielstruktur. Wurde eine Einschränkung beobachtet, stieg dieser Anteil auf 15,7%, bei einem vollständig ausgefüllten Lumen lag er bei 27,7% (Mittelwerte aus den Ergebnissen von Hypotympanum, Mesotympanum und Epitympanum).

In der knorpeligen Tube ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Follikeln und einer Einschränkung des Lumens nachweisen: Follikel fanden sich hier bei mäßig eingeschränktem Lumen genauso häufig vor wie bei einem vollständig verlegten Lumen. Es stellt sich allerdings die Frage, ob sich ein Erguss der Tube nicht eher entleert als ein Erguss des Mittelohrs und inwieweit es nicht vielleicht auch postmortal zu einer Weitung der Tube durch ein Erschlaffen des M. tensor tymani kommt, dessen Aponeurose ja mit der äußeren Schicht der Bindegewebsschicht der knorpeligen Tube verbunden ist. Auch andere postmortale Veränderungen der Weichteile verändern die

Öffnung der Tube möglicherweise so, dass sich hier histomorphologisch keine sicheren Rückschlüsse über die Weite der Tube machen lassen.

In der knöchernen Tube hingegen ließ sich, wie oben beschrieben, durchaus ein Zusammenhang zwischen einer Lumeneinschränkung und dem Vorkommen von Follikeln nachweisen, der auch statistisch relevant ist. Folgt man dem oben beschriebenen Gedankengang, so ließe sich dies durch die festere Struktur der Tube an dieser Stelle erklären, die wenig anfällig ist für postmortale Veränderungen und daher die Verhältnisse bei Todeseintritt exakter widerspiegelt.

Auch im Hypotympanum, dem Ort des häufigsten Vorkommens von Follikeln im Mittelohr, ließ sich ein solcher statistisch relevanter Zusammenhang nachweisen. Sieht man einmal vom Epitympanum ab, in dem das Vorkommen von Follikeln so selten ist, dass sich aus den in diesem Zusammenhang erhobenen Daten kein statistisch relevanter Zusammenhang ableiten lässt, so kann man feststellen, dass sich im Mittelohr die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von Follikeln mit einer zunehmenden Lumeneinschränkung erhöht.

Die Schwierigkeit bei der Interpretation dieser Ergebnisse ergibt sich bei der Frage, welche Faktoren als ursächlich zu werten und welche nur zufällige Begleiterscheinungen sind: Sind die Lymphfollikel Ergebnis einer Entzündung, deren weitere Folge ein Erguss ist, der nun wiederum das Lumen einengt? Oder führt ein eingeengtes Volumen erst zu einem Erguss, der als Reiz auf die Schleimhaut wirkt, die sich entzündlich verändert, und kommt es erst dann zu einer Chronifizierung der Entzündung, in deren Verlauf dann die Lymphfollikel auftreten? Welche Bedeutung haben in diesem Zusammenhang Superinfektionen? Spielen vielleicht sogar die Lymphfollikel selbst eine mechanische Rolle in der Verlegung des Lumens, indem sie als subepitheliale Vorwölbung zu einer weiteren Einengung führen? Führt man sich die Morphologie der Tube vor Augen, so wird deutlich, dass Vergrößerungen des lymphatischen Gewebes ihre Durchgängigkeit und damit ihre Funktion stark beeinflussen können. Dies kann zu erheblichen Be- und Entlüftungsstörungen der Cavitas tympanica führen, woraus sich eine klinische Relevanz der so veränderten Histomorphologie leicht ableiten ließe. Weder in der Literatur noch mittels der hier diskutierten Ergebnisse konnten diese Fragen abschließend geklärt werden.

4.6.2 Die Zusammenhänge zwischen Tubenfunktionsstörungen und Veränderungen der Schleimhaut

In jedem Fall wird eine Tubenfunktionsstörung in der Literatur als ein entscheidender ätiologischer Faktor sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Otitis media

beschrieben. Sie scheint auch nach Abklingen der eigentlichen Erkrankung noch zu persistieren (Tos M et al. 1979). Corbeel (Corbeel L 2005) z. B. hält die entstandene Tubenfunktionsstörung für die Ursache der in 30% der Fälle auch 28 Tage nach Abklingen einer akuten Otitis media noch nachweisbaren Mittelohrergüsse. Dies sei nicht nur der mangelnden Belüftung, sondern auch der fehlenden Reinigungsfunktion bei obturierter Tube zuzuschreiben. Solange also ein Erguss bestehe, sei das Risiko eines Rezidivs der abklingenden Entzündung immer gegeben. Er leitet daraus die Notwendigkeit einer frühen und ausreichend langen Antibiotikagabe ab.

Auch Leth und Tos (Leth N und Tos M 1977) beschreiben eine nach einer Otitis media anhaltende Tubenfunktionsstörung, die bei der Hälfte der Kinder auch vier bis zwölf Monate nach dem Akutereignis noch nachweisbar sei. Sie entstehe zum einen durch die verminderte Clearance der Tube bei obturierendem mukösem Erguss, zum anderen aber durch eine Schwellung der Schleimhaut selbst (Cayé-Thomasen P und Tos M 2003). Auch eine Neubildung von Drüsen, die mukösen Schleim produzieren, der wiederum die Tube verlegt und somit zur Bildung von neuen Drüsen führt, ist von Tos als Ursache einer über die Dauer der ursprünglichen Erkrankung hinaus andauernde Tubenfunktionsstörung beschrieben worden (Tos M und Bak-Pedersen K 1972). Eine Normalisierung der Druckverhältnisse in der Tube werde damit verhindert, und das Ohr sei prädisponiert für weitere Otitiden.

In einigen Arbeiten ist auch vermutet worden, dass nicht die Tubenfunktionsstörung vorrangig zu den Schleimhautveränderungen führe, sondern vielmehr die daraus resultierenden Infektionen (Kuijpers W et al. 1979). Andere Studien widerlegten diesen Ansatz teilweise, indem sie im Tierversuch Schleimhautveränderungen nachwiesen, die unabhängig von einer Infektion auftraten. Auch hier wurden die Veränderungen bei vorliegender Entzündung allerdings als gravierender beschrieben (Tos M 1981).

Tos et al. geben in einem Artikel über die Ätiologie der sekretorischen Otitis media bei Kindern vor allem einen rezidivierend auftretenden Katarrh als Ursache der zugrundeliegenden Tubenfunktionsstörung an. Er sei viraler Genese und häufig kombiniert mit bakteriellen Infektionen der Nase. Da während dieser Erkrankung gleichzeitig Schleimhäute der Nase und des Nasenrachenraumes geschwollen sind, leiten die Autoren daraus ab, dass auch die Schleimhaut der knorpeligen Tube eine solche Schwellung aufweist. Je länger der Katarrh anhalte, desto länger persistiere auch die Tubenfunktionsstörung. Bei lange anhaltendem negativem Druck des Mittelohrs beschreiben Tos et al. auch Epithelveränderungen wie Gefäßproliferationen und

Gefäßdilataationen, Infiltration der Rundfenstermembran und auch Epithelmetaplasien. Sie vermuten, dass bakterielle Entzündungen des Mittelohrs eher eine Folge dieser Tubenfunktionsstörung sind als umgekehrt. So hätten im Rahmen einer von ihnen durchgeführten Studie 10,8% der untersuchten zweijährigen Kleinkinder eine sekretorische Otitis media gehabt. Nur bei wenigen von ihnen habe aber auch die Anamnese einer akuten Otitis media erhoben werden können. Außerdem hätten die Kinder mit einer Mittelohrentzündung schon vor dieser Erkrankung häufiger rezidivierende Infekte durchlitten (32,1%) als die Kontrollgruppe (16,2%). Allerdings würde die akute Mittelohrentzündung die Okklusion der Tube noch weiter verstärken und verlängern. Dadurch entstehe ein größeres Risiko, dass immer wieder rezidivierende Otitiden aufträten. Auch die histomorphologischen Veränderungen der Mittelohrschleimhaut seien in diesen Fällen ausgeprägter.

Eine allergische Ursache für eine Tubenfunktionsstörung konnten sie ebenso wenig nachweisen wie eine familiäre Disposition.

Die Frage nach den kausalen Zusammenhängen hat sich also auch schon in anderen Arbeiten gestellt. Sicher ist, dass eine Tubenfunktionsstörung die Persistenz eines Mittelohrergusses verlängert. Dadurch und durch die entstehenden pathologischen Druckverhältnisse treten auch Schleimhautveränderungen, die mit einer chronischen Reizung der Schleimhaut einhergehen, ausgeprägter auf. Eine Form der Tubenfunktionsstörung ist die Verlegung des Lumens durch einen Erguss. Gleichzeitig gilt die Tubenfunktionsstörung aber auch als prädisponierender Faktor für eine Superinfektion. Wahrscheinlich ist, dass sich MALT des Mittelohrs als Reaktion auf eine solche Superinfektion und nicht auf die Einschränkung des Lumens an sich bildet. Anhand der hier vorgelegten Ergebnisse ist dies aber nicht sicher nachzuweisen. Diese Kausalitäten sollten Gegenstand weiterer Studien sein, die nicht einen punktuellen Zustand, sondern den Verlauf dieser Entwicklungen zum Gegenstand haben.

In jedem Fall ist in der gegebenenfalls auch operativen Therapie einer chronischen Otitis media zu berücksichtigen, dass eine Einengung des Lumens von Mittelohr und Mastoid einen erheblichen Anteil an der Chronifizierung der Erkrankung zu haben scheint. An dieser Stelle sei auf das Kapitel 9.4 „Therapie der Silent Otitis media“ verwiesen, wo eine von Paparella et al. vorgeschlagene Stufentherapie erläutert wird (Paparella MM et al. 1991).

4.7 MALT bei verschiedenen Ergussformen

Neben der Lumeneinschränkung scheint die Art des Lumeninhalts (serös, mukös, eitrig) eine Auswirkung auf die Häufigkeit des Vorkommens von Follikeln zu haben. Wurde ein seröser oder eitriges Erguss nachgewiesen, fanden sich in der Tube in rund 47% der Fälle Follikel. Konnte der jeweilige Erguss nicht beobachtet werden, sank der Anteil der Follikel in der Tubenschleimhaut auf rund 16,5%. Der Anteil der Fälle mit der Zielstruktur im Mittelohr lag bei einem serösen Erguss bei 19% der Fälle und sank auf 4,6%, wenn ein solcher Erguss nicht nachgewiesen wurde. Bei Fällen mit mukösem Erguss kamen Follikel nicht in vermehrtem Maße vor.

Die Studie von Kamimura et al. (Kamimura M et al. 2001) fand einen solchen Zusammenhang nicht.

Yoon et al. (Yoon TH et al. 1990), die Felsenbeine von Kindern unter zehn Jahren untersuchten, stellten akut-entzündliche Veränderungen vor allem bei der serösen und der eitriges Otitis media fest, wobei es zwischen den verschiedenen Ergussformen zu Überschneidungen kam. Chronisch-entzündliche Veränderungen hingegen fanden sie vor allem im Zusammenhang mit einem mukösen Erguss und im Rahmen einer chronischen Otitis media.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie überraschen daher: Bisher ist in der Literatur ein muköser Erguss vor allem als Zeichen einer sich chronifizierenden Entzündungsreaktion gewertet werden. Wenn nun MALT im Mittelohr als Reaktion auf einen länger bestehenden entzündlichen Reiz der Schleimhaut entsteht, müsste sich dann nicht gerade hier ein vermehrtes Vorkommen von Follikeln finden?

4.7.1 Die Entstehung der unterschiedlichen Ergüsse

Zunächst sollte daher hier die Entstehung der verschiedenen Ergussformen beleuchtet werden: Paparella et al. (Paparella MM et al. 1990) haben in einer Untersuchung das Mittelohr von Katzen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Verschluss der Tuba Eustachii untersucht. Dabei fanden sie unter anderem, dass es zu verschiedenen, aufeinanderfolgenden Ergussformen des Mittelohrs kam: Nach ein bis drei Tagen fand sich seröse oder serös-eitriges, nach ein bis drei Wochen eitriges und nach vier Wochen muköse oder mukös-eitriges Flüssigkeit, bevor es zu irreversiblen Veränderungen der Mittelohrschleimhaut kam, die eine Chronifizierung der Otitis anzeigten. Die Autoren folgern daraus, dass die Otitis media in Stadien abläuft, die mit verschiedenen Ergussformen einhergeht. Yoon (Yoon TH et al. 1990, Yoon TH et al. 1990) beschreibt eine zunehmende

Schleimhautdicke entlang des Kontinuums serös, eitrig, mukös, das mit chronischen Schleimhautveränderungen (z.B. Granulationsgewebe, Cholesteatom, Knochenarrosionen) endet.

Chung et al. (Chung MH et al. 2002) untersuchten in einer Studie die Zusammensetzung von Mittelohrergüssen, um daraus Rückschlüsse auf ihre Entstehung zu ziehen. Sie zitieren darin auch die „Hydrops ex vacuo“-Theorie, nach der die Flüssigkeit aus einem Exsudat besteht und durch den Unterdruck im Mittelohr bei Tubenfunktionsstörungen entsteht (Tonder O und Gundersen T 1971). Folgt man dieser Theorie, so dickt die Flüssigkeit durch die Absorption von Wasser zunehmend ein und wandelt sich von serösem zu mukösem Erguss. Dem setzten Chung et al. die Ergebnisse ihrer Studie entgegen, die nachweisen, dass sich im mukösen Erguss im Vergleich zum serösen Erguss wesentlich mehr Muzin, Lysozyme, sIgA und Interleukin-8 findet. Muzin wird von den Becherzellen und den submukösen Zellen der Schleimhaut des oberen Respirationstraktes produziert. Die Viskosität eines Ergusses korreliert mit dem Gehalt an Muzin (Carrie S et al. 1992), ein höherer Anteil dieses Schleimbestandteils spricht also eher für ein Transsudat als für ein Exsudat als Ursprung des Ergusses. Lysozym wird von serösen Drüsen oder Entzündungszellen zur Hydrolyse der bakteriellen Zellwände ausgeschüttet. Im Vergleich zum Serum ist es auch im serösen Erguss in höherer Konzentration zu finden, was eine entzündliche Komponente in der Ergussbildung nahe legt. Interleukin-8 ist ein chemotaktischer Faktor, der ebenfalls im Rahmen einer Entzündungsreaktion ausgeschüttet wird.

Chung et al. schließen aus diesen Ergebnissen, dass der muköse Erguss eben nicht durch „Eindickung“ eines serösen Ergusses entsteht, sondern ein Transsudat ist. Außerdem spreche der hohe Anteil an aktiv ausgeschütteten Entzündungszellen, der auch im serösen Erguss im Vergleich zum Serum zu finden sei, dafür, dass sich ein Erguss im Rahmen einer Entzündung bilde und damit nicht nur auf eine Exsudation bei Unterdruck zurückzuführen sei. Wie das vermehrte Vorkommen von Lymphfollikeln spreche dies also dafür, dass sich die Schleimhaut in ihren Aufgaben und damit eben auch in ihrer Histomorphologie bei chronischer Reizung wandelt.

Die Ex vacuo-Theorie wurde schon 1972 von Tos und Bak-Pedersen abgelehnt (Tos M und Bak-Pedersen K 1972), weil sie nicht erklärt, warum die Sekretion mukösen Schleims auch nach Einlage eines Paukenröhrchens oder bei einem perforierten Trommelfell persistiert. Sie fanden vielmehr deutlich veränderte Drüsen in der Mittelohrschleimhaut, die nach Abklingen der Erkrankung degenerierten. Wie schon beschrieben, fanden sich diese Drüsen

den Autoren zufolge beim Fetus und beim Neugeborenen weder in der knöchernen Tube noch in der Schleimhaut des Mittelohrs, während sie, ebenso wie die Becherzellen, in großer Anzahl in der Schleimhaut von Mittelohr und Tube bei an sekretorischer Otitis media erkrankten Menschen nachzuweisen sind (Tos M und Bak-Pedersen K 1975). Die Autoren schreiben ihre Entstehung daher einem chronischen entzündlichen Reiz zu. Bei ausbleibendem Reiz degenerieren sie. Bei persistierender Reizung werden gerade die Becherzellen hingegen immer wieder neu gebildet. In diesem Neubildungsprozess scheinen die Basalzellen eine bedeutende Rolle zu spielen: Sie ersetzen die absterbenden Becherzellen, so dass sie bei andauerndem Reiz als hyperplastisch beschrieben werden. Die Basalzellen schrumpfen, sobald der Reiz ausbleibt (Tos M 1980).

Genau wie die hier untersuchten Lymphfollikel scheinen die von Tos beschriebenen Schleimdrüsen also ein Ausdruck der Aktivierung der Schleimhaut bei chronischer Infektion, chronischer Irritation oder immer wiederkehrenden Entzündungen zu sein – eine Tatsache, die den fehlenden Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von MALT und einem mukösen Erguss noch erstaunlicher macht, zumal Tos in einem weiteren Artikel sogar Formationen wie die hier untersuchten Lymphfollikel im Zusammenhang mit der Bildung von Drüsen im Rahmen einer chronischen Otitis media beschreibt: Er beobachtete eine Zellinfiltration der Schleimhaut, die stellenweise kleine subepitheliale Follikel formte, welche unter dem Operationsmikroskop aussahen wie glatte, runde Prominenz der Mukosa (Tos M 1980).

4.7.2 Unterschiedliche Grade der Aktivierung des MALT bei den verschiedenen Ergussformen

Auch die schon in der Einleitung zitierte Studie von Haginomori (Haginomori S et al. 2002) geht von verschiedenen Stadien mit unterschiedlichen Ergussformen aus, die hier allerdings einem etwas anderen Ablaufplan zu folgen scheinen. Sie untersuchte die zelluläre Proliferation von MALT im menschlichen Schläfenbein bei unterschiedlichen Ergussformen (eitrig, serös, mukös) und bei fehlender Otitis media. Hier wurden im Keimzentrum von MALT in der Schleimhaut des Mittelohrs unterschiedliche Grade der zellulären Proliferation nachgewiesen: Bei einer serösen Otitis media fand sich die geringste Reaktion auf PCNA, bei der mukösen die stärkste, die Reaktion bei eitriger Otitis lag dazwischen. Die Keimzentren hingegen zeigten sich bei der mukösen und serösen Otitis media gut entwickelt, während sie bei der eitrigen Otitis nur wenig ausgeprägt waren. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass sich die Entzündung des Mittelohrs in Stadien einteilen lässt,

während derer die lymphatische Abwehr in unterschiedlichem Maße aktiviert ist. So scheine die eitrig Otitis media ein frühes Stadium einer Otitis media zu sein. Die nach einer solchen Entzündung für Wochen bis Monate persistierenden und asymptomatischen Ergüsse wandelten sich, so die Autoren, möglicherweise in einigen Fällen in einen mukösen Erguss um, der dann mit sehr differenzierten MALT- Keimzentren und einer stark positiven PCNA-Expression einherzugehen scheint. Letzteres zeige eine hohe Aktivität der Zellaktivität und damit auch der S-IgA-Sekretion an. Wenn auf der anderen Seite eine eitrig Otitis media einer serösen Otitis media vorausgehe, dann finde sich zusammen mit dem serösen Erguss zwar ein gut ausgebildetes Keimzentrum, die Zellproliferation sei allerdings nur mäßig und die lymphatische Abwehr demnach weniger aktiviert.

4.7.3 Epithelveränderungen im Zusammenhang mit den verschiedenen Ergussformen

An die Zusammenhänge zwischen Epithelveränderungen und den verschiedenen Ergussformen, wie sie Yoon untersucht hat (Yoon TH et al. 1990), sei hier nur erinnert; sie sind im Kapitel 2 zu finden: Dem serösen Erguss wird vor allem kubisches und Plattenepithel zugeordnet, dem eitrigem kubisches und dem mukösen kubisches und hochprismatisches Epithel. Im Tierversuch beschreiben auch Tos et al. erhebliche Veränderungen der Schleimhaut bei Ergüssen des Mittelohrs der Katze im Zusammenhang mit einer verschlossenen Tube (Tos M et al. 1984). Auch hier scheinen die Veränderungen bei einem mukösen Erguss viel ausgeprägter zu sein als bei einem serösen. Die Veränderungen an sich seien jedoch die gleichen, die Unterschiede rein quantitativ. Die Schleimhaut, die bei Parazentesen von Kindern entnommen wurde, sei ähnlich verändert gewesen wie in diesem Tierversuch, so dass sich durchaus Parallelen zu der sekretorischen Otitis media des Menschen ziehen ließen. Die Studie betont aber auch die Fähigkeit der Schleimhaut, sich bei einer ausbleibenden Reizung, in diesem Fall einer Öffnung der Tube, wieder vollständig zu normalisieren. In der hier vorgelegten Studie ist diese Fähigkeit anhand der Altersverteilung des Vorkommens der Follikel ebenfalls deutlich geworden. Tos et al. fassen zusammen, dass verschiedene Faktoren den Grad der Schleimhautveränderungen determinieren:

1. die Schwere der initialen Erkrankung, z.B der Grad des Tubenverschlusses und die Schwere einer eventuell vorliegenden Infektion
2. die Dauer der zugrundeliegenden Erkrankung

3. die Fähigkeit der Schleimhaut, sich zu regenerieren. Diese sei vor allem abhängig von einem fortbestehenden Tubenverschluss und der mukoziliären Clearance

Die Autoren fanden des Weiteren Plasmazellen in der Lamina propria. Die Frage allerdings, ob ein Tubenverschluss und der dadurch bedingte negative Druck sowie der Epithelschaden die lokale Immunabwehr stimuliere und dadurch Zellen der Immunabwehr in der Schleimhaut zu finden seien oder ob diese Reizung nur durch pathogene und apathogene Bakterien zustande kommt, konnte die Studie nicht beantworten.

4.7.4 Das Vorkommen von MALT im Zusammenhang mit Ergüssen

Versteht man nun das Vorkommen von MALT als Anzeichen einer rezidivierenden und zunehmend chronifizierenden Otitis media bei permanent gereizter Mittelohrschleimhaut, wie es sowohl das Auftreten im Kindesalter, einer Zeit mit häufig auftretenden Infektionen der oberen Atemwege, als auch die erhöhte Häufigkeit bei apparenten Entzündungen des Mittelohrs suggeriert, so scheinen die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse zunächst zu überraschen: Den Ergebnissen von Paparella zufolge müsste man doch ein vermehrtes Vorkommen von Follikeln eher in der Gruppe der Patienten mit mukösem Erguss erwarten, da hier von einer länger bestehenden Otitis ausgegangen werden kann, und nicht bei Patienten mit seröser oder eitriger Flüssigkeit im Lumen, die sich laut der Studie von Paparella schon ein bis drei Tage (serös) bzw. ein bis drei Wochen (eitrig) nach Verschluss der Tube bildet. Auch die Beobachtungen von Haginomori et al., die das ausgeprägteste Keimzentrum bei serösem und mukösem Erguss sowie eine hohe Aktivität innerhalb des MALT vor allem bei mukösem und eitrigem Erguss fanden, sind nur schwer in Einklang zu bringen mit den hier vorgelegten Ergebnissen. Eine denkbare Erklärung wäre, dass die Follikel nicht regelhaft im Rahmen einer sekretorischen Otitis media vorkommen, sondern eben nur, wenn es zu bakteriellen Superinfektionen kommt, die dann einer aktivierten Lymphabwehr bedürfen. Diese Erklärung würde Lymphfollikel einreihen in die eher akuten entzündlichen Veränderungen, wie sie Yoon et al. bei serösem und eitrigem Erguss beschrieben. Wie schon in dem Kapitel „MALT bei Erguss und eingeschränktem Lumen“ beschrieben, haben einige Autoren nachgewiesen, dass Schleimhautveränderungen zwar auch bei Tubenfunktionsstörungen ohne Superinfektion auftreten, dass die Veränderungen aber gravierender sind, wenn auch eine Entzündung vorliegt (Kuijpers W et al. 1979, Tos M 1981). Tos et al. haben sogar vermutet, dass eine antibiotisch behandelte, aber nicht drainierte Otitis media Auslöser sein könne für eine sekretorische Otitis media, die dann

lange nach Abklingen der eigentlichen Entzündung persistiere (Tos M und Bak-Pedersen K 1972). In einem späteren Artikel hat Tos diese These allerdings wieder verworfen; auch wenn Antibiotika die Entwicklung einer sekretorischen Otitis media nicht verhindern könnten, so seien sie doch nicht ursächlich für ihre Entwicklung verantwortlich zu machen (Tos M et al. 1979).

MALT könnte also, im Gegensatz zu den von Tos beschriebenen Drüsen, die sich in großer Anzahl bei der sekretorischen Otitis media als passagere Veränderung der Schleimhaut darstellen lassen, ausschließlich in der Auseinandersetzung mit bakteriellen Infektionen entstehen. Die sekretorische Otitis media wäre dann nur der Nährboden für eine Superinfektion, nicht jedoch die eigentliche Ursache für die Bildung von MALT. Umgekehrt könnten die Follikel als mechanische Einengung dann jedoch zu einer weiteren Aggravierung der sekretorischen Otitis media führen, da einer der großen Risikofaktoren für diese Erkrankung eine Tubenfunktionsstörung ist. Folgt man der These des Kontinuums der verschiedenen Ergussformen, so erklärt dieser Ansatz allerdings noch nicht abschließend das vermehrte Vorkommen von MALT im Zusammenhang mit einem serösen Erguss. Interessant sind im Hinblick auf diese Fragestellung die Ergebnisse von Chung (Chung MH et al. 2002), die Lysozym, ein Protein, das von serösen Drüsen oder Entzündungszellen zur Hydrolyse der bakteriellen Zellwände ausgeschüttet wird, im serösen Erguss in höheren Konzentrationen als im Serum gefunden haben, was eine entzündliche Komponente in der Ergussbildung nahelegt. Auf der anderen Seite fanden Chung et al. die höhere entzündliche Aktivität im mukösen Erguss.

Sollte sich bestätigen, dass die Follikel zeitlich sehr begrenzt und im Zusammenhang mit bakteriellen Infektionen vorkommen, könnte man daraus ableiten, dass die akuten und subakuten Entzündungen des Mittelohrs bei kleinen Kindern wesentlich öfter auftreten, als die Häufigkeit von entsprechenden Symptomen vermuten lässt.

Um das etwas verwirrende Bild zu komplettieren, sollten auch die Zusammenhänge zwischen einem häufigeren Auftreten von subepithelialen Follikeln und hochprismatischem Epithel, das vermehrt Becherzellen enthält, wie weiter oben im Kapitel 8 „MALT bei Erguss und eingeschränktem Lumen“ beschrieben wurde, nicht unerwähnt bleiben, da es die Becherzellen sind, die den mukösen Erguss produzieren. Die so entstandene sekretorische Otitis media wäre dann, wie oben beschrieben, nur als Nährboden für eine Superinfektion für die Bildung von MALT relevant. Trotzdem überrascht es, dass sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen hochprismatischen Epithels mit Becherzellen und Follikeln

nachweisen lässt, nicht jedoch zwischen einem mukösen Erguss und dem Vorkommen von Follikeln.

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien lassen sich also in Bezug auf den Zusammenhang von MALT als Zeichen einer entzündlichen Reizung der Schleimhaut und verschiedenen Ergussformen des Mittelohrs nicht mit den hier vorgelegten Ergebnissen in Einklang bringen. Es scheint einen Ablauf der Otitis media in Stadien zu geben, innerhalb dessen verschiedene Ergussformen auftreten. Wo die Lymphfollikel in diesem Ablauf einzuordnen sind, kann hier nicht abschließend geklärt werden.

Es gehört sicherlich zu den Schwächen der hier vorgelegten Untersuchung, dass sie eine rein histomorphologische Studie ist. Die Beurteilung der Ergüsse erfolgte also nach rein visuellen Merkmalen, das heißt, die Unterscheidung des serösen von dem mukösen Erguss erfolgte nach der Färbung. Um einen so kontroversen Zusammenhang sicher nachzuweisen, bedarf es weiterer, auch vorwiegend biochemisch ausgerichteter Untersuchungen. Trotz allem überrascht die statistische Relevanz, die der Zusammenhang zwischen der Ergussform und dem Vorkommen von Follikeln aufwies.

In jedem Fall lässt sich zusammenfassend sagen, dass eine Einschränkung des Lumens der Tube und des Mittelohrraumes eine Auswirkung hat auf das Vorkommen von Follikeln und dass in der hier vorliegenden Studie die Wahrscheinlichkeit, die Zielstruktur in der Schleimhaut von Tube oder Mittelohr zu finden, höher war, wenn ein seröser oder eitriger Erguss vorlag.

4.8 MALT und die Silent Otitis media

Die in dieser Studie untersuchten Lymphfollikel sind, folgt man der Stadieneinteilung einer Otitis mit den verschiedenen Ergussformen nach Paparella (Paparella MM et al. 2002), Anzeichen eines bestimmten Stadiums der Otitis media, das dann weiter verläuft zu einer Chronifizierung mit möglichen, teilweise erheblichen, Spätschäden. Ihr häufiges Auftreten in bestimmten Altersgruppen wirft Fragen auf nach möglicherweise klinisch asymptomatisch verlaufenden Formen der Entzündung des Mittelohrs, die zu bedeutsamen und spät entdeckten Komplikationen führen können.

Diese Fragen können in einen Zusammenhang gestellt werden mit dem Begriff der Silent Otitis media. Hierbei handelt es sich um einen Begriff, der 1980 von Paparella et al. (Ferlito A et al. 2003, Paparella MM et al. 1979, Paparella MM et al. 1980) eingeführt wurde. Er soll der Tatsache Rechnung tragen, dass sich, entgegen früherer Definitionen, eine

chronische Otitis media oder Mastoiditis durchaus auch hinter einem intakten Trommelfell und ohne die Anamnese einer Otorrhoe abspielen kann (Jaisinghani VJ et al. 1999, Mehta S 1990). So weisen Studien von Paparella et al. nach, dass die Definition einer chronischen Otitis media, die eine Trommelfellperforation voraussetzt, eine erhebliche Anzahl von Ohren mit fortgeschrittenen Entzündungsstadien im Mittelohr und im Mastoid außer acht lässt (Paparella MM et al. 1991). Studien von Meyerhoff (Meyerhoff WL et al. 1978) und da Costa (da Costa SS et al. 1992) unterstützen diese Einschätzung; sie beschreiben, dass beim Vorliegen histomorphologischer Veränderungen, wie sie typisch für eine chronische Otitis media sind, nur in rund 20% der Fälle eine Trommelfellperforation vorlag. Selbst tödlich verlaufende Entzündungen des Mittelohrs bleiben deshalb häufig vor allem bei Kindern unentdeckt. Erst ein CT zeigt in diesen Fällen dann pathologische Veränderungen. Giebink et al. (Giebink GS et al. 1985) haben in einer longitudinalen Studie diese Einschätzung im Tierversuch bestätigt. In vielen Fällen sei eine Otitis media mit Erguss und anderen histomorphologischen Veränderungen weder in der Ohrmikroskopie noch im Tympanogramm aufgefallen.

Die Einführung des Begriffes „Silent Otitis media“ trägt diesen Ergebnissen Rechnung. Er beschreibt eine chronische Otitis media, die weder die Trommelfellperforation noch die Otorrhoe als *conditio sine qua non* ansieht, sondern auch chronisch entzündliche Veränderungen hinter einem intakten Trommelfell mit einschließt.

4.8.1 Klinik der Silent Otitis media

Klinisch manifestiert sich eine Silent Otitis media häufig erst sehr spät, zum Beispiel durch zunehmende Hörminderung, sensoneurale Hörminderung, akute Exazerbation einer chronischen Otitis media, Labyrinthfisteln, endolymphatischen Hydrops oder auch anderen intrakranialen und knöchernen Komplikationen.

Es bleibt jedoch festzuhalten, dass eine Silent Otitis media auch ohne jegliche klinischen Symptome ablaufen kann. Erst ein CT zeigt in diesen Fällen häufig entsprechende Veränderungen (Paparella MM et al. 1991).

4.8.2 Der Verlauf einer Silent Otitis media

Studien von Juhn und Paparella (Juhn SK et al. 1981, Paparella MM et al. 1990) beschreiben, wie sich eine Otitis media bei persistierender Erkrankung im gleichen Ohr von einer einfachen eitrigen, mukösen oder serösen Entzündungsform weiterentwickeln kann zu fortgeschrittenen Entzündungsstadien. Die Pathogenese eines solchen Verlaufes ist noch

nicht abschließend geklärt; in jedem Fall spielt eine gestörte Tubenfunktion (z.B. Zilienanomalien (Borkowski G et al. 2000)) eine erhebliche Rolle.

So kann zum Beispiel ein Cholesteatom, das in seiner primären Form ein klassisches Beispiel einer Mittelohrpathologie hinter einem intakten Trommelfell darstellt, auftreten. Aber auch Granulationsgewebe, ein Cholesteringranulom, eine Tympanosklerose, eine Labyrinthitis oder eine Knochennekrose können Folgen einer solchen Chronifizierung sein. Diese Pathologien können parallel zu einer Mittelohrentzündung mit Erguss beobachtet werden. Nach der schon zitierten Arbeit von da Costa (da Costa SS et al. 1992) treten die meisten dieser Erkrankungen bei einer chronischen Otitis media mit fast identischen Wahrscheinlichkeiten bei einem intakten oder perforierten Trommelfell auf. Ein solcher Verlauf der Erkrankung kann dann auch die oben beschriebenen klinisch apparenten Folgeschäden nach sich ziehen. Paparella et al. (Paparella MM et al. 1983) vermuten in einer weiteren Studie sogar, dass die Innenohrkomplikationen bei einer Silent Otitis media häufiger sind als bei einer chronischen Otitis media mit Trommelfellperforation, da eine Perforation eine „Externalisierung“ der Pathologie ermöglicht.

4.8.3 Die Silent Otitis media bei Kindern

Durch das häufige Vorkommen einer akuten Otitis media ebenso wie die Häufung von MALT im Mittelohr und in der Tube bei Kindern ist die Frage nach einer möglichen Chronifizierung in diesem Alter von besonderem Interesse. Untersuchungen an Kindern ohne die Klinik einer Mittelohrentzündung zeigten regelmäßig histologische Veränderungen, die auf eine der Formen der Otitis media (serös, eitrig, mukös) hinweisen.

Marchant et al. (Marchant CD et al. 1984) berichteten, dass 46% der Mittelohrentzündungen in einer Gruppe von Kleinkindern vollkommen asymptomatisch abliefen.

Einige Kinder scheinen aus klinisch nicht zu erklärenden Gründen immer wieder an Otitiden zu leiden. Auch dies könnte möglicherweise mit der Hypothese der Silent Otitis media erklärt werden. Eine Untersuchung von Paparella et al. (Paparella MM et al. 1980), die in vielen Felsenbeinen von Neugeborenen und Kleinkindern, die zu Lebzeiten keine Anzeichen einer Mittelohrentzündung aufwiesen, dennoch histologische Zeichen einer Otitis media beschrieb, scheint diese These zu bestätigen. Hierbei fanden sich sowohl eitrig als auch seröse und muköse Exsudate; häufig kamen auch verschiedene Ergüsse nebeneinander vor.

Klinisch nicht erkannte pathologische Veränderungen scheinen diesen Studien zufolge also häufig zu fortgeschrittenen, manchmal irreversiblen und in einigen Fällen sogar tödlich

verlaufenden Pathologien zu führen. Im klinischen Alltag sollte die Silent Otitis media also verstärkt als Möglichkeit in Betracht gezogen und auch behandelt werden. Die schon oben beschriebenen Zusammenhänge zwischen dem Vorkommen einer Meningitis und pathologischen Veränderungen der Mittelohrschleimhaut bei teilweise fehlender Klinik und ohne pathologischen Trommelfellbefund unterstreichen daher die klinische Relevanz des Begriffes der Silent Otitis media und in diesem Zusammenhang auch die Relevanz des hohen Aufkommens des MALT im Mittelohr von Kindern. Dies gilt besonders für Kinder, die leichtere Symptome nicht an ihre Umwelt kommunizieren können. Hier scheint die Silent Otitis media eine oft nicht erkannte Diagnose zu sein, die teilweise tödliche Komplikationen nach sich zieht. Insbesondere bei H. influenza – Meningitiden scheint die Silent Otitis media als eine der Ursachen unterbewertet zu sein (Paparella MM et al. 1986). Hier könnte vielleicht eine frühe Behandlung, z.B. eine Myringotomie, in vielen Fällen Schlimmeres verhindern.

Noch ist unklar, wo innerhalb des Prozesses der Chronifizierung der Otitis media das MALT des Mittelohrs einzuordnen ist. Trotzdem spricht sein häufiges Auftreten vor allem im Kindesalter, ohne dass in vielen Fällen eine Otitis media klinisch apparent wird, dafür, dass man diese Veränderung in das Konzept der Silent Otitis media einordnen sollte. Paparella (Paparella MM et al. 1991) hat „subepithelial follicle“ als histomorphologische Veränderung beschrieben, die hinweisend auf eine Chronifizierung und damit auf eine Silent Otitis media seien. Demzufolge ist das häufige Vorkommen von MALT, wie es in dieser Studie gefunden wurde, ein weiteres Indiz dafür, dass die Diagnose der Silent Otitis media häufig übersehen wird. Es stellt sich also die Frage, ob nicht in wesentlich höherem Maße als bisher angenommen mit Paukenergüssen und rezidivierenden Otitiden auch dann gerechnet werden muss, wenn es klinisch noch gar keine oder nur sehr geringfügige Anzeichen für das Vorliegen dieser Erkrankungen gibt. Dies wiederum würde Fragen zu ihrer Therapie aufwerfen, denn wenn die Lymphfollikel als eine der ersten Anzeichen für die Chronifizierung einer Otitis media zu werten sind und man zum einen die möglichen beschriebenen Folgeschäden der Silent Otitis media und zum anderen die Häufigkeit des Vorkommens der Follikel bedenkt, so würde das für eine bedeutend frühere und sehr viel aggressivere Therapie, z.B. durch die Adenotomie und die Einlage von Paukenröhrchen sprechen. Bei persistierender Symptomatik sollten auch weiterreichende operative Maßnahmen wie die Mastoidektomie, die Attikoantrotomie sowie die Exploration und Rekonstruktion der Mittelohrräume erwogen werden.

4.9 Die Bedeutung von Penicillin für diese Studie

Die hier untersuchte Sammlung entstand in einer Zeit, in der Penicillin noch nicht als Therapieoption zur Verfügung stand. Dadurch fanden sich in dem untersuchten Material sicherlich häufiger und schwerere akute Infektionen des Mittelohrs als sie in einer aktuelleren Sammlung vorkämen. Studien von Cayé-Thomasen ergaben, dass im Tierversuch die Gabe von Penicillin bei Otitis media die Bildung neuer Knochenformationen und vor allem die Vermehrung von Becherzellen gehemmt und dadurch die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine akute zu einer chronischen Otitis media entwickelt, vermindert hat. Das Vorkommen von Adhäsionen und Polypen blieb hingegen unbeeinflusst von einer solchen Therapie (Cayé-Thomasen P et al. 2000, Cayé-Thomasen P und Tos M 1998, Cayé-Thomasen P und Tos M 1999).

In Hinblick auf das Resorptionsvermögen der Mittelohrschleimhaut schreibt Grünberg (Grünberg H 1965), dass Penicillin über eine gesunde Mittelohrschleimhaut rasch in das Blut aufgenommen wird. Seine Resorptionsfähigkeit scheint der des respiratorischen Epithels zu gleichen (Lim und Hussl 1975). Zeigt das Epithel hingegen eine erhebliche Metaplasie aufgrund einer chronischen Reizung, so ist diese Resorptionsgeschwindigkeit erheblich verlangsamt.

Inwieweit die Gabe von Penicillin nun die Bildung von Lymphfollikeln beeinflusst, bleibt offen. Anzumerken sei jedoch, dass die bei Penicillingabe ausbleibende Vermehrung der Becherzellen einer Chronifizierung der Otitis media und damit auch der Bildung von Lymphfollikeln insofern entgegenwirkt, als weniger das Lumen einschränkender Erguss produziert wird. Auf der anderen Seite wurde auch eine hohe Selbstheilungsrate der Mittelohrentzündung beobachtet. So schreibt Rosenfeld, dass die Heilungsrate unter Antibiose von 81% unter Placebos auf 94% unter Antibiose stieg (Rosenfeld RM et al. 1994). Insgesamt ist die frühe Antibiotikagabe bei Otitis media also nicht unumstritten. Als Argumente dagegen werden angeführt, dass die Infektion die Produktion von Antikörpern fördere und damit die Immunantwort im Falle einer erneuten Infektion stärke. Auch die Entstehung multipler Resistenzen ist immer wieder gegen eine zu schnelle Gabe eines Antibiotikums ins Feld geführt worden (Cayé-Thomasen P und Tos M 1999).

4.10 NALT, GALT, LALT und MALT des Mittelohrs im Vergleich

Schon in der Einleitung sind die verschiedenen Formen des MALT beschrieben worden: NALT als Abwehrsystem der Nase, BALT als Abwehrsystem der Bronchien, LALT als lymphozytäre Follikel des Larynx und GALT in Form der Peyer'schen Plaques im Darm. Wo liegen die Gemeinsamkeiten, wo die Unterschiede im Vergleich zu dem in dieser Arbeit untersuchten MALT des Mittelohrs und der Tube?

4.10.1 Histomorphologie und die verschiedenen Formen des MALT beim Fetus, Neugeborenen und Kleinkind

Histomorphologisch präsentieren sich alle Formen als rundliche, subepitheliale Ansammlung von Lymphozyten in der Schleimhaut. Auch Venolen mit hohem Epithel und ein besonderes Epithel über den Lymphfollikeln, das die M-Zellen enthält, sind beschrieben. Doch schon bei der Entwicklung lassen sich Unterschiede feststellen: GALT findet sich schon vor der Geburt: Zwischen 45 und 100 Peyer'sche Plaques entstehen während der Gestation. Ihre Anzahl erreicht ein Maximum in der Pubertät (ca. 240) und nimmt im Alter langsam wieder ab (Mestecky J und McGhee JR 1987). Auch bei der Ratte ist GALT in Form von Peyer'schen Plaques bereits vor der Geburt vorhanden (Kuper CF et al. 1992). Interessant ist, dass GALT im Gegensatz zu den anderen Formen des MALT immer ein Keimzentrum hat. Nur keimfrei aufgezogene Mäuse zeigen zwar Peyer'sche Plaques, ihnen fehlt jedoch das Keimzentrum. GALT scheint also schon vor der Geburt angelegt zu sein, sich aber in der Auseinandersetzung mit Keimen weiter zu entwickeln (Kunisawa J et al. 2005).

NALT hingegen fand sich in diesen Untersuchungen erst nach der Geburt. Beim Menschen liegen keine Untersuchungen zum Vorkommen des NALT in der Embryogenese vor. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Versuchen an Mäusen: Peyer'sche Plaques wurden schon im Embryo gefunden, während sich NALT erst eine Woche nach der Geburt in rudimentärer Form und in seiner vollen Ausprägung erst fünf bis acht Wochen nach der Geburt fand (Kiyono et al.). Für den Waldeyer'schen Rachenring beschreiben Hellings et al. (Hellings P et al. 2000) ein vollständiges Fehlen von Lymphfollikeln in den Tonsillen und den Adenoiden bei Geburt.

Auch BALT tritt bei der Ratte erst vier Tage nach der Geburt auf (Kuper CF et al. 1992). Kuper et al. betonen jedoch, dass sein Auftreten nach dem des NALT liegt. Die Autoren erklären diese Ergebnisse damit, dass die Ratte, die ausschließlich durch die Nase atmet, mit

der Nasenschleimhaut zuerst mit Antikörpern in Verbindung kommt. Auch der Darm müsse sich sehr rasch nach der Geburt mit Fremdmaterial auseinandersetzen.

Beim Menschen sind Vorformen von BALT in seltenen Fällen im gesunden Fetus beschrieben worden (Bienenstock J und McDermott MR 2005); in der Regel tritt es beim menschlichen Fetus und beim Neugeborenen jedoch nur in Verbindung mit Entzündungen auf (Gould SJ und Isaacson PG 1993). Andere Autoren haben es in Untersuchungen am Fetus gar nicht gefunden. In der Altersgruppe von einer Woche bis zu zwei Jahren fanden Tschernig et al. (Tschernig T et al. 1995) dann schon in 40% der Fälle BALT.

LALT wurde beim Menschen nicht vor der Geburt gefunden (Hiller AS et al. 1998). Eine Studie von Kracke et al., die das Vorkommen von LALT in der Altersgruppe von einer Woche bis zu zwei Jahren untersuchte (Kracke A et al. 1997), fand es in 80% der Fälle, so dass sowohl für BALT als auch für LALT angenommen wird, dass es im Rahmen der Abwehrmechanismen der Schleimhaut als physiologisch betrachtet werden kann.

In der hier vorliegenden Studie wurde bei Kindern, die jünger waren als ein Monat, kein MALT in Tube und Mittelohr gefunden, während in der knorpeligen Tube beispielsweise Kinder bis zu drei Jahren in knapp 70% der Fälle MALT aufwiesen. Auch Kamimura et al. (Kamimura M et al. 2001) beschrieben ähnliche Verteilungen.

Geht man also davon aus, dass sowohl der Darm als auch die Nase und die Bronchien vor der Tube und dem Mittelohr, die im Vergleich dazu eher geschützt liegen, mit Antikörpern in Verbindung kommen, so reihen sich unsere Ergebnisse hinsichtlich des Zeitpunktes des ersten Auftretens von MALT an verschiedenen Stellen des Körpers in die Argumentation von Kuper ein. MALT scheint dann zu entstehen, wenn es als Immunabwehr gebraucht wird: Zunächst im Darm, der zuerst mit Fremdstoffen in Kontakt gerät, und dann in der Nase, die durch die Atemluft noch vor den Bronchien exponiert wird. In geringerer Konzentration erreichen die Antigene Mittelohr und Tube, so dass hier erst nach einem Monat MALT entsteht. In allen Fällen scheint das Auftreten von MALT im Kleinkindalter physiologisch zu sein.

Gegen diese These spricht, dass sowohl GALT als auch NALT bei keimfrei aufgezogenen Versuchstieren gefunden wurde (Kunisawa J et al. 2005), so dass sich hier die Frage stellt, ob nicht das Auftreten dieser Formen des MALT schon genetisch angelegt ist, sie allerdings erst in der Auseinandersetzung mit Antigenen reifen und zahlreicher werden.

4.10.2 Entwicklung der verschiedenen Formen des MALT über das Kleinkindalter hinaus

Auch in der Entwicklung über das Kleinkindalter hinaus unterscheiden sich die verschiedenen Formen des MALT. Im Tierversuch hat sich beispielsweise die Anzahl der Peyer'schen Plaques nicht verändert, allerdings enthielten sie bei älteren Mäusen weniger T-Lymphozyten als bei jüngeren (Kawanishi H und Kiely J 1989, Schmucker DL 2002, Schmucker DL et al. 2001). Auch beim Menschen verringert sich die Anzahl der Peyer'schen Plaques nur geringfügig (Pabst R 1987), und die Anzahl der Plasmazellen, die Antikörper enthielten, nahm in diesen Versuchen ebenfalls im Alter ab (Haaijman JJ et al. 1977, Taylor LD et al. 1992).

BALT fand sich bei rund 40% der Zwei- bis Zwanzigjährigen. Bei gesunden Erwachsenen fehlt es jedoch in der Regel (Hiller AS et al. 1998).

Über NALT der menschlichen Nasenschleimhaut im Erwachsenenalter gibt es unseres Wissens keine Studien (Debertin AS et al. 2006). Debertin et al. (Debertin AS et al. 2003) fanden NALT in ihrer Studie an Kindern unter zwei Jahren in 38%. Innerhalb dieser Altersgruppe ließen sich keine Altersunterschiede hinsichtlich seines Vorkommens feststellen. Desgleichen wird die höchste Aktivität des Waldeyer'schen Rachenringes in der Kindheit beobachtet (Brandtzaeg P 1988, Hellings P et al. 2000, Zenner HP und Brunner FX 1988).

LALT wird vor allem bei Kindern und Jugendlichen gefunden: Eine Studie von Kutta et al. (Kutta H et al. 2003) wies es in 100% der Fälle von Kindern unter zehn Jahren nach, während dieser Anteil bei Jugendlichen bis zwanzig Jahren bei 90% lag. Er sank mit fortschreitendem Alter weiter und lag in der sechsten Lebensdekade nur noch bei 7,1%. Bei den über 60-Jährigen kam LALT nicht mehr vor (Kutta H et al. 2003). Auch Hiller et al. fanden es bei 84% der Zwei- bis Zwanzigjährigen, während dieser Anteil bei den über Zwanzigjährigen auf 56% abfiel (Hiller AS et al. 1998).

In unserer Studie fand sich MALT in Mittelohr und Tube mit einer klaren Altersverteilung vor allem bei den Kindern zwischen einem Monat und drei Jahren. Ab dem Alter von dreizehn Jahren kam es dann beispielsweise in der knorpeligen Tube nur noch in rund 17% der Fälle vor. MALT findet sich also bei zunehmendem Alter sowohl im Mittelohr als auch in der Tube mit abfallender Tendenz - ein weiterer Hinweis dafür, dass es eine vorübergehende Aktivierung des Immunsystems der Schleimhaut anzeigt.

Es zeichnet sich also für NALT, LALT, BALT und MALT des Mittelohrs ab, dass es nicht ein angeborenes Merkmal ist, sondern sich erst „nach Bedarf“, je nach Notwendigkeit einer

Immunabwehr also, ausgebildet. Zwar scheint es für einige MALT-Formen des oberen Respirationstraktes angelegte Vorformen zu geben. Trotzdem ist seine Ausprägung stark abhängig von der Auseinandersetzung mit Antigenen. Ob vielleicht andere Zellen, z.B. dendritische Zellen, oder Systeme nach dem ersten „Ansturm“ auf das Immunsystem im Kindesalter die Funktion des MALT übernehmen, wie es verschiedene Autoren vermuten (Hiller AS et al. 1998, McWilliam AS und Holt PG 1998, Semper AE und Hartley JA 1996, Tschernig T und Pabst R 2000), bleibt unklar. So nahm die Anzahl der dendritischen Zellen innerhalb von Tagen nach Virusexposition in der Trachea dramatisch zu, während die Gabe von Steroiden ihr Vorkommen reduzierte.

GALT hingegen ist angeboren. Es entwickelt sich zwar im Erwachsenenalter zurück, wenn die Immunabwehr nicht mehr so stark gebraucht wird wie beim Kind. Trotzdem ändert sich sein Vorkommen mit zunehmendem Alter wesentlich weniger als bei den anderen Formen des MALT.

4.10.3 Die verschiedenen Formen des MALT bei Entzündungen

Geht man also von einer durch entzündliche Reize getriggerten Dynamik in der Entwicklung von MALT aus, stellt sich die Frage, inwieweit Zusammenhänge zwischen chronischen oder akuten Entzündungen und dieser Form des Lymphgewebes bestehen.

Ein solcher Zusammenhang ist für BALT nachgewiesen worden: Es scheint gehäuft aufzutreten, wenn die Bronchialschleimhaut entzündlichen Reizen ausgesetzt ist. Unklar ist, ob es Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von bestimmten Keimen und BALT gibt. Auch ein Nikotinabusus scheint das Auftreten von BALT zu forcieren (Tschernig T und Pabst R 2000).

Debertin et al. untersuchten die Zusammenhänge zwischen bekannten entzündlichen Prozessen und NALT bei Kindern (Debertin AS et al. 2003). Sie stellten hier überraschenderweise keine Zusammenhänge fest. Die schon oben zitierte Untersuchung von Kiyono et al. hingegen hatte zum Ergebnis, dass die postnatale Entwicklung von NALT bei Mäusen beschleunigt wird, wenn man die Schleimhaut Cholera-toxinen aussetzt, was einen starken Einfluss durch Umweltreize auf die Entwicklung vermuten lässt (Kiyono H und Fukuyama S 2004). NALT entwickelte sich hier allerdings auch bei Mäusen, die unter keimfreien Bedingungen geboren und aufgezogen wurden. Tsurumaru (Tsurumaru H 1996), der NALT bei Patienten mit chronischer Sinusitis untersuchte, beschrieb ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Entzündungen und dem Auftreten von MALT.

Auch eine Korrelation zwischen dem Auftreten von MALT-Lymphomen und einer Infektion mit *Helicobacter pylori* wurde in Untersuchungen festgestellt (Wotherspoon AC et al. 1991).

Es überrascht daher nicht, dass sich auch in der hier vorliegenden Untersuchung ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer Entzündung in Form einer Otitis/Mastoiditis oder einer Meningitis fand.

Vergleicht man diese Studien, so weisen die meisten von ihnen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MALT und Entzündungen nach. Ein solcher Zusammenhang liegt nahe, wenn man das Vorkommen dieser Struktur als Reaktion der Schleimhaut auf unterschiedliche Reize wertet. Sein Fehlen in der Studie von Debertin et al. über NALT überrascht daher. In jedem Fall scheint die Entstehung von MALT eine Kombination von Anlage und Umwelteinflüssen zu sein.

4.10.4 Anatomische Verteilung des MALT an den Schleimhäuten

Eine weitere Gemeinsamkeit der verglichenen MALT-Formen findet sich in ihrer anatomischen Verteilung: NALT, LALT und auch das hier untersuchte MALT des Mittelohrs kommen vor allem dort vor, wo sich Antigene häufen. Diese Häufung ist unter anderem mit dem mechanischen „Abtransport“ von Fremdstoffen auf den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes zu erklären, sei es durch Abhusten oder Räuspern im Bereich des Larynx, sei es durch die Bewegung der Zilien. Zudem findet es sich verstärkt an Orten, auf die die Atemluft noch relativ ungefiltert trifft. Eine Häufung der Antigene und somit auch des MALT kommt also vor allem an den Lokalisationen vor, die dem Mundraum am nächsten sind: am Waldeyer'sche Rachenring (NALT), in der supraglottischen Region, in der LALT ausschließlich auftritt, und im knorpeligen Anteil der Tuba Eustachii (MALT des Mittelohrs und der Tube). Analog dazu ist auch GALT vor allem im Jejunum, dem vorderen Anteil des Dünndarms also, zu finden (Schuurman HJ et al. 1994). An weiter aboral gelegenen Schleimhautanteilen reicht die Expositionszeit wohl häufig nicht aus, um eine Immunantwort und damit die Entwicklung von MALT zu generieren.

BALT kommt vor allem an den Bifurkationen der Bronchien und Bronchiolen vor (Elmore SA 2006).

Nur der Vollständigkeit halber sei hier noch erwähnt, dass Hiller et al. (Hiller AS et al. 1997) Unterschiede in der Verteilung von verschiedenen Lymphozytenformen in den unterschiedlichen Zonen (Keimzentrum und umgebendes parafollikuläres Gewebe) zwischen BALT, LALT und GALT fanden. So werden in dieser Studie Parallelen zwischen

der Zusammensetzung des perifollikulären Gewebes des MALT des Respirationstraktes und des „dome“ des GALT, das heißt dem Gewebe zwischen Peyser`schen Plaques und Epithel, gezogen.

4.10.5 Die Formen des MALT im Vergleich – eine Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass es bei allen Gemeinsamkeiten, vor allem hinsichtlich des histomorphologischen Erscheinungsbildes, auch erhebliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Formen des MALT zu geben scheint, insbesondere was die Entwicklung angeht. Diese Unterschiede haben Tschernig et al. bewogen, statt des Begriffes des „Common Mucosal Immune System“ den des „Integrated Mucosal Immune System“ vorzuschlagen. Dieser Begriff trägt auch der Tatsache Rechnung, dass die verschiedenen Formen des MALT im Körper bei der Erkennung und Abwehr von Antigenen zusammenarbeiten, dass also Abwehrzellen, die an einer Schleimhaut des Körpers gebildet wurden, an einer anderen Schleimhaut zum Einsatz kommen. Dazu passt, dass die Formen des MALT des oberen Respirationstraktes häufig gleichzeitig auftreten (Debertin AS et al. 2006). Auch eine Unterscheidung zwischen dem MALT des Respirationstraktes, also LALT, NALT und BALT auf der einen und GALT auf der anderen Seite, wurde aufgrund der Entwicklung der MALT-Formen vorgeschlagen (Kleemann WJ et al. 1995, Kracke A et al. 1997). Das MALT des Mittelohrs und der Tube reiht sich demnach aufgrund seiner Lokalisation und seiner Entwicklung in die Reihe der respiratorischen MALT ein: Es kommt vor allem im Kleinkindalter vor, wenn der Organismus sich mit zahlreichen Infektionen der oberen Atemwege auseinandersetzen muss. Ist erst einmal eine Immunbarriere aufgebaut, so verschwindet MALT an diesen Lokalisationen wieder. Denkbar wäre auch, dass GALT später sowohl den Magen-Darm-Trakt als auch die Atemwege schützt, indem es aktivierte Lymphozyten aussendet, die im Rahmen des CMIS auch an anderen Schleimhäuten der Abwehr dienen (Dunkley M et al. 1995, Ruedl C et al. 1993).

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde das Vorkommen von MALT (Mucosa associated lymphoid tissue) in Form von Lymphfollikeln in der Tuba Eustachii und dem Mittelohr untersucht. Es zeigte sich, dass diese Form des Lymphgewebes nicht angeboren, sondern als eine Reaktion der Schleimhaut auf eine chronische Reizung anzusehen ist. Im Einzelnen fanden sich folgende Ergebnisse:

1. Lokalisation

Zunächst wurde das Auftreten von Follikeln hinsichtlich seiner Lokalisation untersucht: Es wurde vor allem in der knorpeligen und knöchernen Tube gefunden, was sich durch die hier zuerst auf die Schleimhaut der Tube und des Mittelohres auftreffenden Keime erklären lässt, so dass die Schleimhaut hier in besonderem Maße der Reizung ausgesetzt ist.

2. MALT in den verschiedenen Altersgruppen

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen Alter und Auftreten von MALT untersucht. Hier zeigte sich, dass MALT bei Neugeborenen nie beobachtet wird, während es in der Gruppe der Kleinkinder im Alter von einem Monat bis zu drei Jahren in mehr als der Hälfte der Fälle in der knorpeligen Tube zu finden ist: In diesem Alter setzen sich Kinder am häufigsten mit Infektionen des oberen Respirationstrakts sowie mit Tubenfunktionsstörungen und Mittelohrergüssen auseinander. Für das passagere Auftreten dieser Form des Lymphgewebes spricht auch die Tatsache, dass es mit zunehmendem Alter mit abnehmender Häufigkeit auftritt und beim Erwachsenen eine seltene Erscheinung darstellt.

3. Vorkommen von MALT Entzündungen und Mittelohrergüssen

In vermehrtem Maße wurde MALT bei einer anamnestisch beschriebenen Otitis media und Meningitis ebenso wie bei einer Belüftungsstörung in Form eines durch einen Erguss eingegengtes Lumen gefunden. Beides ist als eine Irritation der Schleimhaut zu werten, auf die sie mit der Bildung von MALT reagiert.

4. MALT bei unterschiedlichen Ergüssen des Mittelohres und der Tube

Auch die Art des Mittelohrergusses scheint einen Einfluss auf die Bildung von Follikeln zu haben: Während ihr Vorkommen bei serösem und eitrigem Infiltrat häufiger war, ließ sich ein solcher Zusammenhang bei mukösem Erguss nicht nachweisen.

5. Epithelveränderungen beim Vorkommen von MALT

Schließlich wurden die unterschiedlichen Epithelarten in Zusammenhang mit dem Vorkommen von MALT gesetzt. Hier zeigte sich, dass sich die Verteilung vom kubischen Epithel zum hochprismatischen Epithel bzw. vom Plattenepithel zum kubischen Epithel verschob, wenn Follikel gefunden wurden. Der Ursprung dieser Epithelveränderungen scheint eine chronifizierende Entzündung zu sein, die auch Ursache der Follikelbildung ist.

Abschließend wurde das Vorkommen von MALT des Mittelohres und der Tube noch verglichen mit MALT an anderen Schleimhäuten des Körpers, wie es in der Literatur beschrieben wird. Trotz wesentlicher Unterschiede, vor allem was das Auftreten dieser Strukturen in den verschiedenen Altersgruppen betrifft, zeigte sich doch, dass sich das MALT des Mittelohres einreihen lässt in die Reihe dieser funktionellen Untereinheiten des Lymphsystems, die unter den Begriffen des „Common Mucosal Immune System“ und des „Integrated Mucosal Immune System“ zusammengefasst werden.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit bestätigten also die Annahme, dass das MALT in Mittelohr und Tube Zeichen einer „alarmierten Schleimhaut“ ist. Es ist nicht angeboren, sondern ist die Antwort der Schleimhaut auf eine chronische Reizung.

6. Literaturverzeichnis

Albrecht W (1924): Mittelohreiterung und Pneumatisation des Warzenfortsatzes. Z Hals-Nasen-Ohren-Heilk 10: 55-59

Albrecht W, Just G, et al. (1940): Handbuch der Erbbiologie und Erbpathologie des Menschen. Handbuch der Erbbiologie und Erbpathologie des Ohres. Volume 4, Springer Verlag Berlin

Anton W (1990) Studien über das lymphatische Gewebe in der Tuba Eustachii beim Kinde. Prager Med Wsch 49: 588

Armstrong HG (1961) Areospace medicine. Williams & Wilkins, Baltimore

Arnold W, Vosteen KH (1975) Die Reaktion der Mittelohrschleimhaut bei Tubenverschluss. Acta Otolaryngol Suppl 330: 48-63

Arnold W (1977) Reaktionsformen des Mittelohres. Arch Oto-Rhino-Laryng 216: 369-473

Bachert C (1995) Die Schleimhaut der oberen Atemwegen - Zur Pathophysiologie der Entzündung. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology Suppl. I: 155-220

Bak-Pedersen K, Tos M (1973) Mucous glands in the middle ear and osseous Eustachian tube. The Annals of otology, rhinology, and laryngology 82(1): 80-8

Bendek GA (1963) Histopathology of transudatory-secretory otitis media. Preliminary report. Arch Otolaryngol 78: 33-8

Bernal- Spreckelsen M, Zan, W., Hoch, D. (1990) Beobachtungen zur Entwicklung des embryonalen Bindegewebes im Mittelohr von Föten. Arch Otorhinolaryngol (Suppl) 1990/II, 77 Springer , Berlin Heidelberg New York

Bienenstock J, Johnston N, Perey DY (1973) Bronchial lymphoid tissue. I. Morphologic characteristics. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology 28(6): 686-92

Bienenstock J, Johnston N, Perey DY (1973) Bronchial lymphoid tissue. II. Functional characteristics. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 28(6): 693-8

Bienenstock J, McDermott MR (2005) Bronchus- and nasal-associated lymphoid tissues. *Immunological reviews* 206: 22-31

Bluestone CD, Klein, JO (1988) *Otitis media in infants and children*. WB Saunders, Philadelphia

Borkowski G, Gurr A, Stark T, Philippou S, Sudhoff H (2000) Funktionelle und morphologische Störungen des mukoziliaren Systems bei der sekretorischen Otitis media. *Laryngo- rhino- otologie* 79(3): 135-8

Brandtzaeg P (1988) Immunobarriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways. *Acta oto-laryngologica* 105(1-2): 172-80

Brooks DN (1976) School screening for middle ear effusions. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 85 (2 Suppl): 223-8

Carrie S, Hutton DA, Birchall JP, Green GG, Pearson JP (1992) Otitis media with effusion: components which contribute to the viscous properties. *Acta oto-laryngologica* 112(3): 504-11

Cayé-Thomasen P, Hermansson A, Tos M, Prellner K (1995) Changes in goblet cell density in rat middle ear mucosa in acute otitis media. *The American journal of otology* 16(1): 75-82

Cayé-Thomasen P, Tos M (1998) Effect of penicillin on formation of fibrous adhesions in acute otitis media. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 107: 761-4

Cayé-Thomasen P, Tos M (1999) Penicillin reduces new bone formation in acute otitis media. *The Laryngoscope* 109(12): 1978-81

Cayé-Thomasen P, Hermansson A, Tos M, Prellner K (2000) Effect of penicillin on experimental acute otitis media. A histopathological study of goblet cell density, bone modelling dynamics, polyp and adhesion formation. *Acta Otolaryngol Suppl* 543: 56-7

Cayé-Thomasen P, Tos M (2003) Eustachian tube goblet cell density during and after acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae*: a morphometric analysis. *Otol Neurotol* 24(3): 365-70

Cesta MF (2006) Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicologic pathology* 34(5): 599-608

Chung MH, Choi JY, Lee WS, Kim HN, Yoon JH (2002) Compositional difference in middle ear effusion: mucous versus serous. *The Laryngoscope* 112(1): 152-5

Ciccone E, Truini M, Grossi CE (1998) Lymphoid complement of the human salivary glands: function and pathology. *European journal of morphology* 36 Suppl: 252-6

Corbeel L (2005) The "wait and see" approach of acute otitis media. *European journal of pediatrics* 164(1): 1-2

Croitoru K BJI (1994) Characteristics and Functions of mucosa-associated lymphoid tissue. In: PL Ogra, J Mestecky, MELamm, WStrober, JR McGhee and J Bienenstock (Hrsg) *Handbook of Mucosal Immunology* . Academic Press Santiago: 141-51

da Costa SS, Paparella MM, Schachern PA, Yoon TH, Kimberley BP (1992) Temporal bone histopathology in chronically infected ears with intact and perforated tympanic membranes. *The Laryngoscope* 102(11): 1229-36

Debertin AS, Tschernig T, Tonjes H, Kleemann WJ, Troger HD, Pabst R (2003) Nasal-associated lymphoid tissue (NALT): frequency and localization in young children. *Clinical and experimental immunology* 134(3): 503-7

Debertin AS, Tschernig T, Schurmann A, Bajanowski T, Brinkmann B, Pabst R (2006) Coincidence of different structures of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the respiratory tract of children: no indications for enhanced mucosal immunostimulation in sudden infant death syndrome (SIDS). *Clinical and experimental immunology* 146(1): 54-9

Djeric DR, Schachern PA, Paparella MM, Jaramillo M, Haruna S, Bassioni M (1994) Otitis media (silent): a potential cause of childhood meningitis. *The Laryngoscope* 104(12): 1453-60

Donaldson JA (1973) Physiology of the eustachian tube. *Arch Otolaryngol* 97(1): 9-12

Drucker J, Weisman, Z., Sadé, J. (1976) Tissue culture of human adult adenoids and of middle ear mucosa. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 85: 327

Dunkley M, Pabst R, Cripps A (1995) An important role for intestinally derived T cells in respiratory defence. *Immunology today* 16(5): 231-6

Eckert-Möbius A, Koch, M., Lange, W., Marx, H., Runge, H.G., Steurer, O., Wittmaack, K. (1926) *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Volume 12. Band Gehörorgan. Fachherausgeber: K. Wittmaack. Julius Springer. Berlin.

Eitelberg A (1899) *Praktische Ohrenheilkunde*. Hölder, Wien

Elmore SA (2006) Enhanced histopathology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicologic pathology* 34(5): 687-96

Esaki S, Kikuchi Y, Aoki K, Honda Y (1985) A study in children on the inhibited pneumatization of the mastoid in otitis media with effusion. *Auris, nasus, larynx* 12 Suppl 1: 161-2

Faden H, Duffy L, Boeve M (1998) Otitis media: back to basics. *The Pediatric infectious disease journal* 17(12): 1105-12

Faden H (2001) The microbiologic and immunologic basis for recurrent otitis media in children. *European journal of pediatrics* 60(7): 407-13

Ferlito A, Paparella MM, Rinaldo A, Schachern PA, Cureoglu S (2003) The entity known as chronic silent (subclinical) otitis media: a common lesion and a forgotten diagnosis. *Acta otolaryngologica* 123(6): 749-51

Fitton-Jackson S, Fell, H.B. (1963) Epidermal fine structure in embryonic chicken skin during atypical differentiation induced by vitamin A in culture. *Dev Biol* 7: 394

Flisberg K, Ingelstedt S, Ortegren U (1963) On middle ear pressure. *Acta Otolaryngol Suppl* 182: 43-56

Flisberg K, Ingelstedt, S., Ortegren, V. (1963) Controlled ear aspiration of air *Acta Otolaryngol (Stockh)* 182: 35-8

Flisberg K, Ingelstedt S, Ortegren U (1963) The relationship of middle ear disease to mastoid hypocellularity. A working hypothesis. *Acta Otolaryngol Suppl* 182: 69-72

Flisberg K (1966) Ventilatory studies on the eustachian tube. A clinical investigation of cases with perforated ear drums. *Acta oto-laryngologica Suppl* 219:1-82

Flisberg K, Ingelstedt S (1969) Middle-ear mechanics in patulous tube cases. *Acta Otolaryngol Suppl* 263: 18-22

Flisberg K (1970) The effects of vacuum on the tympanic cavity. *Otolaryngologic clinics of North America* Feb 3(1): 3-13

Fränkel B (1893) Der Ventriculus Morgagni. *Arch Laryngol* 1: 1-16

Gerlach (1875) Zur Morphologie der Tuba Eustachii. *Beilage zur Mschr Ohrenheilkunde* 9: 49

Giebink GS, Ripley ML, Shea DA, Wright PF, Paparella MM (1985) Clinical-histopathological correlations in experimental otitis media: implications for silent otitis media in humans. *Pediatric research* 19(4): 389-96

Gould SJ, Isaacson PG (1993) Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in human fetal and infant lung. *The Journal of pathology* 169(2): 229-34

Gower D, McGuirt WF (1983) Intracranial complications of acute and chronic infectious ear disease: a problem still with us. *The Laryngoscope* 93(8): 1028-33

Grünberg H. Mikrozirkulation und Resorptionsvermögen der gesunden und kranken Mittelohrschleimhaut. *Habilitationsschrift. Würzburg, 1965.*

Haaijman JJ, Schuit HR, Hijmans W (1977) Immunoglobulin-containing cells in different lymphoid organs of the CBA mouse during its life-span. *Immunology* 32(4): 427-34

Haginomori S, Balaban CD, Miura M, Takasaki K, Sando I (2002) Cellular proliferation of mucosa-associated lymphoid tissue with otitis media: a preliminary study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 111(10): 926-32

Hellings P, Jorissen M, Ceuppens JL (2000) The Waldeyer's ring. *Acta oto-rhino-laryngologica Bellica* 54(3): 237-41

Hiller AS, Kracke A, Tschernig T, Kasper M, Kleemann WJ, Troger HD, Pabst R (1997) Comparison of the immunohistology of mucosa-associated lymphoid tissue in the larynx and lungs in cases of sudden infant death and controls. *International journal of legal medicine* 110(6): 316-22

Hiller AS, Tschernig T, Kleemann WJ, Pabst R (1998) Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) and larynx-associated lymphoid tissue (LALT) are found at different frequencies in children, adolescents and adults. *Scandinavian journal of immunology* 47(2): 159-62

Hiroi T, Iwatani K, Iijima H, Kodama S, Yanagita M, Kiyono H (1998) Nasal immune system: distinctive Th0 and Th1/Th2 type environments in murine nasal-associated lymphoid tissues and nasal passage, respectively. *European journal of immunology* 28(10): 3346-53

Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, Suzumot M, Sakai A, Shimada J, Ikeda Y, Faden H (2005) Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. *European journal of pediatrics* 164(1): 3-8

Jahnke K, Arnold W (1987) Die Bedeutung der Elektronenmikroskopie für Klinik und Forschung in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. *Anatomischer Anzeiger* 163(1): 63-78

Jaisinghani VJ, Paparella MM, Schachern PA, Le CT (1999) Tympanic membrane/middle ear pathologic correlates in chronic otitis media. *The Laryngoscope* 109(5): 712-6

Juhn SK, Meyerhoff WL, Paparella MM (1981) Clinical application of middle ear effusion analyses. *The Laryngoscope* 91(6): 1012-5

Kamimura M, Balaban CD, Sando I, Ganbo T, Suzuki C (2000) Cellular distribution of mucosa-associated lymphoid tissue with otitis media in children. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 109(5): 467-72

Kamimura M, Sando I, Balaban CD, Haginomori S (2001) Mucosa-associated lymphoid tissue in middle ear and eustachian tube. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 110(3): 243-7

Kawanishi H, Kiely J (1989) Immune-related alterations in aged gut-associated lymphoid tissues in mice. *Digestive diseases and sciences* 34(2): 175-84

Kiyono H, Fukuyama S (2004) NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. *Nature reviews* 4(9): 699-710

Kleemann WJ, Hiller AS, Troger HD (1995) Infections of the upper respiratory tract in cases of sudden infant death. *International journal of legal medicine* 108(2): 85-9

Knop N, Knop E (2000) Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Investigative ophthalmology & visual science* 41(6): 1270-9

Knop E, Knop N (2005) The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *Journal of anatomy* 206(3): 271-85

Kracke A, Hiller AS, Tschernig T, Kasper M, Kleemann WJ, Troger HD, Pabst R (1997) Larynx-associated lymphoid tissue (LALT) in young children. *The Anatomical record* 248(3): 413-20

Krmpotic-Nemanic J, Nemanic G., Vinter, I. (1987) Der knöchernerne Isthmus der Tuba pharyngotympanica *Verh Anat Ges* 81 (343-346)

Kuijpers W, van der Beek JM, Willart EC (1979) The effect of experimental tubal obstruction on the middle ear. Preliminary report. *Acta oto-laryngologica* 87(3-4): 345-52

Kunisawa J, Fukuyama S, Kiyono H (2005) Mucosa-associated lymphoid tissues in the aerodigestive tract: their shared and divergent traits and their importance to the orchestration of the mucosal immune system. *Current molecular medicine* 5(6): 557-72

Kuper CF, Koornstra PJ, Hameleers DM, Biewenga J, Spit BJ, Duijvestijn AM, van Breda Vriesman PJ, Sminia T (1992) The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Immunology today* 13(6): 219-24

Kuper CF (2006) Histopathology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicologic pathology* 34(5): 609-15

Kutta H, Steven P, Tillmann BN, Tsokos M, Paulsen FP (2003) Region-specific immunological response of the different laryngeal compartments: significance of larynx-associated lymphoid tissue. *Cell and tissue research* 311(3): 365-71

Lang J, Kothe, W. (1987) Über Maße der Cavitas tympanica. *Gegenbauers morph Jahrb* 133: 469-505

Lang J (ed) (1992) *Klinische Anatomie des Ohres*. Springer Verlag, 1. Auflage, Wien New York

Lasnitzki J (1963) The effect of excess vitamin A on the embryonic rat oesophagus in culture *J Exp Med* 118: 1

Leth N, Tos M (1977) Middle ear ventilation after acute otitis media. *ORL; journal for otorhino-laryngology and its related specialties* 39(5): 274-84

Leuwer R (1999) Zur muskulären Compliance der Tuba auditiva *Laryngo- rhino- otologie* 78(5): 233-9

Leuwer R, Koch U (1999) Anatomie und Physiologie der Tuba auditiva. Therapeutische Möglichkeiten bei chronischen Tubenfunktionsstörungen. *Hno* 47(5): 514-23

Lim D, Hussl B (1970) Tympanic mucosa after tubal obstruction. *Arch Otolaryngol* 91(6): 585-93

Lim DJ (1970) Human tympanic membrane. An ultrastructural observation. *Acta otolaryngologica* 70(3): 176-86

Lim DJ (1974) Functional morphology of the lining membrane of the middle ear and Eustachian tube: an overview. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 83: Suppl 11:5-26

Lindsay JR (1940) Petrous pyramid of temporal bone. *Arch Otolaryngol (Stockh)* 31: 231-55

Marchant CD, Shurin PA, Turczyk VA, Wasikowski DE, Tutihasi MA, Kinney SE (1984) Course and outcome of otitis media in early infancy: a prospective study. *The Journal of pediatrics* 104(6): 826-31

Matsune S, Takahashi H, Sando I (1996) Mucosa-associated lymphoid tissue in middle ear and Eustachian tube in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 34(3): 229-36

Maxim PE, Veltri RW, Sprinkle PM, Pusateri RJ (1977) Chronic serous otitis media: an immune complex disease. *Transactions Section on Otolaryngology* 84(2): 234-8

McWilliam AS, Holt PG (1998) Immunobiology of dendritic cells in the respiratory tract: steady-state and inflammatory sentinels? *Toxicology letters* 28 102-103: 323-9

Mehta S (1990) Silent otitis media: an autopsy study in stillborns and neonates. *Ear, nose, & throat journal* 69(5): 296, 9-300, 11-7

Mestecky J, McGhee JR (1987) Immunoglobulin A (IgA): molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Advances in immunology* 40: 153-245

Meyerhoff WL, Kim CS, Paparella MM (1978) Pathology of chronic otitis media. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 87: 749-60

Moscona AA (1961) Environmental factors in experimental studies on histogenesis. *La culture organotypique, Colloques internationaux du C N R S* 101: 155

Mündnich K (1939) Rückläufige Veränderungen im Pneumatisationsbild des Warzenfortsatzes *M Schr Ohrenheilkunde* 73: 513

Pabst R (1987) The anatomical basis for the immune function of the gut. *Anatomy and embryology* 176(2): 135-44

Pahnke J, von Lüdinghausen, M. (1990) Topographische Anatomie der Tuba auditiva und ihre Darstellung in der CAD-Technik. *Verh Anat Ges*; 83: 279-81

Pahnke JW. (1991) Beiträge zur klinischen Anatomie der Tuba auditiva. *Habilitationschrift. Würzburg*

Paparella MM, Goycoolea MV, Meyerhoff WL, Shea D (1979) Endolymphatic hydrops and otitis media. *The Laryngoscope* 89(1): 43-58

Paparella MM, Shea D, Meyerhoff WL, Goycoolea MV (1980) Silent otitis media. *The Laryngoscope* 90: 1089-98

Paparella MM, de Sousa LC, Mancini F (1983) Meniere's syndrome and otitis media. *The Laryngoscope* 93: 1408-15

Paparella MM, Goycoolea M, Bassiouni M, Koutroupas S (1986) Silent otitis media: clinical applications. *The Laryngoscope* 96: 978-85

Paparella MM, Schachern PA, Yoon TH, Abdelhammid MM, Sahni R, da Costa SS (1990) Otopathologic correlates of the continuum of otitis media. *The Annals of otology, rhinology & laryngology* 148: 17-22

Paparella MM, Kimberley BP, Alleva M (1991) The concept of silent otitis media. Its importance and implications. *Otolaryngologic clinics of North America* 24(4): 763-74

Paparella MM, Schachern PA, Cureoglu S (2002) Chronic silent otitis media. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 64(2): 65-72

Perlman HB (1951) Mouth of the eustachian tube; action during swallowing and phonation. *AMA* 53(4): 353-69

Poulsen G, Tos M (1978) Screening tympanometry in newborn infants and during the first six months of life. *Scandinavian audiology* 7(3): 159-66

Poulsen G, Tos M (1980) Repetitive tympanometric screenings of two-year-old children. *Scandinavian audiology* 9(1): 21-8

Proctor B (1967) Embryology and anatomy of the eustachian tube. *Arch Otolaryngol* 86(5): 503-14

Pschyrembel W (1990) *Klinisches Wörterbuch*. Verlag Walter de Gruyter, 257. Auflage, Berlin

Pukander J, Karma P, Sipila M (1982) Occurrence and recurrence of acute otitis media among children. *Acta oto-laryngologica* 94(5-6): 479-86

Rapport PN, Lim DJ, Weiss HS (1975) Surface-active agent in Eustachian Tube Function. *Arch Otolaryngol* 101(5): 305-11

Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden DL, Giebink GS, Canafax DM (1994) Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *The Journal of pediatrics* 124(3): 355-67

Rüedi L (1937) Der Mittelohrraumentwicklung vom 5. Embryonalmonat bis zum 10. Lebensjahr *Acta Otolaryngol (Suppl)* (Stockh);22: 1-131

Ruedl C, Albini B, Bock G, Wick G, Wolf H (1993) Oral administration of a bacterial immunomodulator enhances murine intestinal lamina propria and Peyer's patch lymphocyte traffic to the lung: possible implications for infectious disease prophylaxis and therapy. *International immunology* 5(1): 29-36

Sando I, Takahashi H, Aoki H, Matsune S (1993) Mucosal folds in human eustachian tube: a hypothesis regarding functional localization in the tube. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 102: 47-51

Sando I, Takahashi H, Matsune S, Aoki H (1994) Localization of function in the eustachian tube: a hypothesis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 103: 311-4

Sato A, Chida K, Iwata M, Hayakawa H (1992) Study of bronchus-associated lymphoid tissue in patients with diffuse panbronchiolitis. *The American review of respiratory disease* 146(2): 473-8

Sato A, Hayakawa H, Uchiyama H, Chida K (1996) Cellular distribution of bronchus-associated lymphoid tissue in rheumatoid arthritis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 154: 1903-7

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K (eds) (1999) Anatomie. Springer Verlag, 8.Auflage, Berlin Heidelberg New York

Schmucker DL, Thoreux K, Owen RL (2001) Aging impairs intestinal immunity. Mechanisms of ageing and development 122(13): 1397-411

Schmucker DL (2002) Intestinal mucosal immunosenescence in rats. Experimental gerontology 37(2-3): 197-203

Schrom T, Kläring S, Sedlmaier B (2007) Therapie chronischer Tubenfunktionsstörungen - Einsatz des Tube conductor. Hno 55: 871-5

Schuurman HJ, Kuper CF, Vos JG (1994) Histopathology of the immune system as a tool to assess immunotoxicity. Toxicology 86(3): 187-212

Semper AE, Hartley JA (1996) Dendritic cells in the lung: what is their relevance to asthma? Clin Exp Allergy 26(5): 485-90

Senturia BH, Carr CD, Ahlvin RC (1962) Middle ear effusions: pathologic changes of the mucoperiosteum in the experimental animal. Transactions of the American Otological Society 50: 33-49

Siebenmann (1897) Mittelohr und Labyrinth In: Bardeleben K (Hrsg) Handbuch der Anatomie des Menschen, 5Bd, 2 Abtlg Sinnesorgane Fischer, Jena

Spencer J, Finn T, Isaacson PG (1985) Gut associated lymphoid tissue: a morphological and immunocytochemical study of the human appendix. Gut 26(7): 672-9

Starck D (1965) Embryologie. Georg Thieme, Stuttgart

Steinbach E (1991) Zur Einlage eines Tubenimplantates bei Belüftungsstörungen des Mittelohres Arch Otorhinlaryngol (Suppl) 1991/II: 271-2

Suehs OW (1952) Secretory otitis media. The Laryngoscope 62(9): 998-1027

Swarts JD, Rood SR (1990) The morphometry and three-dimensional structure of the adult eustachian tube: implications for function. *The Cleft palate journal* 27(4): 374-81

Symington J (1887) *The topographical anatomy of the child*. E and S Livingstone. Edinburgh .

Takahara T, Sando I (1987) Mesenchyme remaining in temporal bones from patients with congenital anomalies. A quantitative histopathologic study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 96: 333-9

Taylor LD, Daniels CK, Schmucker DL (1992) Ageing compromises gastrointestinal mucosal immune response in the rhesus monkey. *Immunology* 75(4): 614-8

Tonder O, Gundersen T (1971) Nature of the fluid in serous otitis media. *Arch Otolaryngol* 93(5): 473-8

Tos M, Bak-Pedersen K (1972) The pathogenesis of chronic secretory otitis media. *Arch Otolaryngol* 95(6): 511-21

Tos M (1974) Production of mucus in the middle ear and Eustachian tube. Embryology, anatomy, and pathology of the mucous glands and goblet cells in the Eustachian tube and middle ear. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 83: Suppl 11:44-58

Tos M, Bak-Pedersen K (1975) The outset of chronic secretory otitis media: a histopathological study of the earliest stage. *Arch Otolaryngol* 101(2): 123-8

Tos M, Bak-Pedersen K (1977) Goblet cell population in the pathological middle ear and eustachian tube of children and adults. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 86: 209-18

Tos M, Poulsen G, Borch J (1978) Tympanometry in 2-year-old children. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 40(2): 77-85

Tos M, Poulsen G, Borch J (1979) Etiologic factors in secretory otitis. *Arch Otolaryngol* 105(10): 582-8

Tos M (1980) Pathogenesis and pathology of chronic secretory otitis media. *The Annals of otology, rhinology & laryngology* 89: 91-7

Tos M, Poulsen G (1980) Spontane Normalisierung und Häufigkeit der sekretorischen Otitis. *Hno* 28(7): 226-9

Tos M, Poulsen G (1980) Screening tympanometry in infants and two-year-old children. *The Annals of otology, rhinology & laryngology* 89: 217-22

Tos M (1981) Experimental tubal obstruction. Changes in middle ear mucosa elucidated by quantitative histology. *Acta oto-laryngologica* 92(1-2): 51-61

Tos M, Wiederhold M, Larsen P (1984) Experimental long-term tubal occlusion in cats. A quantitative histopathological study. *Acta oto-laryngologica* 97(5-6): 580-92

Tos M, Caye-Thomasen P (2002) Mucous glands in the middle ear - what is known and what is not. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 64(2): 86-94

Tröltsch von A. (1877) Die Anatomie des äußeren und des mittleren Ohres nebst der Sectionstechnik des Gehörorganes. In: Tröltsch A. von : *Lehrbuch der Ohrenheilkunde*. 7. Auflage. Vogel, Leipzig

Tschernig T, Kleemann WJ, Pabst R (1995) Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in the lungs of children who had died from sudden infant death syndrome and other causes. *Thorax* 50(6): 658-60

Tschernig T, Pabst R (2000) Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. *Pathobiology* 68(1): 1-8

Tsurumaru H (1996) Lymphoid follicle formation in sinus mucosa of chronic sinusitis.(in Japanese) *Nippon Jibiinkoka Gakkai kaiho* 99(11): 1662-75

van der Baan S, Seldenrijk CA, Henzen-Logmans SC, Drexhage HA (1988) Serous otitis media and immunological reactions in the middle ear mucosa. *Acta oto-laryngologica* 106(5-6): 428-34

Wittmaack K (1937) Über die Entstehung der Schleimhautkstitution des Mittelohres. *Acta oto-laryngologica* 25: 414

Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG (1991) *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 338(8776): 1175-6

Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA, Lindgren BR (1990) Morphometric studies of the continuum of otitis media. *The Annals of otology, rhinology & laryngology* 148: 23-7

Yoon TH, Schachern PA, Paparella MM, Aeppli DM (1990) Pathology and pathogenesis of tympanic membrane retraction. *American journal of otolaryngology* 11(1): 10-7

Zenner HP, Brunner FX (1988) Immunological aspects of tonsils and of tonsillitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 454: 70-4

Zöllner F (1933) Ohrtrompete bei akuter und chronischer Entzündung. *Z für Hals-Nasen-Ohren-Heilk* 34: 301

Zöllner F (ed) (1942) *Anatomie, Physiologie Pathologie und Klinik der Ohrtrompete und ihrer diagnostisch therapeutischen Beziehungen zu allen Nachbarschaftserkrankungen*. Springer, Berlin

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Sanchez-Hanke für die Überlassung des Themas, viele wertvolle Anregungen und die Freiheit, die er mir in dessen Bearbeitung ließ.

Herrn Dr. M. Bubenheim und dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse.

Frau Dr. Gudrun Pau danke ich für die vielen wertvollen fachlichen Anregungen und die sorgfältige Durchsicht. Sie hat die Entstehung des Textes mit Interesse und Kritik verfolgt und mir damit sehr geholfen.

Herr Dr. med. Graf von Waldersee hat mich in einer Famulatur mit seiner Begeisterung für das Fach erst zu diesem Thema geführt. Auch er hat mich mit seinem Interesse immer wieder ermutigt.

Frau Marianne Paul danke ich sehr für die sehr zeitaufwendige Korrektur dieser Arbeit, vor allem aber für ihre stetige Ermutigung und ihr liebevolles Interesse an ihrer Entstehung. Oft haben die Gespräche mit ihr mich vieles klarer sehen lassen und mich entscheidend vorangebracht.

Meinem Vater ist diese Arbeit in großer Dankbarkeit gewidmet.

Lebenslauf

Name:	Anna Marie Paul
Staatsang.:	deutsch
Geburtstag:	14. Oktober 1978
Geburtsort:	Stade
Ausbildung	
Seit 2006	Assistenzärztin in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde an der Asklepios Klinik Altona
2003 – 2006	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg Zweites Staatsexamen 2005 Drittes Staatsexamen 2006
2005 – 2006	Praktisches Jahr 1. Terial in der Chirurgie des Universitätskrankenhauses Cambridge/England 2. Terial in der Abteilung für Innere Medizin am Israelitischen Krankenhaus in Hamburg 3. Terial in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
2002 – 2003	Studium an der Claude Bernard-Universität in Lyon/Frankreich
1999 – 2002	Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main Physikum 2001 Erstes Staatsexamen 2002
1991 – 1998	Halepaghen-Gymnasium Buxtehude
1995– 1996	Uppingham School, Rutland, England

Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

(Anna Marie Paul)