

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde,
Kopf- und Halschirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus)

Untersuchungen zur Regulation der seromukösen
Drüsen der respiratorischen Nasenschleimhaut des
Menschen



Habilitation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr.med.habil.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Stephan Knipping
geboren am 10.03.1965 in Merseburg

Gutachter:

Eröffnungsdatum des Habilitationsverfahrens: 11.03.2003

Datum der Verteidigung: 2.12.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000006837

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006837>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Einführung: Die seromukösen Drüsen zählen neben dem Gefäßsystem zu den wesentlichen Bestandteilen der Nasenschleimhaut des Menschen. Sie beteiligen sich an der Befeuchtung der Inspirationsluft und tragen zum Schutz der tieferliegenden Atemwege bei. Im Sekret der Drüsen wurden antivirale und antibakterielle Substanzen gefunden, die im Rahmen von Abwehrmechanismen beteiligt sind.

Ziel: Die physiologischen und pathophysiologischen Prozesse der Nasenschleimhautdrüsen unterliegen einer nervalen Steuerung, die bis heute noch nicht vollständig geklärt wurde. Als regulierende Neurotransmitter scheinen neben den klassischen, vegetativen Botenstoffen auch Neuropeptide und Stickstoffmonoxid beteiligt zu sein. Die hier vorliegenden Untersuchungen sollten einen Beitrag zur Klärung von Regulationsmechanismen und insbesondere des Innervationsmusters der seromukösen Drüsen leisten. Zusätzlich wurde nach morphologischen Veränderungen bei verschiedenen Rhinopathien gesucht.

Methoden und Ergebnisse: Von 98 Patienten wurden Proben der unteren Nasenmuschel im Rahmen funktioneller Nasenoperationen entnommen und fixiert. Es folgten histologische, histochemische und immunhistochemische sowie elektronenmikroskopische und immunelektronenmikroskopische Untersuchungen. Für die immunhistochemische Prozedur wurden Antikörper gegen Tyrosinhydroxylase (TH), Vasointestinales Polypeptid (VIP), Calcitonin gene related peptide (CGRP), Neuropeptid Y (NPY), Substance P (SP) und Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS/ bNOS) verwendet. Zusätzlich wurde eine Acetylcholinesterase -(AChE) und Nikotinamid Adenin Dinukleotid Phosphat-Diaphorase (NADPH-d)- Histochemie durchgeführt. Die Drüsen, die Ausführungsgänge und das periglanduläre Bindegewebe zeigten eine intensive nervale Versorgung. Dabei konnte in Abhängigkeit der verschiedenen Transmitter ein unterschiedliches Verteilungsmuster nachgewiesen werden. In einzelnen Regionen konnten neuroglanduläre Kontaktstellen und fenestrierte Kapillaren gefunden werden.

Schlussfolgerungen: Durch histochemische und immunhistochemische Methoden können periglanduläre Nerven dargestellt werden. Der Nachweis verschiedener Neurotransmitter und Neuropeptide in den periglandulären Neuronen deutet auf eine direkte nervale Regulation der Drüsenfunktionen hin. Zusätzlich kann eine

Beeinflussung der Drüsen über eine Wirkung von Stickstoffmonoxid an periglandulären Kapillaren und Nerven angenommen werden. Neben der nervalen Versorgung der Drüsen scheinen auch periglanduläre fenestrierte Kapillaren eine Bedeutung für die Kontrolle der Drüsenfunktionen zu haben.

Knipping, Stephan: Untersuchungen zur Regulation der seromukösen Drüsen der respiratorischen Nasenschleimhaut des Menschen. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 147 Seiten, Erscheinungsjahr 2004

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungen	Seite
2. Einleitung	1
2.1 Aufgaben der respiratorischen Nasenschleimhaut	1
2.2 Morphologie der respiratorischen Nasenschleimhaut	2
2.3 Aufbau der seromukösen Drüsen	4
2.4 Funktion der seromukösen Drüsen	5
2.5 Nervalere Versorgung der Nasenschleimhaut	7
2.6 Zielsetzung	8
3. Material und Methoden	11
3.1 Material	11
3.2 Methoden	12
3.2.1 Lichtmikroskopie	12
3.2.1.1 Fixierung und Konservierung	12
3.2.1.1.1 Paraffineinbettung	12
3.2.1.1.2 Gefriertechnik	13
3.2.1.2 Qualitätskontrolle der Präparate	13
3.2.1.3 Histochemische Verfahren	14
3.2.1.3.1 AChE-Nachweis	14
3.2.1.3.2 NADPH-d-Nachweis	15
3.2.1.3.3 NADPH-d/ AChE-Doppelfärbung	15
3.2.1.4 Immunhistochemie	16
3.2.1.4.1 Primärantikörper	17
3.2.1.4.2 Vorbereitung für die Immunhistochemie	21
3.2.1.4.3 ABC-Methode	22
3.2.1.4.4 APAAP-Methode	23
3.2.1.4.5 Konservierung und Auswertung	23
3.2.1.5 Transmissionselektronenmikroskopie	24
3.2.1.5.1 Vorbereitung und Anfertigung der Präparate	24
3.2.1.6 Immunelektronenmikroskopie	24
3.2.1.6.1 Primärantikörper	25

4. Ergebnisse	26
4.1 Zur Morphologie der Nasenschleimhaut	26
4.2 Morphologie der seromukösen Drüsen	29
4.3 Lichtmikroskopische Darstellung der periglandulären Nervenversorgung	30
4.3.1 NSE	31
4.3.2 Neurofilament	32
4.3.3 S-100 Protein	32
4.3.4 Cholinerge Innervation	33
4.3.5 Adrenerge Innervation	34
4.3.6 Neuropeptiderge Innervation	35
4.3.6.1 VIP	35
4.3.6.2 CGRP	37
4.3.6.3 SP	38
4.3.6.4 NPY	38
4.3.7 Stickstoffmonoxidnachweis	40
4.3.7.1 NADPH-d	40
4.3.7.2 NADPH-d/ AChE-Doppelfärbung	41
4.3.7.3 Verteilung von nNOS und eNOS	42
4.4 Elektronenmikroskopischer Nachweis der Drüseninnervation	44
4.5 Immunelektronenmikroskopische Befunde	47
4.5.1 NSE und NF	48
4.5.2 Nachweis der Neuropeptide	48
4.5.3 Verteilung von nNOS und eNOS	50
4.6 Morphologische Befunde bei Rhinopathien	52
4.6.1 Zystische Fibrose	52
4.6.2 Allergische Rhinopathie	55
4.6.3 Hyperreaktive Rhinopathie	58
5. Diskussion	60
5.1 Gesamtinnervation der Drüsen	60
5.2 Klassisch-vegetative Innervation	63
5.2.1 Cholinerge Innervation	63

5.2.2 Adrenerge Innervation	64
5.3 Neuropeptiderge Innervation	65
5.3.1 VIP	66
5.3.2 CGRP	68
5.3.3 SP	69
5.3.4 NPY	72
5.4 Einfluss von Stickstoffmonoxid	73
5.5 Einfluss der Gefäßversorgung auf die Drüsen	76
5.6 Morphologische Veränderungen und Neurotransmitterverteilung bei verschiedenen Rhinopathien	78
5.6.1 Zystische Fibrose	78
5.6.2 Allergische Rhinopathie	80
5.6.3 Hyperreaktive Rhinopathie	82
5.7 Medikamentöse Therapie von Rhinopathien	84
6. Zusammenfassung	89
7. Literaturverzeichnis	95
8. Anlagen	
9. Thesen	134
10. Danksagung	139
11. Lebenslauf	140