

## 2. Einleitung

### 2.1 Aufgaben der respiratorischen Nasenschleimhaut

Die respiratorische Nasenschleimhaut als auskleidende Schicht der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen hat im wesentlichen eine Klimatisierungsfunktion, auf die schon Galen (129-199 n.Chr.) hinwies (Malcomson, 1959). Die inspirierte Luft wird dabei durch verschiedene Mechanismen, die durch anatomische Strukturen wie das endonasale Gefäßsystem und die seromukösen Drüsen unterhalten werden, angewärmt und befeuchtet (Änggard, 1974; Mygind, 1978; Grevers, 1987; Albegger, 1988; Bernhardt, 1991; Stjärne, 1991; Mlynski, 2001). Das Schwellgewebe mit seinen unterschiedlichen Füllungszuständen (Körner, 1937; Cauna, 1969; Albegger, 1988; Riederer/ Knipping, 1993) und die fenestrierten Kapillaren (Cauna, 1969; Grevers, 1987; 1988) stellen wichtige vaskuläre Bestandteile für die Regulation der nasalen Sekretion, des nasalen Atemwegwiderstandes und der endonasalen Temperatur dar. Die Steuerung der physiologischen Funktionen des vaskulären Systems unterliegt einer nervalen und endothelialen Kontrolle (Riederer/ Knipping, 1993; 1996). Für die Filtration und Reinigung der Einatemluft von Fremdmaterialien und Sekreten werden vor allem das respiratorische Flimmerepithel, das über einen mukoziliaren Transportmechanismus (Deitmer, 1992) verfügt und die sezernierenden, submukösen Drüsen (Cauna, 1969; Ishii, 1970; Grote, 1975) verantwortlich gemacht. Durch den endonasalen Klimatisierungseffekt wird die eingeatmete Luft, die nach der Passage der Nase eine Temperatur zwischen 31-34 °C und eine Luftfeuchtigkeit von 80-85% aufweist (Bernhardt, 1991; Sano, 1992), für den Eintritt in die tieferen Atemwege vorbereitet. Die Nasenschleimhaut trägt somit zum Schutz der unteren Atemwege bei. Der auf einem alternierenden An- und Abschwellen des Schwellgewebes der Nasenmuscheln beruhende nasale Zyklus, bei dem es für ca. vier bis sechs Stunden zu einer einseitigen Lumeneinengung bzw. -erweiterung kommt, führt zur Regulation der Atemluftmenge und stellt durch Aufrechterhaltung einer konstanten Atemlufttemperatur ebenfalls eine physiologische Funktion der Nasenschleimhaut dar (Albegger, 1988; Widdicombe, 1986). Der nasale Zyklus, der zur Regeneration der Nasenschleimhaut notwendig ist und der Kontrolle durch das vegetative Nervensystem unterliegt, wird subjektiv nicht wahrgenommen, da sich der Gesamtwiderstand der Nasenhaupthöhlen nicht

verändert (Widdicombe, 1986). Diese Kontrolle des nasalen Atemwegwiderstandes hat wiederum Auswirkungen auf die optimale Luftzirkulation in den Bronchiolen, die Entfaltung der Alveolen, die Sauerstoffsättigung des Blutes in den Lungenvenen und die Atemfrequenz (Bernhardt, 1991; Sano, 1992; Zhang, 1993). Der Nasenatemwiderstand und die endonasale Sekretion wird des Weiteren von endokrinen und psychischen Einflüssen sowie von Herzkreislaufparametern und äußeren Temperaturschwankungen beeinflusst (Ohnishi, 1971; Hasegawa, 1978; Riederer, 1996). Es konnten sowohl nasopetale als auch nasofugale Reflexmechanismen nachgewiesen werden (Ohnishi, 1971; Ogura, 1971; Hasegawa, 1978; Zhao, 1994). Im Sekret der Nasenschleimhaut finden sich Immunglobuline verschiedener Subklassen, die neben Zellen der unspezifischen und spezifischen Immunantwort wie Makrophagen, Mastzellen, eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten für Immunabwehrmechanismen des oberen Atemtraktes zur Verfügung stehen (Brantzaeg, 1967; Baraniuk, 1990; 1991). Epithelial gebildetes, gasförmiges Stickoxid (NO) scheint einen weiteren Beitrag zur nasalen Immunabwehr gegenüber verschiedenen Mikroorganismen zu leisten (Lundberg, 1995). Über die Funktion des auch beim Menschen im Bereich der vorderen Nasenscheidewand nachgewiesenen vomeronasalen oder Jacobson-Organen liegen noch keine endgültigen Erkenntnisse vor (Jahnke, 1998; 2000). Auf Grund der intensiven Nervenversorgung liegt die Vermutung nahe, dass es als Sinnesorgan zur Aufnahme von Pheromonen dient.

## 2.2 Morphologie der respiratorischen Nasenschleimhaut

Der typische Aufbau der respiratorischen Nasenschleimhaut soll anhand der Anatomie der unteren Nasenmuschel dargelegt werden. Sowohl die mittlere Nasenmuschel als auch die für die Nasenatmung funktionell relevante *Intumescencia septi nasi anterior* zeigen einen vergleichbaren histomorphologischen Aufbau (Delank, 1993). Das mehrreihige, hochprismatische Flimmerepithel besteht aus zilienlosen bzw. zilientragenden Zylinderzellen, Mikrovilli-besetzten Becherzellen, Intermediärzellen und regenerativen Basalzellen und wird durch eine Basalmembran von der *Lamina propria mucosae* getrennt (Mygind, 1978; Davis, 1988). Die durchschnittlich 5-8 µm langen und 0,3 µm breiten Zilien weisen ultrastrukturell ein „9+2 -Muster“ auf, beruhend auf

einem zentralen Mikrotubuluspaar und 9 kreisförmig angeordneten mikrotubulären Dubletten (Adams, 1981; Kuhn, 1988; Deitmer, 1992; Min, 1995; Fang, 1998; Jorissen, 1998; Borkowski, 2000; Knipping, 2002). Unterhalb der Basalmembran finden sich ein subepitheliales Kapillarsystem, die seromukösen Drüsenkomplexe sowie ein ausgedehntes Gefäßnetz (Körner, 1937; Temesrekasi, 1973; Grevers, 1987; Riederer/ Knipping, 1993). Das Gefäßsystem kann in Widerstands-, Austausch- und Kapazitätsgefäße differenziert werden (Änggard, 1974; Malm, 1980; Albegger, 1988). Der Blutfluss wird über die präkapillären Widerstandsgefäße, d.h. Arterien und Arteriolen in ein ausgedehntes subepitheliales und periglanduläres Kapillarnetz geführt (Rosatti, 1954; Änggard, 1977; Baraniuk, 1991). Die Kapillaren weisen ein kontinuierliches, gefenstertes oder diskontinuierliches Endothel auf (Cauna, 1969; Grevers, 1989). Besonders im periglandulären und subepithelialen Bereich zeigen sich endotheliale Fenestrationsen, die hier das morphologische Korrelat der Austauschfunktion der Kapillaren darstellen (Cauna, 1969; Zhao, 1994; Grevers, 1997). An den Kapillarplexus schließt sich ein ausgedehntes Venensinussystem, der nasale Schwellkörper, an (Körner, 1937; Rosatti, 1954; Cauna, 1969; Änggard, 1974; Grevers, 1994). Von Kohlrausch (1853) stammen die ersten lichtmikroskopischen Untersuchungen des Schwellgewebes der Nase (Kohlrausch, 1853). Zuckerkandl berichtete 1884 von Schwellkörpern in der unteren und mittleren Nasenmuschel. Der Schwellkörper ist gekennzeichnet durch ausgedehnte, venöse Kapazitätsgefäße, deren Füllungszustand u.a. von sogenannten Drosselvenen oder „cushion veins“ bestimmt wird (Cauna, 1969; Grevers, 1987). Die Drosselvenen weisen in das Lumen hineinragende subendotheliale Muskelpolster auf (Grevers, 1987; 1988). Die kavernen Venen werden von unterschiedlich ausgeprägten Muskelwandungen verstärkt (Körner, 1937; Temesrekasi, 1968). Neben den Drosselvenen scheinen arteriovenöse Anastomosen den Blutfluss in den Kapazitätsgefäßen und damit den Gesamtströmungswiderstand und die endonasale Temperatur zu beeinflussen (Widdicombe, 1986; Baraniuk, 1990; Stjärne, 1991; Riederer, 1996). Andere Autoren bezweifeln die Existenz derartiger Anastomosen in der Nasenschleimhaut (Körner, 1937; Grevers, 1996).

Als weitere Bestandteile der Nasenschleimhaut sind die ortsständigen Zellen des strukturbildenden Systems (Fibrozyten und –blasten), Zellen des immunologischen Systems (Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen), Histiozyten, Granulozyten,

die freien Muskelzellen und die Nervenbündel mit ihren weitverzweigten Nervenfasern, die in die kollagenfaserhaltige Interzellulärsubstanz eingebettet sind, zu nennen (Jahnke, 1972; Jafek, 1983; Grevers, 1995). Die von Temesrekasi (1973) und Grevers (1995) nachgewiesenen freien Muskelfasern scheinen durch Verbindung zu den Kapazitätsgefäßen eine Wirkung auf das Blutvolumen zu haben.

### 2.3 Aufbau der seromukösen Drüsen

Von Schieffendecker (1900) und Schmincke (1903) stammen erste Ausführungen zur Struktur der Glandulae nasales (Terrahe, 1970). Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Aufbau der submukösen Drüsen wurden neben den Untersuchungen am Menschen (Terrahe, 1970; Jahnke, 1972; 1974; 1986; Tos, 1977; Knipping, 1995; 2000; 2001; Agha-Mir-Salim, 1998) an folgenden unterschiedlichen Spezies durchgeführt: Koala-Bär (Kratzing, 1984), Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen, Katze und Affe (Boysen-Moller, 1964) und Hund (Adams, 1981). Die seromukösen Drüsen entwickeln sich ab der 11. Fetalwoche zunächst nur in den anterioren Abschnitten der Nase und dehnen sich dann in anterior-posteriorer Richtung über die gesamte Nasenschleimhaut aus (Tos, 1975). In der Nasenschleimhaut des Menschen finden sich im subepithelialen Bereich unterhalb einer Kapillarschicht ausgedehnte Komplexe seromuköser Drüsen. Die sowohl tubulär als auch alveolär auftretenden Glandulae nasales setzen sich aus sekretbildenden serösen bzw. mukösen Drüsenendstücken, dem Drüsenausführungsgangsystem und dem periglandulären Bindegewebe mit den versorgenden Gefäßen und Nerven zusammen. Terrahe (1970) unterteilte die Drüsenzelle in Tubulus- und Endstückzellen mit zahlreichen morphologischen Zwischenstufen. Tos (1977) unterschied zwei Formen der subepithelialen Drüsen. Er differenzierte seromuköse Drüsen mit engen Haupt- und Seitengängen, die von inaktivem, kuboidalem Epithel abstammen, von mukösen Drüsen, die im pathologischen Zustand erweiterte pseudogeschichtete Hauptgänge aufweisen. Die normalen seromukösen Drüsen zeigen an ihren tubulären Seitengängen von einfachem Epithel ausgekleidete Azini. Die Azinuszellen sind von einer bindegewebigen Basalmembran umfaßt. Elektronenmikroskopisch lassen sich beim Mensch vereinzelt an den Drüsenendstücken und an den Ausführungsgängen myoepitheliale Zellen finden (Agha-Mir-Salim, 1998).

Im Transmissionselektronenmikroskop stellen sich die serösen Drüsenzellen mit kleinen, homogenen und elektronendichten Granula dar (Rha, 1994; Agha-Mir-Salim, 1998; Jahnke, 1998). Die mukösen Azini sind gekennzeichnet durch einen basalwärts gelegenen, teils verformten Zellkern und große, aufgelockerte und zum Teil konfluierende Granula (Krstic, 1984; Tachibana, 1986; Agha-Mir-Salim, 1998). Im apikalen Azinuszellbereich finden sich die Sekretgranula, während basal der Zellkern und supranukleär Zellorganellen wie der Golgi-Apparat, Mitochondrien und das endoplasmatische Retikulum zu finden sind (Krstic, 1984). Die einzelnen Drüsenzellen sind durch Desmosomen bzw. „tight junctions“ miteinander verbunden (Agha-Mir-Salim, 1998; Knipping, 2000). Das Epithel der Ausführungsgänge ist meist zweireihig. Im periglandulären Bindegewebe und periduktal lassen sich oft Lymphozyten, Plasmazellen und Granulozyten nachweisen (Raphael, 1989; Baraniuk, 1991; Kamijo, 1993; Agha-Mir-Salim, 1998). In direkter Lagebeziehung zu den Azinuszellen finden sich gefenesterte Kapillaren (Cauna, 1969; Grevers, 1989; Zhao, 1994; Knipping, 2000). Die Fenestrations weisen zur Drüsenzelle, während drüsenabgewandt ein kontinuierliches Endothel vorherrscht.

## 2.4 Funktion der seromukösen Drüsen

Nach der Produktion von Drüsensekret in den Ribosomen und dem Transport über das endoplasmatische Retikulum zum Golgi-Apparat, wo die Granula „verpackt“ werden, erfolgt die Exozytose von Speichervesikeln in das Drüsenlumen (Terrahe, 1970; Agha-Mir-Salim, 1998). Über Ausführungsgänge werden die Drüsenprodukte an die Schleimhautoberfläche transportiert. Die submukösen Drüsen sind an der nasalen Sekretion und somit an der Klimatisierungsfunktion der Nasenschleimhaut beteiligt. Sie produzieren einen wesentlichen Anteil des Nasensekretes, welches auch aus den Produkten der Becherzellen besteht und zum zweischichtigen Sekretfilm der Schleimhaut beiträgt (Cauna, 1972; Terrahe, 1970; Mygind, 2001). Dieser Sekretfilm schützt das Epithel und stellt neben der ziliaren Aktivität die Grundlage des mukoziliaren Transportes dar. Er besteht aus einer dem Epithel aufgelagerten, dünnflüssig-serösen bzw. solartigen Lage und davon durch eine membranartige Grenzschicht getrennten dickflüssig-mukösen bzw. gelartigen Anteil (Deitmer, 1992). Aufgenommene Fremdpartikel können so in Richtung Epipharynx transportiert werden. Die Drüsen sind somit neben der

Befeuchtung auch an der Reinigung der respiratorischen Schleimhäute beteiligt. Den Drüsen kommt durch eine zunehmende Belastung der Luft mit Stäuben und Gasen eine wesentliche Bedeutung zu (Deitmer, 1992). Im Nasensekret konnten Produkte der serösen Drüsenzellen wie sekretorisches Immunglobulin A, antimikrobielle Proteine (Lysozym, Laktoferrin), Enzyme, Proteaseninhibitoren sowie Produkte der mukösen Zellen (sulfatierte, saure Glykoproteine) gefunden werden (Tachibana, 1986; Barnes, 1987; Raphael, 1989; 1991, Baraniuk, 1990; 1992; Kaliner, 1992; Mullol, 1992). Die Drüsen mit ihren Sekretionsprodukten leisten einen wesentlichen Beitrag bei der spezifische und unspezifischen Immunabwehr der oberen Atemwege (Raphael, 1989). Darüber hinaus finden sich im Drüsensekret Albumin, Histamin und Elektrolyte (Baraniuk, 1990; Kaliner, 1992; Kamijo, 1993). Basierend auf dem ultrastrukturellen Nachweis von zahlreichen Mitochondrien und Kapillaren periduktal erfolgt vermutlich im Ausführungsgangsystem die Rückresorption von Wasser und Elektrolyten (Lantini, 1990; Agha-Mir-Salim, 1998).

Eine wesentliche Bedeutung kommt den seromukösen Drüsen im Rahmen von Infekten und bei der allergischen Hyperreaktivität zu (Peterson, 1987). Bei der viralen Rhinitis wird die Hypersekretion nach einer initialen Phase durch verstärkte vaskuläre Plasmaextravasation im wesentlichen durch eine gesteigerte Drüsensekretion verursacht (Grevers, 1997). Die Hypersekretion bei der allergischen Rhinopathie wird neben der Transsudation aus den Gefäßen hauptsächlich durch Veränderungen im Bereich der Drüsen verursacht (Tos, 1977). Tos konnte eine Zunahme der Dichte und Anzahl der Drüsen sowie der Sekretionskapazität bei nasaler Allergie feststellen (Tos, 1977). Bei der zystischen Fibrose (CF) zeigen sich zystisch-dilatative Veränderungen, ein Überwiegen muköser Drüsen (Schwachman, 1962) und elektronenmikroskopisch überwiegend aufgelockerte Granula in den übermäßig gefüllten Azinuszellen (Jahnke, 1977). Durch die funktionelle Einschränkung der Drüsenfunktionen, bedingt durch o.g. morphologische Besonderheiten, kann nur ein zähes, muköses Nasensekret bei der CF gebildet werden.

## 2.5 Nervale Versorgung der Nasenschleimhaut

Die Kontrolle der vielfältigen physiologischen Aufgaben der Nasenschleimhaut unterliegt neben endokrinen (Geschlechtshormone, Adrenalin, Thyroxin) und parakrinen (Histamin) Einflüssen komplexen nervalen Regulationsmechanismen. Bisher wurde von einer vorrangigen Kontrolle der Nasenschleimhaut durch das vegetative Nervensystem ausgegangen. In den letzten Jahren konnte auch der Einfluss verschiedener Neuropeptide und von Stickstoffmonoxid auf die Funktionen der Nasenschleimhaut nachgewiesen werden.

In der respiratorischen Nasenschleimhaut wurden insbesondere im Bereich von Gefäßen Nerven mit Neurotransmittern des sympathischen, parasympathischen und sensorischen Nervensystems gefunden. Temesrekasi stellte erstmals mittels einer Silberimprägnationsmethode Nervenfasern an den Gefäßen der menschlichen Nasenschleimhaut lichtmikroskopisch dar (Temesrekasi, 1973).

Elektronenmikroskopische Befunde zur Differenzierung zwischen parasympathischen und sympathischen Nerven an den Gefäßen wurden von Cauna bereits 1970 veröffentlicht (Cauna, 1970). Durch Anwendung histochemischer Verfahren konnten von Ishii und Nomura cholinerge Nervenfasern in der Nasenschleimhaut identifiziert werden (Ishii, 1970; 1972; Nomura, 1972). Mittels Immunfluoreszenztechniken konnten von Dahlström (Dahlström, 1965) und Änggard (Änggard, 1974) bei Säugetieren und von Nomura (Nomura, 1972) am Menschen Nerven des sympathischen Nervensystems nachgewiesen werden. Die Beschreibung dieser Befunde ist jedoch, bedingt durch veraltete Methoden (Dahlström, 1965; Temesrekasi, 1973) und eingeschränkte technische Möglichkeiten (Cauna, 1972) zum Teil unvollständig oder bezieht sich nur auf Teilaspekte des gesamten Innervationsmusters.

Der Ursprung der sympathischen Innervation befindet sich im Seitenhorn des ersten bis fünften Thorakalsegments. Nach der Umschaltung im Ganglion cervicale superius verlaufen die postganglionären Nervenfasern als Plexus caroticus internus bis zur Bildung des Nervus petrosus profundus. Im Canalis pterygoideus wird der N. canalis pterygoidei (N.vidianus) gebildet, der sich mit den parasympathischen Fasern des N. petrosus major vereinigt. Die sympathischen postganglionären Fasern durchziehen ohne Umschaltung das Ganglion pterygopalatinum und versorgen die Nasenschleimhaut als Nervi nasales

posteriores und Rami nasales posteriores inferiores der Nervi palatini (Änggard, 1974; Wolf, 1987; Albegger, 1988; Klaassen, 1988; Hauser-Kronberger, 1994).

Die parasymphatischen Nerven haben ihren Ursprung im Nucleus salivatorius superior des Hirnstammes und verlaufen als Pars intermedia nervi facialis bis zum äußeren Knie des N. facialis. Der dort entspringende N. petrosus major bildet mit den sympathischen Nervenfasern gemeinsam den N. vidianus. Im Ganglion pterygopalatinum erfolgt die Umschaltung auf die postganglionären Neurone, die mit den sympathischen Fasern zu den Erfolgsorganen der Nasenschleimhaut ziehen (Baraniuk, 1992; Klaassen, 1988). Nach Klaassen gibt es auch Mikroganglien in der Tiefe der Lamina propria mucosae, in denen die postganglionäre Umschaltung erfolgt (Klaassen, 1988). Des Weiteren existieren perivaskuläre cholinerge Nervenfasern der A. sphenopalatina und A. ethmoidales, die dem Plexus caroticus entstammen und somit die Nasenschleimhaut erreichen (Ishii, 1972; Änggard, 1977; Wolf, 1987).

Sensorische Nervenfasern mit Kontakt zu Chemo- und Mechanorezeptoren werden über Axonreflexe in Form einer antidromen Erregung direkt an die Erfolgsorgane geleitet oder verlaufen in den Nervi pterygopalatini des N. maxillaris zu den sensiblen Wurzelzellen des Ganglion trigeminale Gasseri. Die sensiblen Fasern der orthodromen Erregungsleitung enden als Radix sensoria des Trigemini in den Nuclei terminationis (Wolf, 1987; 1988; Hauser-Kronberger, 1993).

Zur Übersichtsdarstellung der nervalen Versorgung siehe *Schema 1 (Anhang)*.

## 2.6 Zielsetzung

Zur Regulation der vielseitigen Aufgaben der respiratorischen Nasenschleimhaut ist eine nervale Steuerung notwendig. In den bisher vorliegenden Studien wurde der Erforschung der Innervation des nasalen Gefäßsystems besondere Bedeutung beigemessen. Darüber hinaus liegen meistens Untersuchungen an der Nasenschleimhaut verschiedener Tierarten vor, die auf Grund der Speziesunterschiede nicht einfach auf die Bedingungen in der menschlichen Nasenschleimhaut zu übertragen sind. So konnte Stjärne (1991) beim Schwein sowie Norlander (1997) und Finger (1990) bei der Ratte regelmäßig intraepitheliale Nervenfasern finden, die sich in der menschlichen Nasenschleimhaut nicht finden lassen. Darüber hinaus wurden Nervenfasern direkt an Myoepithelzellen beschrieben (Cauna, 1970; Rha, 1994; Tanaka, 1995;



Shibano, 1998). Auch die Mengenangaben zum Auftreten der verschiedenen Neuropeptide differieren zwischen Tier und Mensch. In der Nasenschleimhaut des Schweins fand Stjärne (1991) eine 3,5 fach höhere CGRP-Konzentration als im Menschen. Diese Speziesunterschiede im Innervationsmuster und der Transmittermenge machen Versuche an der Nasenschleimhaut des Menschen notwendig.

Obwohl schon Untersuchungen zur Verteilung von Neurotransmittern im Bereich der seromukösen Drüsen der menschlichen Nasenschleimhaut vorliegen, konnten noch nicht alle Fragen zur Regulation der Drüsenfunktionen geklärt werden.

### **Ziel der vorliegenden Untersuchungen war**

1. die Darstellung der Gesamtinnervation, d.h. der Nachweis nervaler Strukturen in der Umgebung der seromukösen Drüsen mittels histochemischer, immunhistochemischer und elektronenmikroskopischer Techniken;
2. der Nachweis von Neurotransmittern des sympathischen, parasympathischen und sensorischen Nervensystems in den periglandulären Nerven;
3. die Klärung der Frage, ob die Neuropeptide CGRP, VIP, NPY und SP in den periglandulären Nerven zu finden sind;
4. die Suche nach NO-haltigen Nervenfasern an den Drüsen bzw. vasoaktivem endothelialen NO in periglandulären Gefäßen;
5. die immunelektronenmikroskopische Markierung und Lokalisierung neuropeptiderger und nitrerger Nervenfasern im Bereich der Drüsen und damit die Bestätigung bzw. Kontrolle der immunhistochemischen Befunde;
6. der Nachweis der genauen Lokalisation der Nervenfasern im Bereich der Drüsen auf ultrastruktureller Ebene;
7. die Suche nach direkten neuroglandulären Kontaktpunkten bzw. Synapsen;
8. zur Beantwortung der Frage, auf welchem Weg die Neurotransmitter zum Erfolgsorgan Drüse gelangen, beizutragen;
9. die Abklärung weiterer möglicher Regulationsmechanismen an den Drüsen, z.B. einer Beeinflussung der Drüsen durch umliegende Gefäße, zu diskutieren;
10. die Suche nach regulierenden Strukturen im Bereich der Drüsenausführungsgänge;
11. anhand der vorliegenden morphologischen Befunde auf mögliche Regulationsmechanismen an den seromukösen Drüsen einzugehen;

12. die Darstellung pathologischer Veränderungen der Drüsen bei ausgewählten, häufig auftretenden Rhinopathien und die Beteiligung neuronaler Mechanismen aufzuzeigen;

13. nach Korrelation der morphologischen Befunde mit den bekannten Wirkungen der Neurotransmitter die Voraussetzungen für die Entwicklung von neuen Rhinologika zu schaffen.