

5. Diskussion

5.1 Gesamtinnervation der Drüsen

Ziel dieser morphologischen Untersuchungen war die Darstellung der komplexen nervalen Versorgung der seromukösen Drüsen und des umgebenden Gefäßsystems, um Rückschlüsse auf die Regulation der Drüsenfunktionen zu erlangen. Als Grundlage für den Nachweis der Verteilung der wichtigsten Neurotransmitter wurde die immunhistochemische Markierung der gesamten nervalen Strukturen in der Umgebung der Drüsen durchgeführt. Die farbintensive immunhistochemische Darstellung der Nervenstrukturen mit spezifischen Antikörpern gegen neuronale Strukturen (NSE, Neurofilament) und gegen Bestandteile der Schwann- Zellen (S-100 Protein) erlaubte eine genaue morphologische Korrelation zum nahezu hintergrundfrei gefärbten umliegenden Gewebe. Die in zentralen und peripheren Neuronen lokalisierte neuronenspezifische Enolase wurde erstmals von Moore (Moore, 1965; Bishop, 1982) aus dem Rinderhirn isoliert. Nachdem Sheppard 1983 mittels NSE-Antikörpern die Innervation des respiratorischen Epithels der Lunge demonstrierte (Sheppard, 1983), konnte Yamagishi 1989 durch NSE- und S-100 Protein-Immunhistochemie in der olfaktorischen Nasenschleimhaut des Menschen Nervenstrukturen nachweisen (Yamagishi, 1989). Das erstmals 1965 von Moore und McGregor (Moore, 1965; Bock, 1978; Rambotti, 1989) aus dem Rinderhirn isolierte S-100 Protein ist sowohl Bestandteil von zentralen Neurogliazellen als auch von peripheren Schwann-Zellen (Bock, 1978; Schmechel, 1978; Cocchia, 1981; Stefansson, 1982; Kahn, 1983). In den 70 er Jahren des letzten Jahrhunderts beschäftigten sich insbesondere Temesrekasi (Temesrekasi, 1973) und Ishii (Ishii, 1970; 1972) auf lichtmikroskopischer Ebene sowie Cauna (Cauna, 1970; 1972) mit Hilfe des Elektronenmikroskops mit der Innervation der menschlichen Nasenschleimhaut. Jahnke wies auf die besondere Bedeutung elektronenmikroskopischer Untersuchungen zur Klärung physiologischer und pathophysiologischer Abläufe bei verschiedenen Rhinopathien hin und berichtete ferner in zahlreichen Publikationen über ultrastrukturelle Befunde der Nasenschleimhaut (Jahnke, 1985; 1987). Dabei wurde jedoch nicht näher auf die Nervenversorgung eingegangen (Jahnke, 1972; 1977; 1983). Mygind und Winther beschäftigten sich vorrangig bei ihren rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen mit Oberflächenveränderungen der Nasenschleimhaut, ohne auf

die Drüsen oder die Beteiligung von nervalen Strukturen einzugehen (Mygind, 1973; 1974; Winther, 1984). Basierend auf Techniken wie der Silberimprägnation (Temesrekasi, 1973) oder histochemischen Methoden zur Darstellung cholinergner Nervenstrukturen (Ishii, 1970; Grote, 1975) konnten immer nur Teilaspekte der Gesamtnervation der Nasenschleimhaut erarbeitet werden. Durch Verzicht auf kontrastschaffende Gegenfärbungen des Gewebes (Temesrekasi, 1973) ergeben sich Interpretationsschwierigkeiten der Befunde. Auch bei der Immunfluoreszenz (Dahlström, 1965; Hauser-Kronberger, 1993) gestaltet sich, im Gegensatz zur Immunhistochemie, eine eindeutige Zuordnung der Nervenfasern zu umliegenden Strukturen deutlich schwieriger. Mit den hier verwendeten immunhistochemischen Techniken konnte eine exakte Darstellung des dichten Innervationsmusters der unteren Nasenmuschel des Menschen und insbesondere der subepithelialen, drüsenreichen Region erfolgen. Schon der Nachweis der Gesamtnervation verdeutlicht den Stellenwert der nervalen Kontrolle physiologischer Funktionen der seromukösen Drüsen. Ausgehend von den in der Tiefe der Lamina propria mucosae verlaufenden dicken Nervenstämmen zweigen unterschiedlich starke, in Richtung Epithel ziehende Nervenbündel ab. Da die Markierung von Nervenstrukturen mit Hilfe von NSE-, NF- und S-100 Protein-Antikörpern gleiche Verteilungsmuster zeigte, kann davon ausgegangen werden, dass die peripheren Nerven der Nasenschleimhaut in ihrem gesamten Verlauf bis zur Aufzweigung im Bereich der Erfolgsorgane von umhüllenden Schwann-Zellen umgeben sind. Dieser Befund konnte auch ultrastrukturell bestätigt werden. Neben einer intensiven nervalen Versorgung der Arteriolen, Arterien und der Polsterven (Riederer/Knippling, 1993; 1996) konnte ein dichtes Nervenfasernetz um die Drüsenkomplexe und im subepithelialen Bindegewebe gefunden werden (Knippling, 1995; 2001; 2002). Die Azinuszellen sind teilweise körbchenartig von feinen Nervenfasern umgeben. Auch im Bindegewebe um die Ausführungsgänge konnten Nerven lichtmikroskopisch markiert werden. Eine direkte Zuordnung der Nervenendigungen zu entsprechenden Strukturen der Drüsen, wie Azinuszellen und myoepithelialen Zellen, oder der Nachweis von neuroglandulären Synapsen konnte mit o.g. Methoden auf Grund des begrenzten Auflösungsvermögens nicht erfolgen.

Durch die zusätzlich verwendeten elektronenmikroskopischen Untersuchungsmethoden war eine noch detailgetreuere Darstellung nervaler

Strukturen im Bereich der Drüsen der menschlichen Nasenschleimhaut möglich. Erst das genaue Durchmustern der ultradünn geschnittenen Präparate im Elektronenmikroskop erbrachte den Nachweis von nicht myelinisierten Nervenfasern in unmittelbarer Nähe der Drüsen und von neuroglandulären Kontaktstellen, wie sie bei vorangegangenen Untersuchungen noch nicht beschrieben wurden (Brettschneider, 1957; Burian, 1963; Jahnke, 1972; 1977; Agha-Mir Salim, 1992; 1998). Im periglandulären Bindegewebe lassen sich zum größten Teil nicht myelinisierte und nur selten myelinisierte Nerven nachweisen. Sie zeigen den typischen Aufbau eines peripheren Nervene mit Neurofilamenten, Neurotubuli sowie Mitochondrien im Axoplasma. Mikrotubuli, die in Form von Neurofilamenten und - tubuli in den Neuronen in Erscheinung treten, dienen dem axoplasmatischen Transport von synaptischen Vesikeln oder neurosekretorischen Granula (Krstic, 1984). Mehrere Nervenfasern unterschiedlichen Kalibers sind von einer Schwann- Zelle umschlossen. In den Axonen und Nervenendigungen konnten elektronendichte, neuropeptidhaltige Neurovesikel in Form von „dense core vesicles“ gefunden werden. Von Cauna wurden nur elektronen-negative Vesikel mit positivem AChE-Nachweis, die in parasymphatischen Axonen vorkommen, in Drüsennähe beschrieben. Nach diesem, eventuell durch andere Fixationmethoden bedingten Befund postulierte Cauna eine ausschließlich cholinerge Innervation der Drüsen (Cauna, 1972). Bei den hier vorliegenden Untersuchungen konnten zahlreiche periglanduläre Nervenendigungen mit elektronenleeren Vesikeln, die dem parasymphatischen System zugeschrieben werden können, identifiziert werden. Des Weiteren fanden sich neben sympathischen kernhaltigen Vesikeln intraaxonale „dense core vesicles“, in denen bei immunelektronenmikroskopischen Untersuchungen die o.g. Neuropeptide lokalisiert wurden. In vereinzelt Regionen wurden Nervenendigungen mit „dense core vesicles“ auch zwischen den Drüsenzellen beobachtet. Auf Grund des nur seltenen Auftretens von direkten Kontaktstellen zwischen Nerven und Azinuszellen (neuroglanduläre Synapsen) kann vermutet werden, dass die Drüsenfunktionen im wesentlichen einer Steuerung über sogenannte Synapsen „by distance“ unterliegen. Dabei erfolgt die Übertragung der Neurotransmitter zu den Effektorzellen über Diffusion entlang von Bindegewebsspalten und nicht über direkte Kontaktstellen (Krstic, 1984; Schmidt, 1990). Nach der Exozytose der neurotransmitterhaltigen Vesikel kommt es nach Transmitterfreisetzung zur

Endozytose der leeren Vesikel und zur Regeneration neuer Vesikel (Südhof, 1995). Die von Cauna angegebene enge Lagebeziehung zwischen Nervenendigungen und myoepithelialen Zellen konnte in den hier vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Der Nachweis von neuroglandulären Kontaktstellen bzw. des periglandulären Verlaufs von Nervenfasern unterlegt auf ultrastruktureller Ebene die Vermutung, dass die verschiedenen Drüsenfunktionen einer direkten nervalen Kontrolle unterliegen.

In den, bei Versuchen zum Nachweis der Gesamtinnervation durch neuronale Marker nachgewiesenen, Nerven konnten an Serienschnitten histochemisch bzw. immunhistochemisch und an Ultradünnschnitten ultrastrukturell folgende vegetative und sensorische Neurotransmitter lokalisiert werden.

5.2 Klassisch-vegetative Innervation

5.2.1 Cholinerge Innervation

Der Nachweis des cholinergen Transmitters Azetylcholin kann einerseits mittels immunhistochemischer Verfahren zur Markierung des Synthesenzym Cholinazetyltransferase (ChAT) und andererseits durch histochemische Techniken zum Nachweis des Azetylcholin-hydrolysierenden Enzyms Azetylcholinesterase geführt werden (Karnovsky, 1964). Durch Verwendung von Azetylthiocholin als Substrat kann eine Steigerung der Spezifität erreicht werden (Nomura, 1972). Bereits 1970 beschrieb Ishii mit der histochemischen Methode nach Karnovsky und Roots (Karnovsky, 1964) erstmals die parasympathische Innervation der Drüsen in der menschlichen Nasenschleimhaut (Ishii, 1970). Er zeigte AChE-haltige Strukturen im Bereich der Drüsenkapsel auf, umgebende Nervenfasern kamen nicht zur Darstellung. Dahlström und Fuxe sowie Grote stellten mit einer Fluoreszenztechnik bei verschiedenen Säugetieren keine (Dahlström, 1965) bzw. nur cholinerge periglanduläre Nervenfasern fest (Grote, 1975). An den Ausführungsgängen wurden keine Nervenmarkierungen beschrieben. Auch Nomura und Kamijo belegten einen parasympathischen Einfluss auf die Drüseninnervation (Nomura, 1972; Kamijo, 1993). Von Mullol (1992) konnten die muskarinergen Rezeptoren M_1 und M_3 an seromukösen Drüsen der Nasenschleimhaut identifiziert werden, über die eine Stimulation der Produktion von mukösen Glycoproteinen erfolgt. Auf Grund dieser Befunde wurde zunächst eine alleinige parasympathisch gesteuerte Drüseninnervation postuliert. Das hier

nachgewiesene, dichte cholinerge Nervenfasernetz an den Drüsenendstücken und im Bereich der Ausführungsgänge legt eine dominierende Rolle des Parasympathicus im Sinne einer Sekretionssteigerung der Drüsen nahe. Die Rückresorption von Wasser und Elektrolyten im Ausführungsgangsystem, wie von Lantini und Agha-Mir-Salim vermutet (Lantini, 1990; Agha-Mir-Salim, 1998), könnte unter einer parasympathischen Kontrolle ablaufen. Die Vermutung, dass die Sekretionsmechanismen an den seromukösen Drüsen einer alleinigen parasympathischen Kontrolle unterliegen, kann durch den Nachweis aminерger, peptiderger und nitrерger Neurone nicht mehr aufrecht erhalten werden.

5.2.2 Adrenerge Innervation

Zum Nachweis der adrenergen Innervation kamen spezifische Antikörper gegen ein Synthesenzym von Noradrenalin, die Tyrosinhydroxylase zum Einsatz. Noradrenalin wirkt als Überträgersubstanz in sympathischen, postganglionären Nerven. Dahlström und Fuxe beschrieben erstmals adrenerge Nervenfasern in der menschlichen Nasenschleimhaut (Dahlström, 1965). Die Ausschüttung von Noradrenalin nach Reserpingabe wurde mit einer Fluoreszenzmethode sichtbar gemacht. Ein Nachweis adrenerger Nerven konnte mit dieser Methode nicht gelingen. Nomura führte mit einer histochemischen Färbung nach Falck fluoreszenzmikroskopisch eine Markierung von einzelnen adrenergen, periglandulären Fasern beim Menschen durch (Nomura, 1972). Änggard wies immunfluoreszenzmikroskopisch eine sympathische Beteiligung an der Drüseninnervation der Katze nach (Änggard, 1974). Schwierigkeiten bei der Interpretation dieser fluoreszenzmikroskopisch gewonnenen Ergebnisse können durch Autofluoreszenz von elastischen Fasern entstehen (Klaassen, 1988). Sowohl von Hiraide als auch von Baraniuk und Wolf wurde auf eine Mitinnervation der Drüsen der menschlichen Nasenschleimhaut durch sympathische Nervenfasern hingewiesen (Hiraide, 1986; Wolf, 1988; Baraniuk, 1990). Mittels autoradiographischer Untersuchungen wurden von Woodhead adrenerge Rezeptoren an Drüsen und Ausführungsgängen nachgewiesen (Woodhead, 1991). Bei den hier vorliegenden Untersuchungen konnten vereinzelt adrenerge Nervenfasern in der Nähe von Azinuszellen und nur selten an Ausführungsgängen beobachtet werden. Auf Grund des von Woodhead erbrachten Nachweises von Adrenorezeptoren an diesen Strukturen sowie der hier vorliegenden

histochemischen und immunhistochemischen Befunde kann von einer gemischten cholinerg-aminergen Innervation an den Drüsen ausgegangen werden. Auch sympathische Einflüsse scheinen für aktive Transportmechanismen und für die Kontrolle der Elektrolytzusammensetzung an den Ausführungsgängen verantwortlich zu sein (Woodhead, 1991). Chen konnte eine glanduläre Sekretionssteigerung in der olfaktorischen Schleimhaut des Menschen nach adrenerger Stimulation hervorrufen (Chen, 1993).

5.3 Neuropeptiderge Innervation

Nach der Entdeckung des Neurotransmitters Substanz P (Euler und Gaddum, 1931) beginnt erst in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts mit der Isolierung weiterer neuropeptiderger Transmitter die sogenannte Peptidära (Ichimura, 1988; Burnstock, 1990). Die axonalen Transportmechanismen unterliegenden Neuropeptide sind mit den klassischen Neurotransmittern Acetylcholin und Noradrenalin bzw mit jeweils anderen Neuropeptiden in peripheren Nervenfasern kolokalisiert (Burnstock, 1990; Baraniuk, 1991). In cholinergen Nervenfasern wurde VIP und Peptid Histidin Methionin, in aminergen Neuronen Neuropeptid Y und in sensorischen Nerven CGRP, SP und Neurokinin A lokalisiert (Änggard, 1974; Barnes, 1987; Stjärne, 1989; Baraniuk, 1991). Auf Grund der vielseitigen Eigenschaften und der unterschiedlich stark ausgeprägten Verteilung in peripheren Nerven der Nasenschleimhaut stellen Neuropeptide bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt, wie zahlreiche aktuelle Publikationen zeigen (Uddman, 1999; Cervin, 1999; Malis, 1999), ein interessantes und noch nicht vollständig geklärtes Forschungsobjekt dar. Neuropeptide zeigen im Zusammenspiel mit den klassischen Neurotransmittern neuromodulatorische und neuroregulatorische Eigenschaften bei der Beeinflussung des nasalen Blutflusses, der glandulären Sekretion und bei Immunabwehrmechanismen (Payan, 1984; Barbes, 1987; Baraniuk, 1990; Hauser-Kronberger, 1994). Eine entscheidende Rolle bei pathophysiologischen Prozessen wie z.B. dem Asthma bronchiale (Barnes, 1984), allergischer (Fang, 1998) und vasomotorischer Rhinopathie (Ruffoli; 2000) wurde für einige Neuropeptide nachgewiesen. Die Neuropeptidwirkungen werden durch die neutrale Endopeptidase (NEP 24,11), die auch in seromukösen Drüsen nachgewiesen wurde, reguliert und limitiert (Gawin, 1993; Ohkubo, 1994). Die Dipeptidylaminopeptidase IV und das Angiotensin

Converting Enzym (ACE) beteiligen sich ebenfalls am Peptidabbau (Hauser-Kronberger, 1994). Die in den Drüsen produzierte NEP reguliert, vermutlich über die Wirkung auf Neuropeptide, auch die Drüsensekretion, während ACE als zirkulierendes Enzym vaskulären Ursprungs eher für die Kontrolle der Gefäßpermeabilität verantwortlich ist (Ohkubo, 1994).

Auf Grund des quantitativ geringen Vorkommens von Neuropeptiden in der Nasenschleimhaut, der kurzen Halbwertszeit sowie ubiquitär vorhandener, neuropeptidabbauender Enzyme ist der Nachweis nur schwierig zu führen und bedarf für jedes Neuropeptid der Erarbeitung spezieller immunhistochemischer Arbeitabläufe. Die Anwendung der Avidin-Biotin-Komplex (ABC)-Methode erwies sich dabei als zuverlässige Detektionstechnik. Der Vorteil liegt hier in der Vermeidung falsch-positiver Befunde, wie sie z.B. durch Autofluoreszenz bei Immunfluoreszenztechniken auftreten können, und in der kontrastreichen Darstellung des umliegenden Gewebes.

5.3.1 VIP

Das aus 28 Aminosäuren bestehende vasointestinale Polypeptid wurde zuerst von Said und Mutt isoliert und von Uddman erstmals in Nerven der respiratorischen Nasenschleimhaut von Kaninchen, Katzen und Meerschweinchen dargestellt (Uddman, 1978; 1979). Nach Konzentrationsmessungen ist VIP das in der höchsten Konzentration auftretende relevante Neuropeptid in der entzündungsfreien Nasenschleimhaut (Baraniuk, 1990). Hauser-Kronberger konnte mittels Radioimmunoassay eine Konzentration von 4,96 µg/g Nassgewicht in der unteren Nasenmuschel feststellen (Hauser-Kronberger, 1993). VIP wurde in Azetylcholin-haltigen parasymphatischen Nervenfasern identifiziert (Uddman, 1978; Lundberg, 1981). Durch zahlreiche immunfluoreszenzmikroskopische (Baraniuk, 1990; Stjärne, 1991) bzw. immunhistochemische Untersuchungen (Riederer/Knipping, 1995; Knipping, 2001) konnte VIP an Strukturen der Nasenschleimhaut verschiedener Säuger und des Menschen nachgewiesen werden. Wie auch von Laitinen in immunreaktiven Nerven des unteren Respirationstraktes des Menschen beobachtet, zeigten sich VIP-positive, immunelektronenmikroskopische Markierungen in „dense core vesicles“ unterschiedlicher Größe (Laitinen, 1985). Die Markierung von VIP und der anderen hier untersuchten Neuropeptide in diesen kernhaltigen Vesikeln steht in

Übereinstimmung mit den Beschreibungen von Hökfelt, der den peptidergen Ursprung dieser Neurovesikel nachweisen konnte (Hökfelt, 1980). Yokoyama beschrieb nach ultrastrukturellen Studien am Meerschweinchen das Vorkommen cholinerg und VIP-haltiger Nerven an seromukösen Drüsen (Yokoyama, 1991). Durch Agha-Mir-Salim und Riederer/ Knipping konnten VIP-Rezeptoren an den Drüsen der menschlichen Nasenschleimhaut identifiziert werden (Agha-Mir-Salim, 1991; Riederer, 1995). VIP liegt als Kotransmitter in cholinergen Nerven des Respirationstraktes verschiedener Spezies und des Menschen vor (Klaassen, 1988; Baraniuk, 1990; Stjärne, 1991; Hauser-Kronberger, 1993). Anhand verschiedener physiologischer Untersuchungen konnte der multifunktionelle Charakter von VIP belegt werden. Über eine langandauernde Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur beteiligt sich VIP wesentlich an der Regulation des nasalen Blutflusses (Uddman, 1978; Malm, 1979; O`Dorisio, 1985; Barnes, 1987; Sundler, 1988; Lundberg, 1991).

Durch die hier vorliegenden immunhistochemischen und immunelektronenmikroskopischen Ergebnisse kann die Lokalisation dieses Neuropeptids morphologisch bestätigt und weiter konkretisiert werden. Wie schon von Baraniuk nach Silberimprägnations-Versuchen beschrieben, konnte VIP häufiger an Drüsen als an den Gefäßen des Schwellkörpers gefunden werden (Baraniuk, 1990; Knipping, 2001). Das Vorkommen von VIP-haltigen Axonen in direkter Umgebung von Azinuszellen und an Ausführungsgängen deutet auch auf eine unmittelbare Beeinflussung der Sekretionsproduktion und der Transportvorgänge des Drüsensekrets hin. Der deutliche Nachweis von VIP durch den Einsatz spezifischer Antikörper in periglandulären und periduktalen Nervenfasern bestätigt auf morphologischer Ebene die VIP zugesprochene Rolle als Neuromodulator in cholinergen Nerven. Hier wird durch VIP eine Sekretionssteigerung der Drüsen hervorgerufen, möglicherweise über eine Stimulation des Chloridionentransports, wie er auch in intestinalen (Baraniuk, 1990; O`Dorisio, 1985) und bronchialen (Barnes, 1987) Drüsen nachgewiesen wurde. Durch Aktivierung der Adenylatzyklase besonders an mukösen Drüsenzellen der Lunge soll VIP eine glykoproteinreiche Sekretion stimulieren (Barnes, 1987). VIP vermittelt im Pancreas Sekretionsreize für Wasser, Bikarbonat und Enzyme (Baraniuk, 1990; O`Dorisio, 1985), ein Sekretionsmechanismus, der auch im Ausführungsgangsystem der nasalen Drüsen eine Rolle spielen könnte.

Außerdem besitzt VIP epithelschützende, antioxidative Eigenschaften und beteiligt sich über eine Adenylatzyklaseaktivierung an der Regulation der Lymphozytenproduktion und führt zur Inhibition der Antikörper- und Leukotrienproduktion (O`Doriso, 1985; Lundberg, 1991). VIP kann die Freisetzung von Interleukinen (IL-6 und IL-8) stimulieren und damit proinflammatorische Effekte wie die Aktivierung von Leukozyten und Lymphozyten auslösen. Damit scheint VIP auch eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des Asthma bronchiale und weiterer Atemwegsentzündungen zu spielen (Mullol, 1997).

5.3.2 CGRP

Der in nozizeptiv-sensomotorischen Neuronen lokalisierte Neurotransmitter CGRP besteht aus 37 Aminosäuren. Die von Rosenfeld 1983 entdeckte und von Uddman (1985) erstmals im Atemtrakt beschriebene alpha-Form findet sich in sensorischen, die beta-Form in intestinalen Nerven (Alving, 1990; Baraniuk, 1990). CGRP moduliert sensorische Reize in Ko-Transmission mit SP (Barnes, 1987; Stjärne, 1989; Zaidi, 1990) in afferenten sensomotorischen Nerven und stellt ein wichtiges Bindeglied im Axonreflex und bei der sogenannten „neurogenen Entzündung“ dar (Wolf, 1988; Stjärne, 1989). CGRP gilt als langanhaltender und potenter Vasodilatator im Menschen (Zaidi, 1990). CGRP wird von neuroendokrinen Zellen der Tracheobronchialschleimhaut bei allergischen Reaktionen freigesetzt und kann zu einer Bronchokonstriktion beitragen (Palmer, 1987; Baraniuk, 1990). CGRP führt zur Anregung der Lymphozytenproliferation (Lundberg, 1991). Durch in vivo-Experimente mit CGRP an der Nasenschleimhaut der Katze und am Meerschweinchen konnten Stjärne und Gawin nach CGRP-Applikation eine Erhöhung der Plasmaproteinexsudation und eine Erhöhung der glandulären Sekretion feststellen (Stjärne, 1991; Gawin, 1993). Dabei wird die SP-induzierte Plasmaextravasation durch CGRP verstärkt (Uddman, 1983, Brokaw; 1992). CGRP liegt im Vergleich mit anderen Neuropeptiden nur in sehr geringer Konzentration in der respiratorischen Schleimhaut des Menschen vor (Baraniuk, 1990).

Neben der Lokalisation in periarteriellen Nervenfasern (Riederer/Knippling, 1995; Knippling, 2001) konnte CGRP in Form feiner Varikositäten in Nervenbündeln und in periglandulären Nerven, die nur vereinzelt Kontakt zu den Azinuszellen

zeigten, gefunden werden. Eine besonders intensive Verteilung CGRP-haltiger Fasern wurde im subepithelialen Bindegewebe und an den Drüsenausführungsgängen beobachtet. In Bestätigung der Immunfluoreszenzversuche von Hauser-Kronberger (1994) und von anderen Forschungsgruppen (Uddman, 1983; Stjärne, 1991) konnte Substanz P kolokalisiert in subepithelialen Nervenfasern nachgewiesen werden. Immunelektronenmikroskopisch konnte CGRP, wie durch Feher (1986) im Intestinum und durch Gulbenkian (1986) im Ganglion trigeminale des Meerschweins, in „dense core vesicles“ markiert werden. Insbesondere scheint CGRP als Mediator in sensiblen Nervenfasern im Subepithel und im periglandulären Bindegewebe im Zusammenhang mit der Rezeption, Modulation und Transmission nozizeptiver Reize eine Rolle zu spielen (Zaidi, 1990). Durch verschiedene chemische, thermische und taktile Reize kann über einen zentral-afferenten und antidrom-efferenten Impuls bzw. über Aktivierung parasymphathischer Reflexe eine Sekretionsstimulation der Drüsen und die Freisetzung schleimhautprotektiver Proteine wie Laktoferrin und Lysozym sowie von Immunglobulinen auslöst werden (Baraniuk, 1990; Bernstein, 1991). Lacroix konnte nach Capsaicinbehandlungen von Patienten mit nichtallergischer Rhinitis eine Beteiligung von CGRP an der mukoiden Sekretion belegen (Lacroix, 1992). Die durch Immunfluoreszenztechniken von Stjärne (1991) am Schwein und von Hauser-Kronberger (1993) am Menschen aufgezeigten intraepithelialen peptidergen Neurone konnten in dieser Studie weder durch neurogene Marker immunhistochemisch noch durch immunelektronenmikroskopische Techniken nachgewiesen werden.

Eine indirekte Wirkung von CGRP auf die Drüsenfunktionen ist auch über Regulation und Modulation der periglandulären Durchblutung an arteriellen Gefäßen zu vermuten.

CGRP kann an der Ausbildung eines durch arterielle Gefäßerweiterung ausgelösten neurogenen Ödems im Rahmen einer vasomotorischen Rhinopathie beteiligt sein (Barnes, 1987; Wolf, 1988; Lundberg, 1991; Stjärne, 1991).

5.3.3 SP

Das aus 11 Aminosäuren zusammengesetzte sensorische Neuropeptid Substanz P wurde erstmals von Euler (1931) aus Gehirn und Dünndarm des Schweins isoliert

und von Hökfelt (1975) in sensorischen Nerven nachgewiesen. SP vermittelt seine Wirkungen an den Erfolgsorganen über spezifische NK₁-Rezeptoren (Stjärne, 1989). Durch vorwiegend im Epithel lokalisierte abbauende Endopeptidasen, die Dipeptidylaminopeptidase IV und das Angiotensin Converting Enzym werden die SP-Wirkungen limitiert (Ohkubo, 1994). SP liegt, im Vergleich mit anderen Neuropeptiden, in nur geringen Mengen in der menschlichen Nasenschleimhaut vor (Albegger, 1991). In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Konzentration von SP (Wolf, 1987; Albegger, 1991; Baraniuk, 1991; Woodhead, 1994). Für die altersabhängigen Konzentrationsangaben zeigte sich eine Beeinflussung durch chronische Rhinitiden und Rauchen (Barnes, 1987; Wolf, 1987). SP, zur Gruppe der Tachykinine gehörend, führt zu einer schnell einsetzenden und kurz anhaltenden, atropinresistenten Vasodilatation mit anschließender Zunahme der Durchblutung und der Gefäßdurchlässigkeit (Lundblad, 1983; Ichimura, 1988; Stjärne, 1991). SP konnte in sensorischen Nerven der Nasenschleimhaut verschiedener Säugetiere, kolokalisiert mit CGRP, markiert werden (Änggard, 1983; Uddman, 1983; Lundberg, 1984; Baraniuk, 1991). Tonnesen konnte nach Serotoninstimulation an gesunden Nasenschleimhäuten eine erhöhte SP- Konzentration feststellen und durch Vergleich mit SP-Serumwerten den Ursprung der SP-Ausschüttung in sensorischen Nerven nachweisen (Tonnesen, 1987; 1988). Auch SP kann bei der Entwicklung eines „neurogenen Ödems“ mit einer konsekutiven Zunahme des Nasenatmungswiderstandes beteiligt sein (Wolf, 1988). Die chemisch (z.B. Capsaicin) oder mechanisch induzierte SP-Freisetzung aus sensorischen Nervenfasern führt zur orthodromen Erregung afferenter Neurone, die über trigeminale Leitungsbahnen vegetative Zentren erreichen oder über lokale Axonreflexe die SP-Wirkungen am Gefäßsystem oder den Drüsen vermitteln (Barnes, 1987; Wolf, 1987; Stjärne, 1989; 1991). Durch wiederholte Gaben von Capsaicin, einem Alkaloid (Methyl-N-Vanillyl-Nonenamid) aus scharfen Pfeffer- und Paprikaschoten, kommt es zur Desensibilisierung von Nozizeptoren, zur Degeneration der afferenten C-Fasern und zur Depletion von SP (Wolf, 1987; Stjärne, 1991). Damit steht ein suffizienter Therapieansatz für hyperreflektorische Rhinopathien zur Verfügung (Stjärne, 1991; Lacroix, 1992; Wolf, 1995). SP werden auch immunmodulatorische Eigenschaften durch chemotaktische Wirkungen auf Leukozyten und Lymphozyten zugesprochen (McGillis, 1987).

Spezifische SP-Rezeptoren konnten auf Lymphozyten und Mastzellen gefunden werden (Änggard, 1993). Der hier vorliegende immunelektronenmikroskopische Nachweis von SP-haltigen Nervenfasern in unmittelbarer Nähe bzw. Kontakt zu Mast- und Plasmazellen belegt ultrastrukturell die immunmodulatorischen Funktionen von SP. An den Drüsen der Nasenschleimhaut von Ratten konnte Kamijo (1993) bei videomikroskopischen Untersuchungen eine SP-induzierte Sekretionssteigerung mit erhöhter Exozytose und Schrumpfung der Azinuszellen demonstrieren. In der Nasenschleimhaut von Säugern (Änggard, 1983; Uddman, 1983; Lundberg, 1984) und des Menschen (Uddman, 1983; Baraniuk, 1991; Hauser-Kronberger, 1993) konnte SP durch Immunfluoreszenztechniken an Venen, venösen Sinusoiden und Arteriolen nachgewiesen werden. Die eindeutige Zuordnung von immunreaktiven Strukturen kann jedoch durch die starke Autofluoreszenz von Epithel und elastischen Fasern stark beeinträchtigt sein (Laitinen, 1983). Bei den hier vorliegenden immunhistochemischen Untersuchungen zeigten sich SP-haltige Nervenfasern neben CGRP-immunreaktiven Nerven besonders in der Adventitia von Arterien und Arteriolen, in der subepithelialen Region und an den Azinuszellen. Während Jeon (1993) in der Meerschweinchenmukosa eine wesentlich intensivere SP-Markierung erreichte, zeigten sich bei den hier vorliegenden Untersuchungen am Menschen nur dezente Markierungen. Diese Unterschiede im Färbe- und Nachweisverhalten weisen auf die erwähnten Speziesunterschiede hin. Durch immunelektronenmikroskopische Versuche konnte die Lokalisation von SP bestätigt werden. Identisch mit den immunelektronenmikroskopischen Befunden von Rha (1994) an der Katze wurde SP im Axoplasma und in „dense core vesicles“ nachgewiesen. Über die Aufnahme von Reizen im subepithelialen Bereich scheint eine direkte Verbindung von sensorischen Nervenfasern zu den seromukösen Drüsen zu bestehen. Von Stjärne (1991) konnte die Auslösung von Symptomen einer allergischen Rhinopathie durch SP-Applikation gezeigt werden. Im Rahmen einer nasalen Allergie kann durch SP-Ausschüttung an sensorischen Neuronen eine Sekretionssteigerung an den Drüsen hervorgerufen werden. Diese Vermutung wird auch durch ELISA-Untersuchungen von Chaen (1993) gestützt, bei denen eine Erhöhung von SP im Nasensekret von Allergikern festgestellt wurde.

5.3.4 NPY

Das aus 36 Aminosäuren aufgebaute Neuropeptid Y (NPY), auch Neuropeptid Tyrosin genannt, wurde erstmals im Schweinehirn nachgewiesen und ist mit Noradrenalin in sympathischen Nervenfasern der Nasenschleimhaut kolokalisiert (Lundberg, 1982; Baraniuk, 1990; Hauser-Kronberger, 1994). Bei quantitativen Untersuchungen mittels Radioimmunoassay konnten sowohl von Hauser-Kronberger und Mitarbeitern als auch von Fang hohe Konzentrationen von NPY (ca. 3,29 µg/g Nassgewicht) in der unteren Nasenmuschel des Menschen gemessen werden (Hauser-Kronberger, 1994; Fang, 1998). Damit kann NPY zu den prädominanten Neuropeptiden der oberen Atemwege gezählt werden (Uddman, 1999). Die durch NPY an postsynaptischen Y₁-Rezeptoren (Nielsson, 1996; Uddman, 1999) der arteriellen Gefäße ausgelöste potente, langanhaltende Vasokonstriktion und Verstärkung der postganglionären Noradrenalinwirkung wurde durch in vivo- und in vitro- Versuche von Lacroix (1990), Hauser-Kronberger (1994) und Cervin (1999) belegt. Neuropeptid Y wurde mittels verschiedener Verfahren wie Radioimmunoassay, Immunfluoreszenz und Immungoldintensivierung in der Nasenschleimhaut von zahlreichen Spezies und des Menschen nachgewiesen (Baraniuk, 1990; Albegger, 1991; Amores, 1991; Hauser-Kronberger, 1994; Fang, 1998; Uddman, 1999). Dabei konnte eine Prädominanz dieses langwirksamen Vasokonstriktors im Bereich der arteriellen Gefäße und an arteriovenösen Anastomosen festgestellt werden. An den seromukösen Drüsen wurden keine oder nur vereinzelt NPY-haltige Nervenfasern gefunden (Baraniuk, 1992). Insbesondere im Bereich der Drüsen differieren die Befunde der Tierversuche im Vergleich zu Untersuchungen der menschlichen Nasenschleimhaut. Baraniuk (1992) konnte keinen Effekt von intranasal appliziertem NPY auf die Zusammensetzung und Menge der Drüsensekretion nachweisen. Im Tierversuch wurden bei verschiedenen Spezies (Schwein, Meerschweinchen, Ratte, Frettchen) NPY-haltige Nerven in der Umgebung von Drüsen und zum Teil an Myoepithelzellen beschrieben (Yokoyama, 1991; Baraniuk, 1992; Zhao, 1998) und deutliche Unterschiede in der NPY-Rezeptordichte festgestellt (Lacroix, 1990; Baraniuk, 1992). Zusätzlich wurde ein NPY-vermittelter Effekt auf die Lysozymproduktion und das Drüsensekretionsvolumen gemessen. Hauser-Kronberger konnte mit der

Immunfluoreszenzmethodik sowohl in der Nasenschleimhaut als auch im Larynx des Menschen NPY-immunreaktive Fasern assoziiert mit Drüsenstrukturen finden (Hauser-Kronberger, 1993; 1994). Durch die hier vorliegenden immunhistochemischen und immunelektronenmikroskopischen Befunde konnten NPY-immunreaktive Nervenfasern noch genauer anatomischen Strukturen der Nasenschleimhaut zugeordnet werden. Somit lässt sich der bekannte langanhaltende, vasokonstriktorische Effekt von NPY an arteriellen Gefäßen der Nasenschleimhaut morphologisch untermauern. Die Darstellung NPY-haltiger Nervenfasern in Kontakt zu den Azinuszellen lässt eine Modulation der sympathischen Regulation der Drüsenfunktionen durch die kolokalisierten Neurotransmitter Noradrenalin und NPY vermuten. Das in „dense core vesicles“ vorkommende NPY scheint den hemmenden Einfluss von sympathischen Nervenimpulsen auf die Drüsensekretion zu regulieren. Da NPY auch die präjunctionalen Rezeptoren (Lacroix, 1996) und die postganglionäre cholinerge Übertragung (Baraniuk, 1992) blockieren kann, muß eine indirekt hemmende (anticholinerge) Wirkung für die Drüsensekretion angenommen werden. Yokoyama konnte im Bereich der Drüsenausführungsgänge des Meerschweinchens NPY-immunreaktive Fasern im Elektronenmikroskop darstellen (Yokoyama, 1991). Das durch die hier vorliegenden Versuche bestätigte Vorkommen von NPY-haltigen Nervenfasern im Bindegewebe um die Ausführungsgänge der menschlichen Nasenschleimhaut lässt die Vermutung zu, daß hier eine Beeinflussung von Transport- und Sekretionsvorgängen durch NPY stattfinden kann. Ein Kontakt von NPY-haltigen Nervenfasern zu Myoepithelzellen, wie von Yokoyama (1991) beschrieben, konnte jedoch nicht gefunden werden. Auch bei den Untersuchungen zur Gesamtnervation konnten weder licht- noch elektronenmikroskopisch Axone an Myoepithelzellen identifiziert werden. Eine Kolokalisation von NPY in VIP-haltigen perivaskulären Nerven, wie sie von Lacroix (1990) beim Schwein festgestellt wurde, kann nach den hier vorliegenden Befunden in der Nasenschleimhaut des Menschen nicht angenommen werden.

5.4 Einfluss von Stickstoffmonoxid (NO)

Von Brecht stammen erste Hinweise auf die Rolle von Stickstoffmonoxid als Neurotransmitter (Brecht, 1990). Stickstoffmonoxid (NO) wurde neben

Azetylcholin als nicht-adrenerger-nicht-cholinerg (NANC)-Neurotransmitter im zentralen und peripheren Nervensystem als Ko-Transmitter in parasympathischen Nervenfasern nachgewiesen und kann cholinerge Wirkungen am Gefäßsystem und den Drüsen modulieren (Riederer, 1996; Jeon, 1997; Tasman, 1998). Hanazawa (1997), Jeon (1997) und Kondo (2000) konnten bei histochemischen Versuchen zum Nachweis von Nikotinamid Adenin Dinukleotid Phosphat-Diaphorase (NADPH-d), einem wesentlichen Enzym der NO-Synthese, am Meerschweinchen, der Ratte bzw. am Menschen das Ganglion pterygopalatinum als Ursprung der nitrergen Innervation bestimmen, während Tasman (1998) auf einen sympathischen, parasympathischen und sensorischen Ursprung hinwies. Die von NO induzierte Vasodilatation durch Relaxation der Gefäßmuskulatur scheint zusätzlich auch durch endothelial gebildetes NO ausgelöst zu werden (Palmer, 1987). Darüber hinaus werden NO zahlreiche physiologische Eigenschaften zugeschrieben. Immunologische Wirkungen durch Beeinflussung der Makrophagenaktivität sowie antivirale und antibakterielle Eigenschaften wurden nachgewiesen (Tasman, 1998; Riederer, 1999). In den Nasennebenhöhlen wurden bakteriostatische Konzentrationen von NO bei gesunden Personen gemessen (Lundberg, 1995; Kawamoto, 1998). Die Schlagfrequenz des respiratorischen Flimmerepithels kann durch NO moduliert werden (Ueda, 2001).

Auf Grund der kurzen NO-Halbwertszeit (ca. 0,6 Sekunden) kann kein direkter Nachweis im Gewebe durchgeführt werden (Heß, 2000). Die für die Katalysierung zuständigen NO-Synthasen (NOS) lassen sich jedoch aus verschiedenen Geweben isolieren und stehen für den NO-Nachweis zur Verfügung. Bisher konnten drei verschiedene Isoenzyme der Synthase kloniert werden: die von einem erhöhten intrazellulären Kalziumspiegel abhängige nNOS (NOS I) in Nerven und eNOS (NOS III) im Endothel sowie die kalziumunabhängige, durch Zytokine und Bakterienlipopolysaccharide induzierbare iNOS (NOS II) (Schmidt, 1992; Heinrich, 1998; Heß, 1998; Tasman, 1998; Riederer, 1999; Kang, 2000). Derzeit wird davon ausgegangen, dass es keinen spezifischen NO-Rezeptor gibt. NO diffundiert in die Zielzellen, aktiviert dort die lösliche Guanylylzyklase und führt zu einem cGMP-Anstieg (Garthwaite, 1991; Tasman, 1998). Hierdurch werden Proteinsynthesemechanismen in der Zelle reguliert und die NO-Wirkungen, z.B. die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur vermittelt. Die endotheliale NOS scheint einen wesentlichen Einfluß auf die basalen Regulationsmechanismen der

Gefäße auszuüben (Heß, 2000). Die durch Entzündungsabläufe induzierbare iNOS bestimmt im wesentlichen die messbare NO-Menge in den Nasennebenhöhlen.

Ruffoli führte ultrastrukturelle Untersuchungen zur vasomotorischen Rhinitis mit einer histochemischen Methode zur Bestimmung von NADPH-d durch (Ruffoli, 2000). NADPH-d-Färbungen können jedoch auch durch andere Enzyme verursacht werden und sollten durch spezifische immunhistochemische Techniken, wie die Markierung der NOS, bestätigt werden (Jeon, 1997; Heinrich, 1998; Riederer, 1999).

Neben dem Nachweis von endothelialer NOS in Gewebeproben verschiedener Körperregionen von Mensch und Rind (Pollock, 1993) und von NOS im Atemtrakt des Meerschweinchens (Fischer, 1993; Kondo, 2000) sowie der Ratte (Kulkarni, 1994) wurden durch histochemische und immunhistochemische Methoden nitreger Strukturen der Nasenschleimhaut des Menschen dargestellt (Riederer, 1996; Hanazawa, 1997; Jeon, 1997; Kawamoto, 1998; Tasman, 1998; Heß, 2000). Mittels des histochemischen Verfahrens nach Vincent und Kimura zur Markierung der Nikotinamid Adenin Dinukleotid Phosphat-Diaphorase (NADPH-d) konnten Riederer und Heß NO im Gefäßendothel und dem Epithel der menschlichen Nasenschleimhaut darstellen (Riederer, 1996; Heß, 2000). Durch den gleichzeitigen, hier erbrachten histochemischen Nachweis der NADPH-Diaphorase und der Azetylcholinesterase in Nerven um die seromukösen Drüsen konnte die Kollokalisierung beider Enzyme und damit die nitreger-cholinerge Koinnervation der Drüsen belegt werden. In den dargestellten nitreger-cholinergen Nerven überwog der Anteil der cholinergen Nervenfasern. NO scheint bei der Regulation der Drüsen den sekretionsfördernden cholinergen Einfluß zu verstärken. Durch die immunelektronenmikroskopischen Befunde können die oben beschriebenen Lokalisationen von NO in der entzündungsfreien Nasenschleimhaut ultrastrukturell bestätigt werden. Es ergeben sich jedoch auch neue Aspekte. NO scheint in der Nasenschleimhaut inhomogen lokalisiert zu sein. So konnten Bezirke mit einer hohen NO-Akkumulation und damit verbundener NO-Abhängigkeit mit Regionen ohne NO-Nachweis gefunden werden. Vergleichbar mit den ultrastrukturellen Ergebnissen von Heinrich und Maurer am Cortiorgan des Meerschweinchens zeigen sich in der Nasenschleimhaut des Menschen starke NOS-Immunreaktionen im Zytoplasma von Endothelzellen (Heinrich, 1997). Auffällig war die NO-Akkumulation in Endothelzellen von Kapillaren und

arteriellen Gefäßen, während die Venen und venösen Sinusoide keine NOS-Immunreaktivität aufwiesen.

Durch histochemische Methoden konnte Hanazawa (1997) in der Nasenschleimhaut der Ratte und des Menschen NO-haltige Nervenfasern um seromuköse Drüsen nachweisen. Die NOS-Immunreaktivität in den nicht myelinisierten periglandulären und periarteriellen Nerven war in den hier durchgeführten Versuchen wesentlich stärker ausgeprägt als bei den Versuchen von Heinrich am Meerschweinchen (Heinrich, 1997). Möglicherweise sind die verschiedenartigen Fixierungs- und Einbettungsmethoden bzw. artspezifische Unterschiede dafür verantwortlich. Durch den immunelektronenmikroskopischen Nachweis von NOS I im Nervengeflecht der seromukösen Drüsen und der arteriellen Gefäße kann von einer direkten nervalen Koregulation und Modulation durch NO ausgegangen werden. Eine besonders intensive Beeinflussung der Sekretion scheint auf Grund der starken Immunreaktivität in periglandulären und periductalen Axonen sowie im Zytoplasma der Azinuszellen unter physiologischen Bedingungen vorzuliegen (Jeon, 1997; Kawamoto, 1998). Kang konnte bei Patienten mit Rhinitis allergica eine starke Akkumulation der induzierbaren NOS in den Drüsen finden und damit die Rolle von NO bei entzündlichen, hypersekretorischen Prozessen der Nasenschleimhaut belegen (Kang, 2000). Kawamoto fand mittels histochemischen und immunhistochemischer Methoden eNOS gleichverteilt in periglandulären Nerven von Patienten mit Rhinitis allergica als auch bei nicht entzündlich veränderter Nasenschleimhaut vor, während eNOS und iNOS im Epithel der Allergiker stärker auftrat. Nach Zytokin-Stimulation scheint die induzierbare NOS über erhöhte NO-Produktion erheblich an den Symptomen der allergischen Rhinitis beteiligt zu sein (Kawamoto, 1998).

5.5 Einfluss der Gefäßversorgung auf die Drüsen

Bei den licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Drüsenregion der unteren Nasenmuschel konnte ein dichtes Gefäßnetz gefunden werden. Neben den teilweise sehr drüsennah gelegenen Arteriolen zeigten sich zahlreiche periglanduläre Kapillaren. Bei Betrachtung im Elektronenmikroskop fallen besonders die Fenestrations der Kapillaren auf, die durch dünne Membranen verschlossen und den Drüsenzellen zugewandt sind. Diese fenestrierten Kapillaren konnten auch im subepithelialen Bindegewebe beobachtet werden. Durch nervale

Regulation des Blutvolumens und des Blutflusses an den vorgeschalteten Arteriolen und den postkapillären Polstervenvenen kann eine konsekutive Beeinflussung der glandulären Blutversorgung erfolgen. Schon Cauna (1970) vermutete einen Einfluß der vegetativen Innervation der Gefäße auf die Drüsen der Nasenschleimhaut. Über parasymphatische Axone sowie VIP-, CGRP- und NO-haltige Nervenfasern kann es nach arterieller Vasodilatation zur Dilatation der periglandulären Kapillaren kommen. Zusätzlich scheint VIP auch über eine Aufnahme aus dem Blut an die Gefäßmuskulatur der Arteriolen zu gelangen und seine vasodilatatorische Wirkung zu entfalten (Barnes, 1987; Riederer/ Knipping, 1995). Durch die o.g. Neurotransmitter kann eine vermehrte Blutzufuhr an den Drüsen und damit eine Steigerung der Drüsensekretion angenommen werden.

Ultrastrukturell konnten dichte NOS-immunreaktive Bezirke in lumennahen Regionen des Endothels aufgezeigt werden. Das im Zytoplasma produzierte Stickstoffmonoxid, von Palmer 1987 auch als „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) bezeichnet, dringt über Diffusion in den Zellkern ein und kann hier über cGMP-Wirkung Proteinkinasen aktivieren und damit eine Relaxation der glatten Muskelzellen bewirken (Brown, 1993). Stickstoffmonoxid beteiligt sich hier auch an der physiologischen Regulation des periglandulären Blutflusses.

Auf Grund des ultrastrukturellen Nachweises von NO in perivaskulären Nerven und im Endothel muß geschlossen werden, dass dem vasodilatatorisch wirkenden Stickoxid eine duale Beeinflussung des Gefäßtonus zugesprochen werden kann. Neben der Modulation des arteriellen Vasotonus ist auch eine relaxierende Wirkung im Bereich der kapillären Perizyten anzunehmen. Der erhöhte präarterielle und postkapilläre Druck kann zur Dilatation der Kapillarwandung und zusätzlich nach Relaxation der Perizyten zur Öffnung der kapillären Fenestrations führen. Es kommt konsekutiv zur erhöhten Plasmaextravasation und konsekutiv zu einem vermehrten Angebot von Serumbestandteilen für die seromukösen Drüsen. Neben der Wirkung als Neuromodulator in drüsennahen Nerven scheint NO somit auch über die Regulation des periglandulären Blutflusses die Funktionen der Drüsen zu beeinflussen.

Die in direkter Umgebung zu den seromukösen Drüsen nachgewiesenen, durch zahlreiche Noradrenalin- und NPY-haltige Nerven versorgten Arteriolen scheinen ebenfalls eine indirekte Regulation der Durchblutung des periglandulären Bindegewebes und damit der Drüsenversorgung zu bewirken. Der Blutfluß und

das Blutvolumen in den nachgeschalteten, die Drüsen versorgenden fenestrierten Kapillaren kann durch NPY-vermittelte Vasokonstriktion vermindert und dadurch der Antransport von Substraten für die Sekretbildung reduziert werden.

5.6 Morphologische Veränderungen und Neurotransmitterverteilung bei verschiedenen Rhinopathien

5.6.1 Zystische Fibrose

Die Mukoviszidose oder Zystische Fibrose (CF) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:2000 Neugeborenen und damit eine der häufigsten Erberkrankungen in Europa (Drake-Lee, 1989; Irving, 1997). Ursächlich liegt ein Defekt des „Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator proteine“ durch Mutation der Region q31 auf Chromosom 7 vor (Hui, 1995; Irving, 1997). Die Patienten leiden unter chronisch-rezidivierenden Sinusitiden, Polyposis nasi und Nasenatmungsbehinderungen durch Muschelhyperplasien (Crockett, 1987; Hui, 1995).

In den hier vorliegenden Untersuchungen konnten zahlreiche pathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut bei der Zystischen Fibrose (CF) aufgezeigt werden (Knipping, 2002). Die zähe Sekretion beruht auf einem gestörten Elektrolyttransport. Durch zusätzliche Infekte kommt es zur weiteren Epithelschädigung. Morphologisch zeigt sich ein insuffizientes, zum Teil nicht zilientragendes Epithel als Ursache für einen eingeschränkten mukoziliaren Transport. Sekundäre Zilienfehlbildungen sind bei der CF ebenfalls zu finden (Markmann, 1990). Der typische mehrreihige Aufbau des Epithels aus Flimmerzellen, Becherzellen und Basalzellen ist gestört. Zusätzlich kann eine exogen-toxische Beeinflussung der Zilien durch bakterielle Besiedlung angenommen werden (Deitmer, 1992; Hui, 1995). Des Weiteren finden sich, im Gegensatz zu den Drüsen der normalen Nasenschleimhaut, pathologisch veränderte seromuköse Drüsen, die einen überwiegend mukösen Anteil aufweisen. Sie stellen das morphologische Korrelat für das bei der CF typische zähe, hochvisköse Sekret dar. Die Exkretion scheint ebenfalls gestört zu sein, was sich an den stark dilatierten Drüsenlumina und einem auffällig mukösen Sekret zeigt. Der Hinweis, dass zystisch-dilatative Veränderungen der Drüsen eine typische morphologische Besonderheit bei der CF darstellen, findet sich schon bei Schwachman (1962).

Elektronenmikroskopisch waren überwiegend aufgelockerte Granula in den übermäßig gefüllten Azinuszellen zu finden. Dieser Befund deutet auf ein Überwiegen muköser Drüsen hin (Jahnke, 1998). Die vermehrt produzierte hochvisköse Schleimdecke behindert auch mechanisch den mukoziliaren Transport (Jahnke, 1977). Die erweiterten Drüsenkonglomerate könnten den venösen Blutabfluß behindern und konsekutiv zu einem extrazellulären Schleimhautödem führen (Rulon, 1963; Tos, 1977; Hui, 1995). Im Gegensatz zu den lichtmikroskopischen Untersuchungen von Tos (1977) mittels PAS-Färbungen an Polypen von CF-Patienten konnten in der hier durchgeführten Studie im Bereich der unteren Nasenmuschel ausgedehnte Drüsenregionen gefunden werden. Vermutlich kommt es zusätzlich durch permanente Entzündungsreize zur Aktivierung des Endothels in den Kapillaren und zum vermehrten Durchtritt von Serumbestandteilen in das umliegende Gewebe. Die von Jahnke und Theopold (1977) beschriebenen Laminationen der kapillären Basalmembranen wurden bei den hier untersuchten CF-Patienten nicht häufiger als bei anderen Proben von entzündlich-veränderter Nasenschleimhaut gefunden und so als unspezifisch eingeordnet. Die im Epithelbereich nachgewiesenen Metaplasien mit stratifiziertem Plattenepithel können zu Defekten des fehlgeschichteten Epithels führen und somit den Prolaps der Schleimhaut mit der Entwicklung von Polypen bedingen. Die erhöhte Flüssigkeitsabsorption, verursacht durch eine Störung des Chloridtransportes, kann ebenfalls zur Entstehung von Polypen beitragen (Irving, 1997). Als ultrastrukturelles Korrelat für die gesteigerte Drüsensekretion wurden Zellkerne mit aufgelockertem Chromatin umgeben von zahlreichen Mitochondrien gefunden. Als Zeichen einer erhöhten Stimulierung der Drüsenzellen konnten, wie bereits von Jahnke und Theopold (1977) beschrieben, deutlich entwickelte Golgi-Felder und ein erweitertes rauhes endoplasmatisches Retikulum dargestellt werden, welche für die Proteinbiosynthese zuständig sind. In der Nasenschleimhaut von CF-Patienten konnten im Vergleich zur normalen Nasenschleimhaut keine Unterschiede im Innervationsmuster oder in der Verteilung der Neurotransmitter festgestellt werden.

Die aufgezeigten ultrastrukturellen Veränderungen der Nasenschleimhaut bei CF unterscheiden sich auch von der allergischen Rhinitis. Eine Infiltration mit eosinophilen Leukozyten konnte hier, ebenso wie von Jahnke (1977) und Crockett

(1987) beschrieben, nicht gefunden werden. Allergien scheinen für die Pathogenese der CF keine Bedeutung zu haben (Crockett, 1987; Hui, 1995).

5.6.2 Allergische Rhinopathie

Die Rhinitis allergica ist die häufigste allergische Erkrankung bei Erwachsenen in Deutschland (Hermann-Kunz, 2001). In Mitteleuropa findet sich eine Prävalenz von 15% bis 25% mit voraussichtlich steigender Tendenz in den nächsten Jahren (Bachert, 1996; Heppt, 1997; Riechelmann, 1998; Turner, 1999). Die aus dem Formenkreis der Atopie stammende Erkrankung mit saisonaler und perennialer Verlaufsform führt bei den betroffenen Patienten zu Symptomen wie wässrige Rhinorrhoe, nasale Obstruktion, Juck- und Niesreiz und damit zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität (Petersson, 1988; Riechelmann, 1998; Corey, 2000). Ursächlich liegt eine spezifische, IgE-vermittelte Hyperreaktivität der Nasenschleimhaut zu Grunde.

Schon 1983 hatte Ishibe bei RIA-Untersuchungen an allergischen Nasenschleimhäuten des Menschen Veränderungen der Verteilung von Rezeptoren des autonomen Nervensystems gefunden und eine Beeinflussung durch nervale Mechanismen vermutet (Ishibe, 1983).

Bei Patienten mit perennialer allergischer Hyperreaktivität konnte im Bereich des durch chronische Entzündungszustände geschädigten Epithels eine dichte Infiltration mit lymphoiden Zellen gefunden werden. Während von Bentley (1992) und Varney (1992) bei der saisonalen Rhinitis allergica eine ausgeprägte Eosinophilie beschrieben wurde, war bei Patienten mit perennialer Rhinitis nur eine mäßige Infiltration der Lamina propria mucosae mit eosinophilen Leukozyten elektronenmikroskopisch zu beobachten. Über Epithellücken kann, wie schon von Jahnke (1986) vermutet, ein schneller Kontakt zwischen Antigenen und immunkompetenten Zellen stattfinden. Die auffällig dilatierten Kapillaren stellen zum Einen das morphologische Korrelat für die nasale Hypersekretion dar. Über die zahlreichen Fenestrationen der Kapillarwände ist eine schnelle Passage und Extravasation von Serumbestandteilen und Entzündungszellen, die sich im perikapillären Gewebe finden lassen und über Cytokin-Interaktionen (z.B. Interleukin Il-3 und Il-5) kommunizieren, gewährleistet (Jahnke, 1983). Darüber hinaus wird SP eine Beeinflussung der Cytokinproduktion, vermutlich über die Stimulation von T-Lymphozyten, zugesprochen (Woodhead, 1994). Cytokine

induzieren zusätzlich auch die NO Synthase und führen zur vermehrten NO-Produktion mit konsekutiver Vasodilatation und Ödembildung mit einer Verstärkung der allergischen Symptome (Sato, 1998). Zusätzlich begünstigen die hoch aktivierten und geschädigten Endothelzellen den schnellen extravasalen Flüssigkeitsaustritt. Die dargestellten konzentrischen Proliferationen der Perizyten belegen den chronischen Entzündungszustand.

Die Hypersekretion wird zum Zweiten durch die aktivierten seromukösen Drüsen und epithelialen Becherzellen bedingt. Der morphologische Nachweis hyperplastischer Drüsenzellen mit reichlich Mitochondrien und einem hochentwickelten endoplasmatischen Retikulum belegen die Beteiligung der Drüsen an der wässrigen Hypersekretion (Elwany, 1987). In Übereinstimmung mit Tos konnte eine Zunahme der Drüsenkomplexe beobachtet werden (Tos, 1977). Die Mast- und Plasmazellen können bei der chronischen perennialen Allergie in unterschiedlichen Aktivierungszuständen beobachtet werden. Die hier gefundenen Mastzellen zeigten den typischen morphologischen Aufbau, wie er auch von Knöbber (1993) beschrieben wurde. Das aus Mastzellen stammende Histamin sowie Bradykinine, Prostaglandine und Leukotriene verursachen über Reizung der sensorischen (SP- und CGRP-haltigen Nervenfasern) und parasymphatischen Nervenendigungen eine Aktivierung der zentralen, vasomotorischen und sekretorischen Zentren, die zu den klassischen Symptomen wie Hypersekretion, Nasenatmungsbehinderung, Nies- und Juckreiz durch Vasodilatation und Hypersekretion der Drüsen führt (Lundberg, 1987; Tani, 1990; Chaen, 1993; Gawin, 1993). Neben den Kininen als wesentlichen Mediatoren der perennialen allergischen Rhinitis (Turner, 1999) spielen zusätzlich auch die durch Histaminreizung freigesetzten Neuropeptide CGRP und Substanz P als Neurotransmitter in antidromen Reflexbögen, bei der neurogenen Entzündung und Mastzellaktivierung eine wesentliche Rolle (Devillier, 1988; Chaen, 1993; Nieber, 1991; Schierhorn, 1995; Turner, 1999). Konno (1996) konnte an Patienten mit perennialer Allergie einen direkten zusätzlichen Einfluss von SP an den Widerstands- und Kapazitätsgefäßen mit konsekutiver Erhöhung des Nasenatmungswiderstandes belegen. Fajac (1995) wies einen direkten Einfluss von SP auf die Proliferation von Eosinophilen nach. Die neurogene Entzündung unterliegt wiederum einer Modulation durch Mediatoren wie Leukotrienen, Kininen und Tachykininen (Turner, 1999). Mittels Radioimmunoassay konnte

Fang (1998) eine erhöhte Konzentration von CGRP und SP in der allergischen Nasenschleimhaut finden. Externe Reize, die zur IgE-vermittelten, allergischen Hyperreaktivität führen, werden über das subepitheliale Nervenfasernetz an die Kapillaren und Drüsen weitergeleitet. Turner vermutet eine zusätzliche Reizung exponierter sensibler Nervenfasern bedingt durch das geschädigte Epithel bei allergischer Hyperreaktivität. Bei den hier vorliegenden Untersuchungen konnten keine intraepitheliale Nervenendigungen gefunden werden. Somit kann der o.g. Reizmechanismus nur bei erheblichen Epithelschäden mit Freilegung des subepithelialen Nervennetzes angenommen werden. Durch immunhistochemische und immunelektronenmikroskopische Techniken waren die Neuropeptide CGRP und Substanz P im Vergleich zur entzündungsfreien Nasenschleimhaut vermehrt in periglandulären Nervenfasern aufzufinden. Über axonale Reflexe können diese Neuropeptide eine Sekretionssteigerung an den Drüsen herbeiführen (Chaen, 1993; Fang, 1998). In den hier vorliegenden Untersuchungen wurden erstmals neben der schon von Alving (1990) beim Schwein beobachteten morphologischen Assoziation von neuropeptidhaltigen Nervenfasern zu Mastzellen enge Lagebeziehungen und Kontakte zwischen neuropeptidhaltigen Nervenfasern und Plasmazellen aufgezeigt. Nach Stimulation dieser sensorischen Nerven kann die Neuropeptidfreisetzung an Mastzellen zur Histaminausschüttung führen. Die neuropeptidgerge Modulation der Antikörperproduktion von Plasmazellen kann neben einer direkten Beeinflussung der Histaminfreisetzung über SP-haltige Neurone an Mastzellen (Devillier, 1988; Bernstein, 1991; Chaen, 1993) als weiterer peptidgerger Regulationsmechanismus bei der Rhinitis allergica aufgefasst werden.

5.6.3 Hyperreaktive Rhinopathie

Im Gegensatz zur spezifischen Hyperreaktivität der Nasenschleimhaut bei der allergischen Rhinopathie besteht bei der früher als vasomotorische oder hyperreflektorische Rhinitis bezeichneten unspezifischen hyperreaktiven Rhinopathie eine Schleimhautreaktion auf Irritantien aus der Umwelt, körperliche Belastungen und Lageveränderungen (Änggard, 1993; Corey, 2000). Auch hier dominieren die Symptome Hypersekretion, nasale Obstruktion sowie Juck- und Niesreiz (Terrahe, 1985; Albegger, 1988; Corey, 2000). Die Prävalenz der hyperreaktiven Rhinopathie kann auf ca. 15% geschätzt werden (Heppt, 1995).

Von Terrahe (1985) wurden für die Entstehung der Symptome vorrangig die pathologische Mastzelldegranulation und eine Beteiligung des parasympathischen Nervensystems verantwortlich gemacht. Pathophysiologisch wird heute den Leukotrienen und durch Neuropeptide ausgelösten, neural-reflektorischen Abläufen eine besondere Rolle zugesprochen (Wolf, 1988; Philip, 1995). Im Vergleich zu den Veränderungen bei der allergischen Rhinopathie wurden bei der unspezifischen Hyperreaktivität deutlich weniger eosinophile Leukozyten sowie kaum Mastzellen und Plasmazellen gefunden. In Übereinstimmung mit Corey (2000) konnte elektronenmikroskopisch die von Hällgren (1991) beschriebene Eosinophilie bei der unspezifischen Hyperreaktivität in der Nasenschleimhaut des Menschen nicht bestätigt werden. Dieser Befund deutet auch auf den nichtallergischen Charakter der Rhinopathie hin. Das dichte Innervationsmuster und der Nachweis der quantitativ vermehrt auftretenden Neuropeptide SP, CGRP und VIP an den Drüsen sowie im subepithelialen Bindegewebe belegen morphologisch die zu Grunde liegende „neurogene Entzündung“ (Wolf, 1988). Die seromukösen Drüsen zeigen, wie schon von Elwany (1987) beschrieben, vermehrt Mitochondrien und ein ausgedehntes endoplasmatisches Retikulum als Zeichen der Hypersekretion. Hier bestehen morphologische Übereinstimmungen mit der allergischen Rhinopathie. Während Klaassen (1988) das subepitheliale Nervenfasernetz dem klassisch-vegetativen Nervensystem zuordnete, kann heute auch eine Beteiligung von neuropeptidergen und nitrengen Nerven angenommen werden. Über CGRP- und SP-haltige Nervenfasern scheint besonders bei der allergischen und unspezifischen hyperreaktiven Rhinopathie eine direkte Verbindung der Umgebung zu den Erfolgsorganen wie Schwellgewebe und Drüsen zu bestehen. Bei verschiedenen chemischen, mechanischen und thermischen Einflüssen kann über eine Reizung dieser sensorischen Nerven ein zentral-afferenter und antidrom-efferenter Impuls ausgelöst und nach einer Sekretionssteigerung der Drüsen ein „neurogenes Ödem“ verursacht werden (Albegger, 1988; Stjärne, 1989). Die Drüsen unterliegen dabei unspezifischen, hyperreaktiven Sekretionsmechanismen (Stjärne, 1991). Zusätzlich liegen ultrastrukturell nachweisbare Veränderungen der Kapillarwand vor, die zur Entwicklung des Schleimhautödems beitragen. Die dargestellten Stressfilamente und die vermehrten Pinozytosevesikel weisen auf besonders aktive Transport- und Austauschprozesse im Bereich der Kapillaren hin (Elwany, 1987). 1977 wurde von

Jahnke noch die Durchtrennung des Nervus vidianus als Therapiemöglichkeit bei vasomotorischer Rhinitis angegeben (Jahnke, 1977). Die Erfolgsrate war jedoch bei nur schwacher Hemmung der Hypersekretion gering (Albegger, 1988), was auch auf die wesentliche Rolle der sensorischen Neuropeptide in den Capsaicin-sensitiven, sensorischen Nerven und deren Beteiligung am Axonreflex hinweist. Aktuelle in vivo-Untersuchungen am Schwein und der Ratte konnten nun zukunftsweisend einen günstigen Effekt von CGRP-Rezeptor-Antagonisten bei der chronisch hyperreaktiven Rhinitis zeigen (Rist, 1999).

5.7 Medikamentöse Therapie von Rhinopathien

Ausgehend von den nun vorliegenden morphologischen Befunden zur Transmitterverteilung an den Gefäßen (Riederer/ Knipping, 1993; 1995) und den seromukösen Drüsen (Knipping, 1995; 2001) der menschlichen Nasenschleimhaut sowie der nachgewiesenen Beteiligung von Neuropeptiden und von Stickstoffmonoxid bei pathophysiologischen Prozessen verschiedener Rhinopathien ergeben sich Überlegungen zu neuen Therapieoptionen. Zur Behandlung der mit Rhinopathien assoziierten nasalen Obstruktion wurden und werden zunächst abschwellende Nasentropfen und -sprays eingesetzt, die jedoch keinen Effekt auf die Hypersekretion, den Nies- und Juckreiz haben. Die lokal vasokonstriktorisch wirkenden α -sympathomimetischen Amine Ephedrin und Phenylephrin und deren Imidazolderivate Naphazolin und Xylometazolin sind in topischen Darreichungsformen anwendbar (Corey, 2000). Über Aktivierung von α_2 -Rezeptoren kommt es zur Vasokonstriktion der Gefäße des Schwellgewebes. Auf Grund der schon lange bekannten Entwicklung einer Tachyphylaxie mit Ausbildung einer Rhinopathia medicamentosa ist deren Einsatz jedoch zeitlich eingeschränkt (Kully, 1945). Petruson konnte 1982 mit raster- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen nach 6 wöchiger Gabe von Xylometazolin keine Veränderungen der nasalen Oberflächenstrukturen erkennen. Durch eigene Untersuchungen konnten jedoch ausgeprägte Mikrozirkulationsstörungen besonders im arteriellen und kapillären Gefäßsystem schon nach 14 tägiger Naphazolingabe festgestellt werden (Agha-Mir-Salim/ Knipping, 2001). Von Graf wurde die Entwicklung eines interstitiellen Ödems als morphologisches Substrat bei der Rhinopathia medicamentosa beschrieben (Graf, 1995).

Zur Therapie von Symptomen der spezifischen (allergischen) und unspezifischen Hyperreaktivität stehen zahlreiche Möglichkeiten zur Verfügung. Neben der Vermeidung des Kontakts mit spezifischen Allergenen (Allergenkarenz) bzw. auslösenden Umweltfaktoren kann eine Pharmakotherapie mit Antihistaminika (z.T. in Kombination mit abschwellenden Rhinologika), Cortikosteroiden, Mastzellstabilisatoren und eine spezifische Immuntherapie (SIT) angewendet werden (Heppt, 1997; Durham, 1998; Corey, 2000; Riechelmann, 2000). Bei akuten allergischen Zwischenfällen kommen vorwiegend Antihistaminika der 1. Generation wie Dimetinden und Clemastin zum Einsatz. Die antihistaminergen Substanzen der 2. Generation mit nicht sedierenden Eigenschaften wie Loratadin und Cetirizin eignen sich besonders zur Therapie der saisonalen Rhinitis allergica. Auch topische Antihistaminika wie Levocabastin und Azelastin stehen zur Behandlung von saisonal bedingten allergischen Beschwerden als Augen- und Nasentropfen zur Verfügung. Außerdem können Glukokortikoide topisch (Mometason, Fluticason, Beclometason) und gelegentlich kurzzeitig systemisch angewendet werden. Hierbei wird eine Entzündungshemmung durch Rückgang der Mastzell- und Eosinophileninfiltration des Gewebes, eine Minderung der Hyperreaktivität und Gefäßpermeabilität mit Reduktion des interzellulären Ödems, eine Reduktion der T-Lymphozytenzahl sowie eine Senkung der Mediatorfreisetzung bewirkt (Heppt, 1997; Corey, 2000, Mygind, 2001). Glukokortikoide zeigen einen positiven Effekt auf die nasale Obstruktion, die Hypersekretion sowie den Nies- und Juckreiz.

Mastzellstabilisatoren (Cromoglycinsäure, Nedocromil) mit Hemmung der Mastzelldegranulation werden topisch besonders zur Unterstützung der SIT eingesetzt (Riechelmann, 2000). Ein zusätzlicher hemmender Effekt der Cromoglycinsäure auf sensorische Neurone wird diskutiert (Woodhead, 1994).

Durch klinische Beobachtungen konnte der nur mangelhafte Effekt von Anticholinergika auf die Hypersekretion und Vasodilatation bei hyperreaktiven Rhinopathien festgestellt und damit die Vermutung aufgestellt werden, dass noch weitere vasoaktive Stoffe existieren müssen (Albegger, 1988). Nach der Entdeckung von vasoaktiven und sekretionsstimulierenden Neuropeptiden in der Nasenschleimhaut wurde auch nach Möglichkeiten zur therapeutischen Beeinflussung gesucht. Die Entwicklung spezifischer Neuropeptidinhibitoren bzw. von Neuropeptidantagonisten gestaltete sich jedoch schwierig. Durch den

schnellen Abbau über Peptidasen können Peptidantagonisten nur für einige Minuten ihre Wirkung entfalten (Woodhead, 1994). Ungenügende Spezifität und Wirkstärke der oft nur als partielle Agonisten wirkenden Substanzen stellten ernsthafte Probleme dar (Barnes, 1987). Die Entwicklung von Inhibitoren der Neuropeptidfreisetzung erschien daraufhin erfolgversprechender als der Einsatz von spezifischen Neuropeptidblockern. So wurde z.B. der positive Effekt von Clonidin, einem alpha-2-Rezeptor-Agonisten, auf die noncholinerge Bronchokonstriktion und das Asthma bronchiale entdeckt (Barnes, 1987).

Neue Therapieansätze bestehen in der Entwicklung von Stoffen, die in neurogene Entzündungsabläufe eingreifen und die Synthese von Neuropeptiden und Stickstoffmonoxid hemmen können. Zur Beeinflussung der in sensorischen Neuronen der Nasenschleimhaut vorkommenden Neuropeptide SP und CGRP stehen folgende Mechanismen zur Verfügung :

1. die Blockade von NK₁-(Tachykininrezeptor) und CGRP₁-Rezeptoren
2. die Förderung von neuropeptidabbauenden Peptidasen
3. die Beeinflussung der sensorischen Neurone Typ C durch Anwendung von Capsoiden (Capsaicin).

Zu 1: Auf Grund der nachgewiesenen NK₁- und CGRP₁-Rezeptoren an Drüsen, Gefäßen und in der subepithelialen Region und der bekannten Wirkungen dieser Neuropeptide verwies Uddman (1999) auf einen möglichen therapeutischen Effekt von CGRP₁-Rezeptor-Antagonisten besonders bei der Rhinitis allergica (Uddman, 1999). Der CGRP-Rezeptorantagonist CGRP 8-37 zeigte positive Wirkung auf die CGRP-induzierte Vasodilatation in der Nasenschleimhaut des Schweins (Rinder, 1996). Von Malis (2000) konnten am Schwein nachweisbare Wirkungen auf die durch CGRP und Capsaicin ausgelöste Vasodilatation durch den CGRP₁-Rezeptorantagonist CGRP 27-37 festgestellt werden.

Zur nachweisbaren Beeinflussung der durch SP induzierten Hypersekretion (Pettersson, 1989) und Vasodilatation führte der systemisch applizierte NK₁-Rezeptorantagonist SR 140.333 beim Schwein (Rinder, 1989). Auch Kortikosteroide scheinen einen modulierenden Effekt auf Neuropeptidrezeptoren auszuüben (Woodhead, 1994).

Ebenso könnten Leukotrien- und Tachykinin-Inhibitoren, bei denen eine Beeinflussung der Atemwegshyperreaktivität im Tiermodell nachgewiesen wurde, neue Therapieoptionen für die allergische Rhinopathie eröffnen. Dabei scheint die

Kombination von Leukotrien-Rezeptorantagonisten mit Antihistaminika eine Verbesserung der allergisch bedingten Symptome zu bewirken (Diamant, 2001). Lipoxygenaseinhibitoren können unterdessen erfolgreich in der Behandlung des Asthma bronchiale und der Rhinitis allergica eingesetzt werden (McMillan, 1991; Woodhead, 1994).

Zu 2: Die neutrale Endopeptidase (NEP 24,11), die Dipeptidylaminopeptidase IV, die Carboxypeptidase N (CPN) und das Angiotensin Converting Enzym (ACE) beteiligen sich am Abbau der Neuropeptide (Nadel, 1992; Gawin, 1993; Hauser-Kronberger, 1994; Ohkubo, 1994). Diese Enzyme, die sich auch am Abbau von Neurokininen und Bradykinin beteiligen sollen, wurden nicht nur in seromukösen Drüsen, sondern auch im Gefäßendothel und im Epithel nachgewiesen (Petersson, 1989; Baraniuk, 1990; Ohkubo, 1994). Durch Zigarettenrauch und Virusinfektionen können über Konzentrationsminderung der NEP die Neuropeptidwirkungen zunehmen (Nadel, 1992). Nadel konnte am Meerschweinchen mit humaner rekombinanter NEP einige Tachykininwirkungen verhindern (Nadel, 1992). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen jedoch noch keine konkreten Konzepte zur therapeutischen Beeinflussung der Peptidasen vor. Möglicherweise wirken Kortikosteroide auch über eine Stimulation der NEP und damit antagonistisch zu den Neuropeptidwirkungen (Woodhead, 1994).

Zu 3: Auf Grund der nachgewiesenen neuropeptidergen Beteiligung bei der allergischen und unspezifischen Hyperreaktivität kann neben der konventionellen Therapie auch an eine Capsaicin-Behandlung gedacht werden (Stjärne, 1991; Baluk, 1992; Agha-Mir-Salim, 1998). Dieses Alkaloid (8-Methyl-N-Vanillyl-6-Nonenamid) ist der scharfe Bestandteil der Paprika- bzw. Pfefferschoten. Durch Capsaicin wird zunächst eine akute Freisetzung von SP und CGRP aus peripheren und zentralen Neuronen mit nachfolgender Vasodilatation verursacht (Alving, 1990; Eberle, 1994). Wiederholte Applikation führt konsekutiv zur Depletion neuropeptiderger, nozizeptiver, sensorischer Nervenendigungen (Typ C), zum Verlust der Sensitivität gegenüber verschiedenen chemischen Irritantien (z.B. auch Nikotin) und damit zur Unterdrückung der Neuropeptidwirkungen (Lundblad, 1984; Wolf, 1987; Stjärne, 1991; Gawin, 1993; Mosimann, 1993). Die Gabe von Capsaicin gemeinsam mit einem Lokalanästhetikum, um den initialen Schmerzreiz zu mindern, konnte bei Patienten mit therapieresistenter hyperreaktiver Rhinopathie erfolgreich eingesetzt werden (Baraniuk, 1991). Stjärne und Lacroix

stellten nach kurzer topischer Capsaicinbehandlung einen positiven und langanhaltenden Effekt auf die nasalen Symptome der nichtallergischen Rhinitis fest (Stjärne, 1991; Lacroix, 1992). Capsaicin wirkt über eine Blockade zentraler Reflexe und lokaler Wirkungen von Irritantien durch Interaktion mit sensorischen Nervenendigungen (Stjärne, 1991). Ferner wird eine Abnahme der immunologischen Reaktivität von CGRP und ein Effekt von Capsaicin auf Entzündungszellen der Nasenschleimhaut diskutiert. Wolf und Mitarbeiter konnten positive, nebenwirkungsfreie und langanhaltende Effekte von Capsaicin bei der „hyperreflektorischen Rhinopathie“ beobachten (Wolf, 1988; 1995). Von Zheng wurde durch intranasale Capsaicingabe nach Polypektomie eine verringerte Rezidivrate der Polyposis nasi sowie eine postoperative Verbesserung der Nasenatmung festgestellt (Zheng, 2000).

Capsaicin-Langzeiteffekte über 6 Monate hinaus finden sich in der Literatur jedoch nicht (Lacroix, 1992; Woodhead, 1994).

Über die bekannten Effekte von NPY könnten sich ebenfalls neue therapeutische Möglichkeiten ergeben. Auf Grund der langanhaltenden vasokonstriktorischen Wirkung von NPY über postsynaptische Y_1 -Rezeptoren an den Gefäßen der Nasenschleimhaut ist die Entwicklung von NPY-Agonisten zur Therapie von Rhinopathien mit vorwiegend nasaler Obstruktion in Zukunft denkbar (Baraniuk, 1992; Guarnaccia, 1994; Cervin, 1999). Malis konnte mit einem intranasal applizierten NPY Y_2 -Agonisten (TASP-V) die Abschwächung einer histaminvermittelten nasalen Obstruktion bei gesunden Probanden erreichen (Malis, 1999). Bei Patienten mit Rhinitis allergica kann durch intranasale Applikation von NPY oder NPY-Agonisten eine Allergen-induzierte Obstruktion und Schleimsekretion vermindert werden (Hauser-Kronberger, 1993; Lacroix, 1996; Cervin, 1999; Uddman, 1999).

Hier bestehen Ansätze zur Entwicklung von rhinologischen Therapeutika für Patienten mit allergischer Hyperreaktivität. Wegen der in der Nasenschleimhaut vorkommenden, oben beschriebenen proteolytischen Endopeptidase sollte auf eine relative Resistenz der NPY-Analoga vor protrahierter Degranulation geachtet werden. Zur Förderung der Wirkungen des Neuropeptids NPY wurden Tierversuche mit Peptidaseinhibitoren durchgeführt. Beim Hund konnten Revington und Lacroix eine Verlängerung der NPY-Wirkungen durch simultane Gabe des Endopeptidaseinhibitors Phosphoramidon erreichen (Revington, 1997).

Nachdem auch für Stickstoffmonoxid eine wesentliche Beteiligung an pathophysiologischen Abläufen der Nasenschleimhaut nachgewiesen wurde, könnte der Einsatz von NO-Antagonisten zur Beeinflussung von Entzündungsmechanismen therapeutisch wirkungsvoll sein. Eine Hemmung der NO-vermittelten Vasodilatation wäre ebenfalls denkbar. Mediatoren wie Histamin und Bradykinin sollen bei pathologischen Schwellungen der Nasenschleimhaut nicht nur direkt an der Gefäßmuskulatur wirken, sondern auch über eine gesteigerte iNO-Synthese den Gefäßtonus beeinflussen können (Riederer, 1999; Heß, 2000).

Durch Ueda konnte bei Versuchen am Meerschweinchen gezeigt werden, dass bei Entzündungsprozessen die iNOS über eine erhöhte NO-Produktion zur Abnahme der Zilienschlagfrequenz führte. Dieser Mechanismus konnte durch Dexamethason bzw. Applikation von L-Argininmethylester (L-NAME), einem NOS-Inhibitor, gehemmt werden (Ueda, 2001). Da NO aus den Aminosäuren L-Arginin unter Vermittlung der NO-Synthasen synthetisiert wird, kann der Synthesevorgang durch im Überschuß vorhandene L-Arginin-Analoga wie z.B. N^o-Nitro-L-Arginin-Methyl-Ester (L-NAME) oder N^o-Nitro-L-Arginin (L-NNA) inhibiert werden (Palmer, 1988). Rinder konnte am Schwein mit L-NNA signifikant den nasalen Atemwegwiderstand reduzieren (Rinder, 1996).

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die nachgewiesenen Effekte der o.g. Substanzen auch auf den Menschen zu übertragen und therapeutisch anwendbar zu machen.

6. Zusammenfassung

Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurde der Zusammenhang zwischen der Funktion der seromukösen Drüsen der Nasenschleimhaut und deren Steuerungsmechanismen noch nicht endgültig geklärt. In vorhergehenden Untersuchungen konnten immer nur Teilaspekte zur Innervation der Gefäßstrukturen und der Drüsen der Nasenschleimhaut erarbeitet werden. Dafür kamen insbesondere histochemische und immunfluoreszenzmikroskopische Methoden sowie Silberimprägnationsverfahren zum Einsatz. Zur Lokalisation der verschiedenen Neurotransmitter liegen bisher nur vereinzelt immunelektronenmikroskopische Untersuchungen, die größtenteils an der Nasenschleimhaut von Tieren durchgeführt wurden und damit nicht auf den