

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

## Thesen der Habilitation

Untersuchungen zur Regulation der seromukösen Drüsen der  
respiratorischen Nasenschleimhaut des Menschen

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

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

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

1. Durch histochemische, immunhistochemische, elektronenmikroskopische und immunelektronenmikroskopische Untersuchungen ist eine umfassende Darstellung des Innervationsmusters der seromukösen Drüsen der Nasenschleimhaut des Menschen möglich. Durch Anwendung dieser Verfahren können die Nervenstrukturen genau lokalisiert und den Bestandteilen der Lamina propria mucosae zugeordnet werden.
2. Die seromukösen Drüsen, die neben dem Gefäßsystem zu den wesentlichen Bestandteilen der Nasenschleimhaut des Menschen gehören, weisen eine dichte Nervenversorgung auf. Die dargestellten Nervenfasern zeigen eine enge Lagebeziehung zu den Azinuszellen und bilden auch neuroglanduläre Kontaktstellen. Eine hohe Dichte nervaler Strukturen zeigt sich teils korbartig an den Azinuszellen, im Bereich der Drüsenausführungsgänge und im subepithelialen Bindegewebe.
3. In den periglandulären Nervenfasern können Neurotransmitter des sympathischen, parasympathischen und sensorischen Nervensystems mit unterschiedlichem Verteilungsmuster identifiziert werden. Es besteht eine Prädominanz von cholinergen Nervenfasern im Gegensatz zum vereinzelt Auftreten von aminergen Nerven im periglandulären Bindegewebe. Das dichte cholinerge Nervenfasernetz an den Drüsenendstücken und im Bereich der Ausführungsgänge deutet auf die dominierende Rolle des parasympathischen Systems im Sinne einer Sekretionssteigerung der Drüsen hin. Die Drüsenfunktionen unterliegen somit einer gemischten cholinerg-aminergen Grundinnervation mit Beteiligung von peptidergen und nitrergen Nervenfasern.
4. Neben der klassisch-vegetativen Innervation der Drüsen beteiligen sich auch verschiedene Neuropeptide an der Regulation der Drüsenfunktionen. Die Neuropeptide finden sich in direkter oder unmittelbarer Beziehung zu den Drüsen. Der Nachweis von Vasoaktiv Intestinalem Polypeptid (VIP)-haltigen Axonen in unmittelbarer Umgebung der Azinuszellen und an den Ausführungsgängen deutet auf eine direkte Beeinflussung der Sekretproduktion und der Sekrettransportvorgänge durch VIP hin. VIP

kommt hier als Kotransmitter in cholinergen Nerven eine neuromodulatorische Rolle zu. Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP) und Substanz P (SP), die nur vereinzelt in Kontakt zu den Azinuszellen treten, finden sich besonders im subepithelialen Bindegewebe. Als Transmitter in sensorischen Nerven spielen CGRP und SP über Axonreflexe eine wesentliche Rolle bei der „neurogenen Entzündung“ und durch direkte Beeinflussung der seromukösen Drüsen. Eine grundlegende Beteiligung der Neuropeptide CGRP und SP besteht bei Patienten mit allergischer und unspezifischer Hyperreaktivität. Der in sympathischen Nervenfasern nachgewiesene Kotransmitter Neuropeptid Y (NPY) ist für die Regulation des Blutflusses und des Blutvolumens in den Austausch- und Kapazitätsgefäßen bedeutsam. NPY kann neben einer nervalen Beeinflussung der Drüsenfunktionen auch eine indirekte Regulation der Durchblutung des periglandulären Bindegewebes und damit der Drüsenversorgung bewirken.

5. Stickstoffmonoxid (NO) beteiligt sich auf verschiedene Weise an der Regulation der physiologischen Funktionen der Nasenschleimhaut. Immunreaktive nitrege Nervenfasern finden sich in Axonen um die seromukösen Drüsen und im Bereich arterieller Gefäße. Besonders im endothelialen Zytoplasma von drüsennahen Kapillaren und Arteriolen zeigt sich eine starke endotheliale NO-Akkumulation. Auch Fibroblasten des Stromas weisen intensive NO-Immunreaktionen auf. NO zeigt als Kotransmitter in parasympathischen Nervenfasern neuromodulatorische und vasodilatatorische Effekt an Gefäßen und stimulierende Wirkungen an seromukösen Drüsen. Endothelial gebildetes NO übt eine relaxierende Wirkung besonders an arteriellen Gefäßen und periglandulären Kapillaren aus. Das Vorkommen von NO an Fibroblasten kann bei strukturellen Veränderungen durch Rhinopathien eine Rolle zu spielen.
6. Die Beteiligung verschiedener Neurotransmitter an der Regulation der Drüsenfunktionen, insbesondere der Neuropeptide VIP, CGRP, NPY und SP konnte durch elektronenmikroskopische und immunelektronenmikroskopische Befunde morphologisch bestätigt

werden. Neuropeptide werden gebunden an sogenannten „dense core vesicles“ und teilweise in Neurotubuli des Axoplasmas periglandulärer Nerven transportiert. NO wird unabhängig von „dense core vesicles“ transportiert.

7. Bei ultrastrukturellen Untersuchungen kann die enge Lagebeziehung von Nervenfasern zu den Azinuszellen bzw. Drüsenausführungsgängen gezeigt werden. In direkter Lagebeziehung zu den Drüsenzellen finden sich fast ausschließlich nicht myelinisierte Nervenfasern, während in tieferen Bereichen der Lamina propria mucosae auch myelinisierte Nerven vorkommen.
8. Die seromukösen Drüsenzellen der menschlichen Nasenschleimhaut besitzen nur vereinzelt neuroglanduläre Kontaktstellen. Die in Form von nicht myelinisierten Nervenendigungen an den Drüsenzellen darstellbaren neuroglandulären Kontaktstellen weisen zahlreiche „dense core vesicles“ auf.
9. Auf Grund des nur vereinzelt Auftretens von neuroglandulären Synapsen wird eine vorrangige Übertragung der Transmittersubstanzen „by distance“ vermutet. Hierbei gelangen die neurotransmitterhaltigen Vesikel über Bindegewebsspalten an die Effektorzellen.
10. Im periglandulären Bindegewebe lassen sich regelmäßig fenestrierte Kapillaren nachweisen. In deren unmittelbarer Umgebung finden sich morphologisch keine Axone und somit kein Anzeichen für eine direkte nervale Kontrolle des kapillären Gefäßtonus. Eine Regulation des Gefäßtonus und damit auch der periglandulären, kapillären Durchblutung wird hier den drüsennahen Arteriolen, die einer Kontrolle durch sympathische, NPY- und NO-haltige Nerven unterliegen, und den postkapillären Polstervenien zugesprochen. Durch eine Zunahme des intrakapillären Gefäßdruckes, bedingt durch arterioläre Vasodilatation kann es zur vermehrten Plasmaexsudation und damit zu einem vermehrten

Substratangebot für die Drüsen kommen. Eine vaskulär bedingte Modulation und Regulation der Drüsenfunktionen ist anzunehmen.

11. Drüsenausführungsgänge zeigen das gleiche Innervations- und Vaskularisationsmuster wie die Azinuszellen. Somit scheint auch eine nervale Kontrolle von Transport- und Austauschvorgängen im Ausführungsgangsystem vorzuliegen.
12. Die häufig auftretenden hyperreaktiven Rhinopathien zeigen morphologische Besonderheiten mit Veränderung der Drüsenstrukturen. An den pathophysiologischen Prozessen sind einige vasoaktive und sekretionsregulierende Neuropeptide beteiligt. Insbesondere spielen die Neuropeptide CGRP und SP bei der Entstehung einer „neurogenen Entzündung“ bei der spezifischen (allergischen) und unspezifischen nasalen Hyperreaktivität eine entscheidende Rolle.
13. Der morphologische Nachweis der Beteiligung verschiedener Neurotransmitter an hyperreaktiven Rhinopathien bildet die Grundlage für die zukünftige Entwicklung geeigneter Inhibitoren bzw. Antagonisten. Eine Hyposensibilisierung sensorischer Neurone durch Capsaicin, der protrahierte Neuropeptidabbau durch Endopeptidasen, die Blockade von Neuropeptid-Rezeptoren mit spezifischen Antagonisten und die Hemmung der NO-Synthese durch L-Arginin-Analoga stellen mögliche Interventionsmöglichkeiten dar. Weitere Untersuchungen zur genauen Lokalisation von sekretionsmodulierenden und vasoaktiven Neurotransmittern im Bereich des mittleren Nasengangs und in Nasenpolypen sind zur weiteren Abklärung physiologischer und pathophysiologischer Prozesse in der Nasenschleimhaut des Menschen vorgesehen.