

Lars Hinrich Evers  
Dr. med.

## **Der Einfluss einer hyperosmolaren Provokation auf die Durchblutung und die NO-Freisetzung der Nasenschleimhaut**

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. A.-J. Tasman

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass Stickstoffmonoxid (NO) ein allgegenwärtiger Mediator ist, der in die Regulation zahlreicher Funktionen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen einbezogen ist.

Ein Ansatz der Arbeit widmete sich der Rolle von Stickstoffmonoxid (NO) in der Physiologie und Pathophysiologie der Nase. NO bewirkt eine Vasodilatation und Sekretionssteigerung und wird in hoher Konzentration durch das Epithel der Nasenschleimhaut an die Atemluft abgegeben. Durch die respiratorische Verdunstung an der Schleimhautoberfläche ist das Nasensekret hyperosmolar. Die Hypothese hinter dieser Arbeit war, dass die respiratorische Epithelzelle sich selbst durch die Synthese von NO vor Austrocknung schützt. Als Reiz für die NO-Synthese wurde die Hyperosmolarität des Nasensekrets angenommen. Der methodische Teil der Arbeit gliederte sich in drei Teile.

- 1) Bei zwölf gesunden Probanden wurde die Nasenschleimhaut mit physiologischer Kochsalzlösung und mit hyperosmolarer Mannitollösung provoziert, indem das vordere cavum nasi geflutet wurde. Es wurden Proben der Lavageflüssigkeit entnommen und darin mit Hilfe der Gaschromatographie-Massenspektrometrie NO-Metabolite bestimmt.
- 2) Ein weiterer Teil dieser Arbeit bestand in der sonographischen Untersuchung der Nasenschleimhautdurchblutung. Es wurde eine Methode angewandt, mit der die Nasenschleimhaut sowohl auf ihren Schwellungszustand als auch auf ihre Durchblutung untersucht werden konnte. Der Blutfluß konnte durch Auszählen der Farbpixel mit einem speziell entwickelten Programm quantifiziert werden.
- 3) In einem dritten Ansatz dieser Arbeit wurde versucht, die NO-Synthese in hyperonkotisch perfundierter Nasenschleimhaut zu visualisieren. Dazu wurden dünne Schleimhautschnitte mit einem Fluoreszenz-Marker benetzt und diese unter einem Laser-Scan-Mikroskop beurteilt. Zusätzlich erfolgte eine direkte NO-Bestimmung mit Hilfe eines neuartigen fluorometrischen Assays.

Mit dieser Arbeit wurde erstmals gezeigt, dass ein hyperosmolarer Reiz die Freisetzung von NO durch die Nasenschleimhaut induziert. Nach 10 min Mannitol-Provokation betrug die relative Änderung 3,3 im Median.

Bei zwölf Probanden war es möglich, die Nasenschleimhaut vollständig im B-Bild auszumessen. Dabei konnte erstmals nachgewiesen werden, dass ein hyperosmolarer Reiz zu einem Anschwellen von Muschel- und Septumschleimhaut, sowie einer Zunahme der Schleimhautdurchblutung führt.

In der Auswertung des Nasenflimmerepithels mit einem Laser-Scan-Mikroskop konnte anschaulich gezeigt werden, dass in der Mehrzahl der hyperosmolar provozierten Proben ein deutlicher Anstieg der Epithelfärbung sichtbar war.

Der signifikante Anstieg der NO-Oxidationsprodukte  $\text{NO}_2$  und  $\text{NO}_3$  stützt die Hypothese, dass NO-abhängige Prozesse für die Flüssigkeits-Homöostase an der Schleimhautoberfläche von Bedeutung sind.

Die Zunahme der Schleimhautdicke sowie der Durchblutung steht im Einklang mit veröffentlichten Ergebnissen zur Reaktion der Nasenschleimhaut auf hyperonkotische Reize. Die Untersuchungstechnik bietet sich an für Studien, in denen Änderungen der Schleimhautdicke, Schleimhautdurchblutung und Konzentrationsänderungen im Nasensekret simultan gemessen werden sollen.

Es konnte zwar nicht gezeigt werden, dass die NO-Freisetzung in vivo ausschließlich durch das respiratorische Epithel erfolgt. Die ausgeprägte Reaktion des respiratorischen Epithels im Vergleich zu subepithelialen Schichten legt jedoch nahe, dass die Steigerung der NO-Synthese durch das respiratorische Epithel bedingt ist.

Es wäre zu hoffen, dass mit dieser Methode weitere Analysen durchgeführt werden. Künftige Untersuchungen sollten vor allem auf die Kernfrage abzielen, ob die Nasensekretion durch hyperosmolare Reize induziert wird. Des Weiteren ist zu klären, ob die Freisetzung von Neuropeptiden durch hyperonkotische Reize erfolgt. Nicht zuletzt gilt es herauszufinden, ob die NO-Synthese in Zellkulturen vom respiratorischen Epithel ausgeht.