

changes in atopy during a 4 year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 85:65–74 – 22. Platts-Mills TAE, Mitchell EB, Nock P, Tovey E, Moszoro R, Wilkins SR (1982) Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* II:675–678 – 23. Pollart SM, Reid MJ, Fling JA, Chapman MD, Platts-Mills TAE (1988) Epidemiology of emergency room asthma in northern California: association with IgE antibody to ryegrass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 82:224–230 – 24. Pollart SM, Chapman MD, Fiocco GP, Rose G, Platts-Mills TAE (1989) Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 83:875–882 – 25. Reid MJ, Moss RB, Hsu Y-P, Kwasnicky M, Commerford TM, Nelson BL (1986) Seasonal asthma in northern California: allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 78:590–600 – 26. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R (1987) The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 136:62–68 – 27. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Meinesz AF, de Vries K, van der Lende R (1989) The distribution of bronchial responsiveness to histamine in symptomatic and in asymptomatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 140:615–623 – 28. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST (1989) Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics: characterisation, clinical and physiological correlations. *Lancet* I:520–524 – 29. Schultze-Werninghaus G, Debelic M (Hrsg) (1988) *Asthma*. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo – 30. Schultze-Werninghaus G, Ebermann F, Gnosa E (1989) Correlation of nonspecific airway hyperresponsiveness with central and peripheral lung function. *Eur Respir J* 2:669–670 – 31. Schultze-Werninghaus G, Trick S, Bergmann E-M (1990) Häufigkeit bronchialer Spätreaktionen nach Provokation mit Allergenen, Methacholin und Histamin bei Mehlexponierten und deren korrelative Beziehung zu Dosierung und Hyperreagibilität. *Klin Wochenschr* (im Druck) – 32. Sunyer J, Anto JM, Rodrigo M-J, Morell F (1989) Clinical and toxicological committee: case-control study of serum immunoglobulin-E antibodies reactive with soybean in epidemic asthma. *Lancet* I:179–182 – 33. Tager I (1988) Passive smoking – bronchial responsiveness and atopy (editorial). *Am Rev Respir Dis* 138:507–509 – 34. Tiffeneau R (1960) Über nichtkontinuierliche (Pollen) und kontinuierliche (Hausstaub) Allergeneffekte und deren Einfluß auf die bronchomotorische Erregbarkeit des Asthmatischer. *Allergie Asthma* 6:10–15 – 35. Vervloet D, Penaud A, Razzouk H, Senft M, Arnaud A, Boutin C, Charpin J (1982) Altitude and house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 69:290–296 – 36. Witt C, Stuckey MS, Woolcock AJ, Dawkins RL (1986) Positive allergy prick test associated with bronchial histamine responsiveness in an unselected population. *J Allergy Clin Immunol* 77:698–702 – 37. Zimmermann B, Feanny S, Reisman J, Hak H, Rashed N, McLaughlin FJ, Levison H (1988) Allergy in asthma. I. The dose relationship of allergy to severity of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 81:63–70 – 38. Zimmermann B, Chambers C, Forsyth S (1988) Allergy in asthma. II. The highly atopic infant and chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 81:71–77

Das Immunsystem und die Allergie

W. König (Abteilung für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Arbeitsgruppe für Infektabwehrmechanismen, Universität Bochum)

„Schutz und Schaden“ – Grundlegende Betrachtungen

Die molekularbiologische Erkenntnis der letzten Jahre haben unser Verständnis zu den Mechanismen, die Schutz- oder Schadensreaktionen vermitteln, vertieft. Die Entdeckung des Immunglobulin E ermöglichte zunächst die Darlegung eines kausalen Mechanismus, in welcher Weise allergische und entzündliche Reaktionen durch Aktivierung entsprechender Effektorzellen und durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren immunpathologische Vorgänge induzieren können [1, 3, 8]. Die vertiefende Analyse zum Gesamtkomplex der Entzündungsmediatoren sowie die Kenntnis über die Vielfäl-

K. Mielhke, *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*

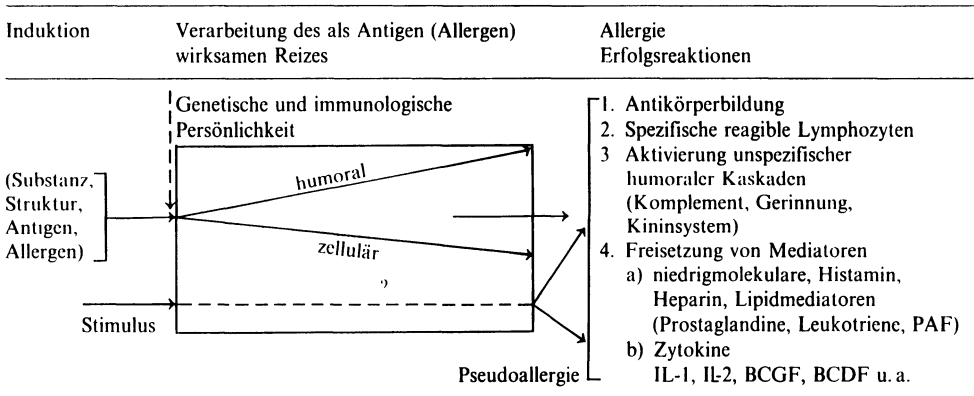


Abb. 1. Kontinuum der allergischen Reaktion; pseudoallergische Induktoren führen zur Freisetzung von Mediatoren ohne eine immunologische Spezifitätserkennung

tigkeit interzellulärer Reaktionen führten zu der Feststellung, daß nicht ein einzelner Faktor, sondern die Summe der Mediatoren wie auch die Wechselwirkung von Entzündungszellen für ein allergisches und entzündliches Geschehen verantwortlich sind (Abb. 1). Neben einer genetischen Disposition zu einer allergischen Antwort müssen darüber hinaus die Freisetzungsfähigkeit sowie die Empfänglichkeit der Entzündungszellen für ein aktivierendes Signal bedacht werden [5]. Die Beschreibung der Interleukine – dies sind zelluläre Signalübermittler – hat das komplexe Bild noch verstärkt; sowohl T-Zell- wie auch T-B-zellvermittelte Reaktionen werden über eine Kaskade von Mediatoren weitergeleitet (Tabelle 1). Mit Recht ergibt sich daraus die Frage, ob es unter den Mediatoren eine Hierarchie gibt, die als Grundlage zum Verständnis immunopathologischer Vorgänge herangezogen werden kann. Um diese Frage zu beantworten, müssen die grundlegenden Vorgänge der immunologischen Induktion- sowie Effektorphasen analysiert werden. Bislang verstehen wir nur ausschnittsweise diejenigen Vorgänge, die zur allergischen Reaktion und hier insbesondere zum Asthma führen. Im folgenden sollen die Erkenntnisse a) zur Ig-Regulation insbesondere von IgE wie auch b) zu den Mediatoren der Entzündung dargestellt werden. Es ist offensichtlich, daß nicht nur ein einzelner Mediator, sondern die wechselseitige Beeinflussung von Zellen und Mediatoren für den Ausgang der immunopathologischen Reaktion verantwortlich sind. Nicht nur immunologische Signale, sondern auch mikrobielle (virale, bakterielle) Stimuli können dabei die Entzündungskaskaden einleiten und somit direkt Entzündungsmediatoren freisetzen oder über die Begünstigung einer IgE-induzierten Reaktion eine Allergie verstärken.

Zellbiologische Mechanismen der IgE-Regulation

Da das IgE als Effektormolekül eine besondere Rolle im Rahmen entzündlicher Reaktionen spielt, ist den IgE-spezifischen Aspekten der B-Zell-Differenzierung in den letzten Jahren erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt worden. Wie im Tiermodell, so scheint auch beim Menschen die Art des Antigens eine bedeutende Rolle in der Regulation der IgE-Antwort zu spielen. Neben parasitären Antigenen ist eine Reihe von Allergenen in der Lage, bei besonders prädisponierten Menschen eine IgE-Antwort zu induzieren. Biochemische bzw. strukturelle Gemeinsamkeiten der Allergene und parasitären Antigene sind vermutlich die Ursachen für die IgE-spezifische Induktion. T-Zellen von Patienten mit Hyper-IgE-Syndrom sezernieren einen Bindungsfaktor mit IgE-potenzierender Qualität, durch den B-Lymphozyten gesunder Spender zu einer erhöhten

Tabelle 1. Zytokine und ihre biologischen Funktionen

Zytokine	Biologische Funktionen
Interleukin 1 (IL-1), lymphocyte activating factor (LAF)	T- und B-Zell-Aktivierung, Induktion von Zytokinen, Fibroblastenstimulation, Akutphase-Mediator
Interleukin 2 (IL-2), T cell growth factor (TCGF)	T-Zell-Proliferation, Kostimulation der B-Zell-Differenzierung, Aktivierung von Killerzellen
Interleukin 3 (IL-3), multipotenter colony stimulating factor (multi-CSF)	Mastzellentwicklung, Wachstumsfaktor für multipotente hämatopoetische Zellen
Interleukin 4 (IL-4), B cell stimulatory factor 1 (BSF 1), B cell growth factor (BCGF)	Kostimulation der B-Zell-Proliferation, Synergismus mit IL-3 bezüglich Mastzellentwicklung, Erhöhung der IgG ₁ - und IgE-Synthese, Stimulation der Klasse-II-Transplantationsantigene auf T- und B-Zellen, Kostimulation der Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen
Interleukin 5 (IL-5), T cell replacing factor (TRF), B cell growth factor II (BCGF II)	Kostimulation der B-Zell-Proliferation, Erhöhung der IgA-Synthese, Differenzierung von Eosinophilen
Interleukin 6 (IL-6), B cell stimulatory factor II (BSF II), hepatocyte stimulating factor (HSF)	Kostimulation der T-Zell-Proliferation, Induktion von IL-2-Rezeptoren, Erhöhung der Ig-Synthese, Akutphase-Mediator
Interleukin 7 (IL-7)	Stimulation der Proliferation von Prä-B-Zellen, Thymozyten, T-Zellen, Induktion von IL-2 und des IL-2-Rezeptors
Interleukin 8 (IL-8), neutrophil activating peptide 1 (NAP 1)	Stimulation neutrophiler Granulozyten (Chemotaxis, Degranulation, Sauerstoffradikalbildung, Rezeptorexpression CD11b/CD18)
Tumornekrosefaktor α , (TNF α), Kachektin	Stimulation neutrophiler Granulozyten (Phagozytose, Bakterizidie, Endotheladhärenz), Stimulation der antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC), der IL-1-Synthese und der Expression von Klasse-I-Transplantationsantigenen, antivirale Aktivität, Akutphase-Mediator
Interferon γ (IFN γ), macrophage activating factor (MAF)	Hemmung der viralen Replikation, Induktion von Klasse-II-Transplantationsantigenen, funktioneller Antagonismus zum IL-4 bezüglich B-Zellen
Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)	Stimulation des Wachstums von Granulozyten und Makrophagen sowie von Knochenmarksvorläuferzellen

IgE-Freisetzung stimuliert werden. Frühzeitig wurde erkannt, daß die IgE-BFS (soluble CD23) aus Zellen produziert werden, die einen sog. Low-Affinity-Rezeptor für IgE (Fc ϵ -Rezeptor II = CD23) tragen. Die Zusammenhänge zwischen dem stadienspezifischen Auftreten des IgE-Rezeptors, seine mögliche Funktion beim Isotypen „Switch“ und seine IgE-regulierende Wirkung als Lymphokin sind Gegenstand der derzeitigen Forschung [4]. Man nimmt an, daß die IgE-Bindefaktoren (soluble CD23) als IgE-induzierende und -supprimierende Faktoren innerhalb der „Feedback-Regulation“ der IgE-

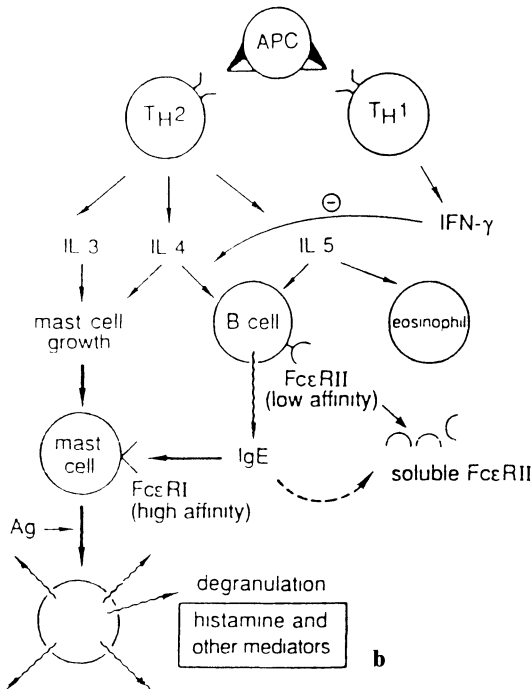
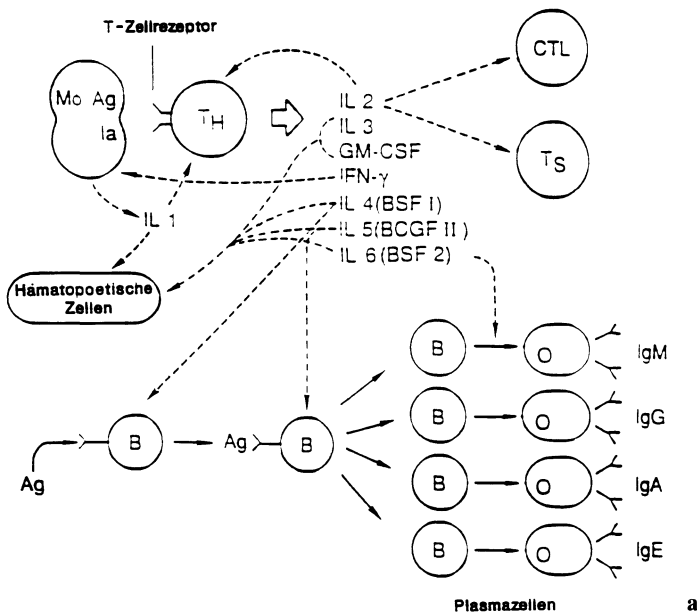


Abb. 2. a Zytokine werden u.a. von aktivierten T-Helfer-Zellen (T_H) als Antwort auf die Stimulation durch Zellen, die ein Antigen (Ag) in Verbindung mit Klasse-II-Transplantationsantigenen (Ia) präsentieren, gebildet und freigesetzt. Sie üben dann ihre pleiotropen Wirkungen durch Interaktion mit immunologischen Effektorzellen (CTL zytotoxische T-Zellen, T_S T-Suppressor-Zellen, B B-Zellen; MO Makrophagen/Monozyten) und hämatopoetischen Zellen aus (IL Interleukin, GM-CSF Granulocyte macrophage colony stimulating factor, IFN Interferon, BSF B cell stimulatory factor, BCGF B cell growth factor) b Regulatorisches Netzwerk der IgE-vermittelten allergischen Antwort, die durch positiv und negativ wirkende Lymphokine vermittelt wird

Synthese eine kontrollierende Funktion ausüben. Darüber hinaus wird die Fähigkeit der IgE-Synthese durch unterschiedliche T-Helfer-Zellen mit verschiedenen Lymphokinemustern moduliert (Abb. 2a, b). Aus Untersuchungen in der Maus werden heute Th1- und Th2-Zellen unterschieden. Die neueren Erkenntnisse zeigen aber auch, daß nicht eindeutig zuzuordnende T-Helfer-Zellen u.U. für die IgE-Synthese gegenläufige Lymphokine sezernieren können. Th1-Zellen sezernieren z.B. Interferon A und Interleukin 2, während Th2-Zellen die Interleukine 4 und 5 freisetzen. Andere Lymphokine

werden bevorzugt, aber nicht ausschließlich von einem T-Helfer-Zelltyp freigesetzt. Die Interleukine 4 und 5 scheinen an der Regulation des Immunglobulin „Switch“ beteiligt zu sein. IL-4 ist für den „Switch“ der IgM-B-Zelle zu IgE verantwortlich und verstärkt die Fcε-RII-Expression auf B-Lymphozyten [9, 10]. IL-5 wird nicht als „Switch-Faktor“ der B-Zelle für IgA betrachtet, sondern eher als ein Promotor der Eosinophilie. Zugabe von IL-6 zu IL-4 stimuliert die Lymphozyten und erhöht die IgE-Synthese. Die Regulation der B-Zelle ist insgesamt an vielen Punkten ungeklärt. Es ist noch nicht bekannt, wie Proliferation und Differenzierung der Zelle miteinander verknüpft sind. Die entzündliche Reaktion wird in der Folge des Antigenkontaktes oder in der Wechselwirkung mit einem Pathogen somit durch ein Gleichgewicht von positiv und negativ wirkenden Lymphokinen kontrolliert. Zugabe von anti-IL-4 supprimiert die parasitär induzierte IgE-Synthese in der Maus. Niedrigaffine Rezeptoren für IgE (Fcε-RII-CD23) finden sich an Lymphozyten von Allergikern in einer höheren Konzentration als bei Nichtallergikern. Die Zugabe des relevanten Antigens (Allergens) zu den Lymphozyten führt zur gesteigerten Expression von CD23 und zur Freisetzung von Molekülen, die mit monoklonalen Antikörpern gegen CD23 reagieren. Während die optimale Konzentration von IL-4 zur CD23-Expression und zur IgE-Synthese führt, gelingt dies bei suboptimalen Konzentrationen von IL-4 nur in Anwesenheit von IL-5. Durch A- und α-Interferon werden die IL-4- und die antigeninduzierte CD23-Expression inhibiert. A- und α-Interferon supprimieren ebenfalls die spontane IgE-Synthese aus Atopikerlymphozyten. Somit wirken hier Th1-Zellen oder auch bisher nicht charakterisierte Th-Zellen, die ein gegensätzliches Lymphokinmuster sezernieren, den IgE-induzierenden Signalen der Th2-Zelle entgegen. Lösliche CD23-Moleküle finden sich im Serum von Normalpersonen und zeigen dort charakteristische Molekulargewichte; bei Allergikern sowie bei Atopikern findet sich ein lösliches CD23-Molekül mit einem Molekulargewicht von 60 KD im Serum. Diesem Faktor wurden in der Vergangenheit IgE-induzierende oder -steigernde Fähigkeiten zugeschrieben. Die Funktion der IgE-Bindedefaktoren hinsichtlich der IgE-Regulation und der möglichen Modulation entzündlicher Reaktionen ist z.Z. nicht geklärt. Die Vorstellung, daß lymphozytenassoziierte Antigene (z.B. CD23) als Lymphokine bedeutsam sind, erweitert das heutige Konzept IgE-induzierter allergischer Reaktionen beträchtlich.

Mediatoren der Entzündung

Neben der Aktivierung von Mastzellen und Basophilen über hochaffine IgE-Rezeptoren (FcεRII) können somit Makrophagen, Thrombozyten sowie Eosinophile über niedrigaffine Rezeptoren für IgE (FcεRII) zur Freisetzung präformierter und neugenerierter Mediatoren veranlaßt werden [2, 6, 7]. Durch die Amplifizierung der Entzündungsreaktion kommt es zu einem verstärkten Einstrom von Effektorzellen (Neutrophile, Eosinophile, mononukleäre Zellen), die ihrerseits nach Aktivierung das Entzündungsausmaß verstärken. Die unterschiedliche Präsentation des Antigens durch Monozyten über Th1- oder Th2-Zellen könnte dafür verantwortlich sein, daß entweder eine zellvermittelte oder eine humoral induzierte Immunreaktion ausgelöst wird. Dabei kommt naturgemäß den einzelnen Entzündungszellen eine differenzierte Funktion hinsichtlich der Freisetzung von Mediatoren zu. Das Ausmaß der von diesen Zellen gebildeten Mediatoren muß jedoch in Abhängigkeit von Stimulus und von der Freisetzung induzierender wie auch metabolisierender Enzyme gesehen werden. Der Endwert einer Mediatorenmessung ist somit die Resultante von Mediatorenfreisetzung und Metabolisierung. Zur Ausprägung einer allergischen Symptomatik tragen in der Regel mehrere Mechanismen und zahlreiche Einzelkomponenten bei. Ihre Aktivität unterliegt einer feinsinnigen Balance von Aktivierung und Inaktivierung. Jedes Mediatorensystem läßt sich durch immunologische und nichtimmunologische Abläufe induzieren. Mediatoren sind biologische Effektormoleküle, die mit spezifischen Rezeptoren an Organen oder

Zielzellen reagieren. Es erfolgt die sekundäre Aktivierung von biochemischen Mechanismen an den Zellen oder Endorganen. Zelluläre Faktoren, z.B. Enzyme aus Mastzellen, können humorale Vorläufer von Mediatoren aus dem Komplement-, Kinin- und Gerinnungssystem aktivieren. In diesem Zusammenhang kann die Mastzelle akute, subakute und chronische Entzündungsprozesse einleiten. Bei den Mediatoren der Entzündung, die von Mastzellen nach immunologischer und nichtimmunologischer Stimulierung freigesetzt werden, unterscheiden wir die präformierten von den neugenerierten Faktoren (s. Tabellen 2 und 3). Jüngste Arbeiten weisen darauf hin, daß nach Mastzellaktivierung ebenfalls mRNA-Transkripte der Zytokine IL-3, IL-4, GM-CSF und u.U. auch sezernierte Zytokine nachzuweisen sind. Die Funktion unterschiedlicher Mastzellpopulationen in der Haut, im Darm und in anderen Geweben sowie ihre immunologische Kontrolle über T-Zell-abhängige und -unabhängige Faktoren sind Gegenstand intensiver Forschung. Zu den neugenerierten Faktoren zählt man den thrombozytenaggregierenden Faktor (PAF), die Leukotriene C₄, D₄ und E₄, die als „Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis“ identifiziert wurden, die chemotaktischen Faktoren (das Leukotrien B₄ und dessen Isomere wie auch 5-HETE und 12-HETE) sowie die Zykllooxygenaseprodukte der Arachidonsäure, die Prostaglandine. Insgesamt können Mediatoren synergistische und antagonistische Effekte aufweisen. So können neugenerierte Mediatoren einerseits das Ausmaß der Histaminfreisetzung steigern, andererseits läßt sich die Freisetzungskapazität durch histaminmodulierende Faktoren beeinflussen. Akute Reaktionen, die durch Mastzellen eingeleitet werden, sind durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren bedingt. Sie werden einerseits aus den sekretorischen Granula freigesetzt (präformierte Mediatoren), andererseits durch neugenerierte Mediatoren (Prostaglandin D₂, PAF, Leukotriene) induziert. Die verzögert einsetzenden IgE-abhängigen kutanen, wahrscheinlich auch pulmonalen Reaktionen bedingen einen Einstrom von Eosinophilen, Neutrophilen und monokleären Zellen

Tabelle 2. Präformierte Mediatoren aus Mastzellen

Mediatoren	Molekulargewicht [D]	Funktionen
Histamin	111	Proinflammatorisch (H 1) Antiinflammatorisch (H 2)
Eosinophil-chemotaktische Tetraoligopeptide (ECF-A)	300 2 500	Chemotaxis von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten
Neutrophil-chemotaktischer Faktor (NCF)	750 000	Chemotaxis-Deaktivierung von Neutrophilen
Heparin	750 000	Antikoagulans, antikomplementär
Chymase (Ratte)	25 000	Proteolyse
Tryptase (Mensch)	130 000	Proteolyse
Kallikrein	1 200 000	Bradykininsynthese
Präkallikreinaktivator		Kinin, Komplementgerinnungssystem
Hagemann-Faktor		Kinin, Komplementgerinnungssystem
N-acetyl-β-D-Glukosaminidase	150 000	
Glukosaminidase, β-Glukuronidase	280 000	
Arylsulfatase A	115 000	Abbau von Kollagen
<i>Oxidative Enzyme</i>		
Superoxiddismutase		Bindet sich an Heparin-Proteoglykan. Umwandlung von O ₂ zu H ₂ O ₂
Peroxidase		katalysiert die Bildung von Wasser aus H ₂ O ₂ , H ₂ O ₂ führt direkt zu Mastzelldegranulation, tumorzytotoxisch

Tabelle 3. Biologische Aktivitäten von Leukotrienen und PAF (*auch Eos.* gilt auch für eosinophile Granulozyten)

LTB ₄	LTC ₄ , D ₄ , E ₄	PAF
<i>Neutrophile Granulozyten:</i> Chemotaxis (auch Eos. *) Aggregation Freisetzung lysosomaler Enzyme Superoxidproduktion Stimulation des Ca ⁺⁺ - und Na ⁺ -Influx Freisetzung von intrazellulärem Ca ⁺⁺ Erhöhung des intrazellulären cAMP Verstärkung der C3b-Rezeptor-Expression (auch Eos.) Verstärkung komplementabhängiger zytotoxischer Reaktionen (auch Eos.)	<i>Gewebe:</i> Kontraktion glatter Muskulatur (Ileum, Bronchien, Trachea, Uterus, Lungenparenchym) Vasokonstriktion Erhöhung der vaskulären Permeabilität (Plasmaexsudation) Stimulation der Mukusproduktion Stimulation der Prostazyklinfreisetzung (Endothelien) Freisetzung des luteinisierenden Hormones, LH (Hypophyse) Proliferation von glomerulären Endothelzellen	<i>Thrombozyten:</i> Aggregation Mediatorfreisetzung (z.B. TxB ₂) Proteinphosphorylierung
<i>Makrophagen, Monozyten:</i> Chemotaxis Chemokinese	<i>Makrophagen:</i> Freisetzung von Prostaglandinen und Thromboxan	<i>Monozyten:</i> Aggregation <i>Neutrophile Granulozyten:</i> Aggregation Mediatorfreisetzung (z.B. LTs) Superoxidproduktion (respiratory burst)
<i>Lymphozyten:</i> Induktion von Suppressor-Zellen Suppression der Proliferation Verstärkung von T-Zell-Faktoren (IL-2, IFN-γ) Verstärkung der Zytotoxizität (NK- und NC-Zellen)	<i>Lymphozyten:</i> Verstärkung der zytotoxischen Zellaktivität	<i>Gewebe:</i> Anstieg der vaskulären Permeabilität (Ödembildung) Kontraktion glatter Muskulatur (Ileum, Bronchien) Systemische Hypotension Pulmonale Hypertension Verstärkte Glykogenolyse (Leber) Neutropenie Intestinale Nekrosen
<i>Gewebe:</i> Verstärkung der vaskulären Permeabilität in Anwesenheit von PGE ₂ Kontraktion von Lungengewebe (über TxA ₂) Stimulation der Myelopoese Sekretionserhöhung von Insulin		

und können durch deren Aktivierung aufrechterhalten werden. Tabelle 4 faßt Krankheitsbilder zusammen, in denen Leukotriene nachgewiesen wurden. Ihre Bedeutung für die Pathophysiologie unterliegt weiteren Studien.

Signaltransduktion, Rolle mikrobieller Aktivatoren für die Entzündung

Ein wesentliches Verständnis zur Freisetzung der neugenerierten Mediatoren wurde durch Untersuchungen an Granulozyten gewonnen. Direkte oder indirekte Stimulation des Leukozyten führt als erstes zu einer schnell ablaufenden Veränderung des Membranpotentials. Parallel zu diesen Vorgängen wird auch die Phosphatidylinositolantwort ausgelöst. In anderen Zellen beginnt sie mit dem Abbau von Phosphatidylinositol (PI) bzw. Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) zu Diacylglycerol (DG) und den Inositolphosphaten (IP₃ usw.) Diacylglycerol stimuliert im folgenden die Ca²⁺- und Phospholipid-abhängige Proteinkinase C (PKC), während die Inositolphosphate die Kalziumfreisetzung aus intrazellulären Speichern induzieren. Bakterielle Toxine haben sowohl einen hemmenden als auch einen stimulierenden Einfluß auf den Phosphatidylinositolmetabolismus. Die Einwirkung von Pertussis toxin verändert den rezeptorinduzierten Abbau von Polyphosphoinositol an intakten, neutrophilen Granulozyten. Außerdem wird auch die Bildung von IP₃ und 1,2-Diacylglycerol (DG) reduziert. Per-

Tabelle 4. Leukotriene und Erkrankung des Menschen

Krankheitsbilder	Stimulus	Produkte
Asthma		
Plasma	Asthmaattacke	SRS, C ₄
Sputum		C ₄ , D ₄
Lungengewebe	Allergischer Stimulus	C ₄ , D ₄ , E ₄
Allergie		
Allergische Rhinitis (Nasenspülung)		B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄
Allergische Rhinokonjunktivitis (Tränenflüssigkeit)		B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄
Hauterkrankungen		
Psoriasis, Hautblasenflüssigkeit		C ₄ , D ₄
Urticaria pigmentosa		B ₄
Entzündliche Erkrankungen		
Darmmukosa		B ₄
Rheumatoide Arthritis (Synovialflüssigkeit)		B ₄
Gicht (Synovialflüssigkeit)		B ₄
chronisch-granulomatöse Erkrankungen (Neutrophile)	Cal + AA	B ₄
Hypereosinophile, Eosinophile	Cal	B ₄ , C ₄ , D ₄
ARDS		B ₄ , C ₄ , D ₄
Chronische Bronchitis, Sputum		B ₄ , C ₄ , D ₄
Zystische Fibrose, Sputum		B ₄ , D ₄

tussistoxin interagiert mit GTP-regulierenden Proteinen und verhindert damit die Aktivierung der Phospholipase C. In neutrophilen Granulozyten ist die 2. Position von PI oftmals von ungesättigten Fettsäuren besonders der Arachidonsäure besetzt. Der neutrophile Granulozyt benutzt den molekularen Sauerstoff während der Phagozytose zur Umwandlung von ungesättigten Fettsäuren. So wird z.B. Arachidonsäure zu biologisch aktiven Substanzen wie Endoperoxiden, Prostaglandinen, Thromboxanen, Hydroxysäuren und Leukotrienen metabolisiert. Veränderungen der Signaltransduktionskaskade wie z.B. durch das „Priming“ von Zellen mit Zytokinen oder auch durch Pharmaka können das Ausmaß der Mediatorenfreisetzung modulieren. Mikrobielle Einwirkung, bakterielle Toxine (Exotoxine, z.B. das α -Toxin von *Staphylococcus aureus*, die Hämolyse von *Pseudomonas aeruginosa* und Endotoxine) sowie auch die mikrobielle Anheftung an Epithel- und Entzündungszellen können zur Aktivierung der sekundären Effektorzellen führen und Mediatoren der Entzündung (Histamin, Leukotriene) freisetzen. Die Einwirkung von isoliertem RS-Virus an neutrophilen Granulozyten supprimiert die nachfolgende LTB₄-Freisetzung. Diese Befunde unterstreichen, daß, in einem größeren Umfang als bisher angenommen, die mikrobiologischen Aktivierungssignale direkt zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren führen; unter der Vorstellung, daß Mastzellen wie andere Effektorzellen auch Zytokine sezernieren, ergibt sich als Folge, daß die Mastzellaktivierung mit u.U. einer IL-4-Sekretion direkt in IGE-Regulationsmechanismen eingreift. Chronische Entzündungsvorgänge sind für die Auslösung wie auch für die Persistenz der allergischen und asthmatischen Reaktion verantwortlich. Dies gilt insbesondere für die chemotaktische Akkumulation von neutrophilen Granulozyten und Eosinophilen. Leukotrien B₄ erweist sich dabei als neutrophil-chemotaktisch. Es bindet sich über hochaffine Rezeptoren, die für die chemotaktische Antwort verantwortlich sind, während die niedrigaffinen Rezeptoren bei der LTB₄-induzierten Sekretion neutrophiler Granulozyten eine Rolle spielen [4, 5]. In jüngster Zeit ist dem TL-8 für die neutrophile Chemotaxis eine besondere Rolle zugesprochen worden. Es wird nach Aktivierung unterschiedlicher Zellpopulationen (Monozyten u.a.) gebildet und soll ähnliche biologische Aktivität wie das Leukotrien

B₄ haben. Leukotrien B₄ wird zu den Metaboliten 20-Hydroxy-LTB₄ und 20-Carboxy-LTB₄ umgewandelt. Somit ergibt sich die komplexe Situation, wobei sowohl der Ligand als auch der Rezeptor aus der aktiven in eine inaktive Form überführt werden. Damit ist der neutrophile Granulozyt gleichzeitig Produzent und Regulator der Lipoxygenaseprodukte. Somit kontrolliert der Granulozyt auch die durch ihn ausgelösten Entzündungsreaktionen. Eine Fehlleistung dieses Regulationsmechanismus könnte für chronische Entzündungsprozesse verantwortlich sein. Während in vielen Untersuchungen nur das Mediatorenprofil der Einzelzelle untersucht wurde, wird durch Arbeiten aus jüngster Zeit offensichtlich, daß das Epoxid Leukotrien A₄ von Thrombozyten zu Leukotrien C₄ und von zytotoxischen T-Lymphozyten zu Leukotrien B₄ umgewandelt wird. Leukotrien B₄ führt fernerhin zur Aufregulation von CD23 und könnte somit für die Amplifikation des niedrigaffinen Rezeptors für IgE (CD23) verantwortlich sein. Somit ergibt sich eine komplexe Situation, daß die Aktivierung von Lipidmediatoren direkt wie auch indirekt in IgE-Regulationsmechanismen eingreift und somit die Expression des niedrigaffinen Rezeptors (CD23) auf unterschiedlichen Entzündungszellen erhöht wird. Inwieweit hierdurch ein „Circulus vitiosus“ für die allergischen Reaktionen durch das persistierende entzündliche Infiltrat ausgelöst wird, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Der thrombozytenaktivierende Faktor (PAF) wirkt stark eosinophilotaktisch auf humane eosinophile Granulozyten. Die Dichte der eosinophilen Granulozyten wird durch Zytokine (u.a. IL-3) moduliert. Die Viabilität der eosinophilen Granulozyten kann durch direkten Kontakt mit Epithelzellen und Interleukin 3 erhöht werden, so daß die Persistenz des eosinophilen Granulozyten mit den möglichen sekretorischen Produkten u.U. die epithelschädigende Wirkung erklären könnte. Eosinophile entlassen nach ihrer Aktivierung über immunologische und nicht-immunologische Stimuli eine Vielzahl granulärer Proteine, die zytotoxische sowie neurotoxische Auswirkungen haben. Die Ergebnisse zeigen, daß das Ausmaß der Entzündungsprozesse nicht durch die Endkonzentration eines einzelnen Mediators bestimmt wird, sondern daß eine komplexe Kaskade unterschiedlicher Mediatorsysteme wirksam ist. Lipidmediatoren wie Leukotriene und PAF greifen in zellvermittelte Immunreaktionen ein; andererseits führen Zytokine wiederum zu einer Modulation in der Freisetzung präformierter und neugenerierter Mediatoren. Die Wechselwirkung von Lymphokinen und niedrigmolekularen Mediatoren bei allergisch-entzündlichen Reaktionen ist z.Z. Gegenstand der aktuellen Forschung.

Interzelluläre Wechselwirkungen

Immunpathologische Veränderungen bedienen sich unterschiedlicher zellbiologischer Abläufe [10]. Es handelt sich dabei um ein Kontinuum von Wechselwirkungen, die nach heutigen Kenntnissen durch Neurotransmittersubstanzen usw. moduliert werden. Infektionen können fernerhin das Gesamtbild überlagern, so daß eine eindeutige Zuordnung des immunologischen Reaktionsbildes erschwert wird. Es gibt Hinweise dafür, daß Oberflächendeterminanten des B-Lymphozyten selber wie auch T-Zell-Faktoren in Form von Ig-bindenden Faktoren für die Klassenspezifität der humoralen Antwort verantwortlich sind. In dieser Hinsicht kommt dem B-Zell-Marker CD23 (FcεRII) als Regulator allergischer Reaktionen für die Induktion wie auch Suppression der IgE-Synthese wohl eine entscheidende Bedeutung zu. Inwieweit durch die Anwesenheit niedrigaffiner Fcε-Rezeptoren auf einer Vielzahl von Entzündungszellen (Makrophagen, Monozyten, Eosinophile, Thrombozyten) eine zusätzliche Regulation lymphozytärer Abläufe eingeleitet wird, ist derzeit unklar. Dennoch muß man davon ausgehen, daß IgE-induzierte Reaktionen im Gegensatz zu früheren Vorstellungen durch Bindung an hoch- sowie niedrigaffine Rezeptoren für IgE zu einer verstärkten Bildung neugenerierter wie auch präformierter Mediatoren führen (Abb. 3). Eosinophile oder neutrophile Granulozyten können Mediatoren produzieren, die Mastzellen oder Basophile

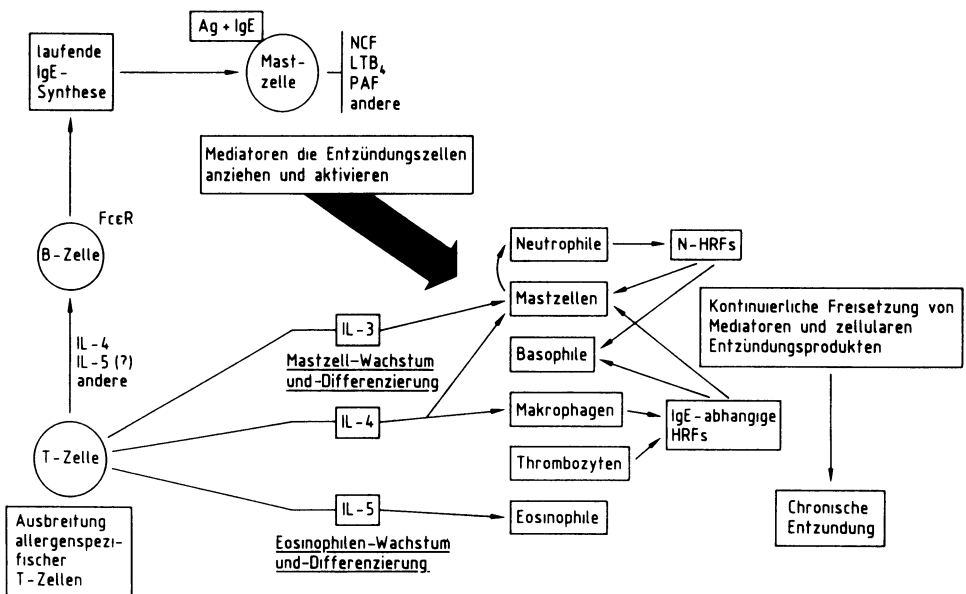


Abb. 3. Aktivierte Entzündungszellen und Mediatoren führen zu fortlaufender Entzündung des Gewebes

aktivieren. So können Eosinophile kationische Proteine und Leukotrien C4 freisetzen; die kationischen Proteine (wie z.B. das Major Basic Protein, MBP) führen zur Schädigung des Epithels im Respirationstrakt und zur Verschlechterung der Zilienfunktion. Andererseits können Mastzellprodukte, z.B. Zytokine, ihrerseits in die Regulation der IgE-Synthese wie auch in die Freisetzungskapazität sekundärer Entzündungszellen eingreifen. Lösliche Antigen-Antikörper-Komplexe aktivieren das Komplementsystem. Die anaphylaktischen Peptide führen ihrerseits an Mastzellen und basophilen Granulozyten zur Sekretion von präformierten und neugenerierten Mediatoren. An neutrophilen Granulozyten und Monozyten, Makrophagen und Thrombozyten kommt es zur Freisetzung von Eicosanoiden und lysosomalen Enzymen. Eine Zytokinfreisetzung aus unterschiedlichen Zielzellen (IL-1, TNF) durch aktivierte Komplementbruchstücke ist beschrieben. Sensibilisierte T-Lymphozyten können nach Antigenkontakt Lymphokine freisetzen. Lymphozytäre Faktoren mit chemotaktischer Aktivität für Basophile und Eosinophile sind bekannt. Darüber hinaus können lymphozytäre Faktoren das Sekretionsausmaß modulieren und verstärken. Histaminfreisetzende Faktoren sind aus unterschiedlichen Zellquellen beschrieben worden. Die Bedeutung der Neuropeptide für die Induktion und Modulation immunpathologischer Vorgänge und ihr Einfluß auf die Effektorzellen des Immunsystems sind unbestritten. Unter dem Einfluß der umgebenden zellulären Signale kann die zelluläre Reagibilität von sekundären Entzündungszellen verändert sein. Inwieweit die Heterogenität der Mastzellen mit unterschiedlichen Reifungsstadien verbunden ist und somit die Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrates für die „Topie“ allergischer Erkrankungen mitverantwortlich ist, ist nicht klar. Insgesamt unterstehen immunpathologische Abläufe in ihrer Induktion und Persistenz einer Vielzahl von Mediatorenkaskaden. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, über eine gemeinsame immunpathogenetische Endstrecke neue Therapiemaßnahmen zu entwickeln.

1. Bach MK (1984) Prospects for the inhibition of leukotriene synthesis. *Pharmacology* 33:515–521
- 2. CIBA Foundation, Chadwick D, Evered D, Whelan J (eds) (1989) IgE, mast cells and the allergic response. Wiley, Chichester
- 3. Ishizaka K (1989) Regulation of immunoglobulin E biosynthesis. *Adv Immunol* 47:1–44
- 4. König W (1990) Role of CD23 (FcεRII), soluble CD23, cytokines and inflammatory mediators on IgE-synthesis in human peripheral leukocytes (review). *Monogr Allergy* (in press)
- 5. König W, et al. (1987) Immunpathologie des oberen Respirationstraktes. *Arch Otorhinolaryngol [Suppl I]*:1–84
- 6. König W, et al. (1990) The neutrophil and leukotrienes – role in health and disease (review). *Eicosanoids* 3:1–22
- 7. Marone G, et al. (1989) Pathophysiology of human basophils and mast cells in allergic disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 50:24–40
- 8. Metzger H (1988) Molecular aspects of receptor and binding factors for IgE. *Adv Immunol* 43:277–312
- 9. Mossmann TR, Coffmann RL (1989) Heterogeneity of cytokine secretion pattern and functions of helper T-cells. *Adv Immunol* 46:111–147
- 10. Ricci M (1989) Immunoregulation in clinical disease: an overview. *Clin Immunol Immunopathol* 50:3–12

Virusinfektionen und obstruktive Atemwegserkrankungen

H. Werchau (Abteilung für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universität Bochum)

Beobachtungen bei Patienten mit Asthma bronchiale weisen schon seit langer Zeit auf einen Zusammenhang zwischen akuten Infektionen der Atemwege und verstärkten asthmatischen Beschwerden hin [30, 39–41]. Aus den Befunden ergab sich zwangsläufig die Frage, ob Exazerbationen von obstruktiven Atemwegserkrankungen durch bakterielle oder virale Infekte ausgelöst werden. Lange Zeit wurden solche Erkrankungen bei Kindern für Komplikationen bakterieller Infektionen gehalten. Bakterielle Impfstoffe wurden deshalb auf breiter Basis angewendet, um obstruktive Atemwegserkrankungen auf dem Boden einer „bakteriellen Allergie“ zu verhüten. In der Folgezeit durchgeführte detaillierte Untersuchungen ließen jedoch keinen Zusammenhang zwischen bakteriellen Infekten des Respirationstraktes und Exazerbationen von obstruktiven Atemwegserkrankungen erkennen [4]. Es ist deswegen nicht verwunderlich, daß Antibiotika keine Wirkung in der Behandlung dieser Attacken haben. Eine Ausnahme bilden die durch *Mycoplasma pneumoniae* bedingten Atemwegsinfekte und die wahrscheinlich durch Bakterien hervorgerufenen Infekte der Nasennebenhöhlen [53]. Aus den klinischen Studien lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Hauptsächlich virale, weniger bakterielle Infekte sind für Exazerbationen des Asthmas verantwortlich.
2. Bei Kindern können bis zu 50%, bei Erwachsenen nur 10–20% der asthmatischen Attacken durch virale Infekte bedingt sein [1, 17, 36].
3. Die für Asthmaattacken verantwortlichen Viren haben eine unterschiedliche Prävalenz in den verschiedenen Altersgruppen [44].
4. Milde oder asymptomatische virale Infekte rufen weniger häufig Exazerbationen hervor als schwere symptomatische Verläufe.

In Tabelle 1 sind die Erreger von Atemwegsinfekten, die eine Bronchoobstruktion hervorrufen können, aufgeführt. Während bei Säuglingen und Kleinkindern v.a. das Respiratory-Syncytial-Virus (RS-Virus) und Adenoviren eine Atemwegsobstruktion verursachen, führen bei Schulkindern und Erwachsenen häufig Rhinoviren und *Mycoplasma pneumoniae* zu Exazerbationen des Asthma bronchiale. Die aufgeführten Viren besitzen so unterschiedliche biologische Eigenschaften, daß es schwer vorstellbar