

1. Einleitung

1.1 Chlamydien

1.1.1 Was sind Chlamydien?

Chlamydien sind gramnegative Bakterien, die einen obligat intrazellulären Entwicklungszyklus haben und zur Aufrechterhaltung eines eigenen Stoffwechsels vom ATP der Wirtszelle abhängig sind.

Es werden zwei Erregerformen unterschieden, die Elementarkörperchen (elementary bodies, EB) und die Retikularkörperchen (reticulatory bodies, RB). Abhängig vom Stadium innerhalb des Entwicklungszyklus variiert die Größe des Bakteriums. Die Elementarkörperchen haben einen Durchmesser von 0,2 bis 0,6 μm . Retikularkörperchen sind im Durchmesser 0,5 bis 1,5 μm groß [1].

Der Entwicklungszyklus beginnt mit dem Eindringen der infektiösen EB in die Zellen. Innerhalb eines zellulären Kompartiments, als Inklusion bezeichnet, findet eine Transformation der EB in RB statt. Die RB nutzen die Energiereserven, das ATP, der Wirtszelle und replizieren sich innerhalb von 2 bis 12 Stunden. Während eines charakteristischen Entwicklungszyklus sind sowohl die EB als auch die RB in einer Inklusion zu finden. Nach zwei oder mehr Tagen post infectionem findet eine Transformation der RB zurück in EB statt. Nach Ruptur der Wirtszelle oder Fusion der Inklusionsmembran mit der Membran der Wirtszelle werden die infektiösen EB freigesetzt und können erneut Zellen infizieren [2].

Abbildung 1

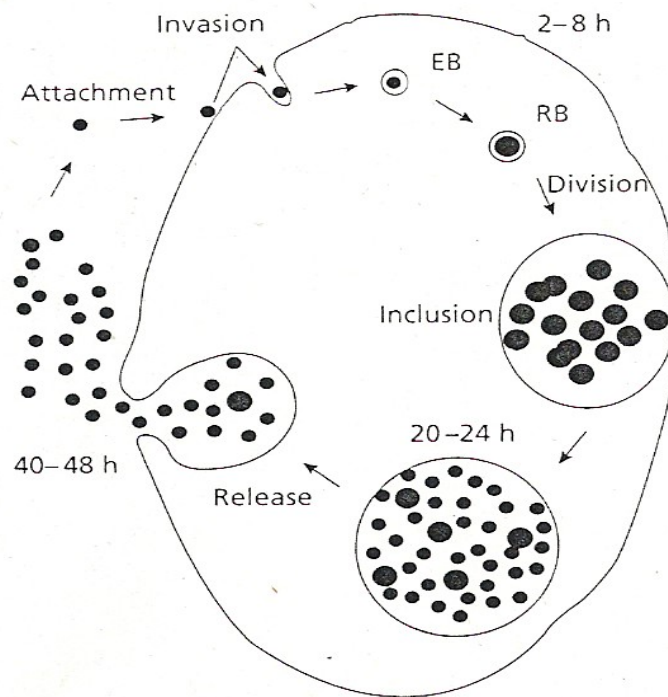


Abbildung 1

Schematische Darstellung der Konversion der chlamydialen Elementarkörperchen in Retikularkörperchen im Rahmen des Entwicklungs- und Fortpflanzungszyklus in der Wirtszelle mit Angabe der Verweildauer in den einzelnen Kompartimenten.

EB: elementary bodies, Elementarkörper

RB: reticulate bodies, Retikularkörper

Release: Freisetzung

Inclusion: Einschluss

Division: Teilung

Invasion: Eindringen

1.1.2 Nomenklatorische Einordnung

Die Ordnung der Chlamydiales unterteilt sich in vier Familien. Die im folgenden behandelten humanpathogenen Arten zählen zur Familie der Chlamydiaceae mit den Gattungen Chlamydophila und Chlamydia. Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts bezeichnete man Chlamydien noch als Bedsonien. Die heute verwendete namensgebende Bezeichnung, von griechisch khlamus (deutsch: ummanteln), für die Bakterien fand erst 1945 [3] den Weg in die Literatur. Sie bezog sich aber auf das Verhalten dieser Organismen in der Lichtmikroskopie aufgrund ihrer Einbettung in den Farbstoff. Bis 1965 ging man bei der Ordnung der Chlamydien von Viren aus. Erst die Entwicklung von Gewebekulturtechniken und der Elektronenmikroskopie ermöglichte die beweisführende Darstellung von Zellwandstrukturen und Zellorganellen [4]. Anfangs wurden Chlamydiae zusammen mit Rickettsien zu einer Familie zusammengefasst. 1966 wurde der Genus Chlamydia von Page et al. als eigenständig bewiesen [5]. Aufgrund dieser Historie finden sich in den Beschreibungen der Chlamydien bis in die heutige Zeit zahlreiche Begrifflichkeiten aus der Virologie.

1.1.3 Chlamydien als (human) pathogene Keime

Findet man in Nomenklaturen bislang nur vier beschriebene Genus, erfolgten darüber hinaus in den letzten Jahren mittels Sequenzierung des Genoms weitere Unterteilungen in Spezies, die allerdings ursächlich für umschriebene Erkrankungen bei Tieren sind [6]. Bislang sind drei Chlamydienpezies mit humanpathogener Potenz bekannt, Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae, Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, welche im Folgenden mit ihren hauptsächlichen Erkrankungsbildern beschrieben werden. Kürzlich wurde die Klassifizierung

(taxonomische Einteilung) der Chlamydien geändert. Demnach umfasst die Familie Chlamydiaceae nunmehr zwei Gattungen (Chlamydia und Chlamydophila) mit insgesamt neun Spezies.

Nach der vorher üblichen Nomenklatur war die gesamte Erregergruppe in der Gattung Chlamydia (C.) mit vier Arten untergebracht: C. trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci und C. pecorum. Da die bis zum Jahre 2000 veröffentlichten Arbeiten auf der alten Taxonomie beruhen, wird mancherorts und auch in dieser Arbeit weiterhin mit diesen vier Spezies operiert.

Tabelle 1

Neue Artenbezeichnung	Alte Artenbezeichnung
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia muridarum</i>	
<i>Chlamydia suis</i>	
<i>Chlamydophila psittaci</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Chlamydophila abortus</i>	
<i>Chlamydophila caviae</i>	
<i>Chlamydophila felis</i>	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydophila pecorum</i>	<i>Chlamydia pecorum</i>

***Chlamydophila pneumoniae* (C. pneumoniae)**

Die erst im Jahre 1989 von Grayston et al. [7] identifizierte Spezies führt nach einer Infektion zu Erkrankungen der Atemwege. Pharyngitis, Sinusitis, Bronchitis und Pneumonien sind als typische Folgen beschrieben [5,8].

Ferner wird dieser Erreger seit der Detektionsmöglichkeit via PCR mit der Entstehung von Asthma bronchiale, Atherosklerose, Multipler Sklerose, Cholesteatomen und degenerativen Erkrankungen des Nervensystems, wie Morbus Alzheimer, in Zusammenhang gebracht, wobei insbesondere chronische und latent verlaufende Infektionen mit *C. pneumoniae* als Trigger gelten [9-15]. Als pathogenetisches Modell dient der aerogene Infektionsweg über den Respirationstrakt, wobei nach Befall der alveolären Makrophagen ein Transport der Erreger über die Lymphknoten in den Blutkreislauf und eine sich dem anschließende Infektion zellulärer Strukturen anderer Organe, wie etwa Endothelzellen, glattmuskuläre Zellen oder Gliazellen, erfolgen könnte [17].

Hahn et al. [13-16] zeigten, dass akute Infektionen des Respirationstraktes mit *C. pneumoniae* in bislang nichtasthmatischen Patienten in chronischem Asthma bronchiale münden können. Im Umkehrschluss empfiehlt er bei Patienten mit diagnostiziertem chronischem Asthma bronchiale ein Screening zur Erfassung möglicher chronischer Infektionen mit *C. pneumoniae*.

C. pneumoniae hat eine sehr große, weltweite Verbreitung und ein Infektionsspektrum, welches alle Altersklassen betrifft. Detailliertere Angaben zur pädiatrischen Relevanz folgen unten.

In Deutschland treten jährlich rund 80 0000 diagnostizierte Fälle von Pneumonien auf, wovon bis zu einem Drittel der Patienten einer stationären Krankenhausbehandlung bedarf, allein 1998 waren es 230 000 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie deutschlandweit [18]. Infektionen des Respirationstraktes verantworten ca. 20% aller ärztlichen Konsultationen. In westlichen Industrienationen sind sie ursächlich für 30% der Fehlzeiten. 75% aller verschriebenen Antibiotika dienen der Therapie von Infektionen der Atemwege [19]. Damit

liegen die erforderlichen Aufwendungen zur Therapie dieser Erkrankungsgruppe über denen beispielsweise zur Behandlung des Myokardinfarktes oder des Apoplex [19].

Die Studienlage zum Erregerspektrum ambulant erworbener Pneumonien (CAP) ergibt ein Spektrum der Beteiligung von *C. pneumoniae* von 30-40% im Vergleich zu 15% bei hospitalisierten Patienten [20-22].

Unsicherheiten im Vergleich der Studienergebnisse ergeben sich aus der meist unterlassenen Unterscheidung zwischen gemischten Infektionen und Monoinfektionen, wobei sich gerade bei letzteren die Zahlen von *C. pneumoniae* - Infektionen sehr nach unten korrigieren lassen müssen [23].

Nach MacFarlane von 1993 sind Chlamydien spec. mit 2-10% als ursächlich für ambulant erworbene Pneumonien anzusehen [24]. Hauptverursacher sind *Streptococcus pneumoniae* (30-70%), *Haemophilus influenzae* (5-12%), *Legionella pneumoniae* (1-15%) und *Mycoplasma pneumoniae* (3-18%) unter den Bakterien. Virale Ursachen werden angeführt vom Influenzavirus mit 5-10%. Allerdings wird bei 30-50% der ambulant erworbenen Pneumonien ein fehlender Erregernachweis postuliert [24].

Die Bedeutung detaillierter Kenntnisse über Erregerspektren, Diagnosemanagement und Behandlungsoptionen gerade auch für die Pädiatrie lassen sich aus den Studien von Sazawal et al [25] und Klig [26] ablesen, nach denen 2 000 000 Personen pro Jahr weltweit an Pneumonien sterben und das Follow-up für Kinder mit Infektionen der unteren Atemwege maßgeblich von der Diagnostik und Therapie abhängt. Der Anteil an den Ursachen für pädiatrische Todesfälle liegt bei ca. 20%.

Hammerschlag [27] analysierte 2003 sämtliche maßgeblichen Studien zur Rolle von *C. pneumoniae* bei Kindern. Zur Diagnostik einer abgelaufenen Infektion bedient man sich der Bestimmung des Antikörpertiters mittels ELISA bzw. Mikroimmunofluoreszenz-Assay. Je nach zeitlichem Zusammenhang zwischen Infektion und Antikörpertiterbestimmung lassen sich in der Frühphase IgM, im Verlauf nach Klassenswitch IgG nachweisen. Die Bestimmung der Antikörpertiter ergab eine im Schulalter beginnende und bis zum Adoleszentenalter auf 30-45% anwachsende Serokonversion gegen *C. pneumoniae*, wobei es regionale Unterschiede im Alter der ersten nachweisbaren seropositiven Kinder gab. In Seattle und Skandinavien wurden

Infektionen diesseits des 5. Lebensjahres nur sehr selten gefunden. In einer Studie mit philipinischen Kindern, die jünger als fünf Jahre waren, fanden sich 10% der Kinder mit Infektionen des unteren Respirationstraktes mit Antikörpern vom IgM und/oder vom IgG-Typ. Studien zur Rolle von *C. pneumoniae* in Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern ergaben eine bewiesene Infektion zwischen 1% und 18%. Variationen mögen ihre Ursache in den verwendeten Nachweismethoden und in der unterschiedlichen regionalen Herkunft und Ethnie der Versuchskollektive haben. Ebenfalls gibt es offenbar große Unterschiede in den statistischen Zahlen beim Vergleich des direkten Erregernachweises mit den Bestimmungen des Antikörpertiters. In zwei multizentrischen Studien wurden bei 7-13% der 0,5 bis 16 Jahre alten Kindern im direkten Erregernachweis *C. pneumoniae* nachgewiesen. Bei 7-18% fand sich ein positiver Antikörpernachweis (Ig für eine akute Infektion) gegen *C. pneumoniae*, und trotzdem waren beide Gruppen nicht identisch hinsichtlich des kulturellen Erregernachweises und des Antikörpernachweises. Nur 1-3% der kultur-positiven Kinder waren seropositiv [28]. Cosentini et al. [29] untersuchten die Inzidenz von *C. pneumoniae*- Infektionen bei perinatal HIV-infizierten Kindern und konnten eine signifikant gestiegene Inzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen, obgleich die Mehrzahl der Infektionen asymptomatisch war.

Baboonian et al. [30] wiesen *C. pneumoniae* im plazentaren Gewebe nach und gingen der Frage nach, inwiefern eine intrauterine Wachstumshemmung mit der Infektion korreliert ist. Im Ergebniss war kein Zusammenhang zwischen positivem Erregernachweis und/oder Serokonversion und intrauteriner Wachstumshemmung herzustellen. Bei dieser Studie handelte es sich nur um eine kleine Fallzahl von 59 Frauen. Davon wurde bei 27 Frauen sonographisch eine intrauterine Wachstumshemmung diagnostiziert.

Die beschriebenen Ergebnisse von Erwachsenen sind möglicherweise vergleichbar mit dem positiven Erregernachweis bei Kindern nach abgeklungenen Infektionen nach mehreren Wochen bis zu einigen Jahren.

Asymptomatische Patienten haben in 2-5% der Fälle nachweisbare Erreger in nasopharyngealen Abstrichen. Über die Rolle asymptomatischer Träger ist bislang nichts bekannt. Möglicherweise sind diese Personen, Erwachsene wie auch Kinder, Reservoirs für aufbrechende Infektionen [27].

Chlamydia trachomatis

C. trachomatis, die einzige Chlamydienspezies, bei der man verschiedene Biovare unterscheidet [31], verursacht bei Ausbleiben einer adäquaten antibiotischen Therapie eine potentiell zur Erblindung führende trachomatöse Augenerkrankung, die bei jährlich rund 150 Millionen Neuerkrankungen größte Bedeutung v.a. in Entwicklungsländern hat. Darüber hinaus ist der Keim in westlichen Ländern mit <60% der Bevölkerung bedeutsam bei der Pathogenese der Nicht-Gonokokken-Urethritiden. In Deutschland schätzt man 300 000 Harnwegsinfektionen / Jahr [32]. In Europa wird *C. trachomatis* zudem als häufiger Erreger von neonatalen Pneumonien beschrieben [33]. Aszendierende Infektionen können in der Folge bei Frauen zu u.a. Cervicitis, Endometritis, Salpingitis und Peritonitis führen. Bei Männern sind Epididymitis und Prostatitis beschrieben. Zudem entwickeln 1-3% aller mit *Chlamydia trachomatis* Infizierten eine Chlamydien-induzierte-reaktive-Arthritis, CIP [33].

Chlamydia psittaci

Vornämlich Tiere (Vögel, Kühe, Schafe, Ziegen) werden mit *C. psittaci* infiziert und zu den Zoonosen gerechnet. Auf den Menschen übertragen führt der Keim zu allgemeinen Infektionen des Respirationstraktes bis hin zu fulminanten Pneumonien, die aufgrund einer späten Diagnosestellung nicht selten tödlich verlaufen [34].

1.2 Alveolarepithel - Barriere für Pathogene und andere Partikel

Die Lunge ist eine große Kontaktfläche zwischen Umwelt und Organismus. Die etwa 300 Millionen in der adulten Lunge enthaltenen Alveoli haben jeweils einen mittleren Durchmesser von 250-290 μm . Die innere am Gasaustausch beteiligte Oberfläche der humanen Lunge vergrößert sich auf 100-140 qm . Bedingt durch die Atmung hat diese Fläche Kontakt mit einer Vielzahl von Partikeln und Mikroorganismen. Die Alveolen stellen aber nur eine dünne Barriere zur Blutbahn dar. Damit die Lunge nicht ständig Entzündungen ausgesetzt ist, besitzt sie ein gut funktionierendes mechanisches und immunologisches Abwehrsystem, das Surfactant.

Zwei Zelltypen, die Pneumozyten des Typs I und II, sind am Aufbau der Alveolenoberfläche beteiligt. Typ II Pneumozyten sind Hauptproduzenten des Surfactant.

1.2.1 Typ I und Typ II Pneumozyten

Die mit bis maximal 25 μm sehr dünnen Typs I Pneumozyten bedecken ca. 95% der Alveolaroberfläche. Als Teil der Blut-Luft-Schranke sind sie am Gasaustausch beteiligt. Zahlreiche Pinozytosevesikel zeugen von ihrer Fähigkeit, kleinste verunreinigende Substanzen und Partikel aufzunehmen und zu transportieren. Sie besitzen keine eigenen Mitose- und Proliferationsmöglichkeiten.

Die Typ II Pneumozyten kleiden nur den kleineren Teil der Alveoli aus. Sie sind mit den Typ I Pneumozyten durch Desmosomen und tight junctions verbunden. Die kubischen und sich ins Alveolarlumen vorwölbenden Typ II Zellen liegen in kleinen Gruppen in Ecken und Nischen der Alveoli. Gemäß ihrer Funktion als Surfactant synthetisierende und sezernierende Zellen besitzen sie reichlich rauhes endoplasmatisches Retikulum (RER), Lysosomen, einen sehr gut entwickelten Golgiapparat, multivesikuläre Körperchen, freie Ribosomen und als Surfactant

Speicherorganellen multilamelläre Körperchen, sogenannte Lamellarkörperchen, mit einem Durchmesser von 0,2-1,0 μm [35].

1.2.2 Zytoskelettale Strukturen

Das Zytoskelett eukaryotischer Zellen setzt sich aus drei filamentären Polymeren zusammen, dem F-actin, dem Mikrotubulussystem und den Intermediärfilamenten. Zusammen mit spezifischen Bindungsproteinen sind diese Filamente an der Entstehung und Aufrechterhaltung eines dynamischen drei-dimensionalen formgebenden und form-erhaltenden Systems beteiligt und in verschiedenste Funktionen, wie Endozytose, Rezyklung und Sekretion eingebunden [36,37,38].

Das mikrotubuläre System ist beteiligt an gezieltem Transport zytoplasmatischer Bestandteile. In der vorliegenden Arbeit hat dies vor allem Bedeutung beim Transport von Surfactantbestandteilen von Frühen zu Späten Endosomen und zur apikalen Zellmembran [39,40]. Im Zusammenspiel o.g. Polymere sind mikrotubuläre Strukturen an der Zellform und Zellpolarität beteiligt. F-Actin ist in Endothelzellen an der Bildung des Zellkortex beteiligt, dieser trägt zur Stabilisierung des Zellsomas bei und ermöglicht endo- und exozytotische Prozesse. Bei Typ-II-Pneumozyten konnte die Bedeutung des F-Actins für die Formierung endosomaler Kompartimente und die Freisetzung von Surfactant gezeigt werden [41].

In Untersuchungen mit *Chlamydia trachomatis* konnte gezeigt werden, dass intrazelluläre Bakterien zu einem sogenannten Re-Arrangement des Zytoskeletts der Endothelzelle führt [42]. Dies bedeutet eine Neuausrichtung zytoskelettaler Strukturen mit der Folge veränderter Transport- und Passagewege. In Folge dessen verändert sich die Syntheseleistung der Zellen.

Microfilamente und Mikrotubuli waren an der intrazellulären Wanderung der Retikularkörper beteiligt. Untersuchungen zum Einfluß der Chlamydia pneumoniae Infektion auf das Zytoskelett der Typ-II-Pneumozyten und resultierend auf den Surfactantmetabolismus liegen bislang noch nicht vor.

1.2.3 Alveolarmakrophagen

Aus dem Blutstrom wandern Blutmonozyten amöboid nach nur kurzer Zirkulationsdauer von 12 bis 100 Stunden durch die Kapillarwand in die zarten Alveolarsepten über die Basalmembran in das Alveolarepithel ein und entwickeln sich zu Alveolarmakrophagen. Sie können Fremdmaterialien phagozytieren, Antigene präsentieren und Zytokine sezernieren und sind an der Immunabwehr der Lunge beteiligt [35].

1.2.4 Funktion und Zusammensetzung des Surfactant

Surfactant, das surface-active-agent [43], ist ein Lipid-Proteingemisch. Es wird in den Typ II Pneumozyten synthetisiert, in den Lamellarkörpern dieser Zellen gespeichert und in den Alveolus konstitutiv oder nach Stimulus ausgeschieden. Es kleidet als dünner Film die Alveolen aus und reduziert die alveoläre Oberflächenspannung an der Luft/Wasser-Grenzfläche. Bei Oberflächenvergrößerung, wie Inspiration, adsorbiert das Surfactant an die Luft-Wassergrenze und verteilt sich auf der Lungenoberfläche. Bei Expiration wird der Lipid-Protein-Film zusammengepresst, wobei Phospholipide und Surfactantproteine herausgepresst werden. Surfactant dient darüber hinaus auch als mechanischer und immunologischer Schutz der unteren Atemwege [44].

Bereits gebrauchtes Surfactant wird bei Wiederaufnahme durch Typ II Zellen und Abbau in Makrophagen wieder aus dem Alveolus entfernt [45]. In Typ II Zellen wird das wieder aufgenommene Surfactant zu den Lamellarkörpern transportiert und ein kleiner Teil wird in den Lysosomen abgebaut und erneut für die Surfactantsynthese verwendet. Aus der de-novo Synthese stammt nur ein kleiner Teil des in Lamellarkörper gespeicherten Surfactant. Der größte Teil des Surfactant stammt aus der Wiederaufnahme. Hinweise auf die Rezyklierung von wieder aufgenommenem Surfactant und den Transport zu den Lamellarkörpern lieferten verschiedene Untersuchungen [46,47]. Der Einfluss von SP-A auf die Surfactantlipidaufnahme und den Weitertransport von SP-A in subzelluläre Kompartimente und von Surfactantlipid in Lamellarkörper ergaben Untersuchungen von Young et al. [48].

Surfactant wird ständig aktiv verbraucht. Deshalb ist die Bildung von Lamellarkörpern und Speicherung von Surfactant in diesen ein sehr wichtiger dynamischer, aber noch wenig verstandener Prozess.

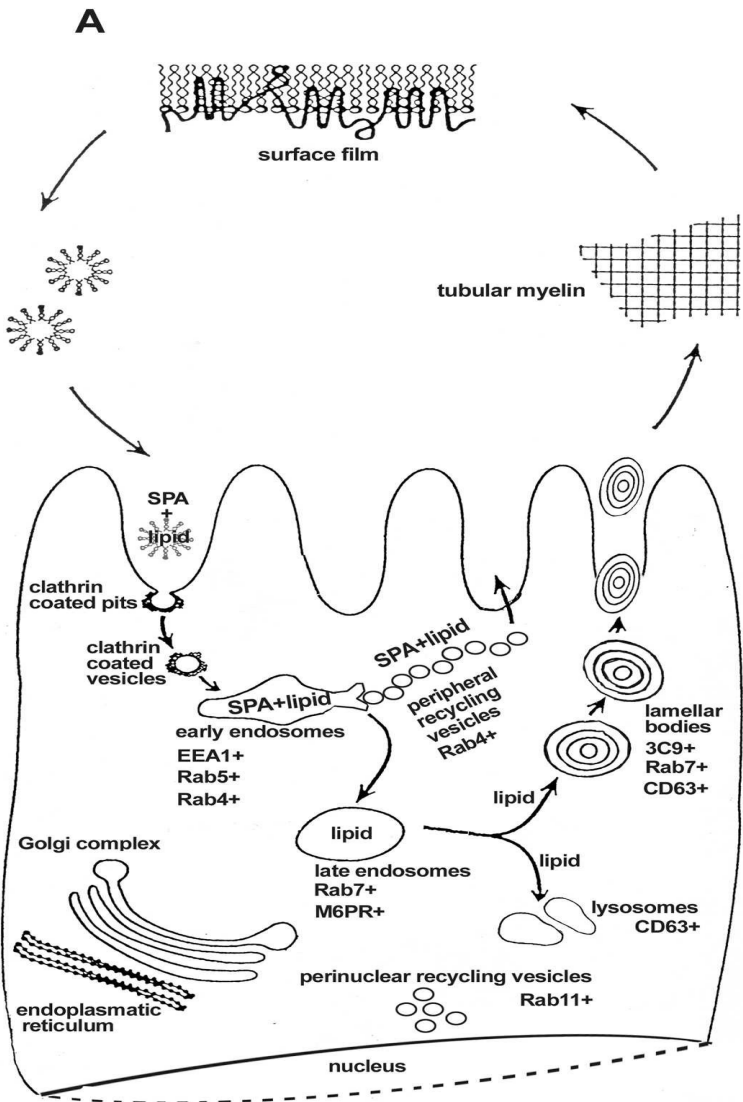


Abbildung 2

Abbildung 2

Schematische Darstellung eines Typ-II-Pneumozyten und der derzeit gültigen Vorstellung des Surfactant-turnovers. Zudem Angabe von Oberflächenantigenen der Kompartimente zur immunhistochemischen Darstellung. Beschreibung des genauen Synthese- und Rezyklingweges im Text.

Lipidbestandteile

Surfactant setzt sich zu ca. 80% aus Phospholipiden, 10% Neutrallipiden und 10% Proteinen zusammen und enthält geringe Mengen Kohlenhydrate.

Die Phospholipide des Surfactant bestehen zu 70-80% aus Phosphatidylcholin (PC), meist verestert als Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) und zu 8-12% aus Phosphatidylglycerol (PG). Phosphatidylethanolamin (PE), Phosphatidylserin (PS), Phosphatidylinositol (PI), Sphingomyelin (SM) und Cholesterin kommen in weit geringerer Menge vor [49].

Bei der Luft/Wasser-Grenzfläche richtet sich das DPPC so aus, dass das polare Ende zur wässrigen Phase und das apolare Kettenenden zur Luftseite gerichtet ist. Durch den entstehenden Monolayer wird die Alveolarwand stabilisiert [50].

Proteinbestandteile

Von den Proteinen sind 50% Surfactantproteine. Nach der Nomenklatur von Possmeier [51] werden die surfactantassoziierten Proteine aufgrund ihres Verhaltens in wässriger Umgebung in zwei große Gruppen eingeteilt: in hydrophobe Proteine B und C (SP-B und SP-C) und hydrophile Proteine A und D (SP-A und SP-D).

Das oktadecamere Molekül SP-A setzt sich aus sechs Untereinheiten zusammen.

Die Untereinheiten bestehen aus tripelhelikalen Monomeren. Die Monomere wiegen in Abhängigkeit vom Glykosylierungsgrad zwischen 28-36 kDa. [52,53].

Die Rolle des SP-A wird kontrovers diskutiert. In vitro Untersuchungen an Typ II Pneumozyten zeigten, dass SP-A die Surfactantlipaufnahme fördert und die Surfactansekretion hemmt [45, 54]

Es wurde suggeriert, dass SP-A den Surfactanthaushalt reguliert. Spätere in vivo Untersuchungen ergaben, dass SP-A zur Aufrechterhaltung der spezifischen und unspezifischen Immunität des Respirationstraktes beiträgt [55].

Möglicherweise ist die Funktion des SP-A jedoch wesentlich komplexer. Insbesondere bei Hyperventilation oder gesetzten Entzündungen bei Tieren war SP-A notwendig für die Regulierung des Surfactanthaushaltes [56,57].

Mit einem Molekulargewicht von 43 kDa ist SP-D das größte derzeit bekannte surfactantassoziierte Protein. Diskutiert werden neben einer Beteiligung an der angeborenen und erworbenen Immunabwehr eine bedeutsame Rolle an der Regulation der Surfactanthomöostase [58,59]. Das wurde durch Untersuchungen an genetisch manipulierten Mäusen mit fehlender SP-D-Expression festgestellt. Diese Mäuse entwickelten progressive alveoläre Proteinosen mit Veränderungen des Lungenparenchymgerüsts.

Sowohl SP-A als auch SP-D wirken direkt in der angeborenen Immunabwehr und auch als Vermittler bei der erworbenen Immunabwehr.

SP-A und SP-D wirken als Opsonine und Agglutinine. Aufgrund kollagenähnlicher Regionen am N-terminalen Kettenende und lectinähnlicher Regionen am C-terminalen Ende der Proteine zählen sie zu den Collektinen, einer Gruppe kalziumabhängiger Lektine vom C-Typ mit einer Funktion in der angeborenen Immunabwehr. Mittels carbohydrate-recognition domains (CRD's) binden SP-A und SP-D an verschiedene Oberflächenstrukturen von potentiellen Pathogenen und bringen sie zur Aggregation. Damit stimulieren sie die zur Phagozytose befähigten Zellen des Respirationstraktes, wie Makrophagen und Neutrophile, und es erfolgt eine Initiierung der

Immunreaktion. Zwischen SP-A und SP-D gibt es hier funktionelle Unterschiede.

Die Bindungsfähigkeit des SP-A wurde *in vitro* für verschiedene bekannte Oberflächenstrukturen von Bakterien nachgewiesen, darunter für die Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien, die Oberflächenpolysaccharide bekapselter Bakterien wie Klebsiellen, die Oberflächenglycoproteine wie Pneumocystis und die Hüllstrukturen von Viren der Herpesgruppe und des RSV [60,61].

SP-A stimuliert die Aufnahme opsonierter Keime im Gegensatz zu SP-D sehr gut. SP-A trägt zur Eindämmung lokaler Entzündungen bei. So hemmt SP-A z.B. den Effekt von LPS auf Alveolarmakrophagen [62]. Im Gegensatz dazu wirkt SP-A entzündungsverstärkend, sobald das Abwehrsystem voraktiviert ist, [63].

Wahrscheinlich sind auch die hydrophoben Proteine SP-B und SP-C in die Immunabwehr eingebunden [64].

Die Synthese des SP-B erfolgt vorrangig in den Typ-II-Pneumozyten. Ebenso konnte eine Bildung in Clara Zellen, Zellen des Gastrointestinaltraktes und der Tuba auditiva bewiesen werden. Das kleine aus nur 79 Aminosäuren bestehende Proteinmonomer hat ein Molekulargewicht von 8 kDa. *In vivo* liegt das Molekül in der alveolären Phase als über Disulfidbrücken verbundenes Dimer vor. Eine biochemische Charakterisierung erfolgt über die Zuordnung zur Gruppe der saposin like proteins (SAPLIP), deren Eigenschaften u.a. in der Bildung der Endproteine aus größeren Proformen, in der Bindung an negative Valenzen membranassoziierter Phospholipide und in der Fusion oder Lyse der Membran bestehen [58]. Biophysikalisch liegt die große Bedeutung des SP-B in der beschleunigten Bildung des einschichtigen oberflächenaktiven Films an der Luft-Wasser-Grenze.

Der Hauptsyntheseort des SP-C befindet sich in den Typ-II-Pneumozyten. Das Molekulargewicht wird mit 4 kDa angegeben. Auch SP-C ist wie SP-B an der Reduktion der Oberflächenspannung beteiligt.

1.3.Relevanz und Ziel der Arbeit

Relevanz

Für die Atmung ist die Sekretion von Surfactant in den Alveolus lebenswichtig. Eine ständige Neusynthese und ein Vorrat von Surfactant in den Lamellarkörpern der Typ II Pneumozyten ist dafür Voraussetzung. Die dynamische Surfactanthomeostase wird balanciert durch Wiederaufnahme sowie intrazellulären Transport (Rezyklierung) und Abbau (Clearance) von bereits gebrauchtem Surfactant aus den Alveolen und Neusynthese von Surfactant in Typ II Pneumozyten für eine kontinuierliche Surfactantsekretion.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich schon seit einigen Jahren mit der Wiederaufnahme, dem intrazellulären Transport, der Resekretion und der Speicherung von Surfactant in Lamellarkörper der Typ II Pneumozyten. In vitro wurde nachgewiesen, dass SP-A die Aufnahme von Surfactant fördert und zu einem effizienten intrazellulärem Transport über frühe und späte Endosomen zu den Lamellarkörpern führt [66-69].

Es ist wenig bekannt, wie infizierte Typ II Pneumozyten in Bezug auf die Wiederaufnahme, den intrazellulären Transport sowie die Resekretion und die Sekretion von Surfactant reagieren.

Die Aufklärung des Surfactanthaushaltes an infizierten Zellen hat sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die klinische Anwendung Bedeutung. Wie ein Pathogen seine Wirtszelle benutzt, um sich darin zu entwickeln, wird durch eine Vielzahl von Faktoren entschieden. Bedeutsam ist dabei, wie sich die Wirtszelle gegenüber dem Eindringling verhält und welche zellulären Prozesse dadurch beeinträchtigt werden.

Der Surfactanthaushalt und die Immunabwehr scheinen eng miteinander verknüpft zu sein. Zunehmend wird deutlich, dass Schwankungen in den alveolaren Mengen an Surfactant nicht nur für die Aufrechterhaltung der Atmung bedeutsam sind, sondern auch eine wesentliche Rolle beim Schutz vor Fremdpartikel und Pathogen spielen.

Ziel

Es sollte deshalb geklärt werden, wie die Typ II Pneumozyten Infektion mit dem Bakterium *C. pneumoniae* die Surfactantaufnahme, den intrazellulären Surfactanttransport sowie Surfactantresektion und die Surfactantsekretion beeinflusst.

1. Führt die Infektion zur einer Steigerung der Phospholipidaufnahme?
2. Wird das aufgenommene Surfactant weitertransportiert und reseziert oder kommt es zum intrazellulären Stau?
3. Welchen Einfluss hat die Infektion auf die Surfactantsekretion, führt sie zur Hemmung oder zur Stimulierung?
4. Welcher Prozess liegt der möglichen Veränderung des Surfactanthaushaltes nach einer Infektion zugrunde? Könnten Zytoskelettveränderungen durch *C. pneumoniae* initiiert, die Aufnahme, den intrazellulären Transport sowie die Resektion und die Sekretion von Surfactant verändern?
5. Sind bei den Zytoskelettveränderungen sowohl F-Aktin- und/oder β -Tubulin Strukturen einbezogen?