
1. Einleitung

1.1. Immunologische Grundlagen

1.1.1. Unspezifisches und spezifisches Abwehrsystem

Das Immunsystem setzt sich aus Gewebe, Zellen und Zellprodukten zusammen, die hauptsächlich dafür verantwortlich sind, schädliche Mikroorganismen abzuwehren und maligne Zellen zu beseitigen.

Es wird zwischen natürlicher oder angeborener und erworbener oder adaptiver Immunität unterschieden. Die natürliche Immunität ist unspezifisch, da sie im Allgemeinen gegen alle Mikroorganismen gleich reagiert. Dieses System setzt sich aus chemisch-physikalischen Abwehrfaktoren wie Haut (Säureschutzmantel) bzw. Schleimhaut als Barriere und humoralen bzw. zellulären Komponenten zusammen. Zu den humoralen Komponenten gehören u.a. Zytokine, Akut – Phase - Proteine, Lysozym und das Komplementsystem. Die zellulären Komponenten bilden natürliche Killerzellen, Granulozyten und das Monozyten - Makrophagensystem. Die erworbene oder adaptive Immunität hat zwei Effektorsysteme: die über T-Lymphozyten vermittelte zelluläre Abwehr und die über B-Lymphozyten vermittelte humorale Abwehr. Beide Systeme zeichnen sich durch Spezifität aus, d.h. unterschiedlichste Antigene lösen antigenspezifische Reaktionen aus. Lymphozyten werden durch Antigenkontakt aktiviert, beginnen zu proliferieren und differenzieren zu antigenspezifischen Effektorzellen. Durch die gleichzeitige Bildung von immunologischen Gedächtniszellen kann bei Reexposition mit dem gleichen Antigen eine schnellere und verstärkte Immunantwort erfolgen. Die unspezifische und die spezifische Abwehr sind eng miteinander verknüpfte Systeme, die durch Oberflächenproteine kommunizieren und auf diese Weise zusammenarbeiten.

1.1.2. Zellen des Immunsystems und charakteristische Oberflächenproteine

Die Zellen des Immunsystems lassen sich mittels des Differentialblutbildes in neutrophile Granulozyten (Stabkernige und Segmentkernige), basophile und eosinophile Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten unterteilen. Die Unterscheidung von Lymphozytensubpopulationen mit verschiedenen Aktivierungs – bzw. Differenzierungsgraden ist mit der Expression be-

stimmter Oberflächenproteine assoziiert. Diese Marker können mit der Methode der FACS - Analyse (Fluoreszenz aktivierte Zellsortierung) durch fluoreszenz - oder enzymmarkierten monoklonalen Antikörpern nachgewiesen und dadurch bestimmte Immunzellen identifiziert werden. Zur Standardisierung wurde die CD-Nomenklatur entwickelt (CD = Cluster of Differentiation).

1.2. Morbus Still, die systemische Form der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)

Es gibt verschiedene Klassifikationen der Arthritis im Kindesalter. Die International League of Association for Rheumatology (ILAR) unterscheidet bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) zwischen Oligoarthritis, Polyarthritis mit seronegativen bzw. seropositiven Rheumafaktoren, Psoriasisarthritis, Enthesitis - verwandte Arthritis, andere Arthritiden und die systemische Form der Arthritis. Das American College of Rheumatology (ACR) verwendet den Begriff der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA), während die European League against Rheumatism (EULAR) von der juvenilen chronischen Arthritis (JCA) spricht. Die Unterteilungen der drei Klassifikationen unterscheiden sich, wobei die Kriterien für den Morbus Still ähnlich sind.

Die ILAR definierte die Arthritis im Kindesalter primär als Arthritis mit unbekannter Ätiologie, die vor dem 16. Lebensjahr beginnt und für mindestens 6 Wochen persistiert. Die Prävalenz der JIA liegt bei ca. 0,6-1,1 pro 1000 Kinder bzw. Jugendliche. Etwa zehn Prozent derer, die an JIA erkrankt sind, leiden an der systemischen Form, auch Morbus Still genannt. Diese Erkrankung kann während des gesamten Kindesalters auftreten, es ist keine Altersgruppe bevorzugt betroffen und die Geschlechterverteilung der Erkrankten ist ebenfalls ausgeglichen.

Laut ILAR wird von der systemischen JIA gesprochen, wenn folgende Symptome auftreten: Arthritis in mehreren Gelenken mit oder vorausgehend täglichem intermittierendem Fieber für mindestens 2 Wochen, das gewöhnlich für wenigsten drei Tage dokumentiert ist, und begleitet von ein oder mehreren der folgenden Symptome ist: erythematöses Exanthem, generalisierte Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und Serositis.

Die ILAR Klassifikation wurde durch die Durban Klassifikation modifiziert, die in verschiede-

nen Studien analysiert wurde (Hofer M, 2002). Danach gibt es 7 Subgruppen (Systemische Arthritis, Oligoarthritis, Polyarthritis (Rheumafaktor negativ bzw. positiv), Enthesitis verwandte Arthritis, Psoriasisarthritis und andere Arthritiden), die klinisch identifizierbar sind bei 6 monatiger Erkrankung (Hofer M et al., 2001).

1.2.1. Klinische und laborchemische Charakteristika

Das typische Merkmal des Morbus Still ist ein intermittierendes Fieber. Dieses Fieber kann von einem lachsfarbenen Exanthem begleitet sein. Dabei sind diskrete zwei bis fünf Millimeter große Makulae besonders am Stamm und an den proximalen Extremitäten charakteristisch. Zusätzlich entwickelt sich innerhalb von Wochen bis Monaten, selten Jahren, eine Arthritis in einem oder mehreren Gelenken. Bei viszeraler Beteiligung kann man eine Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und Serositis, insbesondere Perikarditis, beobachten. Zu den Komplikationen der Erkrankung zählen unter anderem das Makrophagenaktivierungssyndrom und die Amyloidose.

Obwohl es keine spezifischen Laborparameter für die Diagnose des Morbus Still gibt, ist die Kombination von Anämie, Leukozytose und Thrombozytose typisch. Zusätzlich findet man häufig erhöhte Werte der Akut-Phase-Proteine (z.B. CRP und Ferritin), der Immunglobuline und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG).

1.2.2. Pathogenese

Die Pathogenese der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), insbesondere der systemischen Form, ist nicht eindeutig geklärt. Es scheint ein multifaktorielles Geschehen vorzuliegen.

Bei der JRA zeigen sich Hinweise auf eine autoimmunologische Genese, d.h. das Abwehrsystem erkennt körpereigene Strukturen nicht als „selbst“, sondern als „fremd“ und attackiert sie. Sowohl auf zellulärer als auch auf humoraler Ebene finden sich Auffälligkeiten. Autoantikörper, Immunkomplexe und eine Komplementaktivierung deuten auf eine Störung innerhalb des humoralen Immunsystems hin. Erhöhte Konzentrationen von Immunkomplexen bei der JRA entsprechen der Krankheitsaktivität und der systemischen Beteiligung. Infektiöse Agentien scheinen pathogenetisch eine Rolle zu spielen (Cassidy JT, Petty RE, 2001).

Kümmerle – Deschner et al. (1998) stellten ein mögliches Modell für die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenen und der juvenilen chronischen Arthritis dar. Danach erreichen durch ein Antigen (oder Superantigen) aktivierte T-Zellen das Gelenk und interagieren mit Synoviozyten und Monozyten, daraus resultiert die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Dies wiederum führt zu einer Produktion von Metalloproteinasen durch die Synoviozyten und später zur Zerstörung der Chondrozyten. In diesem Modell sind T-Zellen nur für die Induktion der Erkrankung nötig und nicht für die Unterhaltung des entzündlichen Prozesses, sodass vielleicht eher Monozyten bzw. Makrophagen diese Aufgabe wahrnehmen. Die Abbildung 1 veranschaulicht dieses Modell.

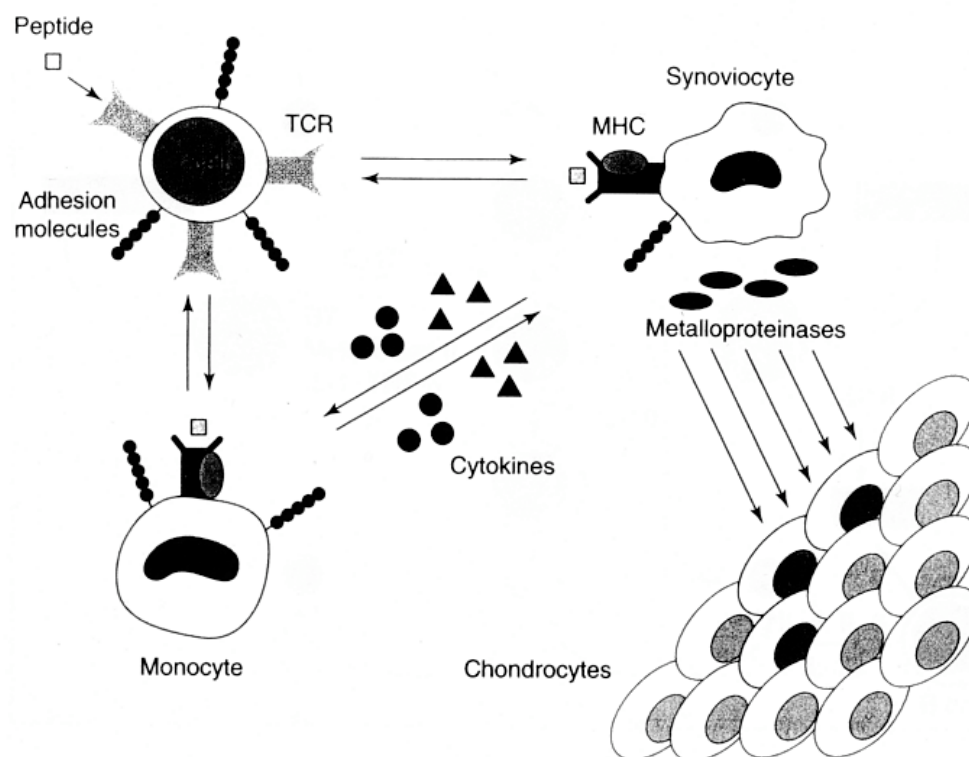


Abb. 1: Pathogenese der juvenilen chronischen Arthritis bzw. der RA – ein Modell (nach Kümmerle - Deschner JB et al., 1998)

Insbesondere bei der systemischen Form der JRA sind abnorme Zytokinexpressionen beobachtet worden. Zytokine sind Polypeptide, die von verschiedenen Zellen sezerniert werden und bei der Interaktion von Leukozyten im Rahmen ihrer Abwehrfunktion bedeutsam sind. Petty und Cassidy (2001) beschreiben eine abnorme Expression von drei inflammatorischen Zytokinen (IL-6, IL-1 und TNF- α) als charakteristisch für die systemische Form der JRA. In diesem Zusammenhang untersuchten De Benedetti und Martini (1998), ob die systemische JRA eine IL-6 vermittel-

te Erkrankung ist. In verschiedenen Studien wurden erhöhte Werte von IL-6 im peripheren Blut und in der Synovialflüssigkeit bei der systemischen JRA gefunden. Die Konzentration dieses Zytokins ist vor Fieberspitzen erhöht und korreliert mit der systemischen Aktivität der Erkrankung. Die Regulationsstörung von IL-6 scheint eine Thrombozytose und mikrozytäre Anämie zu bedingen. IL-6 induziert IL1-RA, das bei Fieberspitzen auftritt (Cassidy JT, Petty RE, 2001). IL-6 wird bei der systemischen JIA weniger durch das antiinflammatorische Zytokin IL-10 gehemmt (Pignatti P et al., 2001). Nicht nur IL-6, sondern auch dessen Rezeptor ist beim Morbus Still erhöht (Keul R et al., 1998). Auf der anderen Seite wurden bei der systemischen JCA erhöhte zirkulierende Konzentrationen von TNF- α , sTNFR1 und sTNFR2 beobachtet, dabei sind nur sTNFR1 und sTNFR2 mit der Persistenz und der Schwere der systemischen Symptome assoziiert und korrelieren mit einer verlängerter PTT (De Benedetti F et al., 1997). TNF- α , als wichtiger proinflammatorischer Faktor, wird besonders von Monozyten bzw. Makrophagen gebildet. Andererseits wurden erhöhte Werte von sIL2R im Plasma von Patienten mit systemischer JRA gefunden (Mangge H et al., 1999). IL-2 ist ein Faktor für das T-Zellwachstum. Neue Untersuchungen deuten auf eine zentrale Rolle von IL-18 bei der Pathogenese des Morbus Still hin, dieses Zytokin stimuliert T-Zellen, NK-Zellen und Makrophagen zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (Maeno N et al., 2004). Insgesamt scheint die Homöostase der Zytokine bei Morbus Still verändert zu sein.

Bei der Untersuchung von mononukleären Zellen von Patienten mit systemischer JRA, die mit verschiedenen Antigenen stimuliert wurden, zeigte sich eine vermehrte Sekretion von IL-4 und IL-10 (TH2 – Zellreaktion Zytokinmuster), und eine Verminderung von IL-2 und INF γ (TH1 Zellreaktion Zytokinmuster). Diese Zytokinmuster repräsentieren eine gemischte TH1 / TH2 Zellreaktion und weisen auf eine Induktion des TH2 Zellphänotyps bei der JRA hin. (Raziuddin S et al., 1998).

Der MIF (Macrophage Migration Inhibition Factor) ist bei der systemischen JIA vermehrt vorhanden und korreliert mit der Persistenz von systemischen Symptomen und der Anzahl der von Arthritis betroffenen Gelenke. MIF scheint als Regulator der Zytokinkaskade in entzündeten Gelenken zu fungieren und Makrophagen hinsichtlich ihrer Zytokinproduktion zu beeinflussen (Meazza C et al., 2001). Donn et al. (2001) untersuchten, ob ein Polymorphismus der MIF Gene mit der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis assoziiert ist. Dabei ergab sich, dass der Besitz des Allels MIF-173**C* möglicher Weise ein erhöhtes Risiko birgt, an systemischer JIA zu

erkranken (Donn RP et al., 2001).

Das Komplementsystem ist ebenfalls in die Pathogenese des Morbus Still involviert. So ist der Komplementrezeptor 1 (CR1) (complement C3b receptor) auf Erythrozyten bei Patienten mit systemischer JRA reduziert (Maddison PJ et al., 1998). In einer älteren Untersuchung war das Verhältnis von C4d/C4 bei der aktiven systemischen juvenilen Arthritis erhöht und dieses war gewöhnlich mit einem vermehrten C3d/C3 Verhältnis assoziiert (Miller JJ et al., 1986).

Insgesamt scheinen in verschiedenen Bereichen des Abwehrsystems Störungen vorzuliegen, die eng miteinander in Verbindung stehen und pathogenetisch den Morbus Still bedingen.

1.2.3. Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) als eine schwere Verlaufsform des Morbus Still

Das MAS kann eine schwere Komplikation des Morbus Still sein. Es resultiert aus einer unkontrollierten Aktivierung von Makrophagen mit Ausschüttung von Zytokinen. Nach den bisherigen Erkenntnissen geht man von einer fehlerhaften Immunregulation aus, wie es bei Autoimmunerkrankungen, Immundefekten und Neoplasien gesehen wird, bei dem es nach entsprechendem Reiz zur reaktiven Histiozytose kommt. Solche Reize können von Mikroorganismen wie Viren, bei Kindern insbesondere EBV, ausgehen (Morhart R et al., 1997). Die Infektion von T-Lymphozyten durch EBV scheint eine Rolle bei der Aktivierung und Proliferation von Makrophagen zu spielen. In diesem Zusammenhang wird eine Hochregulierung von TNF- α -Genen beobachtet, verbunden mit vermehrter Sekretion von TNF- α . (Lay J-G et al., 1997). Ein MAS trat ebenfalls bei Wechsel der Medikation oder bei Behandlungseinführung von Gold oder NSAID auf (Stephan JL et al., 1993, 2001). Auch die Behandlung mit MTX kann ein möglicher Trigger für MAS sein (Ravelli A et al., 2001).

Typische Symptome von MAS sind persistierendes Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie und Enzephalopathie. Weniger häufig sind Pneumonie, Exanthem, Pannikulitis und Blutungen zu beobachten. Klassische Labormerkmale sind eine normale oder reduzierte Zahl von Leukozyten und Thrombozyten, schwere Anämie, moderate bis stark erhöhte Leberenzyme, erhöhte Prothrombinzeit und partielle Thromboplastinzeit, reduziertes Fibrinogen und erhöhte D-Dimere, reduzierte oder normale Blutsenkungsgeschwindigkeit im Unterschied zu dem ei-

gentlichen Erkrankungsbild der systemischen JIA. Die Diagnose wird durch das Vorhandensein einer Hämophagozytose im Knochenmarkspirat oder im Gewebe (Leber, Lymphknoten) bestätigt.

MAS konnte in einigen Fällen erfolgreich mit Cyclosporin A therapiert werden. Dies stützt die Annahme der Beteiligung von einer T - Zelldysfunktion bei der Pathogenese von MAS (Stephan JL et al., 1993; Ravelli A et al., 1996; Mouy R et al., 1996).

1.3. Monozyten

1.3.1. Monozyten und ihre Funktion innerhalb des Abwehrsystem

Monozyten, als wichtiger Teil der unspezifischen Abwehr, sind aus dem Knochenmark stammende phagozytierende Blutzellen, die bei Gewebeeintritt zu Makrophagen heranreifen. Sie können über die Ausschüttung von Zytokinen (z.B. IL-1 und TNF- α) proinflammatorisch wirken und besitzen die Fähigkeit der Antigenpräsentation. Ihre phagozytische Aktivität wird vor allem durch Komplementrezeptoren und Rezeptoren für den Fc - Teil der Immunglobuline vermittelt. Opsonierte Antigene, d.h. mit Komplement oder Antikörper gekoppelte Antigene, können besser und schneller phagozytiert werden. Mittels intrazellulärer reaktiver Sauerstoffmetabolite, Stickoxide und lysosomaler Enzyme werden phagozytierte Mikroorganismen abgetötet. Die chemotaktische und immunmodulatorische Funktion von Monozyten wird durch verschiedene Zytokine vermittelt u.a. GM-CSF, G-CSF, IL-8 und IL-10.

Monozyten besitzen unterschiedliche Zelloberflächenproteine, die für ihre Funktion von Bedeutung sind. Dazu zählen beispielsweise drei Adhäsionsproteine: das Leukozyten - Funktionsantigen 1 (LFA-1) und die Komplementrezeptoren CR3 und CR4. Sie gehören zu den β_2 - Integrienen, die aus zwei nicht kovalent gebundenen Polypeptiden (α -und β -Kette) zusammengesetzt sind. Alle drei besitzen die gleiche β -Kette (CD18), die bei LFA-1 an CD11a, bei CR3 an CD11b und bei CR4 an CD11c gebunden ist. Die Antigene CD14 und CD68 sind myelomonozytäre Antigene, die stark im Blut (CD14) oder im Gewebe (CD68- ein lysosomales/endosomales Glykoprotein) auf Monozyten exprimiert werden. CD14 ist ein Rezeptor für den Komplex aus Lipopolysacchariden (LPS) und deren bindendem Protein. LPS ist ein starkes Mitogen, das zur

vermehrten Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren und zur erhöhten mikrobiziden Aktivität führt. Monozyten besitzen außerdem auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für das Fc - Fragment der Immunglobuline vom Isotyp IgG, davon gibt es drei verschiedene: solche mit hoher (FcγRI = CD64), mittlerer (FcγRII = CD32) und niedriger (FcγIII = CD16) Affinität.

Monozyten sind keine homogene Zellpopulation, sie unterscheiden sich in Phänotyp und Funktion. Es finden sich zwei Hauptgruppen: sogenannte „regular“ und „intermediate“ Monozyten. Die ersteren sind größer, exprimieren vermehrt monozytenspezifische Oberflächenantigene und zeigen eine ausgeprägtere Peroxidaseaktivität, eine höhere Kapazität bei der mitogeninduzierten T-Zellproliferation und höhere antikörpervermittelte Zytotoxizität. Die „intermediate“ Monozyten können besser vom extravaskulären Reservoir mobilisiert werden. Beide Arten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zytokinproduktion: „regular“ Monozyten sezernieren vor allem IL-1, CSF und Prostaglandin E₂, während „intermediate“ Monozyten hauptsächlich Interferon - α freisetzen (Grage-Griebenow E et al., 2001). Diese Monozytengruppen lassen sich anhand ihrer Zelloberflächenproteine und deren quantitativer Expression weiter differenzieren, dabei finden sich Unterschiede in ihren funktionellen Eigenschaften. Grage-Griebenow et al. (2001) fassten verschiedenen Untersuchungen von Monozyten zusammen und definierten Monozytensubpopulationen anhand der Expression von CD64 und CD16. Dabei ergaben sich vier Subpopulationen (CD64+CD16- Monozyten, CD64+CD16+ Monozyten, CD64-CD16+ Monozyten, CD64-CD16- Monozyten). Diese Subpopulationen unterscheiden sich einerseits hinsichtlich ihres Anteils bzw. Phänotyps und andererseits hinsichtlich ihrer Funktion innerhalb des Abwehrsystems.

Andere Autoren schlugen eine Einteilung der Monozyten analog zu der Unterscheidung von T-Zellen in TH1- und TH2 Zellen vor. Die proinflammatorischen M1 Monozyten exprimieren MHC II und B7 (als kostimulatorisches Signal für die T-Zellaktivierung) stark und CD16 gering. Ihre Differenzierung wird durch IFN γ induziert und durch IL-10 gehemmt. Die antiinflammatorischen M2 Monozyten, induziert durch IL10, exprimieren MHC II und B7 gering und CD16 stark. Sie vermitteln die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität. M2 Zellen haben während der akuten Entzündung eine immunregulatorische Funktion. Durch ihre antiinflammatorische Wirkung unterdrücken sie einerseits entzündungstypische Symptome, andererseits fördern sie aber das Risiko einer vermehrten antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und Gewebszerstörung (Kümmerle – Deschner JB et al., 1998).

1.3.2. Monozytensubpopulationen bei verschiedenen Erkrankungen

Monozyten können mittels ihrer Zelloberflächenproteine in verschiedene Gruppen unterteilt werden, in diesem Zusammenhang scheinen sie ihre Funktion innerhalb des Abwehrsystems in verschiedener Art und Weise wahrzunehmen. Es konnten bei unterschiedlichen Erkrankungen bestimmte Monozytensubpopulationen vermehrt gefunden werden. Kawanaka et al. (2002) beobachteten beispielsweise vermehrt CD14+CD16+ Monozyten bei der rheumatoiden Arthritis (RA), Ähnliches zeigte sich bei der Untersuchung der akuten Phase der atopischen Dermatitis von Novak et al. (2002). CD14+CD16+ Monozyten scheinen eine entscheidende Rolle bei Entzündungsreaktionen einzunehmen. Sie produzieren TNF- α , IL-1 und IL-6, während ihnen die IL-10 Produktion fehlt. Ihr Anteil ist bei Aids, Sepsis und unbehandeltem Asthma erhöht (Ziegler-Heilbrock HWL et al., 1996), andererseits reduziert sich ihre Menge während einer Glukokortikoidtherapie (Fingerle-Rowson G et al., 1998). Außerdem zeichnet sich diese Gruppe von Monozyten durch eine vermehrte Expression von HLA-DR bzw. ICAM1 aus und ihre Phagozytoseaktivität ist erhöht (Scherberich JE et al., 1999; Fingerle-Rowson G et al., 1998). Dagegen ist die Expression von CD11b, CD64 und CD35 reduziert (Emminger W et al., 2001).

In verschiedenen Untersuchungen wurden Monozyten von Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich der Expression von Zelloberflächenproteinen analysiert. Die rheumatoide Arthritis, auch als chronische Polyarthritis bezeichnet, ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung des Erwachsenen mit extraartikulärer Beteiligung unbekannter Ätiologie, die durch Synovialitis zu Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis führt. Makrophagen scheinen eine zentrale Rolle bei der Zerstörung von Knorpel bzw. Knochen im rheumatoiden Gelenk zu spielen. Sie sind eine wichtige Quelle von proinflammatorischen Zytokinen und finden sich in vermehrter Zahl im entzündeten Gelenk. Monozyten und ihre Adhäsion an endotheliale Zellen sind entscheidend für die Rekrutierung von Makrophagen zu der synovialen Membran.

Die Expression von CD11a, CD11b, CD18, CD35, CD32 und CD64 auf Monozyten war bei Patienten mit RA erhöht. Es fand sich eine Korrelation der Expression von CD64 und CRP in der Gruppe der Patienten mit RA. Nach 4-6 wöchiger Behandlung mit Prednisolon normalisierte sich die Expression von CD11a, CD11b, CD18, CD35, CD32 und CD64 (Torsteinsdóttir I et al., 1999).

Patienten mit aktiver RA zeigten einen erhöhten Anteil von CD16+ Monozyten, dieser reduzierte sich bei Patienten, die gut auf eine medikamentöse Therapie ansprachen. Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen der Änderung der Frequenz der CD16+ Monozyten und des CRP Levels (Kawanaka N et al., 2002). Der prozentuale Anteil und die Expression von CD14 waren bei Patienten mit RA und einer gesunden Vergleichsgruppe ähnlich, die Absolutzahl der Monozyten war aber bei Patienten mit RA höher. Eine größere Menge der CD14+ Monozyten der Patienten mit RA exprimierten CD11b im Vergleich zu Gesunden, zusätzlich wurde eine stärkere Expression von CD11b auf Monozyten bei Patienten mit RA gefunden. Die Expression von CD11a und CD11c war vergleichbar mit der der Gesunden (Lioté F et al., 1996).

1.4. Atopische Dermatitis (AD)

Die atopische Dermatitis ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung bei Kindern industrialisierter Länder (Zollner TM et al., 2002), ihre Prävalenz wird auf ca. 10-20% bei Kindern geschätzt (Leung DYM et al., 2003). Sie gehört gemeinsam mit dem Asthma bronchiale und der Rhinokonjunktivitis allergica zur atopischen Trias. Wenigstens 2 Typen konnten identifiziert werden: der extrinsische Typ, der durch spezifisches IgE vermittelt ist (70-80% der Patienten) und der intrinsische Typ ohne IgE Vermittlung (20-30% der Patienten), auch als „reine atopische Dermatitis“ bezeichnet (Leung DYM et al., 2003).

1.4.1. Klinische Charakteristika

Im Rahmen der Diagnosefindung unterscheidet man zwischen Haupt- und Nebenkriterien (modifiziert nach Hanifin und Rajka, 1980). Zu den Hauptkriterien zählen Juckreiz, Exkorationen, Ekzem mit typischer Morphe und Verteilung, chronisch rezidivierender Verlauf und persönliche oder Familienanamnese für Atopieerkrankung. Das Ekzem zeigt Ausprägungen von Rötung, Schwellung und Bläschenbildung bis hin zu nässenden Exkorationen, die bei Superinfektionen zu serös - eitrigen Krusten führen können. Nebenkriterien sind unter anderem Unverträglichkeit von Wolle und Hand - bzw. Fußekzem. Bei längerem Bestehen geht das akute bzw. subakute Ekzem in ein chronisches über. Typisch ist in diesem Zusammenhang trockene Haut mit feiner

oder grober Schuppung. Durch den persistierenden Entzündungsvorgang kommt es zu einer Vergrößerung des Hautreliefs (Lichenifikation).

1.4.2. Pathogenese

Die atopische Dermatitis ist ebenfalls eine chronisch entzündliche Erkrankung, bei der nach heutiger Kenntnis primäre Veränderungen des Immunsystems für die Pathomechanismen verantwortlich sind. Auch neurovegetative Störungen und Defekte im Metabolismus bestimmter Lipide können beteiligt sein. Es gibt zahlreiche immunologische Veränderungen im Zusammenhang mit der atopischen Dermatitis. Dazu gehören unter anderem: erhöhte TH2 (T-Helferzellen) Lymphozytenfunktion, erhöhte spontane polyklonale IgE Produktion (bei bis zu 80% der Patienten), erhöhte IL-4 und IL-2 Serumspiegel und auf der anderen Seite vermindert TH1 Lymphozytenfunktion, reduzierte Monozytenchemotaxis und Phagozytose. Das Verhältnis von $CD4^+$ T-Helferzellen gegenüber $CD8^+$ T-Supressorzellen ist zu Gunsten der $CD4^+$ T-Helferzellen verschoben. Insgesamt scheint eine teilweise defekte zelluläre und eine überschießende starke Immunantwort vom Soforttyp vorzuliegen.

Dieses kann durch das Vorhandensein zweier verschiedener Typen der T-Helferlymphozyten (TH1- und TH2-Zellen) erklärt werden (Wahn U et al., 1999). TH1-Zellen sezernieren hauptsächlich IL-2, $INF\gamma$, TNF- β sowie GM-CSF und führen über Makrophagenaktivierung zu Entzündungsvorgängen, die das Abtöten intrazellulärer Erreger ermöglichen. TH1-Zellen vermitteln vor allem die klassische zelluläre verzögerte Immunantwort. Dagegen wirken TH2-Zellen auf humoraler Ebene, sie produzieren insbesondere IL-4 und IL-5 (daneben IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 und IL-14) und aktivieren B-Lymphozyten zur Antikörperbildung, insbesondere IgE. IL-5 verlängert die Lebensdauer von eosinophilen Granulozyten. Beide T-Helferzellen Typen inhibieren sich über bestimmte Zytokine gegenseitig.

Epidermale Langerhanszellen sind für die Pathogenese der AD scheinbar ebenfalls bedeutsam. Sie exprimieren den hochaffinen IgE-Rezeptor Fc ϵ RI und tragen vermehrt IgE auf ihrer Oberfläche beim atopischen Ekzem (Wahn U et al., 1999).

Ein anderer pathogenetischer Gesichtspunkt ist die seit den dreißiger Jahren beobachtete Lipidveränderung wie der $\Delta 6$ -Desaturasemangel, der die Produktion von Metaboliten der Linol - und

γ -Linolensäure betrifft. Dadurch könnte die gestörte Lipidbarriere der Haut erklärt werden, die sich in einer trockenen und empfindlichen Haut äußert (Wahn U et al., 1999).

Es wurde seit vielen Jahren eine neurovegetative Störung als Grundlage in der Pathogenese der AD vermutet, was bisher nicht eindeutig bewiesen werden konnte, dadurch sollen Phänomene wie der weiße Dermographismus erklärt werden. In diesem Zusammenhang soll bei Atopikern eine veränderte Reaktivität des cAMP-Systems auf β -adrenerge Reize vorliegen. In der Literatur werden erhöhte Werte von Phosphodiesterase und ein erniedrigtes cAMP beschrieben und damit verbunden eine gesteigerte Produktion von IgE, IL-1 und Histaminliberatoren, dies scheint aber eher krankheitsunspezifisch oder sekundär zu sein (Wahn U et al., 1999).

Die Hautläsionen entstehen aus einem Komplex aus Interaktion zwischen IgE tragenden antigenpräsentierenden Zellen, T-Zellaktivierung, Mastzelldegranulation, Keratinozyten, Eosinophilen und einer Kombination aus Sofortreaktion und zellulärer Immunreaktion, obwohl die T-zellvermittelten Prozesse eine essentielle Rolle in der Pathogenese spielen. Dabei sind ebenfalls verschiedene Zytokine bzw. Chemokine beteiligt (Leung DYM et al., 2003).

Boehncke et al. (2002) versuchten unter Berücksichtigung verschiedener pathogenetischer Aspekte, den Ablauf eines Schubes der atopischen Dermatitis aufzuzeigen. Dieser hypothetische Ablauf ist in der Abbildung 2 dargestellt

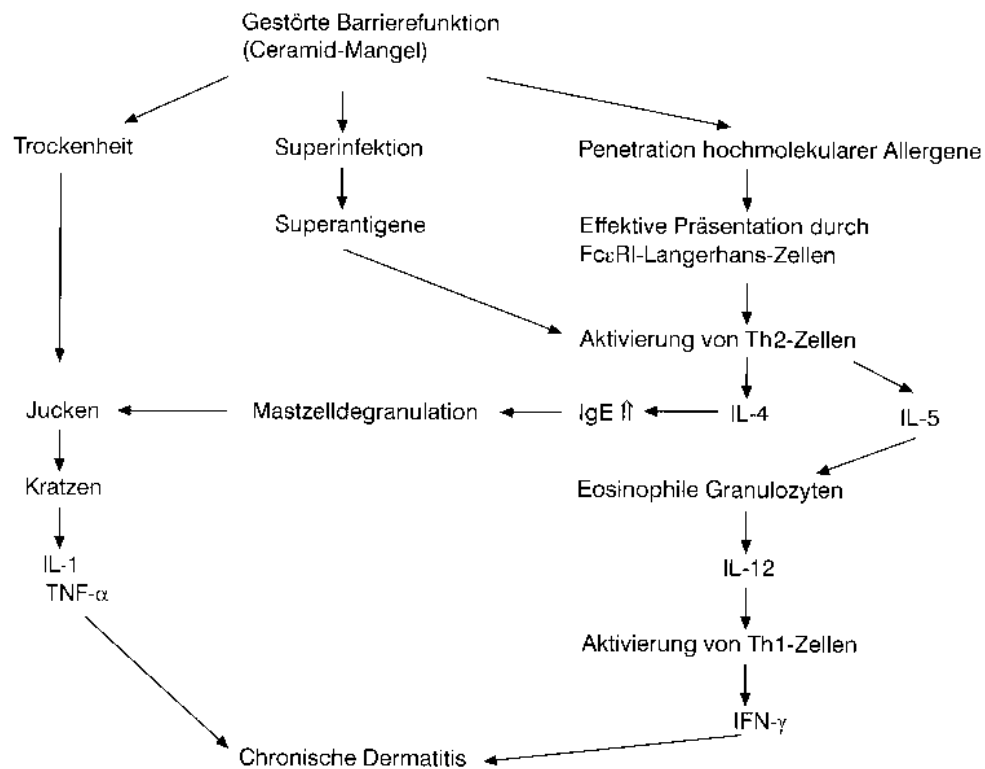


Abb. 2: Hypothese des Ablaufs eines Schubs der atopischen Dermatitis (nach Zollner TM, Boehncke W-H et al., 2002).

Novak et al. (2002) untersuchten, ob bestimmte Monozytensubpopulationen für die allergische Form des atopischen Ekzems charakteristisch sind. Sie fanden ein erhöhtes Level der CD14+CD64-CD16+ Monozyten in der akuten Erkrankungsphase, während der Anteil der CD14+CD64+CD16- Monozyten reduziert war. Die Zahl der CD14-CD64-CD16- war leicht reduziert und der Anteil der CD14+CD64+CD16+ Monozyten, die eine TH1 Typ Immunreaktion induzieren, unterschied sich nicht im Vergleich zu den gesunden Probanden. Nach 2-wöchiger topischer Therapie mit Tacrolimus und Verbesserung der Symptomatik änderte sich der Anteil dieser Monozyten: CD14+CD64-CD16+ Monozyten reduzierten sich und ihr Anteil entsprach nun dem der gesunden Vergleichsgruppe und der Anteil der CD14+CD64+CD16- Monozyten erhöhte sich, es wurden keine Veränderungen im Anteil von CD14+CD64+CD16+ Monozyten beobachtet. Tacrolimus ist ein Immunsuppressivum, das zu den Calcineurinantagonisten gehört. CD14+CD64-CD16+ Monozyten scheinen zur Exazerbation der Erkrankung über ihr hohes stimulatorisches Potential gegenüber T-Zellen beizutragen (Novak N et al., 2002).

Zusammenfassend scheint auch die Entwicklung einer atopischen Dermatitis ein multifaktoriell-

les Geschehen zu sein, bei dem T-zellvermittelte Prozesse essentiell sind. Dennoch sind scheinbar gerade Monozyten bei der Unterhaltung der akuten Erkrankungsphase bedeutsam.