

1 Einleitung

1.1 Einführung

Asthma bronchiale ist gekennzeichnet durch eine reversible Obstruktion der Atemwege durch Entzündung und erhöhte Reagibilität auf spezifische und unspezifische Reize.

Ein Zusammenspiel zwischen Innervation der Atemwege und den immunologischen und zellulären Veränderungen bewirkt die typische Trias bestehend aus Bronchospasmus, Schleimhautschwellung und Dyskrinie. Verschiedene Mediatoren, sowohl neuronale als auch von Immunzellen stammende, sind an der Reaktion des Organismus beteiligt.

Der eosinophile Granulozyt, der ursprünglich vor allem mit parasitären Erkrankungen assoziiert war, wurde mit der Entstehung des allergischen Asthmas bronchiale in Verbindung gebracht, weil er bei Patienten, die an dieser Erkrankung litten, in größerer Zahl im Blut und im Lungengewebe gefunden wurde als bei Gesunden (1).

Auf welche Weise das Zusammenspiel der verschiedenen Entzündungsmediatoren und Botenstoffe funktioniert und welche Rolle die einzelnen Bestandteile im Pathomechanismus spielen, lässt sich relativ schwer in vivo herausfinden.

Besondere Aufmerksamkeit kann man der Familie der Neurotrophine widmen, von denen einige auch vom Eosinophilen synthetisiert werden, da man verschiedene Eigenschaften an ihnen festgestellt hat, die zur Entwicklung des Asthma bronchiale beitragen können.

1.2 Neurotrophine

1.2.1 Vorkommen und Wirkung

Die Neurotrophine NGF (Nerve Growth Factor), BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) und NT-3 (Neurotrophin 3) gehören zu einer Gruppe von strukturverwandten neurotrophen Faktoren. Es sind weitere Neurotrophine bekannt, wie NT-4/5 und die bisher nur bei niederen Wirbeltieren gefundenen NT-6 und NT-7 (2, 3).

NGF wurde als erstes von Liuzzi und Levi-Montalcini (4, 5) beschrieben und seither am besten untersucht.

NGF ist ein dimeres Peptid, es besteht aus zwei identischen Untereinheiten von je 118 Aminosäuren. Diese Untereinheiten stammen von einem größeren Vorläuferpeptid ab, dessen genetischer Code auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1 liegt (5).

Neurotrophine sind ursprünglich als Wachstums- und Differenzierungsfaktoren für neuronale Zellen identifiziert worden, sie wurden im zentralen und peripheren Nervensystem nachgewiesen (4). NGF unterstützt die Axonregeneration von verletzten peripheren Nerven (5, 6). Auch an neuroendokrinen Funktionen ist NGF beteiligt, das Vorhandensein in der Zirbeldrüse und die gemeinsame Sekretion mit Prolaktin ist von Missale et al. nachgewiesen worden (7).

NGF wird mit einer Hyperinnervation der Atemwege und anderer Organe bei entzündlichen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht.

Mäuse, die einen erhöhten NGF-Gehalt im Serum aufwiesen, entwickelten eine Hyperinnervation der Atemwege (8), ebenso entwickelten Mäuse mit durch chemische Substanzen herbeigeführter Blasenentzündung eine Hyperreflexie der Blase, die sich durch NGF-Antagonisten beeinflussen ließ (9). Patienten, die unter allergischer Rhinitis leiden, haben einen stärker ausgeprägten Niesreflex als gesunde Personen und bei Stimulation der sensiblen Nerven eine wesentlich größere Sekretionsneigung. Bei ihnen wurden höhere Basis-NGF-Konzentrationen in der nasalen Spülflüssigkeit gefunden, die nach Reizprovokation noch weiter anstiegen (10).

Ein Erklärungsansatz für den Mechanismus ist die Tatsache, dass NGF die Ausschüttung von Neurokininen wie Substanz P und Neurokinin A aus sensiblen neuronalen Fasern anregt (11). Diese Neurokinine wirken proinflammatorisch (12, 13, 14). Dieser Effekt wird auch als neurogene Entzündung bezeichnet. Diese beiden Substanzen werden durch die aus der Bronchialschleimhaut stammende Neutrale Endopeptidase (NEP) abgebaut (12).

Eine Hemmung von NEP verstärkt die Bronchokonstriktion (13). Bei allergischen Asthmatikern bewirkt Allergeninhalation einen Abfall der Serum-NEP-Konzentration (15). Meerschweinchen entwickelten nach Injektion von NGF eine Hyperreagibilität gegen Histamin in Form von vermehrter Bronchokonstriktion, die durch Gabe eines Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten verhindert werden konnte. Die Gabe von NGF allein ohne Histamin hatte auf die Reaktivität der Luftwege keine Wirkung (16).

Neurokinin A, in der BAL von Asthmatikern und gesunden Personen nachzuweisen (17), vermittelt über den Neurokinin-2-Rezeptor vor allem die Kontraktion von Glattmuskelzellen, während Substanz P über den Neurokinin-1-Rezeptor Vasodilatation, Mucosekretion und die Aktivierung von Entzündungs- und Immunzellen vermittelt (18, 19). Für beide Rezeptoren wurde in asthmatischem Gewebe mehr mRNA in den entsprechenden Zellen gefunden als bei gesunden, die mRNA-Menge konnte durch Behandlung mit Glukokortikoiden verringert werden (20).

Auch die Ausschüttung des an der neurogenen Entzündung beteiligten Calcitonin gene-related peptide aus sensiblen Nervenfasern wird durch NGF positiv beeinflusst (21).

Ein weiterer Ansatz zur Erklärung der Hyperreagibilität ist die Fähigkeit von NGF, Lymphozyten zur IL-5-Ausschüttung anzuregen (22). IL-5 wirkt chemotaktisch und lebensverlängernd auf Eosinophile (23). Diese wiederum schütten das granuläre Protein MBP aus, welches die inhibitorischen M2-Rezeptoren der neuronalen Fasern blockiert und so einen Bronchospasmus bzw. eine Hyperreagibilität bewirken kann (24, 25).

Ferner regt NGF Mastzellen zur Histaminausschüttung an (26).

Auch das Histamin wirkt über H1-Rezeptoren bronchokonstriktorisch.

Darüber hinaus beeinflussen Neurotrophine die Funktion einer Vielzahl nichtneuronaler Zellen wie vor allem Zellen des Immunsystems.

Allgemein lässt sich sagen, dass sie der Zelldifferenzierung und als Überlebensfaktor dienen und die Ausschüttung von Mediatoren anregen.

NGF verlängerte in vitro die Überlebenszeit von peritonealen Mastzellen von Ratten, jedoch ohne deren Proliferation zu stimulieren (27). Die Überlebenszeit von humanen Mastzellen konnte durch NGF nicht beeinflusst werden (28). B-Lymphozyten unterlagen der Apoptose, wenn man das von ihnen produzierte NGF neutralisierte (29), und auch bei neutrophilen Granulozyten wurde durch NGF die Apoptose unterdrückt (30). NGF förderte unter Zugabe von suboptimalen Konzentrationen eines Kolonie-stimulierenden Faktors auch das Wachstum

von Monozyten-Makrophagen-Kolonien und Mastzell-Kolonien aus Stammzellkulturen aus dem Knochenmark und der Milz (31).

Sawada et al. haben gefunden, dass NGF von Fibroblasten, die in Cokultur mit Mastzellen gehalten werden, eine chemotaktische Wirkung auf die Mastzellen ausübt, die durch Gabe von Anti-NGF unterdrückt werden kann (32).

Auch auf Leukozyten wirkt NGF chemotaktisch (33).

Mastzellen werden von NGF zur Mediatorausschüttung angeregt (26).

Mastzellen schütten im Rahmen der allergischen Frühreaktion IgE-vermittelt Histamin aus, Histamin wirkt inflammatorisch, lockt also Entzündungszellen an, die in der Lage sind, NGF zu synthetisieren, was wiederum die Mastzellen zur vermehrten Histaminausschüttung anregt und so die entzündliche Reaktion in Gang hält.

NGF fördert die Proliferation von B-Zellen und die Differenzierung in IgG-produzierende Plasmazellen (34), ferner erhöht es die Überlebenszeit von B-Gedächtniszellen (29). Auch basophile Granulozyten werden von NGF zur Proliferation und Mediatorausschüttung angeregt (35).

Braun et al. bemerkten einen Anstieg der Produktion von IL-4 und IL-5 bei T-Lymphozyten nach Zugabe von NGF (22). IL-5 wirkt chemotaktisch auf Eosinophile und dient diesen als Überlebensfaktor (36, 23). Die NGF-produzierenden Eosinophilen sorgen also für ihre Akkumulation im Gewebe und ihr Überleben, indem sie die T-Lymphozyten aktivieren.

Ferner ist eine Beteiligung von NGF und dem Rezeptor p75 bei der Differenzierung von Muskelzellen (37) und hämatopoetischen Stammzellen (38) festgestellt worden.

Bei Mäusen führte NGF zu einer rascheren Wundheilung (39), auch in der Heilung von Knochenfrakturen spielt NGF möglicherweise eine Rolle (40).

Das BDNF-Protein ist von seiner Struktur her bekannt (41), der hauptsächliche bekannte Wirkungsbereich von BDNF liegt im Nervensystem, dazu zählen die Differenzierung sensorischer Nervenfasern im peripheren Nervensystem (42), die Regeneration lädierter motorischer und sensorischer Nerven (42, 43), aber auch die Entwicklung cholinerg und dopaminerg Neurone im ZNS (44). Es wird eine neuroprotektive Funktion des BDNF bei Multipler Sklerose vermutet (45).

Außerhalb des Nervensystems ist BDNF-Produktion bei T- und B-Zellen, Monozyten, glatten Gefäßmuskelzellen und viszeralem Epithelzellen nachgewiesen worden (46, 47). Auch BDNF trägt zu der neuronalen Dysfunktion beim allergischen Asthma bei (48).

Auch NT-3 wirkt hauptsächlich im Nervensystem, es trägt beispielweise im Hippocampus, in der Substantia nigra und im Locus coeruleus zur Erhaltung der Nervenzellen bei (49, 50), ebenso bei sensiblen Neuronen und auch bei den Mechanorezeptoren der Haut (51).

1.2.2 Herkunft der Neurotrophine

Die wichtigste Quelle für Neurotrophine sind neuronale Zellen und die nichtneuronalen Zellen des Nervensystems wie Gliazellen, Astrozyten und Schwann'sche Zellen.

Die Fähigkeit, Neurotrophine zu synthetisieren, wurde auch bei verschiedenen anderen Zellen untersucht und nachgewiesen für Zellen des Immunsystems wie Mastzellen, T- und B-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen, eosinophile Granulozyten, und für Gewebezellen wie Glattmuskelzellen von Ratten, Fibroblasten, viszerale und respiratorische Epithelzellen (46-48, 52-56)..

Bei den eosinophilen Granulozyten hat man unterschiedliche intrazelluläre Konzentrationen der Neurotrophine bei Allergikern und Nicht-Allergikern gefunden. NGF war bei Allergikern erhöht und BDNF erniedrigt im Vergleich mit den Nicht-Allergikern, allerdings nicht signifikant (56).

Erhöhte Serumspiegel von Neurotrophinen finden sich auch infolge emotionalen Stresses (57).

1.2.3 Neurotrophinrezeptoren

Die biologischen Wirkungen dieser Substanzen werden vermittelt über die membranständigen hochaffinen Tyrosinkinase-Rezeptoren Trk A (Affinität für NGF), Trk B (Affinität für BDNF) und Trk C (Affinität für NT-3), wobei auch eine niedrige Affinität der jeweiligen Rezeptoren für die anderen Neurotrophine besteht (58), und den unspezifischen niedrigaffinen Rezeptor p75 aus der TNF-Rezeptorfamilie. Diese Rezeptoren finden sich nicht nur auf neuronalen Zellen. Sie wurden auch auf Kornealepithelzellen, Epithelzellen von Thymus und Tonsillen und Zellen des Immunsystems wie Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen, Mastzellen und basophilen und eosinophilen Granulozyten (35, 59-65) nachgewiesen.

Die Aktivierung der Trk-Rezeptoren erfolgt über ligandeninduzierte Homodimerisation, die zur Aktivierung der intrinsischen Trk-Rezeptorkinase führt und mittels Phosphorylierung verschiedenartige Signaltransduktionswege in Gang setzt (66).

1.2.4 Mit Neurotrophinen assoziierte Erkrankungen

Erhöhte Neurotrophinwerte lokal im Gewebe oder im Serum oder Liquor werden bei verschiedenen Krankheiten gemessen, denen entzündliche oder Autoimmunmechanismen zugrunde liegen, wie bei der Blasenentzündung, der Frühjahrskeratokonjunktivitis, der Psoriasis, dem Lupus erythematodes, Multipler Sklerose, Arthritis, dem Kawasaki-Syndrom, verschiedenen Infektionskrankheiten und im Serum und den Spülflüssigkeiten aus Bronchien und Nase beim allergischen Asthma (10, 22, 45, 67-73). In den unteren Atemwegen wurde die erhöhte Konzentration v.a. während der späten Phase der allergischen Reaktion (18 Stunden nach der Allergenexposition) gefunden (74), während die Konzentration in den oberen Luftwegen wenige Minuten nach der Exposition bereits erhöht war, parallel zur Histaminausschüttung (10).

1.3 Der eosinophile Granulozyt

1.3.1 Eosinopoese

Der eosinophile Granulozyt wurde erstmals 1879 von Paul Ehrlich beschrieben, als er im Blutaussstrich Leukozyten entdeckte, die sich mit Eosin anfärben ließen (75).

Der Eosinophile stammt wie die anderen Granulozyten aus dem Knochenmark. Dort entwickelt sich eine totipotente Stammzelle in eine pluripotente myeloische Stammzelle, welche sich unter dem Einfluß bestimmter Lymphokine (IL-3, IL-5, GM-CSF) zu einer colony-forming-unit differenziert. Der hieraus entstehende Myeloblast differenziert weiter über den Promyelozyten und Metamyelozyten zum reifen eosinophilen Granulozyten. Dieser hat einen Durchmesser von 12-15 µm und charakteristischerweise einen zweig gelappten Kern. Bei der Feisetzung der reifen Zelle aus dem Knochenmark spielt IL-5 eine Rolle (76). Auch Milz, Leber und Lymphknoten können Bildungsorte sein.

Der Eosinophile hält sich für ca. 24 Stunden im Blut auf, bevor er ins Gewebe wandert. Man hat gefunden, dass die Anzahl der Eosinophilen im Blut abends höher ist als morgens, es scheint eine Abhängigkeit von der Tageszeit zu bestehen (77). Insgesamt hat er eine Lebensdauer von 3-4 Tagen. 2-4 % der zirkulierenden Granulozyten eines gesunden Menschen sind eosinophile, 0,5-1 % basophile und der Rest neutrophile Granulozyten.

Alle Granulozyten besitzen die Fähigkeit zur Adhärenz an das vaskuläre Endothel und zur Diapedese und Migration in das Gewebe mittels Hyaluronidase. Eine Rolle bei diesen Vorgängen spielen Adhäsine (ICAM-1, ELAM-1 und VCAM-1 binden die beta1- und beta2-Integrine an der Zelloberfläche der Eosinophilen) und Selektine wie P- und E-Selektin aus Endothelzellen, die mit dem L-Selektin der Eosinophilen interagieren (78). Verschiedene Substanzen wirken chemoattraktiv auf die Eosinophilen, hier sind beispielweise Eotaxin 1 und 2, aktivierte Faktoren des Komplementsystems, der Platelet activating factor (PAF), RANTES, verschiedene Leukotriene und Interleukine (79, 80, 81) zu nennen. Alle drei Arten von Granulozyten besitzen phagozytotische Fähigkeit, der Neutrophile am stärksten und der Eosinophile in geringerem Maße.

Der Eosinophile neigt zur Akkumulation in Oberflächenepithelien, besonders in der Lamina propria des Magens und Ileums, dem perivaskulären und peribronchialen Lungengewebe, und im Uterus vor allem während der Schwangerschaft.

1.3.2 Granuläre Proteine des eosinophilen Granulozyten

Der Eosinophile enthält verschiedene Sorten zytoplasmatischer Granula. In der spezifischen oder sekundären Granula befinden sich verschiedene Proteine: das Major Basic Protein (MBP), welches den kristalloiden Kern der Granula darstellt, und das Eosinophil Cationic Protein (ECP), das Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN, identisch mit dem Eosinophil Protein X (EPX)), und die Eosinophile Peroxidase (EPO), die sich in der Matrix der sekundären Granula befinden, zusammen mit verschiedenen Zytokinen. Ein fünftes ist das MBP-Homologon.

MBP

Das MBP macht mehr als 50% des granulären Proteins aus. Es handelt sich um eine Polypeptidkette von 117 Aminosäuren. Das MBP ist reich an Arginin, es hat ein Molekulargewicht von 14 kDa (82).

MBP ist ein potentes Toxin für Parasiten und auch Säugetierzellen (83) und beteiligt an der Gewebsschädigung der Lunge beim Asthma bronchiale. Man hat gefunden, dass es an kultiviertem respiratorischen Epithel von Meerschweinchen die Zilienmotilität stoppt und die Epithelzellen zerstört (84). Die Konzentration des MBPs in Sputumproben von Patienten, die an Asthma bronchiale litten, glichen den für die biologische Aktivität in vitro notwendigen Konzentrationen (85).

Das MBP fungiert als Antagonist an den neuronalen muscarinischen M2-Rezeptoren in den Bronchien (24). Diese Rezeptoren an parasymphatischen Fasern inhibieren normalerweise die Freisetzung von Acetylcholin (86). Wenn sie durch MBP blockiert werden, akkumuliert Acetylcholin im synaptischen Spalt, und es kommt zur Hyperreagibilität der Bronchien (25). Neutralisation des MBPs mit polyanionischen Substanzen stellt die Rezeptorfunktion wieder her und beseitigt die Übererregbarkeit (87). Nachdem man versucht hat, die Einwanderung von Eosinophilen in das Lungengewebe durch Gabe von Anti-IL-5 zu verhindern, verlor der M2-Rezeptor seine Funktion auch nach Sensibilisierung und Antigenkontakt nicht (88). Dies

weist darauf hin, dass die Eosinophilen und IL-5 eine maßgebliche Rolle in der Entwicklung der Hyperreaktivität spielen.

Außerdem hat man gefunden, daß das Protein die Histaminfreisetzung von Basophilen und Mastzellen stimuliert, und es ist in der Lage, neutrophile Granulozyten und Thrombozyten zu aktivieren, während es die Funktion von Alveolarmakrophagen inhibiert (89-92). Auch eine parakrine Förderung der ECP-Ausschüttung ist gefunden worden (93). Während der Schwangerschaft wird in plazentaren Riesenzellen MBP gebildet (94), die Funktion ist noch unklar.

ECP

Das ECP besteht aus einer Polypeptidkette von 133 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 15,6 kDa (95).

Das Protein zeigt RNase-Aktivität, ebenso wie das EDN, jedoch stärker (96). Es fungiert als Toxin unter anderem für Parasiten und Bakterien (83). Man hat herausgefunden, dass kultiviertes respiratorisches Epithel durch ECP weniger stark zerstört wird als durch MBP oder EPO (97).

EDN

Das EDN ist ein Polypeptid bestehend aus 137 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 15,5 kDa (95). Es ist mit dem ECP strukturverwandt, und beide sind verwandt mit der pankreatischen RNase, jedoch ist die RNase-Aktivität des EDNs weit schwächer als die des ECPs (96).

Das EDN ist ein potentes Neurotoxin, wirkt jedoch weniger toxisch auf Parasiten als die anderen Granulaproteine des Eosinophilen (83).

Es verursacht das Gordon-Phänomen, das heißt, bei Injektion in Kaninchen kommt es zur zerebrozerebellären Dysfunktion (97). Man fand, dass EDN am wenigsten von allen vier Proteinen in der Lage war, kultiviertes respiratorisches Epithel zu zerstören (98).

EPO

Die EPO besteht aus zwei Polypeptidketten, die schwere Kette weist ein Molekulargewicht von 50 bis 58 kDa und die leichte Kette 10,5-15 kDa auf (99).

EPO wirkt zytotoxisch auf Tumorzellen und Parasiten wie Protozoen und Helminthen (97, 95).

Das Protein besitzt die Fähigkeit, mit Hilfe von Wasserstoffperoxid Halogenide zu oxidieren, um hypohalogenige Säuren entstehen zu lassen (100). In physiologischen Flüssigkeiten scheint, unter Verwendung des Pseudohalogens Thiocyanat, hauptsächlich die schwache Hypothiozyansäure zu entstehen.

Wenn Chlorid oder Bromid als Halogenid eingesetzt werden, entsteht ein potentes Toxin. EPO ist auch ohne Halogenid und Wasserstoffperoxid toxisch, jedoch in weit geringerem Ausmaß. Man hat auch beim EPO eine zerstörerische Aktivität an kultiviertem respiratorischen Epithel wahrgenommen, sowohl bei Zugabe des Proteins allein als auch mit Halogeniden und Wasserstoffperoxid zusammen (97).

Alle vier Proteine sind in der Lage, die Gefäßpermeabilität unabhängig von Histamin zu erhöhen, MBP, ECP und EPO weit stärker als EDN (101). Dieser Effekt ist möglicherweise beteiligt an der Entwicklung von Ödemen bei vielen Krankheitsbildern, die mit vermehrter Anwesenheit von Eosinophilen am Ort des Krankheitsgeschehens einhergehen.

Ferner gibt es die Charcot-Leyden-Kristalle, bipyramidal konfigurierte Proteine mit einem Molekulargewicht von 17 kDa. Sie werden in den primären Granula und auch in Assoziation mit der Zellmembran gefunden. Außer beim eosinophilen Granulozyten hat man diese Proteine bisher nur beim basophilen Granulozyten gefunden (102). Ihre biochemischen Eigenschaften gleichen denen einer Lysophospholipase. Sie wurden erstmals von Charcot bei Leukämieerkrankten, von Leyden im Sputum von Asthmatikern gefunden (103, 104).

1.3.3 Rezeptoren und Wirkungen

Der Eosinophile besitzt eine Vielzahl von Rezeptoren. Dazu gehören Rezeptoren für IgG, IgE, IgA, verschiedene Komplementrezeptoren, Rezeptoren für Lipidmediatoren wie Prostaglandin E und Leukotriene und den Platelet activating factor (PAF), Beta1- und Beta2-Integrin mit den Adhäsion vermittelnden Liganden VCAM-1, Fibronectin und ICAM-1, die NK1 und NK2-Rezeptoren für Substanz P und Neurokinin A, und Rezeptoren für Glukokortikoide (79, 105-115). Die Rezeptoren vermitteln in der Regel Chemotaxis, Aktivierung, Degranulation oder Unterstützung bei der Migration ins Gewebe.

Zu den physiologischen Aktivatoren gehören die Komplementproteine C3a und C5a, die chemotaktisch wirken und den Eosinophilen zur Degranulation anregen können. Auch die

Immunglobuline wirken aktivierend, vor allem das sekretorische IgA scheint die Degranulation und EDN-Freisetzung zu induzieren, was im Zusammenhang mit der Tatsache, dass sich die Eosinophilen an Oberflächenepithelien anreichern, von Bedeutung sein kann. Auch IgE kann über die Bindung an niedrigaffine Rezeptoren die Sekretion basischer Proteine vermitteln. IgG kann, an größere Oberflächen gekoppelt, die Eosinophilen zur Synthese von Leukotrienen und zur Freisetzung von granulären Proteinen und Sauerstoffradikalen anregen. PAF als potenter Stimulator vermittelt Adhärenz, Chemotaxis, Degranulation und die Synthese von Prostanoiden, Leukotrienen und Superoxidanionen. Ferner spielen Zytokine eine wichtige Rolle bei der Reifung im Knochenmark und der Funktion der Eosinophilen auf Gewebsebene.

IL-5 bewirkt Chemotaxis und wirkt, wie IL-3 und GM-CSF bei der Differenzierung der Eosinophilen mit (36).

Wichtige Aktivatorzellen für die eosinophilen Granulozyten sind die Mastzellen, die TNF-alpha, IL-3, IL-5 und GM-CSF sezernieren, außerdem die TH2-Zellen, die u.a. das aktivierende IL-5 freisetzen (116) und mit IL-4 und IL-13 2 Interleukine, die die Eosinophilenüberlebenszeit verlängern (117).

Antikörper gegen das Very-Late-Antigen-4 (VLA-4), das Adhäsionsmolekül, das Eosinophile für die Anheftung an Epithelzellen benötigen, verhindern die Einwanderung von Eosinophilen ins Gewebe (25, 118).

Auch Tachykinine wie Substanz P aktivieren Eosinophile (25). Eosinophile wiederum produzieren NGF, was die Nervenfasern zur Tachykininausschüttung anregt, was den Mechanismus der neurogenen Entzündung in Gang hält.

Die Abwehr von parasitären Infektionen und damit Induktion einer entzündlichen Reaktion wird bisher als die hauptsächliche Funktion der Eosinophilen betrachtet, die Freisetzung von basischen Proteinen und Sauerstoffradikalen wirkt allerdings auch schädigend auf das körpereigene Gewebe. Freigesetzt werden können außerdem Kollagenasen und andere Enzyme, verschiedene Zytokine wie IL-2,4,5,10,13, IFN-gamma und Lipidmediatoren (PAF, HETE, Thromboxan B₂, Prostaglandine und Leukotriene), der fibrosierende Wachstumsfaktor TGFbeta1 und auch die Neurotrophine NGF, BDNF und NT-3 (56, 119, 120). So trägt der aktivierte Eosinophile dazu bei, eine Entzündungsreaktion zu erhalten, indem er durch Mediatorausschüttung andere Zellen des Immunsystems aktiviert.

Mehr und mehr zeigt sich, daß die Eosinophilen auch an entzündlichen Reaktionen ohne Parasitenbeteiligung wie dem allergischen Asthma und verschiedenen Autoimmunerkrankungen beteiligt sind.

Sie oxydieren z.B. alpha-1-Antitrypsin, greifen so in den Protease/Antiproteasehaushalt ein und tragen zur Zerstörung des Gewebes bei (121).

Eosinophile aktivieren Basophile zur Histaminausschüttung durch MBP (89), auch Mastzellen durch MBP und ECP (122).

Die Granula und Mediatoren der Eosinophilen üben auch auf die Eosinophilen selbst eine stimulierende Wirkung aus (93), auto- und parakrine Mechanismen wurden für die Mediatoren PAF und Eotaxin (123) beschrieben.

1.3.4 Die mit Eosinophilen assoziierten Erkrankungen des Menschen

Allergische Rhinitis, allergisches Asthma bronchiale, atopische Dermatitis, Nahrungsmittelallergien, Urtikaria, Reaktionen auf Medikamente

Infektionen durch Parasiten wie Helminthen, Schistosomen, Trichinen und auch andere Erreger wie Toxoplasmen, Mycobakterium Tuberculosis, Chlamydien

Kutane Erkrankungen wie Herpes gestationis, das Bullöse Pemphigoid, das Erythema anulare, Erythema nodosum, Morphea, Psoriasis, Dermatitis herpetiformis

Pulmonale Erkrankungen wie das Löffler-Syndrom, die akute und chronische Eosinophile Pneumonie, Aspergillose, die tropische Eosinophilie

Bindegewebserkrankungen wie die rheumatoide Arthritis, das Churg-Strauss-Syndrom, das Sjögren-Syndrom, die eosinophile Endokardfibrose

Verschiedene neoplastische und myeloproliferative Erkrankungen und Immundefizienzsyndrome

1.4 Asthma bronchiale

1.4.1 Definition

Asthma bronchiale ist definiert als eine entzündliche Atemwegserkrankung, charakterisiert durch bronchiale Hyperreaktivität und variable Atemwegsobstruktion. Die Obstruktion ist spontan oder durch Therapie reversibel. Nach längerer Krankheitsdauer entstehen eine Hyperreagibilität der Bronchien, die man im Metacholintest nachweisen kann, und Gewebsveränderungen wie Verdickung der Basalmembran. Die Obstruktion erfolgt auf immer geringere und unspezifischere Reize hin. Die Prävalenz liegt bei 5% der Erwachsenen und 10% der Kinder, die höchste Prävalenz findet man in Neuseeland und Schottland, eine geringere in Osteuropa und Asien, es besteht ein weltweiter Trend zur Zunahme der Prävalenz.

Man unterscheidet das allergische Asthma (extrinsic asthma) und das nichtallergische (intrinsic asthma), 80% der Betroffenen leiden an einer Mischform. Das allergische Asthma beruht auf einer Hypersensibilisierung gegen spezifische Umweltantigene mit einer IgE-vermittelten allergischen Reaktion, es beginnt überwiegend im Kindesalter. Die Erkrankung gehört zum atopischen Formenkreis, zu dem außerdem die allergische Rhinitis und die Neurodermitis gehören. Die Prävalenz für Erkrankungen aus diesem Formenkreis liegt bei 25%. Bei einem Viertel der an allergischer Rhinitis Erkrankten kommt es im Verlauf zu einem „Etagenwechsel“, zu der Rhinitis kann sich ein allergisches Asthma gesellen.

Das nichtallergische Asthma kann im Rahmen respiratorischer Infekte entstehen oder durch toxisch oder chemisch-irritativ wirkende Stoffe oder infolge gastroösophagealen Refluxes, es kann auch als pseudoallergische Reaktion auf Analgetika oder als Anstrengungsasthma in Erscheinung treten. Die pseudoallergische Reaktion ist nicht spezifisch für ein auslösendes Agens, und es ist auch keine vorhergehende Sensibilisierung notwendig. Das Analgetika- oder Aspirin-Asthma ist genetisch determiniert, nicht erworben. Die Betroffenen zeigen eine erhöhte Aktivität der Leukotrien-C4-Synthase in eosinophilen Granulozyten und Mastzellen. Das Gleichgewicht zwischen bronchodilatatorisch wirkenden Prostaglandinen und bronchokonstriktorisch wirksamen Leukotrienen wird durch die Cyclooxygenasehemmung zugunsten der Leukotriene verschoben, was die Wirksamkeit von therapeutisch eingesetzten Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten erklärt.

Das klinische Bild des Asthmaanfalls zeigt anfallsweise auftretende Atemnot mit expiratorischem Stridor, verlängertem Expirium, Hustenreiz, Tachykardie, spärliches glasiges Sputum, bei der Auskultation trockene Rasselgeräusche, einen hypersonoren Klopfeschall, Zwerchfelltiefstand, im EKG eine Sinustachykardie mit Rechtsherzbelastungszeichen, im Röntgenbild des Thorax eine überblähte Lunge mit tiefstehendem Zwerchfell, im Lungenfunktionstest eine Verminderung der Einsekundenkapazität und des expiratorischen Spitzenflusses, im Labor beim allergischen Asthma ev. Erhöhung des IgE, Eosinophilie und Erhöhung des ECP im Blut/Sputum. Hauptsächliche Komplikationen sind der Status asthmaticus als beta2-mimetikaresistenter lebensbedrohlicher Asthmaanfall, das obstruktive Emphysem und die pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzbelastung und Cor pulmonale.

1.4.2 Therapie des allergischen Asthma bronchiale

Die symptomatische Therapie erfolgt nach dem 4-Stufen-Schema der Deutschen Atemwegsliga (1999):

Stufe 1	BM	keine Dauermedikation
Stufe 2	BM	inhalative Kortikoide in niedriger Dosis, evtl. Cromoglicinsäure
Stufe 3	BM	inhalative Kortikoide in mittlerer Dosis, lang wirksame Beta2-Sympathomimetika, Theophyllin, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
Stufe 4	BM	wie Stufe 3, jedoch inhalative Kortikoide in hoher Dosis plus orale Kortikoide

(BM: kurzwirksame beta2-Sympathomimetika als Bedarfsmedikation)

Daneben gibt es kausale Ansätze wie die Hyposensibilisierung und Allergenkarenz, und es gibt Versuche, die allergische Reaktion durch Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab, 124) oder sogar die Produktion von IgE zu beeinflussen (125).

1.4.3 Eosinophile und allergisches Asthma bronchiale

Dem allergischen Asthma bronchiale liegt eine Immunreaktion vom Typ I (IgE-vermittelt) nach Coombs und Gell zugrunde. Die allergische Reaktion beruht auf einer Sensibilisierung des Organismus für ein bestimmtes Antigen, in der Regel Pollen, Tierhaare, Milbenkot, Insektengifte, bestimmte Nahrungsmittel wie Nüsse oder Medikamentenbestandteile. Grundsätzlich kann jedes Antigen in einem Organismus zu einer Sensibilisierung führen. Zu Plasmazellen proliferierte B-Lymphozyten produzieren spezifische Antikörper gegen das jeweilige Antigen vom IgE-Typ. Bei wiederholtem Antigenkontakt kommt es zu einer Bindung zwischen Antigen und IgE-Antikörper, das Immunglobulin wiederum bindet an Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen und bewirkt eine Degranulation der Zellen und Freisetzung von verschiedenen Mediatoren, von denen Histamin der wichtigste ist. Auch basophile Granulozyten reagieren mit Histaminausschüttung. Die Auswirkungen sind Vasodilatation, gesteigerte Bronchialsekretion und Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchien und des Intestinums, wässrige Rhinitis, Urtikaria und schlimmstenfalls der anaphylaktische Schock. Mit der Zeit entsteht bei häufigen Anfällen von allergischem Asthma mit reversibler Obstruktion eine Hyperreagibilität der Bronchien, sie reagieren schon auf geringe unspezifische Reize wie kalte Luft oder Rauch mit Bronchokonstriktion und vermehrter Mukusproduktion, es resultiert eine Veränderung der Gewebestruktur mit Verdickung der Basalmembran.

Eine wichtige Rolle bei der TypI-Reaktion spielen die Th2-Zellen, die nach Antigenpräsentation durch APC-Zellen mit Ausschüttung von Interleukinen reagieren, z.B. IL-5, welches chemotaktisch auf eosinophile Granulozyten wirkt und zu deren Kumulation im Gewebe und Involvierung in die allergische Reaktion beiträgt.

Verschiedene Studien zeigen, dass es eine signifikante Korrelation gibt zwischen Reizreaktion der Bronchien und Eosinophilenzahl im Blut, wohingegen es keine signifikante Korrelation zwischen Reizreaktion und IgE-Level im Serum gibt (126). Noch deutlicher war die Korrelation zwischen der Reizreaktion und der MBP-Konzentration in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit, so dass nicht nur die Anwesenheit der Eosinophilen, sondern noch mehr die Ausschüttung der Granula in Zusammenhang steht mit der Hyperreagibilität beim Asthma bronchiale (127).

Eosinophile sammeln sich um die Nervenfasern in den Atemwegen (88).

Die Reaktion auf Virusinfektionen läuft bei sensibilisierten Mäusen anders ab als bei nicht sensibilisierten. Normalerweise produzieren CD8-T-Lymphozyten IL-2 und IFN-gamma, was dazu führt, dass neutrophile und mononukleäre Zellen in die Atemwege einwandern. Nach Sensibilisierung durch Ovalbumin und anschließender Virusinfektion jedoch schütten virusspezifische T-Zellen IL-4 und IL-5 aus, Zytokine, die chemotaktisch auf Eosinophile wirken. Die in beiden Fällen resultierende parasymphatische Hyperreaktivität konnte bei den sensibilisierten Mäusen durch vorherige Gabe von Anti-IL5 vermieden werden, ebenso durch Anti-MBP-Antikörper, was bei den nicht sensibilisierten Tieren nicht gelang. Heparinzugabe im Zustand der bronchialen Hyperreaktivität verminderte die Hyperreaktivität (128). Dies bedeutet, dass es bei sensibilisierten Mäusen durch die Virusinfektion zu einer eosinophilen Entzündung kam und die Eosinophilen, und besonders das MBP, für die Entwicklung der Hyperreaktivität verantwortlich waren, während bei den nichtsensibilisierten Tieren eine normal ablaufende viroge Entzündung stattfand, bei der die Hyperreaktivität durch Faktoren wie das IFN-gamma zustande kam.

Virale Infektionen oder Behandlung mit IFN-gamma reduzieren die Zahl der M2-Rezeptoren (129).

Vorbehandlung mit Anti-IL5 ließ bei den sensibilisierten Tieren den Virustiter steigen, während Anti-IL-5 den Titer der nichtsensibilisierten Mäuse nicht beeinflusste. Mit Anti-MBP allerdings zeigte sich bei keiner der beiden Gruppen eine Veränderung des Virustiters. Dies läßt darauf schließen, dass Eosinophile Viren neutralisieren können, dass allerdings MBP nicht dafür verantwortlich ist. Andere Versuche zeigten, dass ECP und EDN, beides Proteine mit RNase-Aktivität, dazu in der Lage sind (83).