

2 Aufgabenstellung

Eosinophile Granulozyten scheinen an der allergischen Reaktion maßgeblich beteiligt zu sein. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass in Serum und in der BAL-Flüssigkeit von an allergischem Asthma oder atopischer Rhinitis erkrankten Personen Eosinophile in höherer Konzentration vorhanden sind als bei Gesunden (1). Auch bei anderen Krankheitsbildern sind eosinophile Granulozyten gehäuft im Serum oder im Gewebe zu finden. Welche Pathomechanismen sich bei den einzelnen Krankheitsbildern abspielen, und welche Funktion die eosinophilen Granulozyten jeweils im einzelnen ausüben, ist noch nicht vollständig geklärt.

Auch Neurotrophine, die vor allem für ihre Funktionen im Nervensystem bekannt sind, spielen eine Rolle bei atopischen Erkrankungen, sie scheinen am Prozeß der sogenannten „neurogenen Entzündung“ entscheidend mitzuwirken, ferner spielen sie eine Rolle bei der Entwicklung der bronchialen Hyperreagibilität, die bei langjährigem Asthma bronchiale entsteht, und sie wirken auf verschiedene Zellen des Immunsystems chemotaktisch, aktivierend oder direkt oder indirekt lebensverlängernd ein.

Die für die Neurotrophine spezifischen Rezeptoren TrkA, Trk B und TrkC wurden auf verschiedenen Zellen des Immunsystems nachgewiesen.

Dass eosinophile Granulozyten die Neurotrophine NGF, BDNF und NT-3 produzieren und auch die entsprechenden Rezeptoren Trk A, Trk B und Trk C exprimieren, konnte bereits gezeigt werden (65, 56). Neben den Wirkungen auf andere Zellen wird für eosinophile Granulozyten eine auto-und parakrine Wirkung bezüglich der Neurotrophine und auch bezüglich anderer von den Eosinophilen ausgeschütteter Mediatoren vermutet.

Auf diese Weise können durch die parakrine Wirkung mittels eines Schneeballeffekts immer neue Zellen rekrutiert und aktiviert werden und so die Immunreaktion in Gang gehalten werden. Hier liegt ein Ansatzpunkt in der Behandlung von Erkrankungen, die das Immunsystem betreffen. Mit geeigneten Mitteln kann versucht werden, die Kaskade der Entzündungs- oder allergischen Reaktion zu unterbrechen.

Es ist bekannt, dass Kortikosteroide allergische Reaktionen mildern und sogar unterbrechen können, sie werden deshalb unter anderem seit vielen Jahren zur Behandlung des allergischen Asthma bronchiale erfolgreich eingesetzt. Auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen und zahlreichen Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose oder dem Lupus

Erythematodes kommen Kortikosteroide aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung zum Einsatz. Es ist noch nicht vollständig untersucht, über welche Mechanismen und Ansatzpunkte die Kortikosteroide ihre Wirkung entfalten, eine Möglichkeit ist die Unterdrückung der Ausschüttung von Mediatoren wie in diesem Fall die Neurotrophine NGF und BDNF.

Es ist bereits bekannt, dass durch inhalative Steroide der gegenüber Normalpersonen erhöhte Serum-NGF-Spiegel von allergischen Asthmatikern gesenkt werden konnte (130).

Ein Gegenstand dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob die Produktion und Freisetzung der Neurotrophine NGF und BDNF durch die gezielte Stimulation von eosinophilen Granulozyten mit bekannten Konzentrationen des Kortikosteroids Dexamethason beeinflusst werden können.

Auch Theophyllinpräparate werden zur Behandlung des atopischen Asthmas und des anaphylaktischen Schocks aufgrund ihrer bronchodilatatorischen und zentral stimulierenden Wirkung eingesetzt. Immunmodulatorische Wirkungen des Theophyllins sind weniger bekannt.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob Theophyllin in der Lage ist, die Neurotrophinproduktion und -ausschüttung von eosinophilen Granulozyten bei Allergikern und gesunden Personen zu beeinflussen, und somit vielleicht weiter in immunologische Mechanismen eingreift als bisher angenommen.