

- 1.1 Prä- und postnatale Entwicklung und Wachstum der Lunge 3
 - 1.1.1 Pränatale Lungenentwicklung 4
 - 1.1.2 Postnatale Lungenentwicklung 10
 - 1.1.3 Wachstum der Lunge 13
- 1.2 Anatomie des Respirationstraktes 17
 - 1.2.1 Morphologie der Atemwege und der Gasaustauschregion 17
 - 1.2.2 Bindegewebsgerüst der Lunge 25
 - 1.2.3 Gefäßsystem der Lunge 25
 - 1.2.4 Innervation der Lunge 27
 - 1.2.5 Makroskopie der Lunge 27
- 1.3 Atemphysiologie – Entwicklung, Struktur, Funktion 29
 - 1.3.1 Atemregulation 29
 - 1.3.2 Gasaustausch 32
 - 1.3.3 Atemmechanik 38
 - 1.3.4 Forcierte Expiration 47
 - 1.3.5 Bronchiale Reagibilität 51
 - 1.3.6 Atmung bei körperlicher Belastung 57
- 1.4 Stoffwechsel und endokrine Funktionen 67
 - 1.4.1 Surfactant 67
 - 1.4.2 Vasoaktive Substanzen 77
 - 1.4.3 Neuropeptide im Respirationstrakt 82
- 1.5 Immunsystem des Respirationstraktes 97
 - 1.5.1 Lokalisation von organisiertem lymphatischem Gewebe im Kehlkopf (LALT) und in der Lunge (BALT) bei Kindern 97
 - 1.5.2 Funktion des pulmonalen Abwehrsystems 100
 - 1.5.3 Nichtadaptive Immunität 105
 - 1.5.4 Immunologische Grundlagen der Allergie 112
- 1.6 Tracheobronchiale Clearance 119
 - 1.6.1 Mukoziliäre Clearance 119
 - 1.6.2 Hustenclearance 127

S. A. TSCHANZ, P. H. BURRI

Im Gegensatz zu den meisten anderen Organsystemen nimmt die Lunge ihre Funktion als Gasaustauschapparat erst mit der Geburt auf. Die Lufträume sind intrauterin mit Flüssigkeit gefüllt. Fast schlagartig wird während der Geburt diese Flüssigkeit durch Atemluft ersetzt, und die innere Lungenoberfläche tritt zum ersten Mal mit den Atemgasen in Kontakt. Ähnlich dramatisch erfolgt gleichzeitig die Umstellung der embryonalen auf die postnatalen Durchblutungsverhältnisse. Der Zeitplan und die Morphologie der Lungenentwicklung sind durch diese Umstände wesentlich geprägt.

Für die künftigen Gasaustauschaufgaben der Lunge sind mehrere Entwicklungsschritte entscheidend:

- Aufbau eines weit verzweigten Atemwegsbaumes mit einem mukoziliären Reinigungsmechanismus,
- Ausbildung einer komplexen Gasaustauschregion mit kurzer Diffusionsstrecke (Luft-Blut-Schranke) und großer Flächenausdehnung,
- Aufbau eines dichten Kapillarnetzes mit optimalem Kontakt zur Luft der Alveolen,
- Ausbildung eines Oberflächenfilms (Surfactant), welcher die durch die Oberflächenspannung bedingte Kollapsneigung des Lungenparenchyms verhindert.

■ **Bauplan der reifen Lunge im Licht der Lungenentwicklung.** Die Lunge kann grundsätzlich in einen luftleitenden (leitende Atemwege) und einen gasaustauschenden Anteil (Lungenparenchym) unterteilt werden (s. Kap. 1.2). Zu Beginn der Entwicklung sind beide Anteile morphologisch nicht zu unterscheiden; erst später differenzieren sie sich zu den funktionell charakteristischen Strukturen.

Als Gasaustauscher besitzt die adulte Lunge eine innere Oberfläche von über 140 m². Diese Ausdehnung wird durch eine immense Steigerung der inneren Komplexität der Lufträume erreicht. Vom embryonal angelegten Trachealschlauch ausgehend entstehen durch dichotome Teilungen im Mittel 16 Generationen rein leitende Atemwege, die in den Bronchioli terminales enden. Das nachfolgende gasaustauschende Parenchym wird in Lungenlobuli und

-acini unterteilt. An den Bronchiolus terminalis (16. Generation) schließen sich im Mittel jeweils 3 Generationen Bronchioli respiratorii an, dann die Ductus alveolares (3 Generationen) und die abschließenden Sacculi alveolares (23. Generation). Diese Generationsangaben entsprechen einem idealisierten Lungenmodell. In vivo existieren Lungenregionen, die deutlich mehr oder weniger Atemwegsgenerationen aufweisen.

Im Parenchym differenzieren sich Atemwegsepithel, Bindegewebsgerüst und Blutkapillarsystem zu künftigen Inter-alveolarsepten. Um eine möglichst dünne Diffusionsbarriere zwischen Luft und Blut zu erreichen, kommen die Kapillaren in engstem Kontakt zu den flächig ausgebildeten Typ-I-Alveolarepithelzellen. Epithel- und Endothelzellen bilden zusammen eine äußerst feine Schranke, die an dünnen Stellen im Bereich von 0,05–0,25 µm liegt. Funktionell von ebenso großer Bedeutung für die Entwicklung des Gasaustauschapparates ist die rechtzeitige Differenzierung der Typ-II-Alveolarepithelzellen, die den Surfactant produzieren. Ohne Surfactant würde das fragile Lungenparenchym aufgrund von Oberflächenspannungen an der Gas-Flüssigkeits-Grenzfläche unweigerlich kollabieren.

Für detaillierte Angaben zur reifen Anatomie und Morphologie des Atemapparates sei auf Kap. 1.2. verwiesen.

■ **Lungenentwicklung im Tiermodell.** Viele Studien über Teilaspekte der strukturellen Lungenentwicklung betreffen humanes Gewebe. Dennoch sind entscheidende und wohl umfassendere Erkenntnisse über die einzelnen Entwicklungsstadien an Tiermodellen gewonnen worden. Dies ergibt sich zum einen aus der experimentellen Verfügbarkeit tierischen Gewebes, zum anderen aus der Schwierigkeit, strukturell adäquat erhaltenes humanes Lungengewebe in verschiedenen, präzise definierten Entwicklungsstadien zu erhalten.

Glücklicherweise erweisen sich die beschriebenen Lungenentwicklungsstadien zwischen den einzelnen Spezies sowohl hinsichtlich ihrer Struktur wie ihrer Abfolge als sehr kongruent. Dabei ist aber der Zeit-

Tabelle 1.1. Zeitplan der Lungenentwicklung einiger Säugetierspezies (Zeitangaben in Tagen seit der Befruchtung; *pp* post partum; ? keine Angaben in der Literatur; *grau unterlegte Felder* heben das dominante Stadium am Geburtstermin hervor)

	Meerschwein ^a	Kaninchen ^a	Schaf ^a	Ratte	Rhesusaffe	Mensch
Gestationszeit (Tage)	64	31	145	22	165	266
Pseudoglanduläres Stadium	35–40	18–24	30–85	15–19	55–85	35–119
Kanalikuläres Stadium	40–50	23–27	80–120	20–21	75–115	112–182
Sakkuläres Stadium	50–60	27–30	110–140	21–4 pp	105 bis Geburt	168–266
Stadium der Alveolenbildung	60 bis Geburt	30 bis Geburt	120 bis Geburt	4 pp–13 pp	125–pp	252–18 Monate pp
Stadium der mikrovaskulären Reifung	60 bis Geburt	?	?	13 pp–21 pp	?	Geburt bis 3 Jahre pp

^a Reife Lungen unverzüglich nach der Geburt.

plan der Entwicklungsschritte nur z.T. der unterschiedlichen Schwangerschaftsdauer angepaßt, so daß der Reifungsgrad der Lunge bei Geburt recht unterschiedlich ist (Tabelle 1.1).

Erkenntnisse über die hormonelle Steuerung oder über Beeinträchtigungen der pränatalen Lungenentwicklung beim Menschen (Oligohydramnion, Zwerchfellhernien etc.) können nur anhand von Tiermodellstudien gewonnen werden. Um deren Resultate korrekt zu interpretieren und allenfalls auf die menschlichen Verhältnisse zu beziehen und zu

übertragen, sind gute Kenntnisse des „Entwicklungsfahrplans“ der jeweiligen Spezies notwendig.

1.1.1 Pränatale Lungenentwicklung

Nach der embryonalen Anlage des Organs wird die Entwicklung der Lunge in mehrere Stadien eingeteilt (s. Tabelle 1.2); sie kommt beim Menschen erst im Kleinkindalter zum Abschluß.

Tabelle 1.2. Stadien der prä- und postnatalen Lungenentwicklung beim Menschen (Zeitangaben in Tagen [T], Wochen [W], Monaten [M] und Jahren [J]; *pp* post partum; *grau unterlegte Felder* entsprechen den eigentlichen Lungenentwicklungsstadien; pränatale Zeiten ab Befruchtung)

	Zeitperiode	Dauer	Scheitel-Steiß-Länge		
	Embryonale Lungenbildung	26 T–8 W	30 T	0,3–2,5 cm	Embryonalperiode
	Pseudoglanduläres Stadium	5–17 W	84 T	0,6–12 cm	
	Kanalikuläres Stadium	16–26 W	70 T	10–23 cm	Fetalperiode
	Sakkuläres Stadium	24 W bis Geburt	98 T	22–35 cm	
postnatal pränatal	Stadium der Alveolenbildung	36 W–18 M pp	560 T	33 cm	
	Stadium der mikrovaskulären Reifung	Geburt bis 2–3 J pp	2–3 J		
	Normales Lungenwachstum	2–3 J pp bis adult			

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß nach der Bildung der Alveolen ein letztes Stadium einsetzt, das der Reifung der Kapillarnetze des Lungenparenchyms dient. Die zeitlichen Grenzen zwischen den Entwicklungsstadien der Lunge müssen teilweise als fließend betrachtet werden. In Abhängigkeit von der Lage (kranial–kaudal oder zentral–peripher) können einzelne Stadien deutlich überlappen; die exakte Abgrenzung und Datierung einer Lunge können daher schwierig sein (Tabelle 1.2).

In den meisten embryologischen Abhandlungen werden die Entwicklungsschritte vom Zeitpunkt der Befruchtung aus berechnet. Dies bedeutet, daß die Geburt im Mittel nach 266 Tagen oder 38 Wochen erfolgt und daß nach der menstruationsbezogenen Zeitberechnung die Schwangerschaft 2 Wochen länger dauert.

Embryonale Periode (bis 8. Gestationswoche)

Die embryonale Periode ist keine spezifische Entwicklungsphase der Lunge. In dieser Zeit der Organogenese der meisten Organe entwickelt sich die erste Lungenanlage aus dem *entodermalen* Keimblatt. Am 26. Tag nach der Befruchtung stülpt sich ein ventrales Divertikulum am Vorderdarm aus, das nach kaudal in das umliegende Mesenchym des Mesoderms vorwächst. Zwischen der Lungenknospe und dem prospektiven Ösophagus entwickeln sich seitlich die Ösophagotrachealrinnen. Diese vertiefen sich, verschmelzen bis auf eine kranial bleibende Verbindung (späterer Hypopharynx) und trennen dadurch die beiden entodermalen Epithelschläuche voneinander (Abb. 1.1 a–d).

Gleichzeitig mit dem Vorstoßen ins umliegende Mesenchym beginnt sich die Lungenknospe zu teilen. Nach etwa 32 Tagen ab Befruchtung bestehen 5 kleine Säckchen, aus denen sich die zukünftigen Haupt- und Lappenbronchien und die Lungenlappen ableiten lassen. Durch sukzessive *dichotome* Teilungen der Epitheltubuli, die invasiv ins umliegende Mesenchym vorwachsen, steigert sich die Komplexität der späteren Atemwege zunehmend. Nach der 7. Woche haben sich bereits die subsegmentalen Äste des Atemwegsbaumes gebildet. Die Interaktion zwischen Mesenchym und Epitheltubuli ist für die Gestaltung des Verzweigungsmusters von entscheidender Bedeutung. Transplantationsexperimente am mesenchymalen Gewebe, das den Epithelschläuchen anliegt, haben gezeigt, daß die Proliferation epithelialer Stränge von bislang unbekanntem Faktoren im Mesenchym gesteuert wird: Mesenchym von der Spitze eines wachsenden Epithelschlauches, das seitlich an die prospektive Trachea transplantiert wurde, induzierte dort einen neuen zusätzlichen Epithelschlauch. Andererseits konnte das weitere dichotome Aufteilen eines peripheren Epithelschlauches durch Transplantation von paratrachealem Mesenchym an die Knospenspitze verhindert werden.

Zu diesem frühen Zeitpunkt hat sich im Mesenchym auch bereits ein vaskulärer Plexus gebildet, der aus dem ventralen Anteil des 6. Aortenbogenpaares gespeist wird. Der proximale Anteil dieses Bogenpaares bildet die Pulmonalarterien, durch die bis zur Geburt nur geringe Mengen Blut fließen werden. Aus dem linken distalen Anteil entsteht der Ductus arteriosus Botalli, durch den intrauterin – als Umgehung der Lunge – der Hauptanteil des rechtsseitigen Auswurfvolumens des Herzens fließt. Der rechte, distale Anteil verschwindet.

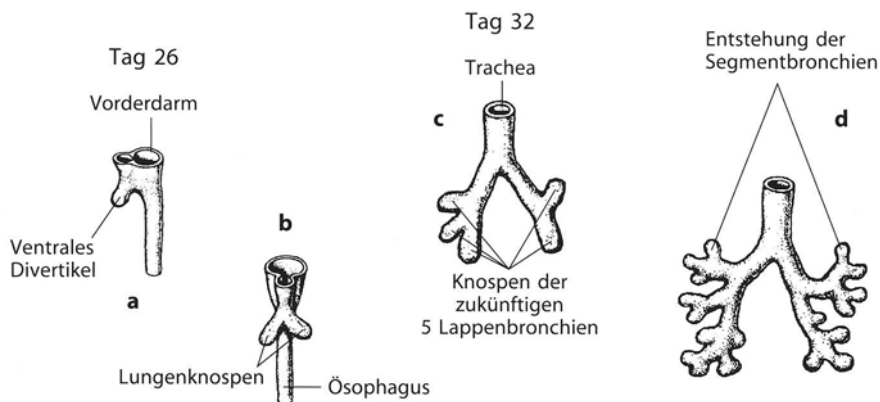


Abb. 1.1a–d. Entwicklung der Lungenanlage während der Embryonalzeit; Ansicht von der Seite (a) und von vorn (b–d). a Vorwachsen eines Divertikulums aus dem Vorderdarm; b Divertikum wächst nach kaudal und trennt sich durch

seitliche Ösophagotrachealrinnen bis auf proximale Verbindung vom Vorderdarm, Anlage der beiden Hauptbronchien; c Entstehung der Lappenbronchien; d Ausbildung der Segmentbronchien. (Mod. nach Langman 1989)

Die Pulmonalvenen entstehen aus einer dorsalen Knospe des embryonalen Vorhofs. Die Knospe wächst aus, teilt sich mehrmals und tritt mit dem vaskulären Plexus im Mesenchym in Verbindung. Nach der Septierung des Atrium commune werden durch ein starkes Wachstum der Vorhöfe die Pulmonalvene und die 2 folgenden dichotomen Aufteilungen in den linken Vorhof einbezogen. Es entstehen dadurch 4 Pulmonalveneneintritte in der dorsalen Vorhofwand. Das Vorwachsen der Lungenvenen geschieht innerhalb der mesenchymalen und später bindegewebigen Septen. Im Gegensatz dazu wird der arterielle Baum, bedingt durch die Nähe zu den wachsenden Epitheltubuli, grundsätzlich mit den Atemwegen verlaufen.

Über die Entstehung der Bronchialarterien (Rami bronchiales), die den Ernährungskreislauf der Lunge bilden, bestehen noch einige Unklarheiten. In den ersten Embryonalwochen entspringen Arterienäste aus den dorsalen Aorten im Nackenbereich und wachsen in das Gebiet der Lunge ein; sie verschwinden aber in der 6. Woche wieder. Die definitiven Bronchialarterien zeigen eine gewisse Variabilität. Sie entspringen für die linke Seite ungefähr ab der 12. Schwangerschaftswoche aus der nun singulären Aorta als ventrale Äste im Brustbereich. Auf der rechten Seite entsteht je ein Stamm aus der 3. und 4. Interkostalarterie. Die Bronchialarterien wachsen entlang der großen Bronchien in die Lungen ein und nehmen mit dem bereits früher vorhandenen Kapillarnetz des Pulmonalkreislaufes Kontakt auf.

Bereits in der embryonalen Phase ist die Lungenentwicklung geprägt von den genannten Forderungen nach Steigerung der Atemwegskomplexität und der nahen Nachbarschaft zwischen epithelialen und vaskulären Strukturen.

■ **Klinische Aspekte der embryonalen Phase der Lungenanlage.** Klinisch bedeutsame Lungenabnormitäten, die der Embryonalphase zugeordnet werden können, sind selten, da sie meist deletär für den Embryo sind. Beobachtet wurden wenige Fälle mit Lungenagenesie, die vermutlich von teratogenen Einflüssen in dieser Phase herrührten. Behinderungen des Wachstums des Laryngotrachealseptums führen zu Ösophagotrachealfisteln und -spalten.

Embryonale Phase im Überblick

- Epitheliale Lungenknospe entsteht aus entodermalem Keimblatt am 26. Tag
- Epitheliale Tubuli wachsen invasiv ins umgebende Mesenchym und teilen sich vielfach dichotom

- Pulmonalarterien entstehen und halten sich in ihrem Verlauf an den Atemwegsbaum; die Venen hingegen verlaufen mit den Bindegewebssepten

Fetale Periode

Pseudoglanduläres Stadium (5.–17. Gestationswoche)

Die eigentlichen Lungenentwicklungsstadien beginnen in der Übergangszeit zwischen Embryonal- und Fetalperiode mit dem pseudoglandulären Stadium in der 5. Woche. Zu dieser Zeit hat die Lunge das mikroskopische Aussehen einer verzweigten Drüse (Abb. 1.2a). Die Drüsenschläuche besitzen ein einschichtiges hochprismatisches Epithel, das zur Peripherie hin an Höhe abnimmt. Die glykogenreichen Epithelzellen umschließen ein vorerst kleines, sich mit der Zeit jedoch ausweitendes Lumen. Während in vielen anderen Organen bereits der zukünftige Aufbau zu erkennen ist, deutet die frühe Morphologie der Lunge kaum auf das spätere Aussehen hin.

Nach klassischer Ansicht entstehen in der pseudoglandulären Phase durch dichotome Teilung alle rein leitenden Atemwege, im Durchschnitt bis hinunter zur 16. Generation. Neuere Erkenntnisse weisen aber darauf hin, daß bis zum Ende des pseudoglandulären Stadiums in der 17. Woche auch mehrere Generationen des zukünftigen Parenchyms entstehen. So sind zu diesem Zeitpunkt beim Menschen schon etwa 20 Generationen des Atemwegsbaumes (d.h. bis zu den prospektiv ersten Ductus alveolares) gezählt worden. Mit Hilfe von spezifischen Zellmarkern wurde in diesem frühen Stadium auch bereits die Präsenz von prospektiven Alveolarepithelzellen detektiert. Ohne Zuhilfenahme von immunhisto- und immunzytochemischen Verfahren sind solche Zellcharakterisierungen nicht möglich, da das Epithel in der Peripherie der entstehenden Lunge aus recht uniformen und undifferenzierten kubischen Zellen besteht. In zentralen, rein leitenden Anteilen der Lunge sind die Luftwege jedoch schon mit zilientragenden Zellen und Becherzellen ausgekleidet.

Ab der 10. Woche treten bereits Knorpel und glatte Muskulatur sowie Bronchialdrüsen in den Wandungen der Bronchien auf. Die Differenzierung des Atemwegsbaumes läuft generell in *zentrifugaler* Richtung ab. In der Peripherie behalten die tubulären Abschlüsse wenig differenzierte, kubische Epithelzellen bis weit über die pseudoglanduläre Phase hinaus. Man muß sich vorstellen, daß diese undifferenzierten tubulären Enden beim Vordringen des Atemwegsbaumes ins umgebende Bindegewebe wie „Bohrköpfe“ fungieren.

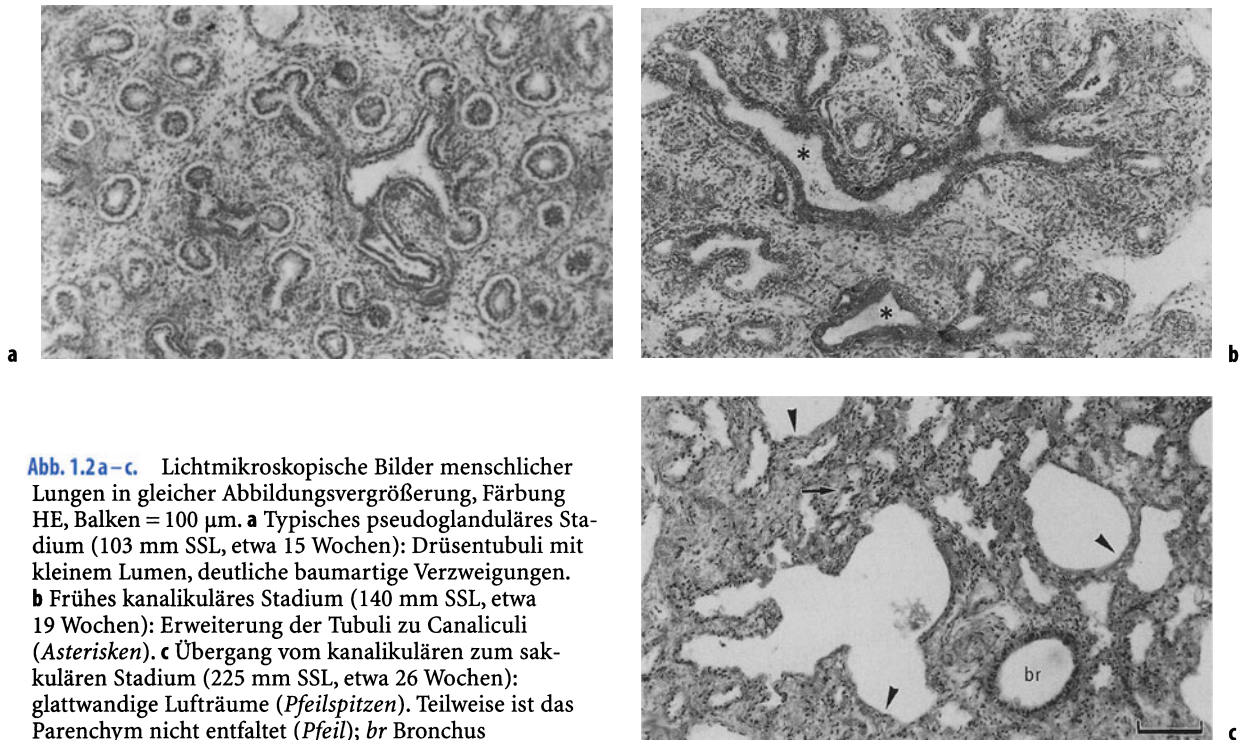


Abb. 1.2a–c. Lichtmikroskopische Bilder menschlicher Lungen in gleicher Abbildungsvergrößerung, Färbung HE, Balken = 100 μm . **a** Typisches pseudoglanduläres Stadium (103 mm SSL, etwa 15 Wochen): Drüsentubuli mit kleinem Lumen, deutliche baumartige Verzweigungen. **b** Frühes kanalikuläres Stadium (140 mm SSL, etwa 19 Wochen): Erweiterung der Tubuli zu Canaliculi (*Asterisken*). **c** Übergang vom kanalikulären zum sakkulären Stadium (225 mm SSL, etwa 26 Wochen): glattwandige Lufträume (*Pfeilspitzen*). Teilweise ist das Parenchym nicht entfaltet (*Pfeil*); *br* Bronchus

Am Ende der pseudoglandulären Phase besteht mit Sicherheit bereits der vollständige Baum der präaziniären Lufträume. Nach neueren Untersuchungen sind auch wesentliche Anteile der künftigen gasaustauschenden Lungenperipherie ausgebildet. Die Zellen und Gewebe der zentralen Luftwege sind bereits teilweise differenziert und zeigen typische Merkmale der adulten Strukturen (Knorpel, Drüsen, Zilien- und Becherzellen).

Pseudoglanduläres Stadium im Überblick

- Drüsenartige Morphologie des vorwachsenden Atemwegsbaumes
- Bildung zukünftiger Atemwege bis etwa zur 20. Generation
- Differenzierung der zentralen, leitenden Atemwege

■ **Klinische Aspekte des pseudoglandulären Stadiums.** In der frühen pseudoglandulären Phase wird der pleuroperitoneale Kanal durch die Ausbildung des Zwerchfells vollständig unterteilt. Störungen dieses Mechanismus führen zu partiellen oder vollständigen *Diaphragmahernien*, die eine häufige Ursache der Lungenhypoplasie sind und so indirekt die Lungenentwicklung hemmen.

Direkte Schädigungen der Lungenentwicklung betreffen in erster Linie die Ausbildung des Bronchialbaumes, da die meisten Generationen der Atemwege bis zum Ende dieses Stadiums ausgebildet werden. Eine Verminderung der Atemwegsgenerationen wird sich klinisch ebenfalls als Lungenhypoplasie manifestieren.

Kanalikuläres Stadium (16.–26. Woche)

Dieses Stadium ist geprägt von der Kontaktaufnahme zwischen epithelialen Tubuli und Kapillaren. Das Mesenchym zwischen den epithelialen Strukturen wird von den stark wachsenden und sprossenden Kapillarnetzen kanalisiert. Daher stammt ursprünglich auch der Begriff „kanalikulär“. Die Stadiumsbezeichnung wird aber heute z.T. auch von den Tubuli abgeleitet, die durch Dilatation zu *Canaliculi* werden (s. Abb. 1.2b). Die sich ausweitenden Canaliculi drängen das umliegende Mesenchym zusammen, so daß ihre Wände zwangsläufig mit den darin befindlichen Kapillaren in engsten Kontakt kommen (Abb. 1.3 a–c).

Synchron zur Kontaktaufnahme der zukünftigen Luft- und Bluträume beginnt die Differenzierung zu Alveolarepithelzellen (Pneumozyten). Ein Teil der glykogenreichen, kubischen Epithelien der unreifen

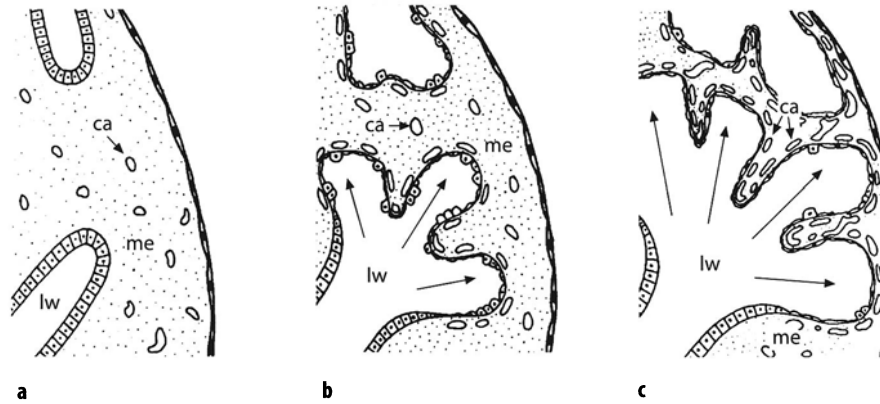


Abb. 1.3a–c. Schematische Darstellung der wachsenden Epitheltubuli im Verlauf der Entwicklung. **a** Situation im pseudoglandulären Stadium; **b** Vorwachsen und Expansion der Tubuli zu Canaliculi mit Abflachen des Epithels; **c** Mesenchym mit Kapillaren wird immer mehr komprimiert;

die Kapillaren treten in engen Kontakt zu den Canaliculi; durch die Ausweitung der Canaliculi entstehen Trennwände mit 2 Lagen Kapillaren. (*lw* zukünftige Luftwege, *me* Mesenchym, *ca* Kapillaren). (Mod. nach Caduff et al. 1986)

Tubuli beginnt sich abzuflachen; diese Zellen werden zu Typ-I-Alveolarepithelzellen. Ihre flächigen und dünnen Zytoplasmaausläufer sind die Voraussetzung für die Bildung einer dünnen Luft-Blut-Schranke (Abb. 1.4). Ein Teil der Zellen bleibt mehr oder weniger kubisch und beginnt spezifische Einschlüsse zu produzieren. Diese lamellären Einschlüsse stellen die Vorstufe des Surfactantmaterials dar, das während des kanalikulären Stadiums zum ersten Mal im Fruchtwasser festgestellt werden kann. Erst durch das Vorhandensein dieses Oberflächenfilms an der Grenzfläche zwischen den (zukünftigen) Lufträumen und dem Alveolarepithel wird sich die Lunge

beim ersten Atemzug mit Luft füllen können. Beim Menschen wird Surfactant ab etwa 60% der Schwangerschaftsdauer produziert, während er bei den meisten Säugern erst ab 80–85% der Gestationszeit auftritt.

Es ist noch nicht klar, welche Signale bestimmen, ob der eine oder andere Differenzierungsweg der Alveolarepithelzellen eingeschlagen wird; man vermutet jedoch, daß lokale Einflüsse des umgebenden zellulären und azellulären Mesenchyms mitentscheidend sind. Die teilungsfähigen Typ-II-Zellen gelten als Vorläufer und Ersatzzellen der Typ-I- und Typ-II-Pneumozyten. Die Typ-I-Zellen ihrerseits können sich nicht mehr teilen oder zurückdifferenzieren, was in Anbetracht ihrer flächigen Ausdehnung und teilweise komplexen Form nicht verwunderlich ist. Ab der 20. Woche sind ebenfalls die ersten neuroendokrinen Zellen mit Hilfe von immunzytochemischen Methoden feststellbar.

Ältere Beschreibungen der Lungenentwicklung betrachteten das kanalikuläre Stadium oft als Beginn der Parenchyembildung. Dies steht jedoch im Gegensatz zu den bereits erwähnten neueren Studien, die schon am Ende des pseudoglandulären Stadiums mehrere Generationen der zukünftigen gasaustauschenden Tubuli feststellten. Zu Beginn des kanalikulären Stadiums sind die epithelialen Tubuli noch nicht so weit differenziert, daß man sie dem Parenchym oder den luftleitenden Strukturen zuordnen könnte. Erst die morphologische Differenzierung epithelialer und vaskulärer Strukturen während dieses Stadiums läßt ihre künftige funktionelle Bestimmung erkennen.

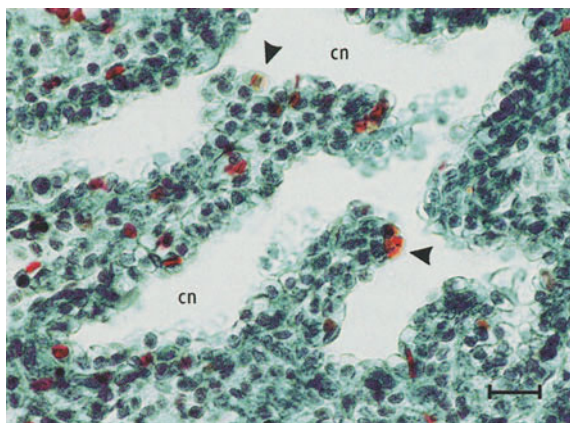


Abb. 1.4. Lichtmikroskopische Aufnahme der menschlichen Lunge im kanalikulären Stadium, 19 cm SSL, etwa 24 Wochen, Färbung Goldner, Balken = 20 µm. Deutliche Kontakte von erythrozytenhaltigen Kapillaren mit dem Lumen der Canaliculi (*cn*), dünne Blut-Luft-Schranke (Pfeilspitzen)

Die Lunge besitzt am Ende der kanalikulären Phase bereits viele Areale, die eine enge Nachbarschaft der epithelialen Canaliculi und des zunehmend komplexen kapillären Netzwerks zeigen. Die Canaliculi sind gegenüber dem pseudoglandulären Stadium deutlich dilatiert. Zwischen diesen zukünftigen gasaustauschenden Lufträumen gibt es reichlich Bindegewebe, in dem die Kapillaren proliferieren. Das Epithel der Canaliculi besteht aus zunehmend differenzierten Typ-I- und Typ-II-Zellen, wobei an verschiedenen Stellen die undifferenzierten kubischen Zellen vorläufig persistieren.

■ **Klinische Aspekte des kanalikulären Stadiums.** Diese Periode der Lungenentwicklung hat einen unmittelbaren Bezug zur Klinik. Das Auftreten der Typ-II-Alveolarepithelzellen mit ihrer sekretorischen Aktivität läßt sich in der Amnionflüssigkeit indirekt durch die Anwesenheit von Surfactantbestandteilen feststellen. Die Lunge ist am Ende der kanalikulären Phase in bezug auf ihre Funktion als Gasaustauscher (Diffusionsfläche und -strecke) und als prospektiv lufthaltiges Organ (Überwinden der Oberflächenspannung) so weit vorbereitet, daß ein Frühgeborenes eine erste Chance zum Überleben hat.

Entwicklungsschädigungen in diesem Stadium betreffen bereits die Gasaustauschkomponenten der Lunge und resultieren in strukturellen Veränderungen des späteren Lungenparenchyms. Die verminderte Ausbildung von zukünftigen gasaustauschenden Lufträumen kann ebenfalls zu einer Lungenhypoplasie führen.

Kanalikuläres Stadium im Überblick

- Kontaktaufnahme der wachsenden Kapillarnetze mit sich ausdehnenden epithelialen Tubuli, die zu Canaliculi werden
- Beginnende Differenzierung des Epithels zu Typ-I-Zellen (dünne Blut-Luft-Schranke) und Typ-II-Zellen (Surfactantproduktion)
- Erstes Auftreten von funktionstüchtigen Parenchymanteilen gegen Mitte und Ende des Stadiums

Sakkuläres Stadium (24. Woche bis Geburt)

Diese Phase der Lungenentwicklung steht im Zeichen der massiven Erweiterung des Lungenparenchyms. Durch weitere dichotome Teilungen entstehen die letzten Generationen von Lufträumen. Die Canaliculi distal der Bronchioli terminales, die jeweils zu einem Acinus zusammengefaßt werden,

erweitern sich zunehmend. Die temporären Enden jedes Atemwegspfades wandeln sich zu den charakteristischen glattwandigen *Sacculi* (s. Abb. 1.2c), bevor diese durch weitere Teilung selber zu Ductus werden. Es ist daher naheliegend, von temporären Sacculi und Ductus zu sprechen. Von den durchschnittlich 3 Generationen der Bronchioli respiratorii ausgehend zählt man schließlich noch weitere 3 Generationen zukünftiger Ductus alveolares. Teilweise werden diese bereits im kanalikulären Stadium angelegt. Am Ende der Teilungen werden die periphersten Abschlüsse von den prospektiven Sacculi alveolares gebildet, die mikroskopisch vorerst alveolenähnlich aussehen.

Auch diese Morphologie ist zeitlich beschränkt, da im folgenden Stadium der Alveolenformation die Sacculi durch Septen weiter unterteilt werden. Zu diesem Zeitpunkt wird die Wand der Ductus und Sacculi von sog. *Primärsepten* gebildet, die aus Bindegewebe, 2 Kapillarschichten und dem epithelialen Überzug bestehen. Parallel zur progredienten Ausdehnung der zukünftigen Lufträume wird das parenchymale Bindegewebe immer spärlicher und der Kontakt zwischen Kapillaren und Epithel enger. Das axiale Bindegewebe zwischen den Ductus bzw. Sacculi vermindert sich ebenfalls, so daß sich die sie umgebenden Kapillarnetze einander immer mehr nähern. In den reiferen und dünneren Primärsepten stellen sich daher die Kapillaren als doppellagiges Netz dar. Im Bindegewebe, das ein zartes kollagenes Gerüst enthält, treten zunehmend elastische Fasern auf, die für die nachfolgende Alveolenbildung von entscheidender Bedeutung sind. Die Differenzierung der Epithelien schreitet zügig fort und nur an der äußersten Peripherie verbleiben kleine Areale mit unreifen kubischen Zellen.

In der späten Fetalzeit muß sich auch der kleine Kreislauf auf den abrupten Wechsel der Zirkulationsverhältnisse bei der Geburt vorbereiten. Die Struktur der Pulmonalarterien entspricht bereits recht früh der des adulten Zustands. Die Pulmonalvenen beginnen erst in der sakkulären Phase, glatte Muskulatur in die Wand einzubauen.

Von der 36. Woche an überlappen sich die sakkuläre und die alveoläre Phase, so daß in den sakkulären Erweiterungen die Bildung von Alveolen beginnt.

Am Ende des sakkulären Stadiums, nahe dem Geburtstermin, sind alle Teilungsgenerationen des leitenden und parenchymatösen Atemwegsbaumes entstanden. Die Lufträume enden in glattwandigen Sacculi, die den zukünftigen Sacculi alveolares entsprechen. Die Wandungen der parenchymatösen Lufträume entsprechen den

sog. primären Septen. Das Bindegewebslager der Septen ist zwar weiter verschmälert, aber immer noch deutlich sichtbar und enthält ein wachsendes Netz elastischer Fasern. An verschiedenen Stellen entstehen jetzt die ersten Alveolen.

■ **Klinische Aspekte des sakkulären Stadiums.** Die meisten frühgeborenen Kinder mit respiratorischen Schwierigkeiten kommen während des sakkulären Stadiums zur Welt. Die Bildung von Alveolen hat noch kaum begonnen. Trotzdem sind die funktionellen Reifungsprozesse der Lungen so weit erfolgt, daß ein Frühgeborenes, wenn auch teilweise unterstützt, ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden kann.

Ab etwa der 34. Woche der Gestationszeit (36. Woche nach der letzten Menstruation), also vor Beginn der Alveolenbildung, können sich die Neugeborenen meist problemlos mit Sauerstoff versorgen.

Störungen der Lungenentwicklung in der späten Schwangerschaft beeinträchtigen die Erhöhung der Parenchymkomplexität und können in der Folge zu einer Verminderung der Alveolenzahl führen.

Sakkuläres Stadium im Überblick

- Erweiterung der Lufträume im Lungenparenchym
- Entstehung der letzten Atemwegsgenerationen mit Bildung der Sacculi, d.h. der zukünftigen Sacculi alveolares
- Die Zwischenwände der parenchymatösen Lufträume werden als Primärsepten bezeichnet

Intrauterine Funktion der Lunge

Die intrauterine Hauptfunktion der Lunge ist die Produktion von Flüssigkeit, die durch Trachea, Mund und Nase in die Amnionhöhle abfließt oder geschluckt wird. Die Lunge ist somit eine wichtige *Quelle für die Amnionflüssigkeit*. Versuche an Schafen haben ergeben, daß etwa 15 ml Lungenflüssigkeit pro Stunde und kg Körpergewicht produziert werden. Die Menge, die in der Lunge verbleibt, hat einen entscheidenden Einfluß auf die Entwicklungsvorgänge. So resultiert bei Versuchen mit forcierter Flüssigkeitsdrainage eine Lungenhypoplasie mit vermindertem Lungengewicht, Reifungsrückstand des Lungenparenchyms und reduzierter Anzahl Atemwegsgenerationen. Beim Menschen treten vergleichbare Veränderungen bei *Oligohydramnion* auf. Versuche mit Trachealligaturen führten zu massiv erweiterten Lufträumen mit wenig beeinflusstem Reifungsgrad, ein Bild, das beim Menschen bei

Trachealatresie beobachtet werden kann. Die intrauterinen Atembewegungen, die erstmals am Ende des pseudoglandulären Stadiums auftreten, sind ebenfalls entscheidend für die normale Lungenentwicklung. Es steht noch nicht fest, durch welchen Mechanismus diese Bewegungen den wachsenden Atemwegsbaum beeinflussen. Versuche an Kaninchen haben gezeigt, daß nach Verhinderung der intrauterinen Atembewegungen durch Denervierung der Lungen ein um etwa 70% vermindertes Lungenwachstum zu verzeichnen war.

1.1.2

Postnatale Lungenentwicklung

Mit dem ersten Atemzug nach der Geburt verändern sich die Verhältnisse in der Lunge fast schlagartig. Innerhalb kürzester Zeit wird die Flüssigkeit der Lufträume gegen Luft ausgetauscht. Ein kleiner Teil der Flüssigkeit wird regurgitiert, der größte Teil wird über den Lymph- und Blutkreislauf resorbiert. Mit dem Einsetzen der Atmung werden zugleich die Strömungsverhältnisse im großen und kleinen Kreislauf umgestellt. Nach Verschuß des Ductus arteriosus Botalli und des Vorhofseptums wird nun der Großteil des gesamten Herzzeitvolumens durch den kleinen Kreislauf geleitet. Die pulmonale Strombahn wird in kurzer Zeit durch massive Relaxation des Arterientonus enorm erweitert. Erstaunlicherweise existieren über diese Abläufe während der Geburt kaum feinstrukturelle Erkenntnisse.

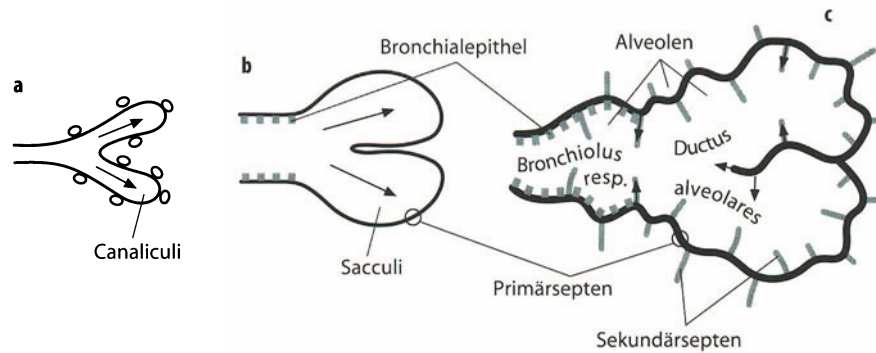
Zum Zeitpunkt der Geburt befindet sich die Lunge in der frühen Phase der Alveolenbildung. Die Geburt markiert somit keinen Wechsel von einem Entwicklungsstadium zum nächsten.

Stadium der Alveolenbildung

(36. Gestationswoche bis 18 Monate postnatal)

Die Alveolenbildung beginnt bereits intrauterin. Die Hauptmasse der Alveolen entsteht aber erst nach der Geburt, so daß dieses Stadium der postnatalen Periode zugerechnet wird. Die peripheren Lufträume – prospektive Bronchioli respiratorii und Ductus alveolares sowie endständige Sacculi alveolares – beginnen sich zu unterteilen. Ausgehend von den Primärsepten, wie die Parenchymwände in diesem Stadium genannt werden, wachsen zuerst plumpe kleine Kämmen vor, die sich in der Folge zu sog. Sekundärsepten erhöhen (Abb. 1.5 a–c). Die Steigerung der Komplexität des Parenchyms bewirkt eine weitere rasche und massive Vergrößerung der inneren Oberfläche und steht damit im Dienste der funktionellen Grundanforderungen an die Lunge.

Abb. 1.5a–c. Schematische Darstellung der Entstehung der Lufträume. **a, b** Wachstum durch invasives Vordringen der Canaliculi/Sacculi in den entsprechenden Stadien; **c** Bildung der Alveolen durch Unterteilung der Lufträume durch Sekundärsepten, die von den Primärsepten ausgehen



Sowohl die primären als auch die sekundären Septen besitzen 2 Lagen Kapillaren, die zu beiden Seiten einer zentralen Bindegewebsachse angeordnet sind. Jede Luft-Gewebe-Schranke besitzt somit ihr eigenes Kapillarnetz. Da sich die Kapillarverhältnisse im Zuge der Reifung noch ändern werden (s. nächstes Stadium), bezeichnet man sowohl primäre als auch sekundäre Septen als „primitive“ oder unreife Septen. Es hat sich gezeigt, daß die Entstehung neuer Inter-alveolarepten abhängig von der Existenz *zweier Lagen* Kapillaren ist. Ein neues Septum bildet sich als Auf-faltung einer Septumseite mit ihrem zugehörigen Kapillarnetz. Eine entscheidende Rolle spielen dabei offenbar die elastischen Fasern, die sich zwischen den Kapillarnetzen befinden und möglicherweise an deren Aufaltung beteiligt sind (Abb. 1.6).

An den Stellen im Lungenparenchym, die nur ein Kapillarnetz je Septum besitzen (s. S. 12), können prinzipiell keine neuen Kämme gebildet werden.

Im Laufe der alveolären Phase nimmt der Bindegewebsgehalt zwischen den Kapillarnetzen kontinuierlich ab, so daß letztere immer näher beieinander zu liegen kommen. Dieser Umstand bereitet die

mikrovaskuläre Reifung vor, die nach der Geburt kurz nach der Alveolenbildung abläuft.

Über Beginn und Ende des Stadiums der Alveolenbildung herrschen in der Literatur nach wie vor unterschiedliche Auffassungen. So wurden bei der Geburt zwischen keinen und $50 \cdot 10^6$ Alveolen gezählt; in adulten Lungen wurden in Abhängigkeit von der Körpergröße zwischen 200 und $600 \cdot 10^6$ Alveolen erfaßt. Solch große Differenzen entstehen v.a. durch die Schwierigkeit, reife Alveolen als zählbare Einheiten morphologisch zu definieren – ein Problem, das in der Entstehungsphase der Alveolen noch größer ist. Zusätzlich wurden bisher kaum stereologische Methoden, wie der Disector, verwendet, die unverfälschte Messungen erlauben. Geht man von den morphologischen Kriterien aus (Auftreten neuer Septenknochen, Vorliegen von einfachen vs. doppelten Kapillarnetzen), beginnt das alveoläre Stadium um die 36. Woche der Schwangerschaft und endet nach etwa 18 Monaten (Abb. 1.7a, b). Die Hauptmasse der Alveolen wird aber wohl post-natal bis zum 6. Monat gebildet. An Kontaktstellen des Parenchyms mit der Pleura, mit Bindegewebssepten oder größeren leitenden Strukturen, ermöglichen die strukturellen Gegebenheiten bis ins höhere Alter die Bildung neuer interalveolärer Septen und damit Alveolen. Hier besitzt nämlich die Alveolarwand immer noch ein eigenes Kapillarnetz, das auf einem dazugehörigen schmalen Bindegewebslager ruht und folglich zu einem neuen Septum aufgefaltet werden kann.

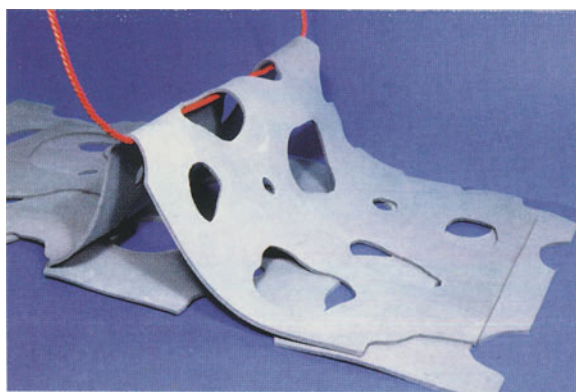
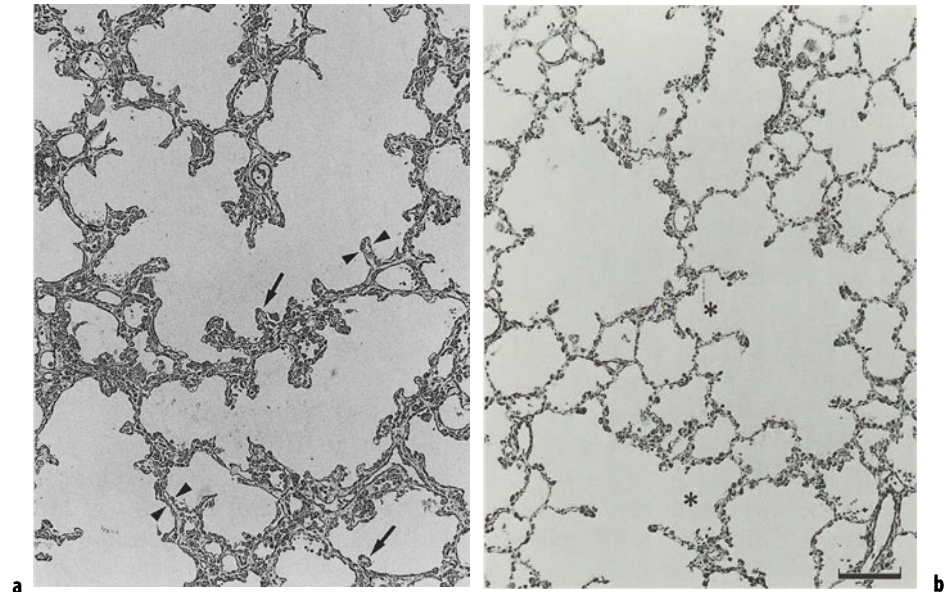


Abb. 1.6. Modell der Bildung eines neuen Sekundärseptums. Die beiden grauen Schichten repräsentieren die doppelten Kapillarnetze. Der rote Draht entspricht einem Strang mit elastischen Fasern, der eine Lage von Kapillaren aufaltet

Stadium der Alveolenbildung im Überblick

- Bildung von Alveolen durch Unterteilung der Ductus und Sacculi durch Sekundärsepten
- Entstehung von Sekundärsepten durch Auf-faltungen einer Kapillarlage aus Primärsepten
- Doppelte Kapillarnetze als Bedingung für die Aufaltung neuer Septen, d.h. für die Alveolenbildung
- Die rasche Phase der Alveolenbildung dauert wahrscheinlich bis zum 6. Lebensmonat; die Alveolisation läuft nachher verlangsamt weiter

Abb. 1.7a, b. Lichtmikroskopische Aufnahmen menschlicher Lungen in unterschiedlichem Alter, aber bei gleicher Vergrößerung; Färbung HE, Balken = 150 µm. **a** 30 Tage post partum: dicke Inter-alveolarsepten mit doppelter Lage Kapillaren (*Pfeilspitzen*) und vielen neuen Sekundärseptenspitzen (*Pfeile*); **b** 17 Monate post partum: schlanke Inter-alveolarsepten und tiefe Unterteilung der Lufträume (*Asterisken*), einfache Kapillarschicht, kaum neue Septenspitzen



Stadium der mikrovaskulären Reifung (Geburt bis 3. Lebensjahr)

Dieses letzte Entwicklungsstadium vor dem bloßen Organwachstum steht in engstem Zusammenhang mit der Alveolenbildung. Örtlich und zeitlich folgt die mikrovaskuläre Reifung auf die Bildung der Sekundärsepten und schließt gewissermaßen die Alveolenbildung ab. Der Schritt vom einen zum anderen Stadium findet aber regional zu verschiedenen Zeitpunkten statt. In den Lungen sind daher beide Stadien über einen weiten Zeitraum parallel zu beobachten. Die Primärsepten und auch die Sekundärsepten, welche die frühe Alveolenwand bilden, haben noch nicht die Morphologie eines reifen oder adulten Inter-alveolarseptums, bei dem die Kapillaren, räumlich bezogen auf das septale Bindegewebsgerüst, von der einen zur anderen Seite des Septums mäandern (s. Abb. 1.8c, d). Die primitiven dicken Septen mit doppelten Kapillarnetzen (s. Abb. 1.8a, b) werden durch einen außerordentlich eingreifenden Umbau in dünne Septen mit einer einfachen Kapillarschicht umgewandelt.

Ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu dieser Transformation ist die stetige Abnahme des septalen Bindegewebes, die zu einer Annäherung der beiden Kapillarschichten führt. Morphometrische Studien ergaben, daß trotz massivem Wachstum der Lunge die Menge an Bindegewebe nach der Geburt abnimmt. Neuere Ergebnisse deuten darauf hin, daß apoptotische Prozesse in diesem Reduktionsvorgang involviert sind. Vermutlich spielt bei der perinatalen Abnahme des Gewebevolumentums auch eine Entwässerung der interzellulären Räume des

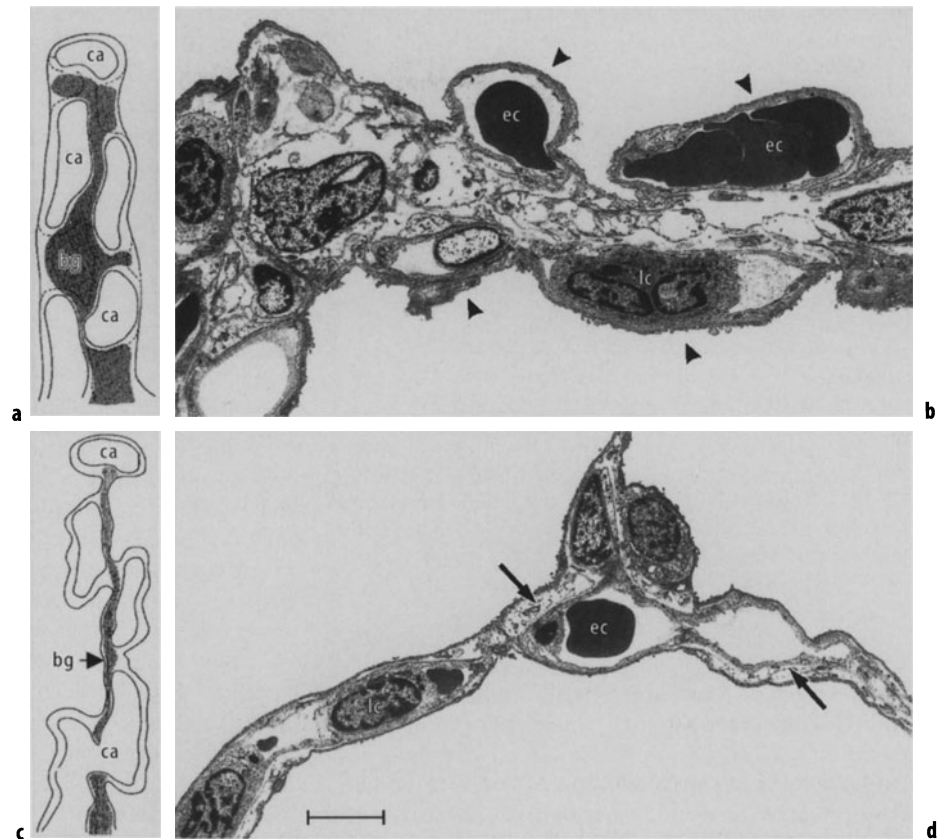
Bindegewebes eine Rolle, die mit der Entwässerung der Atemwege bei der Geburt parallel verläuft.

An verschiedenen Stellen beginnen nun die näher zueinander gerückten Kapillarnetze zu fusionieren. Im weiteren Verlauf wachsen besonders diejenigen Stellen, an denen der Reifungsprozeß bereits vollzogen ist. Durch Näherrücken und Fusion der beiden Kapillarschichten eines Septums ist – bei gleichzeitiger Reduktion des Gewebevolumentums – die Kapillardichte im Gewebe temporär erhöht. Dies führt zu einer erhöhten Versorgung des Gewebes mit Blut und vermutlich zur Beschleunigung der Wachstumsvorgänge. Nach Abschluß der mikrovaskulären Reifung wird kaum noch eine Bildung neuer Septen beobachtet. Allerdings sind auch in der adulten Lunge vereinzelt noch Septen mit doppelten Kapillarnetzen nachweisbar.

Eine weitere Konsequenz der Bindegewebsreduktion ist die Ausbildung von Kohn-Poren. An Stellen, an denen es durch das Septum hindurch zu Kontakten zwischen Alveolarepithelzellen (und zwar von Typ I zu Typ I oder Typ I zu Typ II) kommt, können Septendurchbrüche entstehen, wobei die Zellgrenzen umorganisiert werden.

Am Ende des Stadiums der mikrovaskulären Reifung besitzt die Lunge eine adulte Morphologie. Die Septen sind schlank, besitzen eine sehr feine Bindegewebsachse bzw. -platte (s. Abb. 1.7b) und viele Kapillarschlingen, die mäanderförmig von der einen zur anderen Septumsseite verlaufen (s. Abb. 1.8c).

Abb. 1.8a–d. Vorgänge während der mikrovaskulären Reifung 30 Tage post partum (**a, b**) und im 17. Lebensmonat (**c, d**). **a, c** Schematische Darstellung der Reduktion der Bindegewebsachse und Fusion einzelner Kapillarmaschen (*bg* Bindegewebe, *ca* Kapillaren). **b, d** Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen menschlichen Lungengewebes in gleicher Abbildungsvergrößerung (Balken = 5 µm). **b** Doppelte Lage Kapillaren (*Pfeilspitzen*) beidseitig einer deutlich sichtbaren Bindegewebsachse. **d** Schlanke Septen mit feinsten Bindegewebsanteilen (*Pfeile*) und einfachem Kapillarnetz. (*ec* Erythrozyten, *lc* Leukozyt) (**a, c** mod. nach Burri 1974)



Stadium der mikrovaskulären Reifung im Überblick

- Massive Verminderung des septalen Bindegewebes in den primitiven Septen und weitere Annäherung der beiden Kapillarschichten
- Reduktion der 2 Kapillarlagen auf eine pro Septum durch Kapillarfusion
- Bevorzugtes Wachstum fusionierter Areale und Ausbildung der reifen Inter-alveolarsepten

■ Klinische Aspekte der postnatalen Lungenentwicklung.

Da die Alveolenbildung zeitlich und funktionell eng mit der mikrovaskulären Reifung korreliert, betreffen Störungen in dieser Zeitperiode meist beide Vorgänge. Die Alveolenbildung kann direkt beeinträchtigt werden, oder die Beeinflussung der Kapillarreifung wirkt sich sekundär auf die Alveolenbildung aus. Durch zeitliche Verlagerung der mikrovaskulären Reifung kann die Alveolenbildung moduliert werden. In der Tat wurde in Tierversuchen die Reifung der Septen durch die Gabe von Glukokortikoiden beschleunigt und dadurch die doppelten Kapillarnetze aufgehoben. Als Konsequenz wurde jedoch die Alveolenbildung unterdrückt. Erstaunlicherweise traten nach Absetzen der Kortikoide wie-

der vermehrt Septen mit doppelten Kapillarnetzen auf, und als Folge davon entstanden auch wieder neue Inter-alveolarwände.

1.1.3 Wachstum der Lunge

Beginn und Ende des Lungenwachstums lassen sich nicht scharf abgrenzen, weder gegenüber den Entwicklungsprozessen noch zum Erwachsenenalter hin. In den ersten Lebensjahren verlaufen Lungenreifung und die frühe Phase des Wachstums parallel. Erst nach Ende der mikrovaskulären Reifung beginnt die Phase des „einfachen“ Wachstums. Mit dem Ende des Körperwachstums kommt auch das Lungenwachstum zum Stillstand, bevor sich dann nach einigen Jahren die ersten Altersveränderungen an den Lungen einstellen.

Frühe Wachstumsphase

In der frühen Wachstumsphase verändern sich die meisten Lungenparameter nicht proportional zur Steigerung des Lungenvolumens. Morphometrische

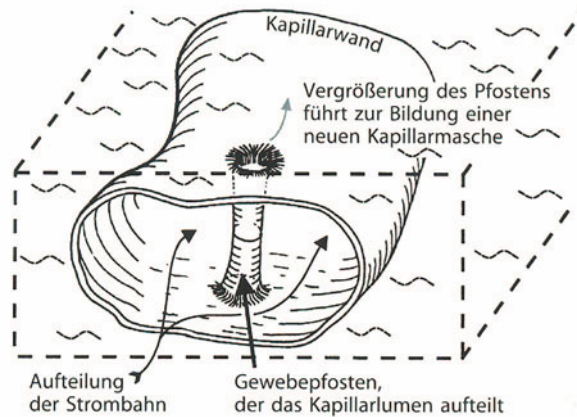


Abb. 1.9. Schematische Darstellung des intussuszeptiven Kapillarwachstums. Senkrechter Gewebepfosten (Durchmesser $< 2 \mu\text{m}$) spaltet Strombahn in 2 Anteile; aus einem Kapillarsegment sind dadurch 2 geworden. Der Pfeiler wächst anschließend zur Kapillarmasche heran. (Mod. nach Burri u. Tarek 1990)

Daten zeigen, daß der Anteil der Kompartimente, die am O_2 -Transport beteiligt sind, überproportional zunimmt. So erhöht sich der Anteil der Luft im Parenchym von etwa 75% einen Monat nach der Geburt auf 86% mit 5 Lebensjahren. Diese Veränderungen werden u.a. durch eine Vertiefung der Lufträume und eine entsprechende Erhöhung der Interalveolarepten herbeigeführt, ohne den prinzipiellen Aufbau des Parenchyms zu modifizieren. Der Anteil des Kapillarblutes im Septum erhöht sich in der gleichen Zeitspanne von 12% auf 37%. In adulten Lungen wurde sogar ein Blutanteil von 42% am Septenvolumen gemessen. Diese Steigerung, die offenkundig mit der mikrovaskulären Reifung zeitlich korrespondiert, deutet auf eine Kombination von Kapillarreifung und Kapillarwachstum hin.

Es ist anzunehmen, daß die Ausdehnung des Kapillarbettes zum großen Teil durch intussuszeptives Kapillarwachstum geschieht. Bei diesem Mechanismus wird die Strombahn einer Kapillare dadurch geteilt, daß ein Gewebepfosten in das Lumen eingefügt wird. Nach Vergrößerung dieses Pfostens sind 2 Kapillaren, d.h. eine zusätzliche Kapillarmasche, entstanden (Abb. 1.9). Dieser Mechanismus wurde zwar in der Lunge entdeckt, wird aber auch in anderen Organen gefunden, wenn das Wachstum oder andere Umstände eine Erhöhung der Kapillanzahl oder der Kapillardichte erfordern.

Die Steigerung des Luft- und Blutanteils im Parenchym geht auf Kosten des Gewebeanteils. In den ersten Lebensjahren vermindert sich der septale Gewebsvolumenanteil von 23% auf 14%. Diese Verminderung ist fast vollständig auf eine Abnahme des Bindegewebes zurückzuführen (von 57% auf 37%), da die grenzbildenden Epithelien (Typ-I- und Typ-II-Pneumozyten) und die Endothelien massenmäßig nur geringgradig fluktuieren.

Späte Wachstumsphase

Nach dem 3. Lebensjahr sind in der reifen Lunge keine bedeutenden strukturellen Veränderungen mehr zu erwarten. Die Lunge wächst von nun an aber noch erheblich bis ins jungadulte Alter, mindestens so lange, wie der knöcherne Thorax sich ausdehnt. Das Lungenvolumen und die Parameter des Lungenparenchyms passen sich weitgehend proportional dem Körperwachstum an. Funktionell wichtige morphometrische Parameter wie die innere Lungenoberfläche und die Oberfläche der Kapillaren (Diffusionsflächen) nehmen bereits von Geburt an linear zum steigenden Körpergewicht zu. Eine Ausnahme bildet das kapilläre Blutvolumen, das auch in der späten Wachstumsphase noch überproportional ansteigt. Die morphometrisch errechenbare Diffusionskapazität, die stark vom kapillären Blutvolumen abhängt, steigt deshalb ebenfalls überproportional zum Körpergewicht an (mit dem Exponenten 1,15).

Vom 3. Lebensjahr an kann man die Lunge als miniaturisierte Form der adulten Version betrachten, die fortan – mit Ausnahme des oben erwähnten Kapillarblutvolumens – mehr oder weniger linear zur endgültigen Größe heranwächst (Abb. 1.10 a, b).

Wachstum der reifen Lunge im Überblick

- Vergrößerung der Lunge entsprechend dem Körperwachstum
- Unterschiedliches Wachstum verschiedener Parenchymkomponenten in der frühen Wachstumsphase
- Vertiefung der alveolären Lufträume
- Keine wesentlichen strukturellen Änderungen der septalen Architektur nach dem 3. Lebensjahr

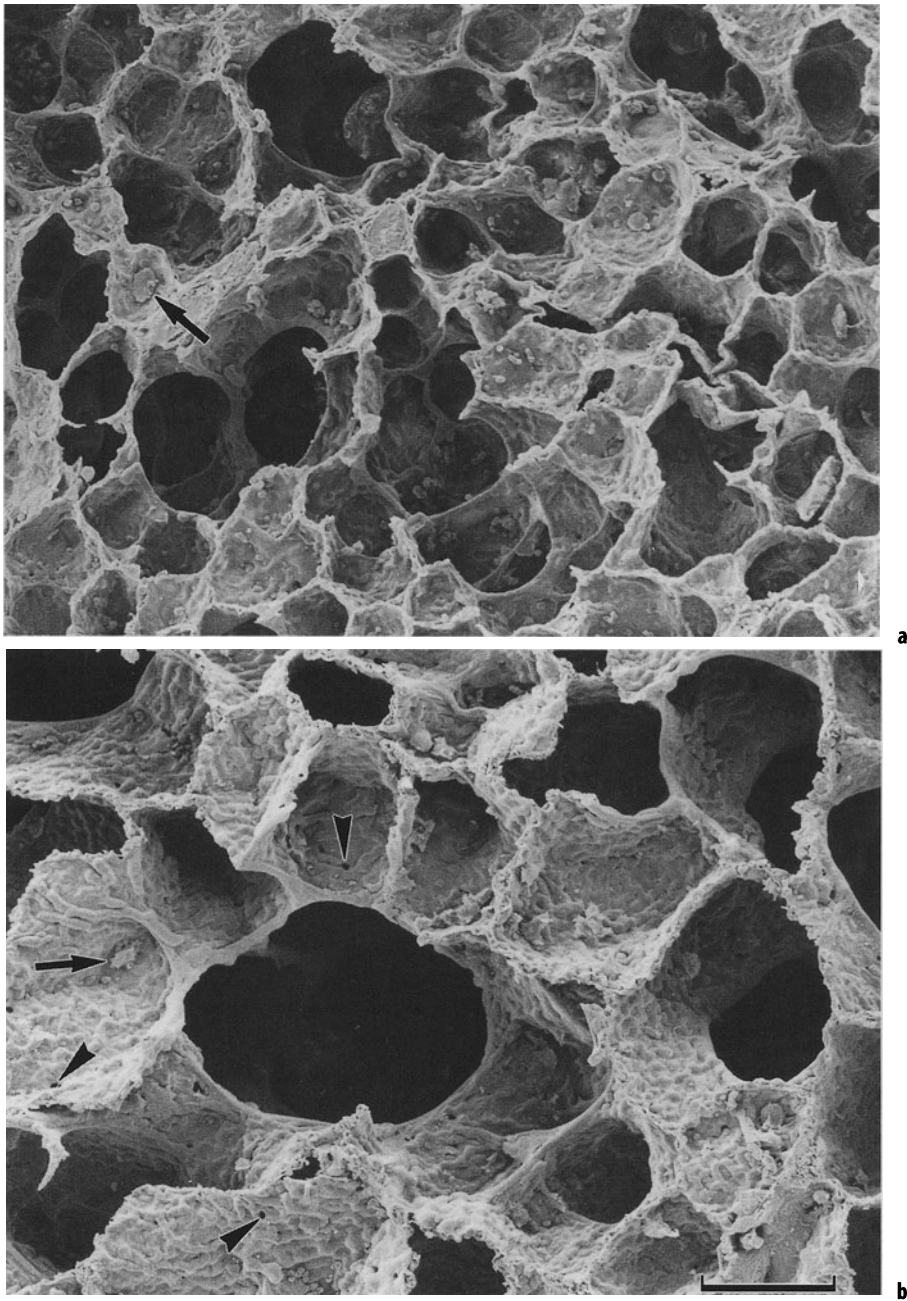


Abb. 1.10a, b. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen menschlicher Lungen in gleichem Abbildungsmaßstab. **a** 17. Lebensmonat: feine Interalveolarepten unterteilen die

Lufträume. **b** Adulte Lunge: deutlich erweiterte Lufträume, vermehrtes Auftreten von Kohn-Poren (*Pfeilspitzen*). (*Pfeil*: Makrophage, Balken = 100 μm)

LITERATUR

- Alcorn D, Adamson TM, Lambert TF, Maloney JE, Ritchie BRPM (1977) Morphological effects of chronic tracheal ligation and drainage in the fetal lamb lung. *J Anat* 123:649–660
- Burri PH (1974) The postnatal growth of the rat lung. III. Morphology. *Anat Rec* 180:77–98
- Burri PH (1997) Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: McDonald J (ed) Lung growth and development. Dekker, New York, pp 1–35
- Burri PH, Moschopulos M (1992) Structural analysis of fetal rat lung development. *Anat Rec* 234:399–418
- Burri PH, Tarek MR (1990) A novel mechanism of capillary growth in the rat pulmonary microcirculation. *Anat Rec* 228:35–45
- Caduff JH, Fischer LC, Burri PH (1986) Scanning electron microscopic study of the developing microvasculature in the postnatal rat lung. *Anat Rec* 216:154–164
- DeMello DE, Reid LM (1995) Respiratory tract and lungs. In: Reed GB, Claireaux AE, Cockburn F (eds) Diseases of the fetus and newborn. Chapman & Hall, London, pp 523–560
- Hilfer SR (1996) Morphogenesis of the lung: control of embryonic and fetal branching. *Ann Rev Physiol* 58:93–113
- Kitaoka H, Burri PH, Weibel ER (1996) Development of the human fetal airway tree: analysis of the numerical density of airway endtips. *Anat Rec* 244 (2): 207–213
- Langman J (1989) Medizinische Embryologie. Thieme, Stuttgart
- Moschopulos M, Burri PH (1993) Morphometric analysis of fetal rat lung development. *Anat Rec* 237:38–48
- Tschanz SA, Damke BM, Burri PH (1995) Influence of postnatally administered glucocorticoids on rat lung growth. *Biol Neonate* 68:229–245
- Wigglesworth JS (1988) Lung development in the second trimester. *Br Med Bull* 44:894–908
- Zeltner TB, Burri PH (1987) The postnatal development and growth of the human lung. II. Morphology. *Respir Physiol* 67:269–282
- Zeltner TB, Caduff JH, Gehr P, Pfenninger J, Burri PH (1987) The postnatal development and growth of the human lung. I. Morphometry. *Respir Physiol* 67:247–267

J. C. SCHITTNY, P. H. BURRI

Während das Blut in der Lunge durch die Kapillaren der Alveolen fließt, wird der benötigte Sauerstoff in Sekundenbruchteilen aufgenommen und das durch Verbrennung von Nährstoffen im Organismus erzeugte Kohlendioxid abgegeben. Da ein Mensch bei schwerster Arbeit bis zu 5 l Sauerstoff/min verbraucht, muß der pulmonale Gasaustausch sehr effizient erfolgen. Das fundamentale Problem der funktionellen Lungenstruktur besteht darin, daß eine genügend große Gasaustauschfläche in einem relativ kleinen Gesamtlungenvolumen zur Verfügung gestellt werden muß (Leistungsdaten: Tabelle 1.3). Dies bedingt einen sehr stark verzweigten Bronchialbaum, der mit der Trachea beginnt und nach etwa 23 Teilungsgenerationen in den Gasaustauscheinheiten, den Alveolen, endet. Der arterielle Zufluß des Arbeitskreislaufes verzweigt sich parallel zum Bronchialbaum und durchfließt die Alveolarsepten. Der venöse Abfluß erfolgt prinzipiell peripher in der Oberfläche der bronchioarteriellen Einheiten, getrennt von deren arteriellen Zuflüssen.

Dieses Kapitel soll einen Überblick über die Morphologie des Respirationstraktes des erwachsenen Menschen geben. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Struktur der Gasaustauschregion. Näheres zur Morphologie der oberen Luftwege und des Kehlkopfes ist dem Literaturverzeichnis zu entnehmen.

1.2.1**Morphologie der Atemwege und der Gasaustauschregion**

Die Atemwege weisen ein baumartiges dichotomes Verzweigungsmuster auf. Die makroskopische Gliederung der Lunge in Lungenlappen, -segmente und -läppchen reflektiert das Verzweigungsmuster der Atemwege: Die jeweiligen Lungengebiete werden jeweils nur von einem Lappen- oder Segmentbronchus (Abb. 1.11) bzw. -bronchiolus versorgt. Aufgrund des Wandbaus werden die leitenden Atemwege in Bronchien und Bronchiolen unterteilt (Abb. 1.12). Die Gasaustauschregion beginnt mit

Tabelle 1.3. Leistungsdaten der adulten menschlichen Lunge

Gesamtvolumen der Lunge	4,5 l
Alveoläre Oberfläche	140 m ²
Alveoläre Oberfläche der Kapillaren	120 m ²
Alveolendurchmesser	250 µm
Anzahl der Verzweigungsgenerationen	20–28
Anzahl der Alveolen	> 300 Mio.
Kapillardurchmesser	6–7 µm
Alveoläres Kapillarovolumen	230 ml
Täglicher Blutdurchfluß	7000–8000 l
Anteil des Luftraums im Parenchym	87%
Anteil des Kapillarovolumens am parenchymalen Gewebivolumen	40%

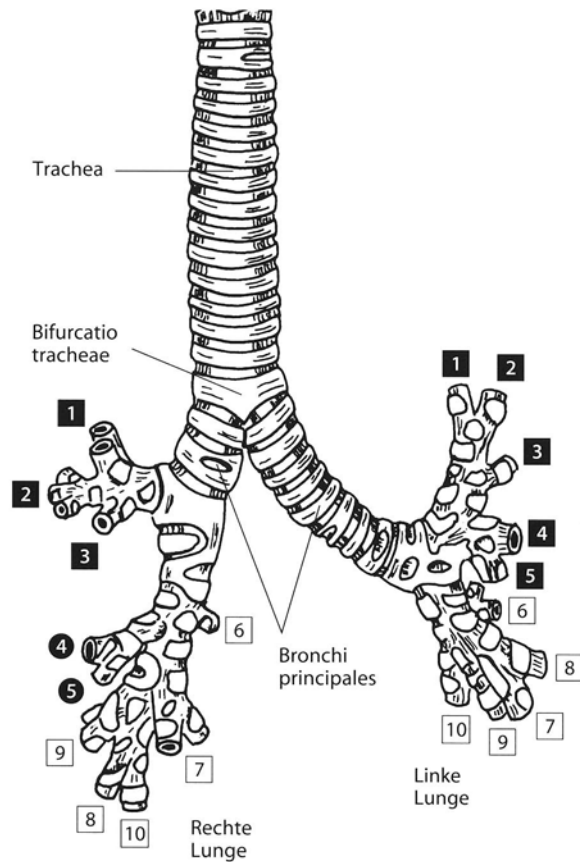


Abb. 1.11. Ventrale Ansicht der Atemwege von der Trachea bis zur Generation der Segmentbronchien. In der rechten Lunge bilden die Segmente 1–3 den Oberlappen (weiße Zahlen), 4 und 5 den Mittellappen (weiße Zahlen im Kreis) und 6–10 den Unterlappen (schwarze Zahlen). Links wird der Oberlappen (weiße Zahlen) von den Segmenten 1–5 und der Unterlappen (schwarze Zahlen) von den Segmenten 6–10 gebildet. (Nach Sobotta in Putz u. Pabst 1993)

dem Auftreten der ersten Alveolen in den Wänden der Bronchioli respiratorii.

Extrapulmonale Atemwege

Die *Trachea* und die beiden *Hauptbronchien* (*Bronchus principalis dexter et sinister*) verbinden den Kehlkopf mit den Lungen. Sie haben die Form elastischer Röhren, die sich längs bis zu 50% dehnen können (Tabelle 1.4). Ihre Lichtungen werden von hufeisenförmigen Knorpelspannen offen gehalten (s. Abb. 1.11). Diese Knorpelspannen und deren fibroelastische Bandverbindungen bilden die Vorder- und Seitenwand. Die Hinterwand wird von einer bindegewebig-muskulären Schicht gebildet (*Paries membranaceus*), in der der glatte *M. trachealis* quer aufgespannt ist. Das dichte kollagene und elastische Fasernetz zwischen den Knorpelspannen (*Ligg. anularia*) ermöglicht die Längen Anpassung der Trachea. Der *M. trachealis* wirkt als Gegenspieler zur Spannung des Knorpels und ermöglicht die Kontrolle des Tracheadurchmessers. Während der Ruheatmung ist der Muskel leicht angespannt. Bei vertiefter Atmung wird die Trachea durch Verminderung des Muskeltonus erweitert.

Die *Schleimhaut* liegt an der Vorderwand und an den Seitenwänden der Trachea fest auf. Auf dem *Paries membranaceus* lässt sie sich verschieben und legt sich bei stärkerer Kontraktion des *M. trachealis* in Längsfalten. Das mehrreihige hochprismatische *Trachealepithel* ist ein typisches Beispiel für das *respiratorische Epithel* (Abb. 1.12 und 1.13) und wird primär durch Basalzellen, Flimmerzellen und Becherzellen charakterisiert. Zu ihnen gesellt sich eine Reihe verschiedener endokriner und neuroendokriner Zellen, die hier nicht näher besprochen werden.

Abb. 1.12. Vergleichende Darstellung des Wandbaus der Atemwege der Lunge; *bm* Balsamembran, *L* Lamina, *T* Tunica

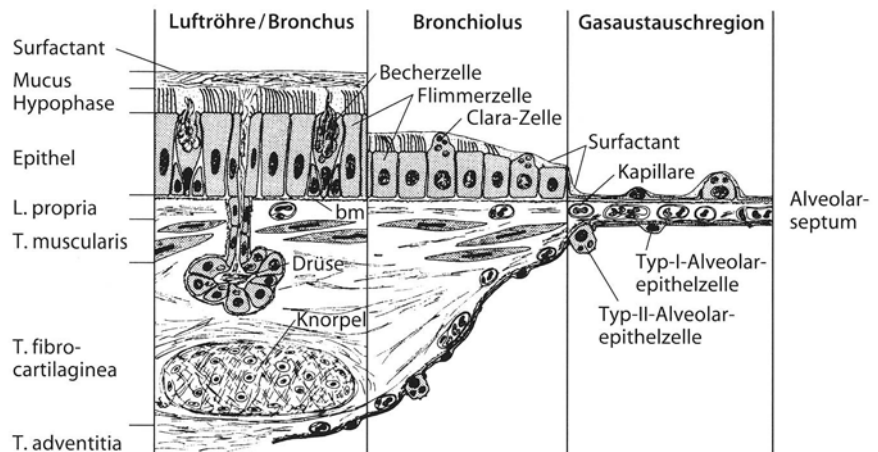


Tabelle 1.4. Aufzweigungen und Bau der Atemwege. Die angegebenen Verzweigungsgenerationen entsprechen einem idealisierten Lungenmodell. Je nach Ort innerhalb der Lunge treten Abweichungen nach oben oder unten auf

	Generation	Abschnitt	Wandbau	Schleimhaut	
				Epithel	Lamina propria
Leitungszone	0	Trachea	Knorpelspangen Bindegewebig- muskulöse Hinterwand	Mehrröhriges Flimmer- epithel mit Becherzellen Teilungssporn mit Platteneithel	Elastische Fasern Seromuköse Drüsen (Glandulae tracheales und bronchiales)
	1	Haupt- bronchien			
	2–12	Bronchien	Übergang Knorpel- spangen–Knorpelplatten Glatte Muskulatur Elastische Fasern	Mehrröhriges Flimmer- epithel mit Becherzellen Große Teilungssporne mit Platteneithel	Elastische Fasern der L. elastica mucosae Seromuköse Drüsen (Glandulae bronchiales)
	13–15	Bronchiolen	Zirkulär und schraubig angeordnete, kräftige glatte Muskulatur Elastische Fasern	Einreihiges zylindrisches Flimmereithel Clara-Zellen ersetzen Becherzellen	Elastische Fasern der L. elastica mucosae
	16	Bronchioli terminales		Einreihiges zylindrisches Flimmereithel mit Clara-Zellen	Lamina propria
Respirationszone	17–19	Bronchioli respiratorii	Wie Bronchiolen Zusätzlich alveoläre Eingangsringe mit elastischen Fasern und glatter Muskulatur	Einreihiges, kubisches Flimmereithel mit Clara-Zellen Alveolareithel ab alveolären Eingangsringen	
	20–22	Ductus alveolares	Wand vollständig mit Alveolen besetzt Alveoläre Eingangsringe mit elastischen Fasern und glatter Muskulatur verstärkt	Alveolareithel	
	23	Sacculi			

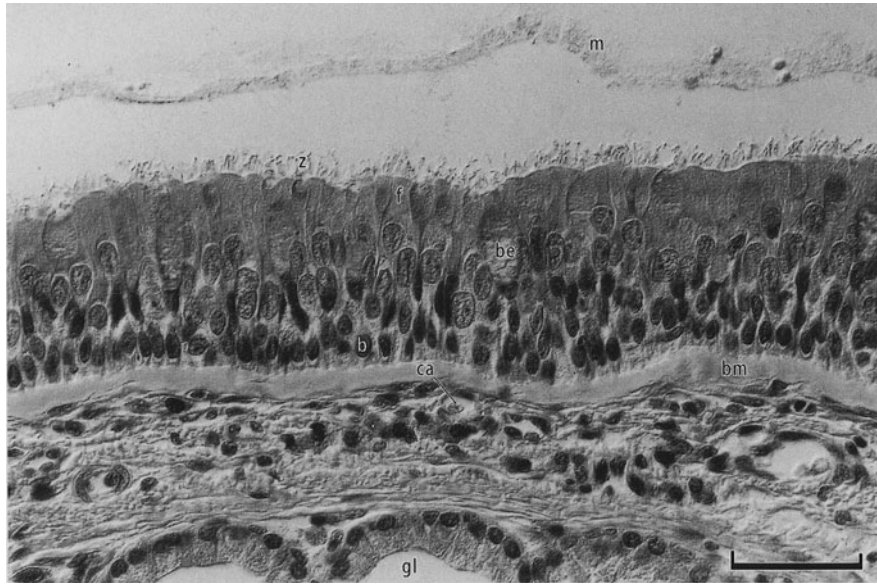
Die Basalzellen liegen wie die anderen Zellen einer lichtmikroskopisch betont sichtbaren Basalmembran auf, erreichen aber nicht die Epitheloberfläche. Als Stammzellen sind sie für den Zellersatz verantwortlich. Die Flimmerzellen ragen mit ihren Kinozilien in die wässrige Hypophase und transportieren den darüberliegenden Schleim durch aktiven Zilienschlag rachenwärts. Der Schleim wird von den Becherzellen und von seromukösen Drüsen (Glandulae tracheales) produziert. Die Trennung in eine wässrige Hypophase und eine darüberliegende Schleimschicht erscheint physiologisch sehr sinnvoll. Die geringe Viskosität der Hypophase ermöglicht den Zilien, ihre Schlagbewegung auszuführen, und die höhere Viskosität des Schleimes begünstigt das Einfangen und den Transport von Fremdpartikeln (s. Kap. 1.6.1). Die zahlreichen seromukösen Glandulae tracheales liegen in der Lamina propria

und z. T. zwischen den Knorpelspangen, wo sie bis in die Adventitia reichen können.

Intrapulmonale luftleitende Atemwege

■ **Bronchien.** Die Bronchien beginnen extrapulmonal als Hauptbronchien an der Bifurkation (s. Abb. 1.11). Dort entspricht der Wandbau noch demjenigen der Trachea (s. Abb. 1.12 und Tabelle 1.4). Etwa beim Eintritt der Bronchien in die Lunge werden die hufeisenförmigen Knorpelspangen zunehmend unregelmäßiger, und ab den Lappenbronchien gehen sie in Knorpelplatten über. Gleichzeitig und ausgehend vom M. trachealis bildet sich luminal des Knorpels die Tunica muscularis, eine kontinuierliche Schicht zirkulär verlaufender glatter Muskulatur, die von elastischen Fasern reich umspunnen wird. Die

Abb. 1.13. Respiratorisches Flimmerepithel einer Trachea. Die Schleimschicht (*m*) wurde während der Präparation artifizial vom Flimmerepithel abgelöst. Das respiratorische Epithel kommt ebenfalls in den Bronchien, dem Kehlkopf und den Nasenhöhlen vor; *b* Basalzelle, *be* Becherzelle, *bm* Basalmembran, *ca* Kapillare, *f* Flimmerzelle, *gl* Gl. trachealis, *z* Zilien. (Hämalaun-Eosin-Färbung, Interferenzkontrast, Vergrößerung 500:1, Mymarker = 50 μ m)



Perichondrien der Knorpel Elemente sind in eine kollagene Faserschicht (Tunica fibrocartilaginea) eingebettet, die zahlreiche längsorientierte elastische Fasern enthält. Peripher nehmen die Knorpelbestandteile ab und die Muskelanteile zu, so daß in den kleinen Bronchien die Muskulatur überwiegt. Ihre Muskelbündel sind mit elastischen Fasern verwoben und verlaufen schräg in spiraligen, sich überkreuzenden Windungen. Die Lamina propria der Schleimhaut enthält in der Lamina elastica mucosae zahlreiche längsorientierte elastische Fasern.

Die Bronchien werden wie die Trachea vom respiratorischen Epithel ausgekleidet, einem mehrreihigen hochprismatischen Flimmerepithel mit Basal- und Becherzellen (s. Abb. 1.12, 1.13 und Tabelle 1.4). Aufgrund der erhöhten mechanischen Belastung befindet sich an den Teilungsspornen der größeren Bronchien, besonders an der Bifurkation der Trachea, kein Flimmerepithel, sondern ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel.

■ **Bronchiolen.** Der Übergang von den Bronchien zu den Bronchiolen ist fließend und wird durch das Fehlen der Knorpelplatten und durch Veränderungen des Epithels charakterisiert (s. Abb. 1.12 und Tabelle 1.4). Da die Bronchiolen nur moderatem Druck ausgesetzt sind und sie außerdem im dreidimensionalen Bindegewebsgerüst der Lunge verspannt sind, wird die Wand unter der Schleimhaut „nur“ von einer eher dünnen Muskelschicht und einer dünnen Adventitia gebildet. Die Muskelbündel verlaufen zirkulär bis schraubenartig und sind mit elastischen Fasern verengt. Letztere haben nach innen Kontakt mit den stark längsgerichteten Fasern der Lamina elastica mucosae, die bis zu den

alveolären Eingangsringen in die Lungenperipherie reichen (axiales Bindegewebe). Nach außen verspannen die elastischen Fasern die Bronchialwand zu den Läppchensepten und zur Pleura, d.h. zum peripheren Bindegewebe (Mantelbindegewebe).

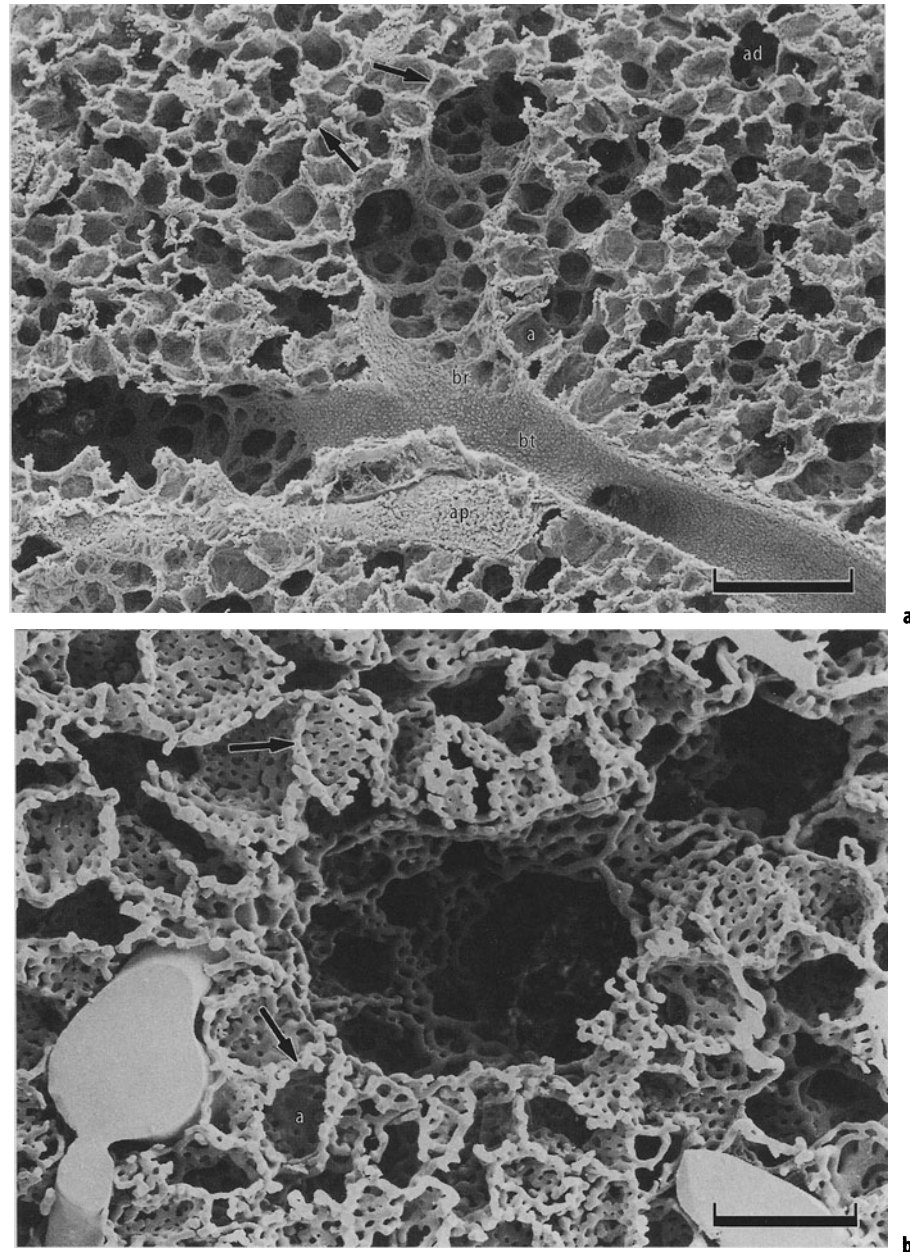
Der elastische Zug des Lungengewebes bewirkt bei der Erschlaffung der Bronchiolenmuskulatur eine Öffnung dieser Atemwege. Die Kontraktion der Muskulatur kann dagegen zusammen mit der Drucksteigerung im Lungenparenchym zu einem Verschluss der Bronchiolen führen. Die Bronchiolen kollabieren ebenfalls, wenn die Lunge aufgrund einer Thoraxverletzung zusammenfällt, da ihre elastische Verspannung im umliegenden Lungengewebe aufgehoben wird. Eine atemwirksame Regulation des Durchmessers der Atemwege geschieht nur in den Bronchiolen und in den kleinen Bronchien, da die mittleren und großen Bronchien nur zu begrenzten Änderungen ihres Durchmessers fähig sind.

Die Bronchiolen werden von einem einschichtigen zylindrischen Epithel ausgekleidet (s. Abb. 1.12). Zwischen den Flimmerzellen befinden sich zilienlose *Clara-Zellen*, die kolbenförmig die Epitheloberfläche überragen. Becherzellen und Bronchialdrüsen fehlen vollständig. Funktionell werden erstere durch die Clara-Zellen ersetzt, denen eine apokrin-sekretorische Funktion zugesprochen wird.

Respiratorische Atemwege und Gasaustauschregion

Die rein luftleitenden Atemwege enden mit den Bronchioli terminales. Mit dem Auftreten der ersten Alveolen in der Bronchiolenwand der Bronchioli respiratorii beginnt die Gasaustauschregion der

Abb. 1.14 a, b. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen einer Rattenlunge. **a** Schnitt durch das Lungenparenchym (Gasaustauschregion) und einen luftleitenden Bronchiolus terminalis. **b** Mercox-Ausguß der Blutgefäße; deutlich läßt sich die körbchenartige Anordnung der alveolären Kapillaren der Alveolarsepten erkennen (Pfeil). *a* Alveole, *ad* Ductus alveolaris, *ap* Ast der A. pulmonalis, *br* Bronchiolus respiratorius (bei der Ratte sind die Bronchioli respiratorii wesentlich kürzer als beim Menschen), *bt* Bronchus terminalis. (Mymarker in **a** = 200 µm, in **b** = 100 µm)



Lunge (Abb. 1.14 a). Die *Alveolen* wölben sich halbkugelförmig aus den respiratorischen Atemwegen heraus und werden, sobald sie direkt nebeneinander liegen, nur durch das gemeinsame (Inter-)Alveolarseptum voneinander getrennt. Die dicht kapillarisierten Alveolarsepten (Abb.1.14 b) und die alveolären Lufträume werden als Lungenparenchym bezeichnet, da hier der Gasaustausch stattfindet.

■ **Respiratorische Atemwege.** In den respiratorischen Atemwegen sind die folgenden drei luftleitenden Strukturen hintereinander geschaltet (s. Abb. 1.12, 1.14 und Tabelle 1.4):

- Die *respiratorischen Bronchiolen* (Bronchioli respiratorii) bilden die Übergangszone zur Gasaustauschregion. Sie beginnen distal der Bronchioli terminales und weisen bis zu 3 Verzweigungsgenerationen auf (Bronchioli respiratorii 1.–3. Ordnung). In ihren Wänden treten einzelne oder Gruppen von Alveolen auf, die die glatte Spiralmuskulatur und die elastische Tunica mucosa der Wand durchbrechen.
- Die Wände der *Alveolargänge* (Ductus alveolares, ca. 3 Generationen) sind vollständig mit direkt nebeneinanderliegenden Alveolen besetzt. Sie bestehen praktisch nur noch aus den muskulär und elastisch verstärkten alveolären Eingangsringen.

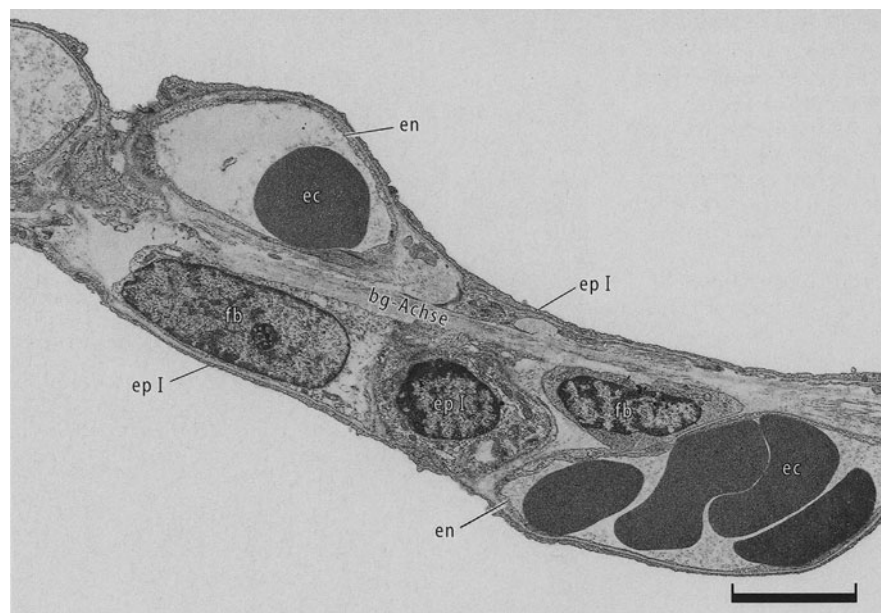
- Die Alveolen werden lediglich durch ihre gemeinsamen Alveolarsepten voneinander getrennt.
- Die *Alveolarsäcke* (Sacculi alveolares) stehen am Ende der Luftwege. Sie sind sackförmige Lufträume, aus denen ringsherum Alveolen entspringen. Ihre Wände besitzen den gleichen Aufbau wie diejenigen der Ductus alveolares.

Wie die luftleitenden Bronchiolen werden auch die respiratorischen Bronchiolen von einschichtigen, kubischen Flimmerepithelzellen ausgekleidet. Das Epithel enthält ebenfalls sekretorische Clara-Zellen. Obwohl hier der Anteil der Flimmerzellen deutlich

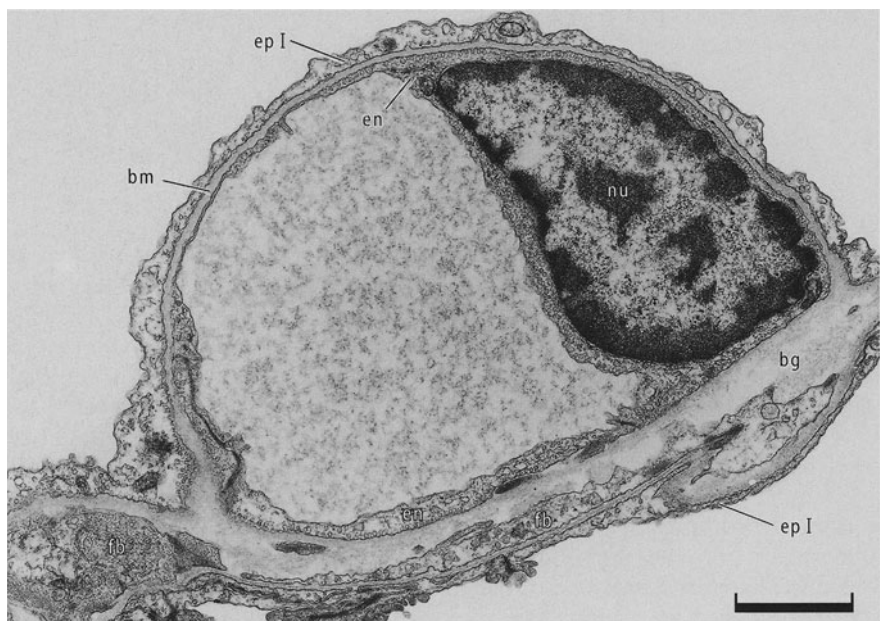
geringer ausfällt, wurden Flimmerzellen bis in die Nähe der alveolären Eingangsräume beobachtet, wo das Alveolarepithel beginnt. Da die Ductus alveolares und die Sacculi alveolares nur aus Alveolen und alveolären Eingangsräumen bestehen, kommen hier keine Flimmer- und Clara-Zellen mehr vor.

Die *Bürstenzellen* („brush cells“, Typ-III-Pneumozyten) sind ein weiterer Epithelzelltyp. Prozentual stellen sie nur einen sehr kleinen Anteil der Lungenepithelzellen. Sie treten im gesamten Bronchialbaum auf. Bei der Ratte wurde an der Grenze zwischen den luftleitenden und den respiratorischen Bronchiolen eine Häufung der Bürstenzellen gefunden; im

Abb. 1.15 a, b. Elektronenmikroskopische Aufnahme eines menschlichen Alveolarseptums. **a** Übersichtsbild, **b** Kapillare. Auf der linken Seite der Kapillare wird die Luft-Blut-Schranke nur von Typ-I-Alveolarepithel, der Basalmembran und dem Kapillarendothel gebildet; *bg* Bindegewebe, *bm* Basalmembran, *ec* Erythrozyt, *en* Endothel, *ep I* Typ-I-Alveolarepithelzelle, *fb* Fibroblast/Fibrozyt, *nu* Nucleus. (Mymarker in **a** = 5 µm, in **b** = 2 µm)



a



b

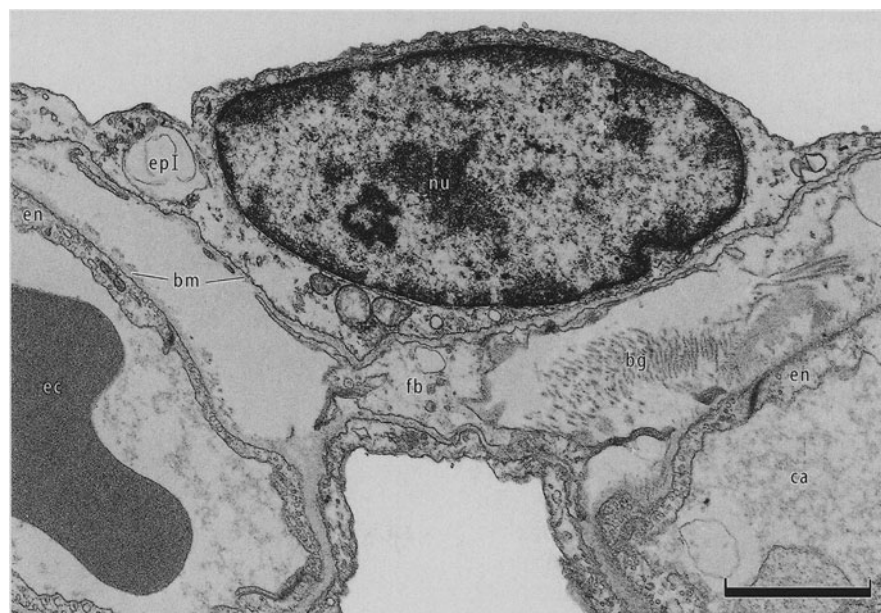
menschlichen Lungengewebe ist ihre Existenz noch nicht vollständig gesichert. Die Bürstenzellen besitzen einen dichten apikalen Bürstensaum aus zirkulär abgestuften Mikrovilli. Wegen ihrer beobachteten Kollokalisierung mit Nervenfasern werden sie als Mechano- und/oder Chemorezeptoren angesehen.

■ **Alveolen.** Die Alveolarsepten grenzen die Alveolen unvollständig voneinander ab. Das reife Alveolarseptum enthält zentral ein Kapillarnetz und als tragendes Element ein Bindegewebsgerüst (Abb. 1.14 b und 1.15 a). Beide Strukturen sind miteinander verwoben. Der Aufbau des Alveolarseptums ist so optimiert, daß

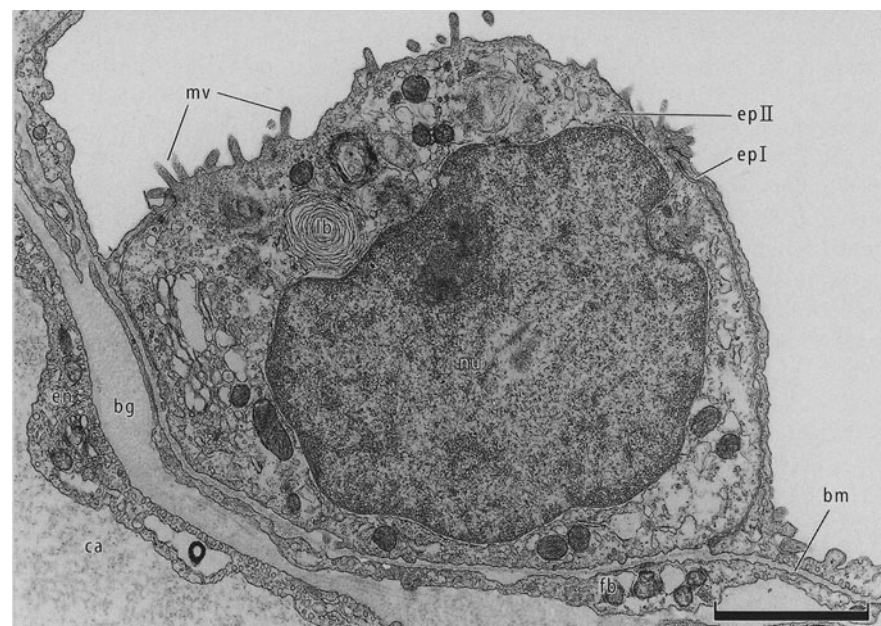
in der Regel jede Kapillare in Kontakt zu beiden Oberflächen eines Septums steht (Abb. 1.14 und 1.15): Auf einer Seite befindet sich die nur aus Epithel, Basalmembran und Endothel bestehende dünnste Luft-Blut-Schranke. Auf der gegenüberliegenden Seite ist der Diffusionsweg ein wenig länger, da sich hier zusätzlich das Bindegewebsskelett befindet (Abb. 1.15). Die Oberfläche der Alveolarsepten wird von einem sehr dünnen Epithel (Typ-I-Epithelzellen) bedeckt und zusätzlich von Surfactant benetzt. Auf der inneren Oberfläche der Lunge tragen die Alveolarmakrophagen entscheidend zur Immunabwehr und zur „Clearance“ feinsten Partikel bei (s. Kap. 1.5 und 1.6.1).

Abb. 1.16 a, b. Elektronenmikroskopische Aufnahmen menschlicher Alveolarepithelzellen.

a Typ-I-Epithelzelle, **b** Typ-II-Epithelzelle; *bg* Bindegewebe, *bm* Basalmembran, *ca* Kapillare, *ec* Erythrozyt, *en* Endothel, *ep I* Typ-I-Alveolarepithelzelle, *ep II* Typ-II-Alveolarepithelzelle, *fb* Fibroblast/Fibrozyt, *lb* lamellar body, *mv* Mikrovilli, *nu* Nucleus. (Mymarker = 2 µm)



a



b

Die *Typ-I-Epithelzellen* oder *Typ-I-Pneumozyten* haben sich auf die hauchdünne Abdeckung der Luft-Blut-Schranke spezialisiert. Eine Zelle bedeckt durchschnittlich $5000\ \mu\text{m}^2$ der Alveolaroberfläche. Insgesamt werden 93% der Alveolaroberfläche durch Typ-I-Epithelzellen abgedeckt, wobei aber nur ein Drittel aller Alveolarepithelzellen diesem Zelltyp angehören (Abb. 1.15 und 1.16a). Außerhalb der Kernregion weist die Zelle nur eine Dicke von $0,05\text{--}0,2\ \mu\text{m}$ auf. Sie kann bis zu $50\ \mu\text{m}$ lange Ausläufer bilden. Ihr zentraler Zellkern liegt in einer Masche des Kapillarnetzes und wird von einem dünnen Zytoplasmamantel umgeben.

In der *Luft-Blut-Schranke* (s. Abb. 1.15b) sind das Epithel und das Kapillarendothel nur durch ihre fusionierten Basalmembranen getrennt. Ihre Gesamtdicke beträgt $0,2\text{--}0,4\ \mu\text{m}$. Das Septumbindegewebe liegt auf der gegenüberliegenden Seite der Kapillare. Es ist mit dem Kapillarnetz verwoben und dient als strukturelles Stützgewebe des Alveolarseptums. Da der Gasaustausch trotzdem auf beiden Seiten der Kapillare stattfindet, beträgt das harmonische Mittel (gewichteter Mittelwert für die dünnsten Stellen) der Gewebeschrankendicke $0,6\ \mu\text{m}$. Die Diffusionsbarriere beinhaltet zusätzlich den Surfactantfilm auf der Alveolaroberfläche und die Blutplasmasschicht, die sich zwischen dem Erythrozyten und der Endothelzelle befindet.

Der Flüssigkeitsaustritt aus den Kapillaren in die Alveolen wird dadurch minimalisiert, daß der Lungenkreislauf einen etwa 6mal tieferen Blutdruck als der Körperkreislauf aufweist. Die Kapillarendothelzellen und v.a. die Alveolarepithelzellen sind durch Schlußleistenkomplexe miteinander verbunden, wobei die letzteren hauptsächlich für die zelluläre Abdichtung der Alveolarsepten gegen den Luftraum verantwortlich sind. Im interstitiellen Gewebe der Interalveolarsepten kontrollieren Myofibroblasten die Compliance des Interzellularraumes und können damit Flüssigkeitsansammlungen verhindern.

Die *Typ-II-Epithelzellen* oder *Typ-II-Pneumozyten* treten eingestreut zwischen den Typ-I-Epithelzellen auf (Abb. 1.16b und 1.17). Häufig befinden sie sich in den Nischen der Alveolen, meistens in den Maschen der Kapillaren. Sie stellen zwar 2 Drittel der Lungenepithelzellen, bedecken aber nur etwa 7% der Alveolaroberfläche. Die rundlichen Zellen besitzen einen relativ großen, apikal abgerundeten Zytoplasmakörper. Auf ihrer Oberfläche tragen sie einen randständigen Mikrovillikranz, der die meist glatte mittlere Zelloberfläche umgibt.

Die Typ-II-Epithelzellen dienen v.a. der Produktion von Phospholipiden und Proteinen des Surfactants. Der hohe Zellstoffwechsel spiegelt sich in einer guten Ausstattung mit allen wichtigen Zellorganellen und im Auftreten von Lamellenkör-

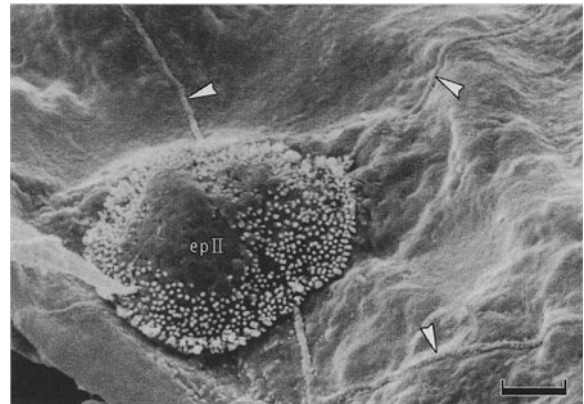


Abb. 1.17. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Alveolaroberfläche. Bei der Präparation wurde der Surfactant, der die Alveolaroberfläche abdeckt, entfernt; damit werden die Zelloberflächen der Alveolarepithelzellen sichtbar. Eine typische Typ-II-Alveolarepithelzelle (*ep II*) befindet sich zwischen den Zellausläufern der Typ-I-Alveolarepithelzellen; Pfeilspitzen Zellgrenzen der Typ-I-Zellen. (Mymarker = $2\ \mu\text{m}$)

pern wider. Letztere stellen die sichtbare Speicherform des Surfactants dar. Ihr Name beschreibt ihren Aufbau, der durch eine dichte Packung zwiebel-schalenartig gestapelter Membranen charakterisiert ist (s. Abb. 1.16b). Außerdem werden die Typ-II-Zellen als epitheliale Stammzellen für den Zellersatz aller Alveolarepithelzellen angesehen.

Als *Surfactant* wird der oberflächenaktive Film auf der inneren Lungenoberfläche bezeichnet. Er besteht aus Phospholipiden und einigen spezifischen Surfactantproteinen, die beide von den Typ-II-Epithelzellen synthetisiert werden. Zusammen mit der wässrigen Hypophase dient der Surfactant der Befeuchtung und damit dem Schutz der Epithelien. Seine Hauptfunktion besteht aber in der Verringerung der Oberflächenspannung auf der inneren Lungenoberfläche. Erst die geringe Oberflächenspannung ermöglicht die Entfaltung der Lunge nach der Geburt und garantiert später die Stabilität der luftgefüllten Lunge (s. Kap. 1.4.1). Außerdem trägt der Surfactant zur Retraktionskraft der Lunge bei. Aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften besitzt er in maximal gedehnten Alveolen eine wesentlich höhere Oberflächenspannung als in kleinen kontrahierten Alveolen. Die Herabsetzung der Oberflächenspannung führt zu einem Energiegewinn beim Ausatmen.

Die Alveolarsepten weisen *interalveoläre Poren* (*Kohn-Poren*) auf. Diese kleinen Löcher haben einen Durchmesser von $2\text{--}13\ \mu\text{m}$ und verbinden benachbarte Alveolen miteinander; bis zu 7 interalveoläre Poren pro Alveole treten beim erwachsenen Menschen auf. Ihre Funktion wurde bis jetzt nicht voll-

ständig geklärt. Einer Hypothese zufolge sollen sie der Nebenbelüftung der Alveole dienen; gegen diese Theorie spricht, daß die Poren unter normalen Bedingungen durch eine Surfactantmembran verschlossen sind. Als gesichert kann gelten, daß sie den Makrophagen als Pforte dienen, durch die sie sich von einer Alveole zur nächsten zu bewegen.

1.2.2

Bindegewebsgerüst der Lunge

Das Bindegewebsgerüst der Lunge wird in 3 Anteile gegliedert:

- Das *peribronchiale* und *periarterielle Bindegewebe*, auch als *axiales Bindegewebe* bezeichnet (Achsenbindegewebe), umhüllt den Bronchialbaum und die begleitende A. pulmonalis inklusive ihrer Aufzweigungen. Es liegt immer im Zentrum eines Segments und endet in den alveolaren Eingangsringen. Das axiale Bindegewebe enthält neben Kollagenfasern viele elastische Fasern, deren Massenanteil peripher zunimmt. Die Knorpelanteile der Bronchien ändern ihre biochemische Zusammensetzung entsprechend. Proximal wird die Bronchialwand durch hyalinen Knorpel und distal, in den kleinen Bronchien, durch elastischen Knorpel verstärkt. An den alveolären Eingangsringen stehen das axiale und das septale Bindegewebe miteinander in Kontakt.
- Das *periphere Bindegewebe* (Mantelbindegewebe) läßt sich als eine oberflächliche Bindegewebshülle von Lungenparenchymeinheiten unterschiedlicher Größe beschreiben. Sie imponieren im lichtmikroskopischen Schnittbild als Bindegewebssepten verschiedener Dicke, die Venen und Lymphgefäße führen können. Die äußerste Hülle der Lunge, die Pleura visceralis, ist der kräftigste Teil dieser Hüllen und besteht prinzipiell aus 3 Faserschichten. Die äußeren kräftigen kollagenen und elastischen Fasern umhüllen die Lungenlappen ähnlich wie eine Organkapsel. Die mittlere Lage ist lockerer gebaut und nimmt Blut- und Lymphgefäße auf. Von der inneren, wieder straffer gebauten Schicht ziehen feinere Bindegewebssepten in das Lungenparenchym hinein. An den Septen des Mantelbindegewebes sind die Fasern der Inter-alveolarsepten verankert.
- Das *septale Bindegewebe* schließlich stellt die tragende Struktur des Alveolarseptums dar. Es ist mit dem Kapillarnetz verwoben und enthält zusätzlich zum kollagenen Anteil viele elastische Fasern.

Diese drei Elemente des Lungenbindegewebsgerüsts bilden ein Kontinuum. Das septale Bindegewebe verbindet das axiale und periphere

Bindegewebe und ist zwischen diesen beiden Bindegewebeinheiten aufgehängt. Es überträgt die Atemkräfte zwischen den Luftwegen und der Pleura visceralis. Das Kontinuum der elastischen Fasernetze des Gesamtsystems trägt neben der alveolären Oberflächenspannung zu ungefähr einem Drittel zur großen Retraktionskraft der Lungen bei.

1.2.3

Gefäßsystem der Lunge

Blutversorgung

Die Lunge wird von 2 funktionell unterschiedlichen Blutkreisläufen versorgt:

- *Pulmonalkreislauf*: Die Aa. pulmonales entstehen durch Teilung des Truncus pulmonalis in eine rechte und eine linke Lungenarterie. Sie transportieren das sauerstoffarme Blut vom rechten Ventrikel in die Lunge. In den Inter-alveolarsepten wird das Blut oxygeniert und anschließend über die Vv. pulmonales zum linken Vorhof zurückgeführt. Dieses Gefäßsystem dient der Versorgung des Organismus mit Sauerstoff; seine Gefäße werden deshalb als *Vasa publica* der Lunge bezeichnet (Abb. 1.18).
- *Bronchialkreislauf*: Die Rr. bronchiales (früher Aa. bronchiales) und die Vv. bronchiales gehören zum Körperkreislauf und versorgen als *Vasa privata* jene Gebiete, die nicht mehr direkt von der

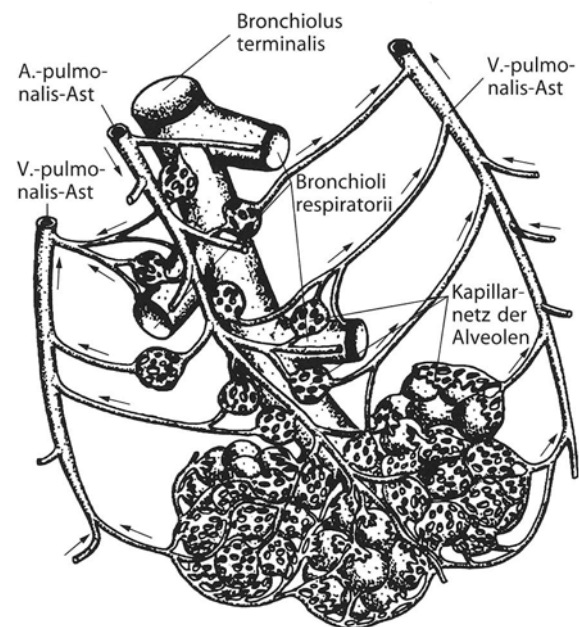


Abb. 1.18. Schematische Darstellung der intrapulmonalen Blutzirkulation. (Nach Netter 1997)

Atemluft oder von dem oxygenierten Blut des Arbeitskreislaufes (Vasa publica) mit Sauerstoff versorgt werden können. Es handelt sich dabei um das Gewebe der Lungenarterien, das Gewebe der Bronchien und Bronchiolen einschließlich der Bronchioli terminales sowie das peribronchiale und periarterielle Gewebe. Die Bronchioli respiratorii, die Ductus alveolares, die Bindegewebssepten und das subpleurale Gewebe werden dagegen vom (jetzt) oxygenierten Blut der Vasa publica versorgt.

■ **A. pulmonalis.** Die A. pulmonalis folgt mit ihren Verzweigungen dem Bronchialbaum bis zum Ende der Bronchioli respiratorii (Abb. 1.18). Sie tritt am Lungenhilus ein und überkreuzt den Hauptbronchus ventral. Ihre Äste folgen den Bronchusverzweigungen dicht neben den Luftwegen im lockeren peribronchialen Bindegewebe und verlaufen daher immer im Zentrum der Segmente. Die lockere Einbettung im Bindegewebe erlaubt eine gewisse Verschieblichkeit, so daß die durch die Atembewegung verursachten Längenänderungen ausgeglichen werden können.

Der niedrige Blutdruck erlaubt generell einen dünnen Wandbau. Bis etwa zur 7. Aufteilungs-generation wird der elastische Arterienbautyp angetroffen. Die elastischen Lungenarterien besitzen ein kräftiges elastisches Fasergitter und eine mäßig entwickelte Muskulatur. Die kleineren Äste mit einem Durchmesser von weniger als 2–3 mm sind nach dem muskulären Bautyp gebaut. Der schlanke Wandbau erlaubt bei verstärkter Atmung eine adäquate Anpassung des Durchmessers an das erhöhte Herzzeitvolumen und an einen gesteigerten Blutdruck. Die Endäste der Lungenarterien verlaufen als Arteriolen zwischen den Ductus alveolares und versorgen die Kapillaren der umliegenden Alveolen. Sie beginnen typischerweise am Ende der Bronchioli respiratorii; es treten aber auch frühere Abzweigungen auf. Sie zeigen oft einen rechtwinkligen Abgang vom Stammgefäß und werden als „überzählige“ Arterien bezeichnet („supernumerary arteries“). Da zwischen den Lungenarterien keine funktionell ausreichenden Anastomosen existieren, führt die Obliteration einer Arterie zu einem Infarkt des Lungengewebes. Die Durchblutung einzelner Lungenbezirke hängt von ihrer Belüftung ab. Ein örtlich erniedrigter O_2 -Partialdruck bewirkt durch lokale Vaskonstriktion eine Minderdurchblutung der schlecht belüfteten Region.

■ **Vv. pulmonales.** Über je 2 Vv. pulmonales fließt das oxygenierte Blut aus der rechten und linken Lunge ab (s. Abb. 1.18). Die Venen verlassen die Lungen am Hilus ventral und kaudal des Hauptbronchus.

Während der Blutzufuß der Lungen zentral, parallel zu den Luftwegen, geschieht, erfolgt der Abfluß peripher an der Oberfläche der Läppchen, Segmente und Lappen: Aus den Alveolarkapillaren fließt das Blut über Venolen in kleine Venen, die schon eine geschlossene, aber dünne Muskelschicht besitzen. Die Venen verlaufen zuerst in dünnen, bindegewebigen Grenzmembranen zwischen den Acini, um dann zwischen den Läppchen, von lockerem Bindegewebe umgeben, zur nächstgelegenen Segmentoberfläche zu gelangen. Dort münden sie innerhalb der intersegmentalen Bindegewebssepten in größere Venen, die den Zufluß aus 2 oder 3 benachbarten Segmenten aufnehmen. Diese Gefäße verlaufen im Bindegewebe in Richtung Hilus und fließen auf jeder Lungen Seite zu den beiden Lungenvenen zusammen. Die 4 Lungenvenen münden schließlich in den linken Vorhof.

■ **Rr. bronchiales.** Pro Lunge entspringen 1–3 Rr. bronchiales (früher Aa. bronchiales) entweder direkt aus der Brustorta oder aus der 3. oder 4. Interkostalarterie. Die muskulären Arterien verlaufen im peribronchialen Bindegewebe parallel zu den Bronchien und Bronchiolen bis zu den Bronchioli terminales. Sie versorgen die Wände der Luftwege und der Lungenarterien. Ihre Kapillarnetze fließen zu feinen Vv. bronchiales zusammen. Aus hilusnahen Regionen münden die Venenabflüsse über 2 kleine Venenstämme in die V. azygos bzw. die V. hemiazygos ein. In der Lungenperipherie fließen die Vv. bronchiales in die Vv. pulmonales ab. Im Bereich der kleinen Bronchien bestehen Anastomosen zwischen Ästen der Rr. bronchiales und der Aa. pulmonales. Diese Verbindungen zwischen dem Körper- und dem Lungenkreislauf werden durch kräftige Sperrarterien streng kontrolliert. Unter normalen physiologischen Bedingungen sind sie geschlossen. Vermutlich können sie, wenn ein zentraler Lungenbezirk nicht belüftet wird, geöffnet werden, so daß dieser Bezirk minimal über den Körperkreislauf versorgt wird.

Das Gewebe der Pleura visceralis wird ebenfalls durch beide Kreisläufe versorgt, während für die hilusnahen Pleuraregionen die Bronchialarterien diese Aufgabe übernehmen und andernorts der Pulmonalkreislauf sie erfüllt.

Lymphabfluß der Lunge

Der Lymphabfluß orientiert sich an den drei Einheiten des Bindegewebes. Lymphgefäße kommen nur im axialen und im peripheren Bindegewebe vor; in den Alveolarsepten fehlen sie. Die extravaskuläre Flüssigkeit, die in den Alveolarsepten entsteht, wird

innerhalb des septalen Bindegewebes zu den Lymphgefäßen des axialen und peripheren Bindegewebes transportiert (bei Schafen 5–8 ml/h; s. Abb. 1.15).

Die Lymphgefäße des peripheren Bindegewebes verlaufen in der Pleura visceralis und in den Bindegewebssepten. Sie bilden ein unregelmäßiges dreidimensionales Netzwerk und fließen im Bereich des Hilus mit den peribronchialen bzw. periarteriellen Lymphgefäßen zusammen.

Das peribronchiale bzw. periarterielle Lymphsystem verläuft im Zentrum der Segmente und beginnt im Bindegewebe der proximalen Bronchioli respiratorii mit Lymphkapillaren. Die ableitenden Lymphgefäße umspinnen die Bronchien und Arterien netzartig. Nur die hilusnahen Lymphgefäße enthalten eine dünne Lage vorwiegend längsorientierter glatter Muskulatur. Im Bereich des Übergangs von den Segment- in die Lappenbronchien liegen die ersten Lymphknoten, die *Nodi lymphatici pulmonales* (auch intrapulmonales). Von hier gelangt die Lymphe über die an den Hauptbronchien, der Bifurkation und entlang der Trachea gelegenen Lymphknoten – die *Nodi lymphatici pulmonales* (auch bronchopulmonales), tracheobronchiales superiores et inferiores sowie paratracheales – in den *Truncus bronchomediastinalis* oder den *Truncus mediastinalis anterior*. Unterhalb der Hauptbronchien bestehen zusätzlich direkte Verbindungen zum *Ductus thoracicus*. Ein Teil der oberflächlichen Lymphgefäße der basalen Lungenregionen fließt über Lymphbahnen des Lig. pulmonale in mediastinale Lymphknoten oder ebenfalls direkt in den *Ductus thoracicus* ab. Über die Lymphgefäße des Lig. pulmonale stehen die Lymphbahnen der Lunge mit Lymphknoten des Bauchraums in Verbindung.

1.2.4

Innervation der Lunge

Die Lungen werden sowohl vom Parasympathikus als auch vom Sympathikus innerviert. Nervenfasern, die aus dem *N. vagus* und dem *Truncus sympathicus* entspringen, vereinigen sich auf den Hauptbronchien zum *Plexus pulmonalis*. Der Plexus erstreckt sich entlang der Bronchien und der Pulmonalgefäße. Die Fasern zur Pleura visceralis zweigen direkt am Hilus ab. Cholinerge, efferente parasympathische Fasern versorgen vornehmlich die Muskulatur der Bronchien, Bronchiolen und Blutgefäße sowie die Bronchialdrüsen und Becherzellen tragende Schleimhaut. Adrenerge, efferente sympathische Fasern innervieren ebenso die Muskulatur der Luftwege und Blutgefäße sowie die Drüsen der Bronchien und Bronchiolen. Die afferenten Fasern verlaufen bevorzugt im *N. vagus* und stammen von

Dehnungs-, Irritations- und Schmerzrezeptoren, die vorwiegend in der Trachea, den Bronchien und den Bronchiolen auftreten. Die Pleura visceralis enthält keine Schmerzrezeptoren. Auftretende Schmerzen der Pleura, z. B. bei einer Pleuritis, werden von den Schmerzrezeptoren der Pleura parietalis wahrgenommen.

Die Stimulation des Sympathikus bewirkt eine Erweiterung der Atemwege. Eine parasympathische Stimulation dient als Gegenspieler und verengt die Bronchien und Bronchiolen. Zusätzlich werden die Sekretion der Drüsen und die Erweiterung der Blutgefäße parasympathisch angeregt.

1.2.5

Makroskopie der Lunge

■ **Äußere Form und Lage.** Die rechte und die linke Lunge (*Pulmo dexter et sinister*) füllen die beiden Pleurahöhlen vollständig aus. Ihre Eigenform wird durch den Raum geprägt, der durch den Brustkorb, das Zwerchfell und das Mediastinum vorgegeben ist. Für das Herz wird auf der Medialseite die Herzbucht ausgespart. Da das Herz links mehr Platz beansprucht als rechts, ist die linke Lunge 10–20% kleiner als die rechte. Die großen Blutgefäße prägen Rinnen in die Lungenoberfläche ein (s. Abb. 1.18). Die Lungen sind in 2 (links) bzw. 3 (rechts) Lappen unterteilt. Die Spalten zwischen den Lappen (*Fissurae obliqua et horizontalis*) reichen bis nahe an den Hilus heran und werden von der Pleura visceralis ausgekleidet (Abb. 1.19).

■ **Gliederung der Lungenstrukturen.** Die Verzweigungen des Bronchialbaumes und der Pulmonalarterien ergeben die makroskopische Gliederung der Lungen in Lappen, Segmente, Läppchen und Acini (s. Abb. 1.11). Für die beiden letzteren Abschnitte gibt es in der Literatur zahlreiche voneinander abweichende Definitionen.

- Die pyramiden- bis kegelförmigen *Lungensegmente* (*Segmenta bronchopulmonalia*) sind durch Bindegewebssepten nur unvollständig gegeneinander abgegrenzt. Ihre Spitze ist zum Hilus hin ausgerichtet. Der Segmentbronchus tritt mit der begleitenden Arterie an der Spitze ein und verläuft in der Segmentachse. Der venöse Abfluß erfolgt im Bindegewebe an der Segmentoberfläche (s. Abb. 1.11 und 1.18).
- Die *Lungenläppchen* (*Lobuli pulmones*) werden durch lockeres Bindegewebe abgegrenzt. Sie rufen an der kostalen und diaphragmalen Lungenoberfläche eine polygonale Felderung hervor und sind nur hier einigermaßen zu erkennen. Manche

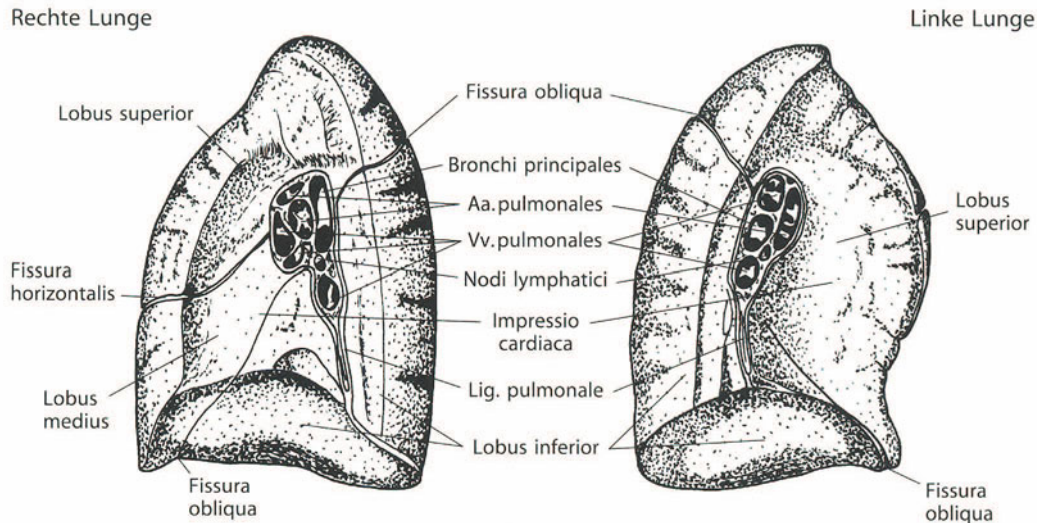


Abb. 1.19. Rechte und linke Lunge von medial. (Nach Sobotta in Putz u. Pabst 1993)

Autoren definieren ein Lungenläppchen als das gesamte Versorgungsgebiet eines Bronchiolus der 1. Bronchiolusgeneration. Damit würden die Lämpchen am Übergang Bronchus–Bronchiolus beginnen.

- Ein *Acinus* (*Acinus pulmonis*) umfaßt die Gasaustauschregion, die von einem Bronchiolus terminalis oder alternativ von einem Bronchiolus respiratorius der 1. Generation versorgt wird. Das Endaufzweigungsgebiet umfaßt im Mittel 6–7 weitere Luftwegsgenerationen, kann sich aber bis auf 12 Generationen erstrecken. Da die luftleitenden Atemwege mit dem Bronchiolus terminalis enden, entspricht die Summe aller Acini der gesamten Gasaustauschregion.

■ **Pleura visceralis und parietalis.** Bis auf den Hilus überzieht die Pleura visceralis (auch pulmonalis) jede Lunge als seröse Haut und bildet eine vollständig glatte Oberfläche. Die Pleura visceralis besteht aus dem oberflächlichen Mesothel und den darunterliegenden Bindegewebslamellen, die viele elastische Fasern enthalten. Getrennt durch den Pleuraspalt liegt sie der Pleura parietalis an. Der Flüssigkeitsfilm im Pleuraspalt garantiert einerseits

die notwendige Verschieblichkeit der Lunge und andererseits durch die Kombination der Kapillarität und des interpleuralen Unterdruckes die Kraftübertragung vom Brustkorb und vom Zwerchfell auf das Bindegewebsgerüst der Lunge (s. Kap. 1.3.3). Die Umschlagsfalte der Pleura visceralis in die Pleura parietalis wird als Mesopneumonium bezeichnet. Hier ist die Lunge mit dem Mediastinum verwachsen. Im oberen Teil des Mesopneumoniums, dem *Lungenhilus*, treten sämtliche Leitungsbahnen ein und aus. Der untere Teil zieht als schmales Band (*Lig. pulmonale*) in Richtung Zwerchfell und enthält einzelne Lymphgefäße (s. Abb. 1.19).

LITERATUR

- Benninghoff A (1993/1994) Anatomie, 2 Bde. In: Zenker W Drenkhahn D (Hrsg) Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore
- Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ (Hrsg) (1997) The lung, scientific foundations, 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia New York
- Netter FH (1997) Atlas der Anatomie des Menschen, 2. Aufl. Ciba-Geigy, Basel (CD-ROM i. Vorber.)
- Sobotta J (1993) Atlas der Anatomie des Menschen, Bd. 1. In: Putz R, Pabst R (Hrsg) Kopf, Hals, Obere Extremität, 20. neuberab. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore (auch als CD-ROM)

1.3.1

Atemregulation

C. F. POETS

Komponenten der Atemregulation

Aufgabe der Atemregulation ist die Aufrechterhaltung möglichst konstanter arterieller Sauerstoff- und Kohlendioxiddruckwerte (paO_2 , paCO_2) trotz starker Schwankungen in O_2 -Verbrauch und CO_2 -Produktion. Dies geschieht im wesentlichen nach dem klassischen Prinzip eines Regelkreises, der aus zentraler Steuerungseinheit (Atemzentrum), Sensor (periphere und zentrale Chemorezeptoren, Mechanorezeptoren in der Lunge) und Effektor (Atemmuskulatur) besteht. Die einzelnen Elemente dieses Regelkreises sollen im folgenden kurz beschrieben werden.

Atemzentrum

Das Atemzentrum befindet sich in der Medulla oblongata in der Nähe von Nucleus ambiguus und Nucleus tractus solitarius und umfaßt darüber hinaus einige Bereiche des Pons. Es handelt sich dabei nach neueren Vorstellungen um ein neuronales Netzwerk, das aus einem zentralen Rhythmusgenerator und unterschiedlichen Neuronentypen besteht, die sich über verschiedene Neurotransmitter und Neuromodulatoren gegenseitig aktivieren bzw. hemmen. Der zentrale Rhythmusgenerator konnte vor wenigen Jahren im sog. Prä-Bötzinger-Komplex lokalisiert werden. Die Neurone des Atemzentrums innervieren über nachgeschaltete Ausgangsneurone nicht nur die spinalen Motoneurone der Atemmuskulatur, sondern sorgen über eine respiratorische Mitinnervation der Hirnnervenkerne auch für eine atemsynchrone Tonusänderung der Zungen-, Pharynx-, Larynx- und Bronchialmuskulatur und somit für

eine Reduzierung des inspiratorischen Strömungswiderstands.

Atemrezeptoren

Hierzu gehören verschiedene *Chemo-* und *Mechanorezeptoren*. Erstere reagieren auf eine Änderung der chemischen Zusammensetzung der sie umgebenden Flüssigkeit (z. B. Blut, Liquor) und werden in zentrale und periphere Chemorezeptoren unterteilt. Die *zentralen Chemorezeptoren* befinden sich vermutlich an der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata, möglicherweise aber auch direkt im respiratorischen Netzwerk, und werden durch eine Erhöhung der H^+ -Konzentration in der sie umgebenden Extrazellulärflüssigkeit bzw. im Liquor cerebros spinalis stimuliert. Bei Entstehung einer Hyperkapnie diffundiert CO_2 vermehrt über die Blut-Hirn-Schranke in den Liquor und führt dort zur Freisetzung von H^+ -Ionen und somit zu einer Stimulation der zentralen Chemorezeptoren. Diese äußert sich in einer Erhöhung sowohl der Atemfrequenz als auch der Atemamplitude und wird begünstigt durch die mit der CO_2 -Erhöhung einhergehende Weitstellung der Hirngefäße. Besteht die pH-Erniedrigung im Liquor über längere Zeit (2–3 Tage), so kommt es zu einem kompensatorischen HCO_3^- -Anstieg und somit wieder zu einer Normalisierung des Liquor-pH. Dieses „Resetting“ der zentralen Chemorezeptoren kann dazu führen, daß Patienten mit chronischer Lungenerkrankung (z. B. CF, BPD) trotz deutlicher Hyperkapnie keinen verstärkten Atemantrieb aufweisen.

Die *peripheren Chemozeptoren* befinden sich im Glomus caroticum an der Gabelung der A. carotis communis in die Aa. carotis interna und externa sowie in den Glomera aortica im Aortenbogen und in der rechten A. subclavia. Die Entladungsfrequenz der afferenten Fasern dieser Strukturen innerverierenden N. glossopharyngeus bzw. N. laryngeus superior wird vorwiegend durch Hypoxie, in geringerem Maße auch durch Hyperkapnie und Azidose erhöht. Die peripheren Chemozeptoren sind ausge-

sprochen gut durchblutet (etwa 20 ml/min/g), so daß die arteriovenöse O_2 -Differenz innerhalb dieser Strukturen sehr gering ist und sie somit vorwiegend auf Änderungen des arteriellen, nicht des venösen, pO_2 reagieren. Die p_aO_2 -Schwelle, unterhalb derer diese Chemozeptoren aktiviert werden, liegt bei etwa 110 mmHg, d. h., sie sind bereits bei normaler Raumluftatmung aktiviert. Ihre Ansprechzeit ist so kurz, daß selbst die minimalen p_aO_2 -Schwankungen, die im Rahmen eines Atemzyklus auftreten, zu meßbaren Schwankungen in der Entladungsfrequenz der afferenten Nervenfasern dieser Glomera führen.

Die zweite Gruppe von Rezeptoren, die an der Atemregulation beteiligt sind, umfaßt verschiedene *Mechanorezeptoren*. Hier sind v. a. die in der glatten Muskulatur der Atemwege befindlichen Dehnungsrezeptoren zu nennen, die bei Dehnung dieser Wände aktiviert werden. Dadurch kommt es zu einer reflektorischen Hemmung der inspiratorischen Atemtätigkeit, die vagusvermittelt ist und eine Überdehnung der Lunge verhindert.

Dieser nach seinen Erstbeschreibern benannte Hering-Breuer-Reflex ist v. a. beim Neugeborenen und jungen Säugling sehr aktiv und führt hier u. a. dazu, daß es nach einem Seufzer (d. h. einer tiefen Inspiration) in dieser Altersgruppe häufig zum Auftreten einer Apnoe kommt.

Beim älteren Kind und Erwachsenen wird der Hering-Breuer-Reflex dagegen erst aktiviert, wenn das Atemzugvolumen etwa 1 l überschreitet, und es kommt dann auch nicht zu einer völligen Atemhemmung, sondern primär nur zu einer Reduktion von Atemtiefe und -frequenz.

Zu den Mechanorezeptoren gehören ferner die *Irritationsrezeptoren* (C- und J-Rezeptoren). Die C-Rezeptoren befinden sich im Bereich des Atemwegsepithels der Trachea und größeren Bronchien; sie werden durch Gase, Rauch, Staub und Kaltluft stimuliert und führen zu Bronchokonstriktion, Husten, Hyperpnoe und Bradykardie. Beim jungen Säugling sowie im Schlaf kann eine Stimulation der C-Fasern statt eines Hustenreizes auch eine Apnoe auslösen. Die aufgrund ihrer juxtakapillären Position sog. J-Rezeptoren, die morphologisch den C-Rezeptoren sehr ähnlich sind, befinden sich in den Kapillarwänden und werden durch eine vermehrte Füllung der Lungenkapillaren und/oder Zunahme der interstitiellen Flüssigkeitsmenge stimuliert. Dies führt zu einer Tachydypnoe oder, bei stärkerer Stimulierung, zu einer Atemhemmung. Klinisch spielen diese Rezeptoren v. a. bei Patienten mit Lungenödem, interstitiellen Lungenerkrankungen oder Pneumonien eine Rolle.

Weitere Mechanorezeptoren befinden sich im Nasopharynx und sind für verschiedene Reflexantworten wie Niesen, Husten und Bronchokonstriktion verantwortlich. Klinische Bedeutung hat darüber hinaus v. a. der *laryngeale Chemoreflex*, der sowohl durch mechanische (Absaugen, Intubation) als auch durch chemische (Milch, saurer Mageninhalt) Stimuli aktiviert werden kann und zu Atemhemmung, Bradykardie und Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands führt. Er ist v. a. beim Neugeborenen sehr aktiv und wird durch Hypoxie potenziert, was beim pharyngealen Absaugen hypoxischer Neugeborener immer wieder eindrucksvoll zu beobachten ist. Im Tiermodell wurden nach Stimulation des laryngealen Chemoreflexes vereinzelt letale Apnoen beschrieben.

Atemmuskulatur

Hierzu gehören das Zwerchfell, die Interkostal- und Bauchmuskeln sowie akzessorische Muskeln, wie z. B. der M. sternocleidomastoideus. Für eine effiziente Atmung müssen diese Muskeln koordiniert aktiviert werden; dies ist allerdings v. a. beim jungen Säugling und im aktiven (REM-)Schlaf nicht immer der Fall. Hier kommt es dann zu einer *paradoxen Atmung*, bei der die inspiratorische Kontraktion des Zwerchfells mit einer Expirationsbewegung der Interkostalmuskulatur einhergeht.

Integrierte Reaktionen auf Änderungen der Blutgashomöostase

Reaktion auf Hyperkapnie

Ein Anstieg des p_aCO_2 führt zu einer raschen Steigerung des Atemzugvolumens („tidal volume“) und der Atemfrequenz, wobei initial nur das Tidalvolumen und erst bei weiterem CO_2 -Anstieg auch die Frequenz ansteigt. Tritt der p_aCO_2 -Anstieg während des Schlafs auf, kommt es außerdem zu einer Aufwachreaktion, die über die peripheren Chemorezeptoren vermittelt wird und im ruhigen Schlaf (Non-REM-) früher auftritt als im REM-Schlaf. Das relative Ausmaß der Steigerung des Atemminutenvolumens nimmt mit zunehmendem Alter zu. Beim Erwachsenen führt eine Erhöhung des p_aCO_2 um 1 mmHg zu einer Zunahme des Atemminutenvolumens um jeweils 2–3 l/min. Es kommt allerdings relativ rasch zu einer Adaptation, so daß beim chronisch lungenkranken und dadurch hyperkapnischen Patienten die Atmung wesentlich über die Hypoxie und nicht über die Hyperkapnie stimuliert wird. Fällt dieser Atemantrieb aus (z. B. durch Sauerstoffgabe), so kann es zu einer ausgeprägten Hypoventilation kommen.

Reaktion auf Hypoxie

Ein Absinken des p_aO_2 bei normalem p_aCO_2 führt beim Kind und Erwachsenen unterhalb eines Grenzwerts von 50–60 mmHg zu einem Anstieg des Atemminutenvolumens. Die O_2 -Antwortkurve verläuft allerdings weniger steil als die für CO_2 . Bei gleichzeitig bestehender Hyperkapnie setzt dieser Anstieg früher ein und ist stärker ausgeprägt. Diese über die peripheren Chemorezeptoren vermittelte Hypoxieantwort ist deutlich reduziert oder sogar aufgehoben bei Kindern, die bereits seit Geburt hypoxisch sind, d. h., die z. B. in großer Höhe leben, ein zyanotisches Vitium oder eine chronische Lungenerkrankung aufweisen.

Ähnlich wie Hyperkapnie löst auch Hypoxie im Schlaf eine Aufwachreaktion aus, die allerdings im Säuglingsalter häufig erst verzögert erfolgt. Bei länger bestehender Hypoxie ändert sich die „Schlafarchitektur“ im Sinne einer Abnahme des Non-REM-Schlafs und einer Zunahme der Wachphasen.

Beim Feten und Neugeborenen ist die Hypoxieantwort diametral unterschiedlich von der des Säuglings oder Erwachsenen. Hier kommt es bei Abfall des p_aO_2 zwar auch zu einer initialen, über die peripheren Chemorezeptoren vermittelten Steigerung der Atmung; diese wird aber nach wenigen Minuten von einer zentralen Atemhemmung abgelöst, die bis zu einem völligen Sistieren der Atemtätigkeit (Apnoe) führen kann. Gleichzeitig kommt es zu einem deutlichen Abfall des O_2 -Verbrauchs und über eine Engstellung der Stimmritze zu einer verzögerten Ausatmung („grunting“), womit Lungenvolumen rekrutiert wird. Teleologisch erscheint die hypoxische Atemdepression des Feten sinnvoll; für diesen bedeutet Atmung zusätzlichen Energieverbrauch, den er sich nicht „leisten“ kann, wenn das über die Plazenta zur Verfügung gestellte Sauerstoffangebot reduziert wird. Postnatal kann diese unreife Hypoxieantwort allerdings zu erheblichen Atemstörungen führen und ist vermutlich – zumindest teilweise – für das häufige Auftreten von Atemstörungen in dieser Altersgruppe verantwortlich, v. a. bei Frühgeborenen. Das p_aO_2 -Niveau, unterhalb dessen bei Neugeborenen die Atmung unregelmäßig wird bzw. eine Hypoventilation einsetzt, liegt bei etwa 60–70 mmHg.

Peripartale Veränderungen in der Atemregulation

Ab der 7. Schwangerschaftswoche lassen sich beim menschlichen Feten Atembewegungen nachweisen,

die v. a. für das intrauterine Lungenwachstum von großer Bedeutung sind. Diese Atembewegungen treten jedoch nur intermittierend auf und werden durch Hypoxie gehemmt. Postpartal muß sich der Organismus plötzlich an ein wesentlich höheres Sauerstoffangebot, aber auch an einen 2- bis 3mal höheren Energieverbrauch adaptieren; gleichzeitig ist Atmung plötzlich nicht mehr „Luxus“, sondern lebensnotwendig. Diesen geänderten Erfordernissen wird Rechnung getragen durch ein postpartales Umschalten („resetting“) der peripheren Chemorezeptoren auf ein entsprechend höheres p_aO_2 -Niveau und ein Umstellen von der unregelmäßigen, nur auf bestimmte Schlafphasen beschränkten fetalen Atmung auf eine kontinuierliche Atmung. Nach neueren Untersuchungen scheint für die Umstellung v. a. das postpartale Absinken der Körpertemperatur und Ansteigen des p_aCO_2 verantwortlich zu sein und nicht, wie früher angenommen, der Wegfall eines nie näher definierten ateminhibierenden Faktors, der nach älteren Hypothesen über die Plazenta in den fetalen Blutkreislauf gelangen sollte.

Einfluß des Schlafs

Die unterschiedlichen Schlafstadien haben wesentlichen Einfluß auf die Atemregulation. Im aktiven (REM-)Schlaf sind die Atmung unregelmäßig, der p_aO_2 niedriger, Atempausen häufiger und die Atemexkursionen – zumindest bei Frühgeborenen – überwiegend paradox. Die Atemfrequenz ist höher als im Non-REM-Schlaf, das Atemzugvolumen jedoch etwas niedriger, so daß das Atemminutenvolumen nur geringfügig höher ist als im Non-REM-Schlaf. Ferner sind in diesem Schlafstadium Seufzer relativ häufig, die z. B. bei Frühgeborenen im Mittel alle 2 min auftreten und dazu führen, daß durch Atemwegskollaps (z. B. infolge von Apnoen) zeitweilig nicht mehr an der Ventilation beteiligte Lungenabschnitte wieder rekrutiert werden. Im ruhigen (Non-REM-)Schlaf ist die Atmung dagegen typischerweise regelmäßig, Apnoen und paradoxe Atmung sind selten und der p_aO_2 höher als im REM-Schlaf. Periodische Atmung (s. unten) tritt allerdings in beiden Schlafstadien auf, wenn auch bevorzugt im REM-Schlaf. Im Verlauf der ersten 3 Lebensmonate kommt es zu einem deutlichen Abfall des REM-Anteils zugunsten einer Steigerung des Non-REM-Anteils; danach liegt der Anteil des Non-REM Schlafs relativ konstant bei etwa 40–45 % der Schlafzeit.

Besondere Atmungsformen

Periodische (Cheyne-Stokes-)Atmung

Diese ist gekennzeichnet durch einen Wechsel zwischen jeweils einigen Atemzügen und kurzen Atempausen (4–10 s). Frühgeborene verbringen bis zu 50% ihrer Schlafzeit in periodischer Atmung; sie ist aber auch noch bei reifen Neugeborenen und älteren Säuglingen physiologisch. Auch Erwachsene zeigen unter Hypoxieexposition (z. B. im Bergland) periodische Atmung im Schlaf. Die Pathophysiologie dieser Atemform ist noch nicht vollständig geklärt, eine wesentliche Rolle spielen aber offenbar eine hohe Empfindlichkeit der peripheren Chemorezeptoren und ein niedriger O_2 -Vorrat in der Lunge, der zu Oszillationen in der Aktivität der peripheren Chemorezeptoren führt.

Schnappatmung

Diese Atemform ist charakterisiert durch eine rasche, kraftvolle Inspiration mit verzögerter Expiration und nachfolgender Atempause. Schnappatmung tritt auf, wenn der p_aO_2 unter etwa 10 mmHg fällt, unabhängig vom pH oder p_aCO_2 . Sie ist Bestandteil der physiologischen Reaktion auf Asphyxie, die gekennzeichnet ist durch eine initiale Phase der Hyperventilation, eine nachfolgende sog. primäre Apnoe, Schnappatmung von variabler Dauer (30–60 min bei Neugeborenen, 2–3 min bei Erwachsenen) und eine anschließende terminale Apnoe. Sie stellt einen sehr wirksamen Selbst-Wiederbelebungsmechanismus dar.

Im Bereich der Pädiatrie ist die Schnappatmung v.a. deshalb von Interesse, weil ihr Versagen eine der Voraussetzungen dafür ist, daß es zum plötzlichen Kindstod kommen kann.

LITERATUR

- Khoo MCK, Kronauer RE, Strohl KP, Slutsky AS (1982) Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J Appl Physiol* 53: 544–659
- Richter DW (1997) Rhythmogenese der Atmung und Atmungsregulation. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg) *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 592–603
- Richter DW, Ballanyi K, Schwazacher S (1992) Mechanisms of respiratory rhythm generation. *Curr Opin Neurobiol* 2: 788–793
- Sant'Ambrogio G (1987) Nervous receptors of the tracheobronchial tree. *Ann Rev Physiol* 49: 611–627

Schlafke ME, Schäfer T (1992) Schlafbezogene Störungen der Atmungsregulation bei Kindern. In: Berger M (Hrsg) *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 301–328

1.3.2

Gasaustausch

T. NICOLAI

Der pulmonale Gasaustausch findet in den mit Alveolarepithel ausgekleideten Anteilen der Lunge statt. Die diffundierenden Gase müssen die Strecke zwischen dem Alveolarlumen durch das Alveolarepithel, die (doppelte) Basalmembran und das Endothel zu den Alveolarkapillaren (bzw. beim CO_2 in umgekehrter Richtung) überwinden. Der Sauerstoff muß zusätzlich durch Serum und Wand der Erythrozyten an das Hämoglobinmolekül gelangen.

Als Treibdruck für den Gasaustausch wirkt die Differenz der Partialdrücke des jeweiligen Gases auf beiden Seiten der Diffusionsbarriere.

Entwicklung des Gasaustausches

Die mit dem Kindesalter sich ändernden Verhältnisse des alveolären Gasaustausches sind eng korreliert mit der prä- und v.a. postnatalen Entwicklung der Lungen (s. Kap. 1.1). Insbesondere beeinflussen die Zahl und die Größe der inneren Oberfläche der Alveolen wesentlich die Diffusionskapazität pro Quadratmeter Körperoberfläche, die im Säuglingsalter etwa halb so hoch ist (Alveolaroberfläche ca. $2,8 m^2$) wie im Erwachsenenalter (Alveolaroberfläche ca. $75 m^2$).

Die Verteilung des Alveolargases wird insbesondere in Gegenwart von peripher gelegenen bronchialen Obstruktionen dadurch erleichtert, daß es zusätzliche Verbindungen zwischen Alveolen (Kohn-Poren) sowie von Bronchiolen zu anderen Acini über Öffnungen in der Alveolarwand (Lambert-Kanäle) gibt. Die Kohn-Poren entstehen im 2. Lebensjahr, die Lambert-Kanäle erst im 6. Jahr. Das Fehlen dieser Verbindungen erhöht das Risiko, daß in den ersten Lebensjahren Dysteletkasen und Ventilations-Perfusions-Störungen auftreten.

Bei vorwiegend interstitiellen Lungenerkrankungen ist eine arterielle Hypoxie fast nie ausschließlich auf eine echte Diffusionsstörung im Sinne einer erschwerten Diffusion über die alveolokapilläre Membran zurückzuführen, sondern fast immer bestehen

gleichzeitig intrapulmonale Shunts sowie regionale Minderbelüftung und/oder ein Ventilations-Perfusions-Mißverhältnis.

Entscheidend für die Stabilität der Sauerstoffversorgung des Organismus ist ferner das endexpiratorisch in der Lunge verbleibende *Gasvolumen*. Dieses Volumen stellt ein Sauerstoffreservoir dar, das bis zum Beginn der nächsten Inspiration eine Desaturierung des weiterhin durch die Lunge gepumpten Blutes verhindert. Beim älteren Kind und Erwachsenen ist das *endexpiratorische Lungenvolumen* durch das statische Gleichgewicht zwischen Lungenelastizität und Thoraxstabilität definiert und beträgt etwa 30 ml/kg, d. h. 30–40% der totalen Lungkapazität (TLC) im Liegen, 50% im Stehen. Beim Neugeborenen ist infolge der noch nicht eingetretenen Verknöcherung des Knorpelskelettes die *Thoraxstabilität* herabgesetzt, wobei die Lungenretraktionskraft pro Volumeneinheit der des Erwachsenen ähnelt. Dies führt rein rechnerisch beim Neugeborenen zu einem endexpiratorischen Lungenvolumen von etwa 10% der totalen Lungkapazität (TLC) und würde eine erhebliche Hypoxiegefahr für den Säuglings bedeuten.

Durch sorgfältige Messungen läßt sich jedoch nachweisen, daß das endexpiratorische Lungenvolumen auch beim Säugling etwa 30 ml/kg (40% der TLC, bei Frühgeborenen jedoch deutlich weniger) beträgt und damit als Puffer ausreicht.

Dies wird dadurch bewirkt, daß der Säugling beim Ausatmen aktiv durch weiterbestehende Muskelaktivierung der Inspirationsmuskeln und durch Bremsen mit den Stimmlippen sowie durch rechtzeitige erneute Inspiration die Instabilität des Thorax ausgleicht.

Hierdurch wird eine Oxygenierung auch in der Expirationsphase ermöglicht. Jede ZNS-Depression (Narkose, schwere Erkrankung etc.) führt jedoch zu einem Nachlassen dieses Mechanismus mit einer zusätzlichen Hypoxiegefahr.

Gasverteilung

Inspiriertes Atemgas kann unter funktionellen Gesichtspunkte in 3 Kompartimente verteilt werden:

- Erstens erreicht ein Teil des Tidalvolumens nur den *anatomischen Totraum*, d. h. den nicht mit Alveolarepithel ausgekleideten Teil der gasführenden Atemwege.
- Zweitens kann Gas in belüftete und mit Alveolarepithel ausgekleidete Bezirke gelangen, die jedoch

nicht perfundiert sind und deshalb nicht zum Gasaustausch beitragen: *alveolärer Totraum*; er macht zusammen mit dem anatomischen Totraum den *physiologischen Totraum* aus, der von großer physiologischer Bedeutung ist.

- Drittens gelangt Atemgas in Alveolarbezirke, die auch ausreichend perfundiert werden; dies ist der Anteil des inspirierten Gases, der zum Gasaustausch beiträgt.

Totraum

Beim gesunden Frühgeborenen kann der physiologische Totraum mehr als 40% des Tidalvolumens betragen, beim Atemnotsyndrom mehr als 70%.

Beim gesunden Erwachsenen beträgt er meist weniger als 30% des Tidalvolumens.

Der *anatomische Totraum* ist in der klinischen Situation meist nicht einfach zu definieren und zu messen. Der bedeutendere Meßwert ist der *physiologische Totraum*. Bei der Ausatmung wird das alveolär vorhandene CO₂ durch die CO₂-freie Luft im anatomischen Totraum verdünnt. Ist der mittlere CO₂-Gehalt in der Ausatemluft eines Atemzuges bekannt (F_ECO₂), so kann aus dem expiratorischen Tidalvolumen (V_E) und der alveolären CO₂-Konzentration (F_ACO₂) der anatomische Totraum nach folgender Formel (V_D) berechnet werden:

$$V_D = (F_A CO_2 - F_E CO_2) \cdot V_E / F_A CO_2 .$$

Die F_ACO₂ kann z. B. aus der endexpiratorischen CO₂-Messung (p_{et}CO₂) nach der Formel F_ACO₂ = p_{et}CO₂/p_{atm} bestimmt oder die CO₂-Gehalte durch die Partialdrücke ersetzt werden. Der mittlere alveoläre CO₂-Gehalt ist nur dann gegenüber dem arteriellen CO₂-Gehalt meßbar verringert, wenn ein physiologischer Totraum besteht, d. h. wenn nicht perfundierte Alveolen belüftet sind und damit den (z. B. endexpiratorisch gemessenen) mittleren alveolären CO₂-Anteil gegenüber dem arteriellen CO₂-Gehalt verdünnen. Wird also in der obigen Formel der alveoläre pCO₂ (z. B. endexpiratorischer pCO₂) durch den arteriell gemessenen p_aCO₂ des Blutes ersetzt, so erhält man die Formel für den physiologischen Totraum:

$$V_{D,phys} = (p_a CO_2 - P_E CO_2) \cdot V_E / p_a CO_2 .$$

Da die apikalen Lungensegmente in aufrechter Position durch die negativeren Pleuradruckwerte bereits stark vorgedehnt und deshalb auf dem flachen Kurvenverlauf ihrer individuellen Druck-Volumen-Bezie-

hung sind, geht bei gleichen Druckdifferenzen über einen Atemzug mehr Gasvolumen in die abhängigen Lungenpartien. Hier ist aus hydrostatischen Gründen ebenfalls die Perfusion vermehrt, so daß insgesamt ein günstiges Ventilations-Perfusions-Verhältnis zustandekommt.

Perfusion

Die Perfusion der Lungenalveolen erfolgt durch die Lungenarterien über die präaziniären Arterien, die sich entlang der Atemwege verzweigen. Zusätzliche Arterien versorgen die Alveolen, ohne den Atemwegen in ihrem Teilungsmuster zu folgen. Sie dienen vermutlich der kollateralen Zirkulation. Zusätzlich fließt etwa 1% des Herzminutenvolumens durch die bronchiale Zirkulation aus der Aorta. Zwischen der bronchialen und der pulmonal-arteriellen Gefäßbahn bestehen Anastomosen, die sich stark erweitern können, wenn die pulmonal-arterielle Durchblutung vermindert ist (multiple aortopulmonale kollaterale Gefäße, MAPCA). Dies tritt insbesondere bei verschiedenen Vitien auf und macht deren operative Korrektur schwieriger.

Beim Erwachsenen existieren muskuläre Arterien bis in den subpleuralen Bereich. Beim Neugeborenen enden sie auf dem Niveau der terminalen Bronchiolen und erstrecken sich nicht bis in den Bereich des Gasaustausches.

Das *Neugeborene* hat gegenüber dem Erwachsenen eine *deutlich niedrigere arterielle Sauerstoffspannung*, d. h. einen erhöhten alveoloarteriellen Sauerstoffgradienten. Dieser beruht im wesentlichen auf Rechts-links-Shunts sowie Dystelektasen und Atelektasen der Neugeborenenlunge.

Im Alter von etwa 7 Jahren erreicht die Oxygenierung erwachsenentypische Werte.

Shunt

Als Shunt bezeichnet man denjenigen Teil des pulmonalarteriellen Blutflusses, der nicht durch ventilierter Alveolarbezirke fließt, sondern ohne Teilnahme am Gasaustausch direkt in die Pulmonalvenen gelangt.

Ventilations-Perfusions-Mißverhältnis

Normalerweise beträgt das Verhältnis zwischen alveolärer Ventilation in l/min und alveolärer Perfusion in l/min etwa 1. In Wirklichkeit liegt jedoch

eine statistische Verteilung von Ventilations-Perfusions-Verhältnissen in der Lunge vor, die in kleinen Einheiten regional diffus verteilt sind. Die Enden dieser Verteilung, d. h. die *Extrema*, tragen einerseits zum alveolären Totraum und andererseits zur venösen Beimischung (Shunt) bei.

Alveolen, die gut ventilert, jedoch nicht perfundiert sind, erscheinen bei der Messung als alveolärer oder *physiologischer Totraum*. Alveolen, die wenig ventilert, jedoch gut perfundiert sind, bewirken den Einstrom von nichtoxygeniertem pulmonalarteriellem Blut in die Pulmonalvenen und damit eine arterielle Untersättigung. Letzteres resultiert daher, daß in dem wenig ventilerten Lungenanteil mit guter Perfusion ein Teil des Sauerstoffs ins Blut absorbiert, jedoch von der alveolären Seite her nicht über die Ventilation nachgeliefert wird, so daß es zum Anstieg der Stickstoffkonzentration und zum Abfall der relativen Sauerstoffspannung in der Alveole kommt.

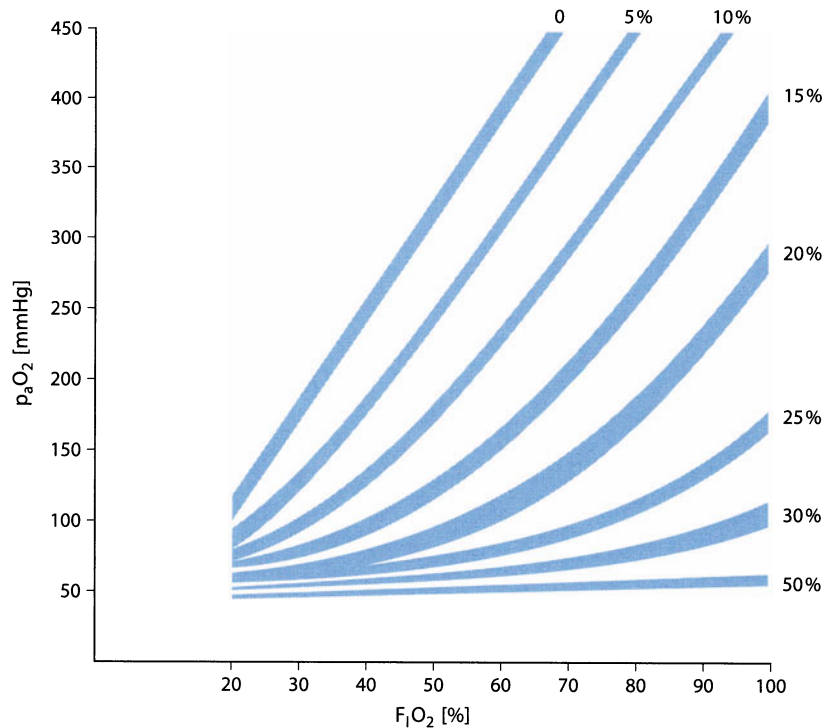
Dieser Effekt wird wesentlich geringer, wenn der Patient 100%igen Sauerstoff atmet: Eine Untersättigung des regionalen Kapillarblutes kann erst dann eintreten, wenn der aus reinem Sauerstoff bestehende alveolare Inhalt völlig absorbiert worden ist. Dies geschieht erst bei einem Ventilations-Perfusions-Verhältnis von ca. 0,1, während in der Raumluft schon Verhältnisse von unter 0,5 eine deutliche Shuntbeimischung bewirken können. Umgekehrt kommt es bei reiner Sauerstoffatmung und stark erniedrigtem Ventilations-Perfusions-Verhältnis u. U. zur völligen Resorption des Alveolargases und zur Bildung von Mikroatektasen. Diese Mechanismen spielen eine besondere Rolle bei der Schocklunge (ARDS).

Eine therapeutische Beeinflussung des Ventilations-Perfusions-Mißverhältnisses gelingt durch die Herstellung gleichmäßigerer Ventilationsverhältnisse durch die Anwendung von positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) beim ARDS. Die Inhalation von NO (oder Prostazyklin) führt zu einer lokalen arteriolen Vasodilatation in gut ventilerten Lungenanteilen (Steal-Effekt weg von den minder ventilerten, hin zu den gut ventilerten Bezirken). Hierdurch wird der Shunt vermindert.

Die Messung des intrapulmonalen Shunts oder des Ventilations-Perfusions-Mißverhältnisses gelingt durch den sog. *Hyperoxietest*, wobei alveolär verschiedene Sauerstoffkonzentrationen angeboten und die resultierenden Sauerstoffspannungen im arteriellen Blut gemessen werden. Hierdurch läßt sich eine grobe Aussage über das Ausmaß des Shunt treffen (Abb. 1.20).

Als moderneres, weniger invasives und zeitaufwendiges Verfahren zur Bestimmung der Ventilations-Perfusions-Verteilung hat sich die sog. MIGET-Methode bewährt. Hierbei werden multiple inerte

Abb. 1.20. Isoshuntlinien, die die Beziehung zwischen inspirierter Sauerstoffkonzentration ($F_I O_2$) und arterieller Sättigung ($p_a O_2$) darstellen. Hb 10–14 g/dl; $p_a CO_2$ 25–40 mmHg; $a-v O_2$ 5 Vol-%. (Nach Benatar et al. 1973)



Gase (i.v. gegeben) exhalieren. Diese Gase sind so gewählt, daß ihre Diffusionskonstanten praktisch einen Hyperoxieversuch mit verschiedenen Sauerstofftreibdrücken ersetzen.

Interaktionen im Gasaustausch

Als neues lungenschonendes therapeutisches Prinzip bei der Beatmung von Patienten mit ARDS hat sich die *permissive Hyperkapnie* bewährt. Hierbei wird der bei der Beatmung aufzuwendende Spitzendruck begrenzt. Dadurch und durch den zur Verhinderung eines Alveolarkollapses (und damit der beim Wiedereröffnen kollabierter Alveolen auftretenden Scherkräfte) erforderlichen, oft sehr hohen PEEP ergeben sich sehr niedrige Tidalvolumina. Diese Strategie verhindert die beatmungsbedingte Zerstörung der kranken Lungen beim ARDS. Durch die Minderventilation der steifen Lunge ergibt sich jedoch eine arterielle CO_2 -Retention. Die daraus folgende Erhöhung des lungenarteriell-alveolären CO_2 -Gradienten erlaubt es, infolge der höheren Diffusionsrate trotz verminderter alveolärer Ventilation das pro Zeiteinheit produzierte CO_2 im neuen Steady state abzuatmen. Durch die Verdrängung von Sauerstoff in den Alveolen beim Abdiffundieren des erhöhten CO_2 tritt jedoch eine erhöhte Hypoxieeinigung auf. Über den Bohr-Effekt wird zusätzlich die Bindung von O_2 an Hämoglobin in der Lungenkapil-

lare behindert; ebenso wird durch die resultierende Azidose die Sauerstoffbindung des Hämoglobins vermindert.

Diffusionsbarriere

Der Gasaustausch erfolgt über die alveolokapilläre Barriere, die sich aus Alveolardeckzellen, doppelter Basalmembran und Kapillarendothel zusammensetzt. Wegen der guten Diffusionsfähigkeit sind Veränderungen dieser Strecke selten Ursache einer Hypoxie. Die Länge dieser Strecke beträgt etwa 0,2–0,6 μ . Allerdings führen entzündlich-fibrosierende Prozesse des Lungeninterstitiums zu einer nachhaltigen Störung des alveolokapillären Sauerstofftransportes, im fortgeschrittenen Zustand auch zu einer Beeinträchtigung der Diffusion von CO_2 . Diese Erkrankungen sind im Kindesalter allerdings eher selten.

Zu einer Verdickung der alveolokapillären Barriere kann es insbesondere dann kommen, wenn – wie im Rahmen des Schocklungensyndroms – eine Schädigung der alveolokapillären Endothelzellen auftritt. Hierbei wird die Dichtigkeit des Endothels vermindert, so daß sich im Interstitium Flüssigkeit und Eiweiß ansammeln. Diese werden normalerweise über das Lymphdrainagesystem entfernt. Übersteigt die Anforderung an das Clearance-System jedoch dessen Leistungsfähigkeit (etwa das 5fache des

normalen Lymphstromes), so kommt es zur interstitiellen Schwellung. Normalerweise verhindert das Schädigungen gegenüber relativ resistente Alveolarepithel dann dennoch die Überflutung des Alveolarraumes mit Flüssigkeit und Eiweißen. Die Diffusionskapazität reicht meist aus, bis diese letzte Barriere überwunden ist.

Die Diffusionsmenge eines Gases pro Zeiteinheit (Q) über eine Barriere wird durch das Fick-Gesetz bestimmt:

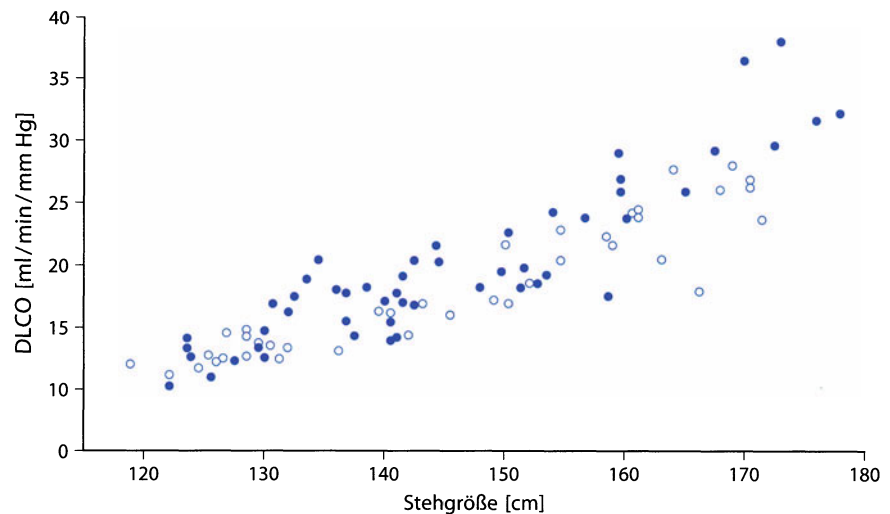
$$Q = k \cdot s \cdot p/d,$$

worin s die Oberfläche ist, k eine Konstante, die von der Löslichkeit der Gase in den jeweiligen Flüssigkeiten abhängt; p entspricht dem Partialdruckunterschied auf beiden Seiten der Barriere, und d stellt die Dicke der Diffusionsbarriere dar.

In der Praxis wird die Diffusionskapazität nicht mit Sauerstoff bestimmt, da hier die relativ langsame Bindung des Sauerstoffs an Hämoglobin den zeitlimitierenden Schritt in der Sauerstoffaufnahme durch das Blut darstellt: Hierdurch wird die mittlere O_2 -Konzentration im Serum in den Lungenkapillaren und damit die Differenz der Sauerstoffpartialdrücke auf beiden Seiten der Diffusionsbarriere schwer bestimmbar. Statt dessen benutzt man CO, das wegen seiner 250fach höheren Affinität zum Hb praktisch unmittelbar aus dem Kapillarserum entfernt wird, so daß der Diffusionsdruck dem alveolären CO entspricht. Die Single-breath-Methode eignet sich hierzu besonders gut.

Bei Kindern wird diese Diffusionskapazität DLCO manchmal noch durch die alveoläre Minutenventilation oder die TLC geteilt und damit der Transferfaktor bzw. Krogh-Faktor für CO berechnet (Abb. 1.21). Weitere Einzelheiten s. Kap. 2.3.3.

Abb. 1.21. Diffusionskapazität (DLCO) der Lunge vs. Stehgröße des Kindes. (Aus Nasr et al. 1991)



Gastransport im Blut

Sauerstoff

■ **Bedarf.** Ein Erwachsener verbraucht etwa 3 ml/kg/min in Ruhe, ein Neugeborenes 6 ml/kg/min. Im Gewebe wird unter normalen Bedingungen etwa ein Vierfaches des notwendigen O_2 -Bedarfes angeliefert; der gemischt-venöse p_aO_2 liegt bei 40 mmHg (Sättigung: 73%). Klinische Untersuchungen haben einen massiven Laktatanstieg gezeigt, wenn der arterielle pO_2 unter 20 mmHg absinkt, so daß man davon ausgeht, daß Sauerstoff nur bis zu diesem Partialdruck peripher im Gewebe genutzt werden kann.

Die im Gewebe verfügbare Menge an Sauerstoff hängt direkt von der Sauerstoffsättigung, vom Hb-Gehalt des Blutes und vom Herzminutenvolumen ab.

Zusätzlich spielen natürlich die lokalen Perfusionsverhältnisse sowie der Gewebe-pH-Wert eine große Rolle. Eine Sättigung des Arterienblutes von etwa 90% reicht bei ansonsten normalen Perfusionsverhältnissen und normaler Hb-Konzentration als therapeutisches Ziel der Sauerstoffapplikation etc. aus. Bei chronischen Shuntvitien sind die Patienten an niedrigere Sättigungswerte adaptiert.

■ **Transport.** Der notwendige Sauerstofftransport ist nur mit Hilfe des Hämoglobins möglich, das die Transportkapazität des Blutes für Sauerstoff auf das Fünffache steigert. Theoretisch könnte dieselbe Transportkapazität auch ohne Hämoglobin bei 100%iger Sauerstoffatmung und einem Druck von 304 kPa ermöglicht werden. Dies ist bei der *hyperbaren Oxygenierung* von Bedeutung, z. B. bei der CO-Vergiftung.

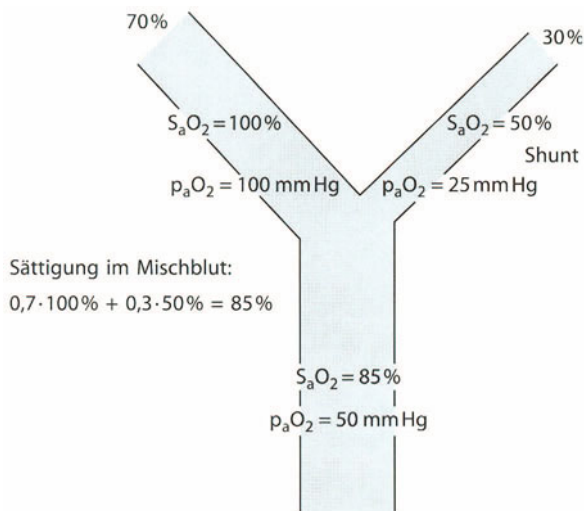


Abb. 1.22. Darstellung der nichtlinearen Beeinflussung des arteriellen Sauerstoffdrucks (p_aO_2) durch einen Shunt; S_aO_2 arterielle Sauerstoffsättigung

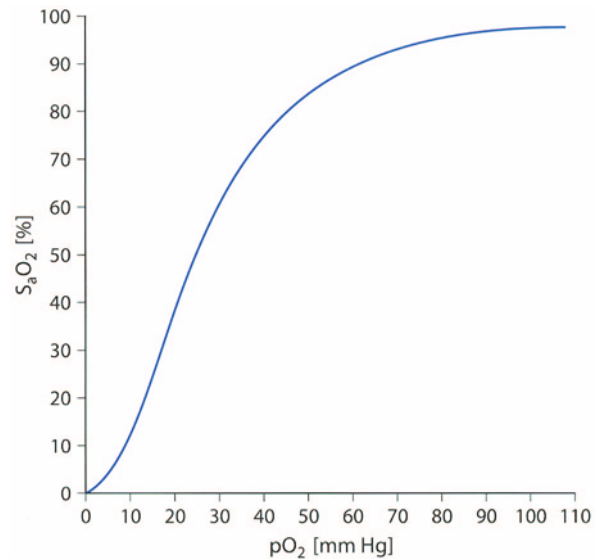


Abb. 1.23. Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins in Abhängigkeit vom Sauerstoffdruck (pO_2); S_aO_2 arterielle Sauerstoffsättigung

Wegen der S-förmigen Sauerstoffbindungskurve des Hb ist die Sauerstoffaufnahme und -abgabe optimal an die jeweiligen p_aO_2 in Lungen und Gewebe angepasst. Ein venoarterieller Shunt wird sich linear in einer Veränderung der Sättigung bemerkbar machen, wohingegen infolge der Sauerstoffbindungskurve der p_aO_2 in nichtlinearer Weise durch den Shunt beeinflusst wird (Abb. 1.22).

■ **Sauerstoffbindungskurve.** Die Sauerstoffbindungskurve (Abb. 1.23) kann in ihrer Lage insbesondere durch Änderungen des pH-Wertes, des pCO_2 und der Temperatur verschoben werden.

CO_2 - und Temperaturerhöhungen sowie ein saurer pH-Wert verschieben die Kurve nach rechts, d. h., sie erleichtern die Sauerstoffabgabe bei ein und demselben pO_2 . Da im Gewebe CO_2 in das Blut diffundiert und der pH sinkt, wird somit die O_2 -Abgabe im Gewebe verbessert. Wenn CO_2 in den Lungenkapillaren abgeatmet wird und damit der pH steigt, wird die Sauerstoffaufnahme und -bindung an das Hämoglobin in den Lungenkapillaren durch diese Effekte verbessert. Andererseits bewirkt dieser Effekt, daß z. B. chronisch respiratorisch insuffiziente Patienten mit erhöhtem pCO_2 trotz normaler Sauerstoffdiffusionskapazität der alveolokapillaren Membran keine vollständige Sättigung des arteriellen Blutes erreichen können.

Hohes Fieber führt zu einer leichten Abnahme der Sauerstoffsättigung. Eine physiologische Modifika-

tionsmöglichkeit der Lage der Sättigungskurve für Sauerstoff besteht in der Regulation der Konzentration von 2,3-Diphosphoglycerat (DPG) in Erythrozyten. Diese Substanz führt zu einer Verschiebung der Bindungskurve nach rechts und erleichtert damit die Sauerstoffabgabe im Gewebe. Dieser Effekt entsteht durch eine Bindung von DPG an die β -Kette des Hämoglobins und eine dadurch verminderte Sauerstoffbindungskapazität. Dieser Mechanismus führt auch zur erhöhten Sauerstoffaffinität des fetalen Blutes, da hier das Hämoglobins statt β -Ketten γ -Ketten enthält, die DPG nicht binden können.

CO_2

■ **Produktion.** Der Erwachsene produziert ca. 200 ml CO_2 /min. Erhöhte CO_2 -Werte scheinen in erstaunlich weitem Umfang vom Organismus toleriert zu werden, wie die Erfahrung mit der permissiven Hyperkapnie in der intensivmedizinischen Behandlung der Schocklunge gezeigt hat. In anderen Situationen ist ein erhöhtes CO_2 jedoch als Zeichen der respiratorischen Insuffizienz zu werten.

■ **Transport.** CO_2 wird im Blut gelöst und z. T. als Bicarbonat (HCO_3^-) transportiert. Der Umsetzungsvorgang von CO_2 und Wasser in Bicarbonat und Protonen wird insbesondere in den Erythrozyten durch die Carboanhydrase katalysiert. Der Hauptanteil des HCO_3^- wird im Plasma außerhalb der Erythrozyten transportiert. Die Diffusion von HCO_3^- aus den

Erythrozyten (nach der durch Carboanhydrase katalysierten Umsetzung von CO_2 und Wasser in HCO_3^- und H^+) wird durch aktiven Transport im Austausch gegen Chlorid ermöglicht. Ein Teil des CO_2 wird als Hb-Carbamat, d.h. in Form eines an Hämoglobin gebundenen Bicarbonates, transportiert (etwa 30%).

Bei der Abatmung von CO_2 in der Lunge treten die umgekehrten Prozesse auf, d.h. Chlorid gelangt im Austausch gegen HCO_3^- aus der Zelle ins Plasma. Letzteres rekombiniert intraerythrozytär mit Protonen zu H_2CO_3 und wandelt sich in gelöstes CO_2 und Wasser um. Dieses CO_2 diffundiert wiederum ins Plasma und von dort über die alveolokapilläre Membran in die Alveole. Dieser Prozeß wird noch erleichtert durch den *Haldane-Effekt*: Bei Oxygenierung des Hämoglobins wird bei gleichbleibendem $p_a\text{CO}_2$ mehr CO_2 von Hb freigesetzt. Der umgekehrte Effekt erleichtert die CO_2 -Aufnahme im Gewebe. Der $p_a\text{CO}_2$ liegt bei Säuglingen bei etwa 35 mmHg, bei Erwachsenen bei 40 mmHg. Im venösen Blut sind die Werte nur etwa 5 mmHg höher, so daß venoarterielle Shunts – im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Sauerstoff – nur wenig Einfluß auf die arterielle CO_2 -Menge haben. Infolgedessen eignet sich der $p\text{CO}_2$ -Wert gut zur Beurteilung der alveolären Ventilation.

LITERATUR

- Benatar SR, Hewlett AM, Nunn JF (1973) The use of iso-shunt lines for control of oxygen therapy. *Br J Anaesth* 45:711
- Nasr SZ, Amato P, Wilmott RW (1991) Predicted values for lung diffusing capacity in healthy children. *Pediatr Pulmonol* 10:267–272
- Numa AH, Newth CJ (1996) Anatomic dead space in infants and children. *J Appl Physiol* 80:1485–1489
- O'Brodovich HM, Mellins RB, Mansell AL (1982) Effects of growth on the diffusion constant of carbon monoxide. *Am Rev Respir Dis* 125:670
- Scheid P, Piiper J (1989) Blood gas equilibration in lungs and pulmonary diffusion capacity. In: Chang HK, Paiva M (eds) *Respiratory physiology, an analytical approach*. Dekker, New York, pp 453–497
- Stam H, van den Beek A, Grunberg K et al. (1996) Pulmonary diffusing capacity at reduced alveolar volumes in children. *Pediatr Pulmonol* 21:84–89
- Stark AR, Cohan BA, Waggener TB, Frantz ID, Kosch PC (1987) Regulation of end-expiratory lung volume during sleep in premature children. *J Appl Physiol* 62:1117–1123
- Thorsteinsson A, Jonmarker C, Larsson A, Vilstrup C, Werner O (1990) Functional residual capacity in anaesthetized children: normal values and values in children with cardiac abnormalities. *Anesthesiology* 73:876–881
- Van Obbergh L, Carlier M, Clety SC de et al. (1993) Liver transplantation and pulmonary gas exchanges in hypoxic children. *Am Rev Respir Dis* 148:1408–1410

1.3.3 Atemmechanik

J. HAMMER

Die Atemmechanik befaßt sich mit den statischen und dynamischen Kräften, welche die Luftströmung bei der Ventilation der Lungen bestimmen. Bei der Inspiration entsteht durch die Kontraktion der Atemmuskulatur ein gegenüber dem atmosphärischen Luftdruck negativer intrathorakaler bzw. intraalveolärer Druck, so daß Luft in die Alveolen einströmen kann. Dazu müssen folgende Widerstände überwunden werden:

- die elastischen Retraktionskräfte von Lunge und Thorax,
- der Reibungswiderstand in den Atemwegen und von Lunge und Thorax,
- die Trägheit (Impedanz der Beschleunigung) des Systems.

Atemmechanisch kann der gesunde Respirationstrakt modellhaft vereinfacht als ein elastischer Ballon (Lunge) und ein starres Rohr (Atemwege) betrachtet werden. Gemäß dem 3. Newton-Axiom läßt sich ein solches Modell mathematisch mit der Bewegungsgleichung für ein einzelnes, lineares Kompartiment beschreiben:

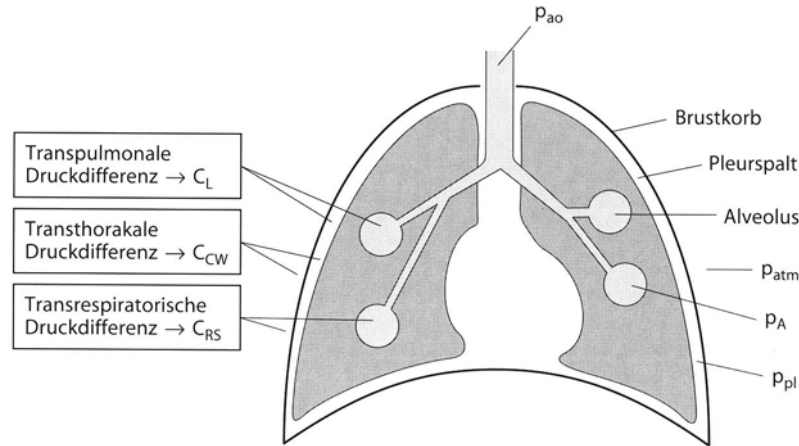
$$p = \frac{V}{C} + R\dot{V} + I\ddot{V},$$

wobei p Druck, V Volumen, C Compliance (Dehnbarkeit), R Resistance (Strömungswiderstand), \dot{V} Luftfluß, I Trägheit und \ddot{V} Beschleunigung bedeuten.

Die Gleichung verdeutlicht, daß die Atemmechanik durch die *elastischen Eigenschaften (Compliance)* und die *Strömungswiderstände (Resistance)* des respiratorischen Systems bestimmt wird. Die Beschleunigungswiderstände spielen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen eine quantitativ zu vernachlässigende Rolle.

Da die kindliche Lunge keine Miniaturversion der adulten Lunge ist, verändert sich mit dem Wachstum und der Ausreifung des Respirationstraktes auch fortlaufend seine Compliance und Resistance und damit die Atemmechanik.

Abb. 1.24. Schematische Darstellung der Drücke und Druckdifferenzen, die die Ventilation bestimmen; p_{ao} Druck am Beginn der Atemwege, p_{atm} Druck an der Körperoberfläche, p_{pl} Druck im Pleura-raum, p_A intraalveolärer Druck



Compliance

Die Compliance (C) ist ein Maß für die Dehnbarkeit bzw. die elastischen Eigenschaften des respiratorischen Systems. Sie ist definiert als der Quotient aus der Volumenänderung und der Änderung des dafür notwendigen Druckes:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p} = \frac{1}{\text{kPa oder cmH}_2\text{O}}$$

Der Reziprokwert wird als *Elastance* bezeichnet. Die Compliance des gesamten respiratorischen Systems (C_{RS}) setzt sich aus der Compliance von Lunge (C_L) und Brustkorb (C_W) zusammen, die als parallelgeschaltete Systeme aufgefaßt werden können. Dabei addieren sich die Reziprokwerte (Kirchhoff-Gesetz):

$$\frac{1}{C_{RS}} = \frac{1}{C_L} + \frac{1}{C_W}$$

Die *funktionelle Residualkapazität* (FRC) entspricht dem Volumen, bei dem sich die beiden Kräfte C_L und C_W (Kollapstendenz der Lunge und Dehnungstendenz des Brustkorbs) im Gleichgewicht befinden. Um dieses Gleichgewicht in Richtung In- oder Expiration zu verschieben, muß Kraft aufgewendet werden.

Je nach Ort der Druckmessung im Respirationstrakt läßt sich die Compliance von Lunge und Brustkorb insgesamt oder gesondert bestimmen (Abb. 1.24). In der Regel werden diese Drücke auf den Atmosphärendruck (p_{atm} , Nulldruck) bezogen und dann gemessen, wenn kein Luftfluß herrscht (d.h. am Ende der In- bzw. Expiration). Der im Innern der Lunge herrschende Druck wird als intrapulmonaler Druck oder *Alveolardruck* (p_A) bezeichnet. Unter statischen Bedingungen (ohne Muskelaktivität) ermöglicht seine Messung die Bestimmung der transrespira-

torischen Druckdifferenz ($p_A - p_{atm}$) und der C_{RS} . Der *intrapleurale Druck* (p_{pl}) ist wegen der elastischen Retraktionskraft der Lunge gegenüber der Atmosphäre negativ und wird in der Regel aus praktischen Gründen im Ösophagus gemessen. Die *transpulmonale Druckdifferenz* ($p_A - p_{pl}$) ermöglicht die Berechnung der C_L . Die *transthorakale Druckdifferenz* ($p_{pl} - p_{atm}$) wird für die Berechnung der C_W benötigt, wobei jegliche Muskelaktivität ausgeschaltet sein muß.

■ **Volumenabhängigkeit der Compliance.** Viel informativer als ein einzelner Compliance-Wert beschreibt die Druck-Volumen-Kurve über das gesamte Lungenvolumen die elastischen Eigenschaften der Lunge. Diese hat eine charakteristische S-Form, d.h., die Compliance (Steigung der Druck-Volumen-Kurve) ändert sich mit dem Lungenvolumen (Abb. 1.25). Die Compliance ist im steilen, mittleren Kurvenabschnitt am höchsten und die Atemarbeit dadurch am geringsten. Der untere flache Kurvenabschnitt entsteht durch den Verschluß von kleinen Atemwegen und den Kollaps von Alveolarbezirken unterhalb eines gewissen Lungenvolumens (Verschlußkapazität). Bei jeder Inspiration muß deshalb Druck zur Rekrutierung dieser Bezirke aufgewendet werden. Der obere flache Kurvenabschnitt ist durch den Elastizitätsverlust bei Überdehnung der Alveolarepten bedingt. Außerhalb der oberen und unteren Knickpunkte („inflection points“) besteht bei der mechanischen Beatmung die Gefahr einer strukturellen Schädigung der Lunge (Volu- und Barotrauma). Die *spezifische Compliance* berücksichtigt diese Volumenabhängigkeit und ist die Compliance bezogen auf das Lungenvolumen, bei dem die Compliance gemessen wurde (üblicherweise FRC).

■ **Hysteresese.** Die statische Druck-Volumen-Kurve der Inspiration unterscheidet sich von derjenigen der Expiration, d.h., die Compliance ist geringfügig

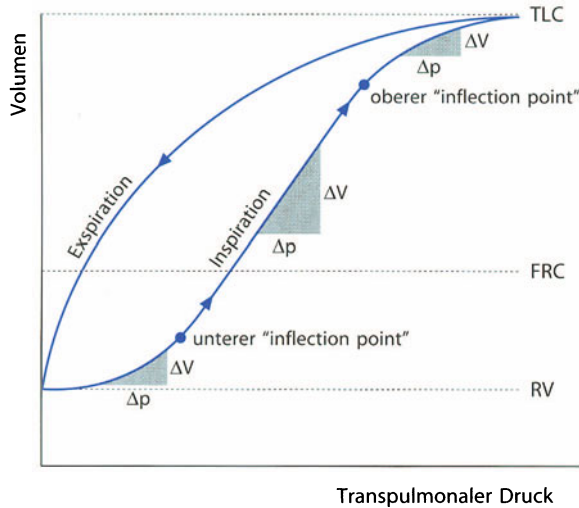


Abb. 1.25. Druck-Volumen-Kurve über das gesamte Lungenvolumen. Ein identischer Druckgradient (Δp) bewirkt im steilen, mittleren Abschnitt eine größere Volumenänderung (ΔV) als in den flachen Bezirken außerhalb der sog. „inflection points“. Die Druck-Volumen-Kurven von Inspiration und Expiration sind nicht identisch. Für ein spezifisches Lungenvolumen ist die elastische Retraktionskraft während der Expiration kleiner als der für das gleiche Lungenvolumen nötige Inspirationsdruck (Hysterese). *TLC* totale Lungkapazität, *FRC* funktionale Residualkapazität, *RV* Residualvolumen

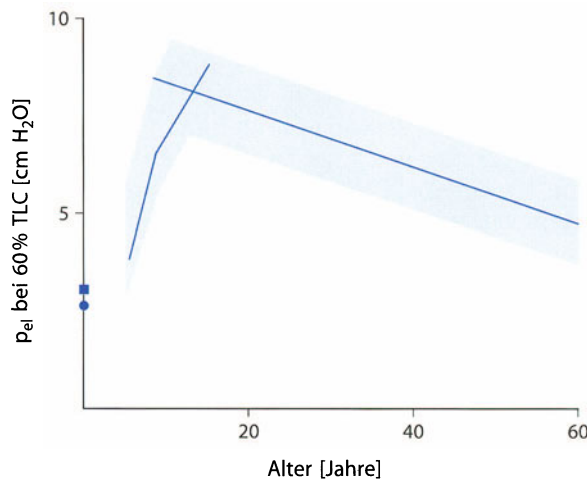


Abb. 1.26. Veränderung der elastischen Retraktionskraft (p_{ei}) der Lunge bei 60% *TLC* mit dem Alter. (Aus Mansell et al. 1972)

größer, wenn sie während der Expiration anstatt während der Inspiration gemessen wird (s. Abb. 1.25). Die beiden Kurven bilden eine Schleife, und dieses für elastische Körper typische Phänomen wird als Hysterese bezeichnet.

Compliance der Lunge

Die Compliance der Lunge ist normalerweise proportional zur Körpergröße und zum Lungenvolumen. Sie hängt aber auch umgekehrt proportional von der *elastischen Retraktionskraft* des Lungenparenchyms (Alveolarsepten) ab. Die elastische Retraktionskraft nimmt mit der Vermehrung und dem Ausreifen der elastischen Fasern von der Geburt bis zum Erreichen des Adoleszentenalters fortlaufend zu und nimmt im Erwachsenenalter mit fortschreitendem Alterungsprozeß wieder ab (Abb. 1.26). Wegen der geringeren Retraktionskraft ist die Compliance beim Säugling verhältnismäßig hoch, und seine Lunge ist funktionell der alten, emphysematösen Lunge ähnlich. Die verminderte Retraktionskraft erklärt die Tendenz zum Atemwegskollaps während der Expiration im Säuglingsalter (s. Abb. 1.28b).

Die Elastizität der Lunge beruht aber nicht nur auf dem kollagenen Fasergehalt des Lungengerüsts, sondern zu einem großen Teil auf dem oberflächenaktiven *Surfactant*, der die terminalen respiratorischen Einheiten auskleidet. Dieser führt zu einer Herabsetzung der Oberflächenspannung in den Alveolen und zu einer Verminderung der für die Dehnung der Lunge erforderlichen Kräfte. Entsprechend dem Laplace-Gesetz ist der Druck im Inneren eines Alveolus abhängig von der Oberflächenspannung (T) und dem Alveolarradius (r):

$$p = \frac{2T}{r}$$

Ohne *Surfactant* wäre die Oberflächenspannung so groß, daß die Alveolen bei der Expiration kollabieren würden. Zudem wäre die Koexistenz von kleinen und großen Alveolen unmöglich, da sich die kleineren Alveolen wegen der höheren Wandspannung in die größeren Alveolen entleeren würden. Dies wird verhindert, indem die *Surfactant*moleküle bei Abnahme der Alveolaroberfläche dichter zu liegen kommen und dadurch die Oberflächenspannung weiter vermindern. So stabilisiert der *Surfactant* die Alveolenstruktur und verhindert das Auftreten von Atelektasen.

Die Ursachen für eine Verminderung der pulmonalen Compliance beruhen auf einer Störung des *Surfactants* (hyaline Membranenkrankheit, ARDS, Aspiration, alveoläres Lungenödem), auf Veränderungen der elastischen Eigenschaften des Lungenparenchyms (Pneumonie, Fibrose, interstitielles Lungenödem) oder einem Volumenverlust (Atelektase). Eine Zunahme der pulmonalen Compliance findet sich beim Emphysem.

Compliance des Brustkorbs

Im Gegensatz zur Lunge hat der Brustkorb in Atemruhelage die Tendenz sich auszudehnen. Beim älteren Kind und beim Erwachsenen ist die Compliance des Brustkorbes etwa gleich hoch wie die Compliance der Lunge. Hingegen ist die Compliance des Brustkorbs im Säuglingsalter 3- bis 5mal höher als diejenige der Lunge. Da das Gleichgewicht zwischen der elastischen Retraktionskraft der Lunge und der des Thorax die Atemruhelage bzw. die FRC bestimmt, erreicht der Säugling sein Äquilibrium bei einem relativ viel kleineren Lungenvolumen. Dies führt dazu, daß die FRC beim Säugling verhältnismäßig klein und zudem niedriger ist als die Verschlusskapazität. Dies bedeutet, daß es v.a. in den unteren Lungenabschnitten zum Verschuß von kleinen Atemwegen kommt, bevor die Atemruhelage erreicht wird.

■ **Dynamische Kontrolle der FRC.** Aufgrund dieser Prädisposition zum Atemwegskollaps während der Expiration hält der Säugling sein endexpiratorisches Lungenvolumen mit Hilfe verschiedener Mechanismen aktiv hoch:

- hohe Atemfrequenz, die nicht genug Zeit für eine vollständige Expiration zuläßt,
- Stimmbandadduktion während der Expiration zur Erhöhung des Ausatmungswiderstandes,
- tonische Aktivität des Zwerchfells auch in der Expirationsphase,
- vorzeitiger Beginn der Inspiration.

Am Ende des 1. Lebensjahres hört die dynamische Erhöhung der Atemruhelage auf, da das Thoraxske-

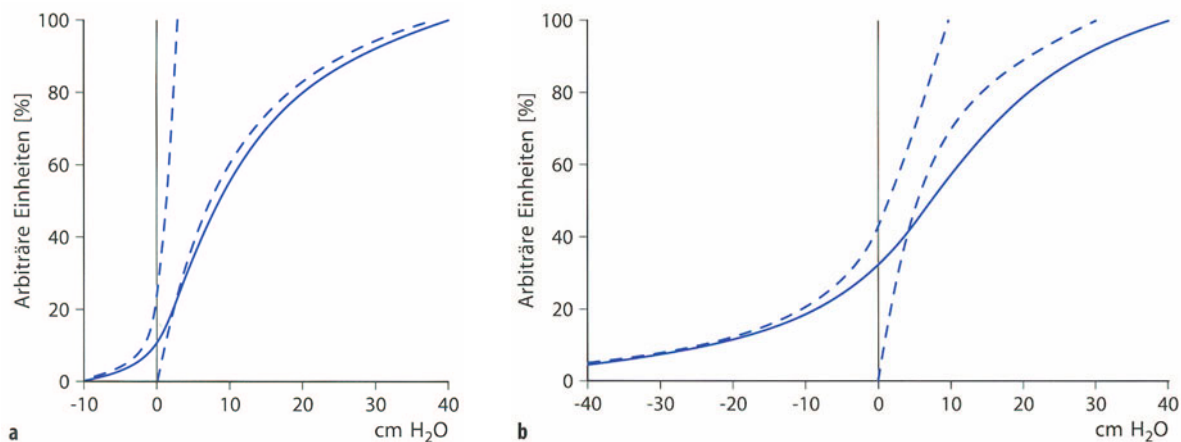
lett allmählich steifer wird. Am Ende des 2. Lebensjahres entspricht die Compliance des Brustkorbes derjenigen der Lunge.

Ursachen für eine Verminderung der Brustkorbcompliance sind schwere Kyphoskoliosen, Narben (z. B. durch Verbrennungen), knöcherne Versteifungen und abdominale Druckerhöhungen, die mit einem Zwerchfellhochstand einhergehen. Zudem hängt die Brustkorbcompliance von der Körperposition ab und ist im Sitzen etwa 30% größer als im Liegen.

Compliance des gesamten respiratorischen Systems

Die Compliance des gesamten respiratorischen Systems (C_{RS}) ist die Summe der elastischen Eigenschaften von Thorax und Lunge (Abb. 1.27 a, b). Aufgrund der Volumenabhängigkeit nimmt ihr Absolutwert mit der 10fachen Vermehrung der Alveolenzahl während der ersten Lebensjahre laufend zu. Die C_{RS} wird aber auch beeinflusst durch Veränderungen der Thoraxkonfiguration mit Einnehmen der aufrechten Haltung, der Mineralisation der Rippen und der Zunahme der Elastizität des Lungenfasengerüsts mit zunehmendem Alter. Die C_{RS} ist, korrigiert auf das Lungenvolumen (spezifische C_{RS}), beim Säugling höher als beim älteren Kind. Neben den beschriebenen Nachteilen hat der Säugling aber den Vorteil, daß das sehr dehnbare respiratorische System ein relativ großes Luftvolumen bei geringem Druck beinhalten kann.

Abb. 1.27 a, b. Statische Druck-Volumen-Kurven des respiratorischen Systems (durchgezogene Linie), der Lunge (gestrichelte rechte Linie) und des Brustkorbs (gestrichelte linke Linie) beim Neugeborenen a und Erwachsenen b. (Aus Agostoni 1959)



Resistance

Die Resistance (R) ist ein Maß für den Atemwegswiderstand und ist definiert als der Quotient aus Druck-

differenz zwischen Mund und Alveolen (Δp) und zugehöriger Atemstromstärke (\dot{V}):

$$R = \frac{\Delta p}{\dot{V}} = \text{kPa/l/s}$$

Der Reziprokwert der Resistance ist die *Conductance* (Leitfähigkeit). Die Resistance des gesamten respiratorischen Systems (R_{RS}) setzt sich zusammen aus dem Atemwegswiderstand (R_{aw}) und dem Reibungswiderstand des Lungengewebes und des Brustkorbs. Der Pulmonalwiderstand ist der Reibungswiderstand, den Lungen und Atemwege gemeinsam ausüben. Abhängig vom Ort der Druckmessung können die verschiedenen Widerstände einzeln oder zusammen erfaßt werden, wobei der Atemwegswiderstand den größten und variabelsten Teil des gesamten Reibungswiderstandes ausmacht.

Der Atemwegswiderstand wird bestimmt von Anzahl, Länge und Durchmesser der zuführenden Atemwege. Bei laminarer Strömung gehorcht der Atemwegswiderstand dem Hagen-Poiseuille-Gesetz

$$R = \frac{8 \times l \times \eta}{\pi \times r^4}$$

und ist direkt proportional der Gasviskosität (η) und der Länge der Atemwege (l) und umgekehrt proportional zur 4. Potenz des Radius (r). Der Gesamtquerschnitt des Tracheobronchialbaums ist deshalb bei weitem die wichtigste und variabelste Determinante für den Atemwegswiderstand. Die Viskosität – und nicht die Dichte des Gases – beeinflusst den Strömungswiderstand bei laminarem Fluß.

Bei Atemwegsobstruktionen treten physiologischerweise aber meist turbulente Strömungen auf, die im Vergleich zu laminaren Strömungen eine höhere (im Quadrat) Druckdifferenz zur Überwindung desselben Widerstandes erfordern. Unter diesen Bedingungen ist auch die Gasdichte – und nicht die Gasviskosität – für den Atemwegswiderstand entscheidend. Deshalb können Helium-Sauerstoff-Gemische, die eine niedrigere Dichte, aber eine ähnliche Viskosität wie Luft besitzen, die Atemarbeit bei turbulentem Fluß (Luftwegsobstruktionen) vermindern und therapeutisch entsprechend eingesetzt werden.

■ **Volumenabhängigkeit.** Wie die Compliance wird auch der Atemwegswiderstand vom Lungenvolumen beeinflusst. Das Tracheobronchialsystem ist kein starres Röhrensystem, und insbesondere die Kaliber der kleinen Atemwege können bei Änderungen des Lungenvolumens schwanken. Bei tiefer Inspiration werden die Bronchiolen durch den radialen Zug der elastischen Fasern gedehnt, was den Atemwegs-

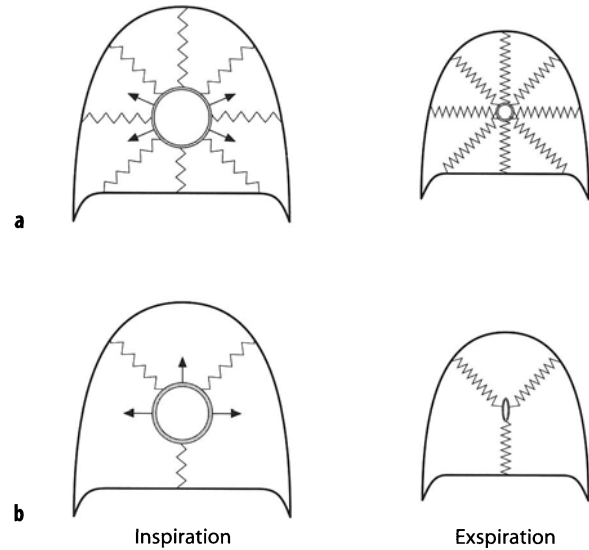


Abb. 1.28 a, b. Elastische Retraktionskraft der Lunge. a Der Zug der elastischen Fasern und der Durchmesser der Atemwege hängen vom Lungenvolumen ab. b Ist die elastische Retraktionskraft gering (z.B. beim Säugling, Emphysem), kann es bei der Expiration zum Atemwegskollaps kommen

widerstand vermindert. Der Zug der elastischen Fasern auf die Bronchiolen sinkt mit abnehmendem Lungenvolumen (Abb. 1.28a). Unterhalb der FRC steigt der Atemwegswiderstand exponentiell an. Die Conductance steigt linear mit zunehmendem Lungenvolumen (Abb. 1.29). Die spezifische Conductance ist die Leitfähigkeit bezogen auf das Lungenvolumen (meist FRC) und trägt der Volumenabhängigkeit Rechnung.

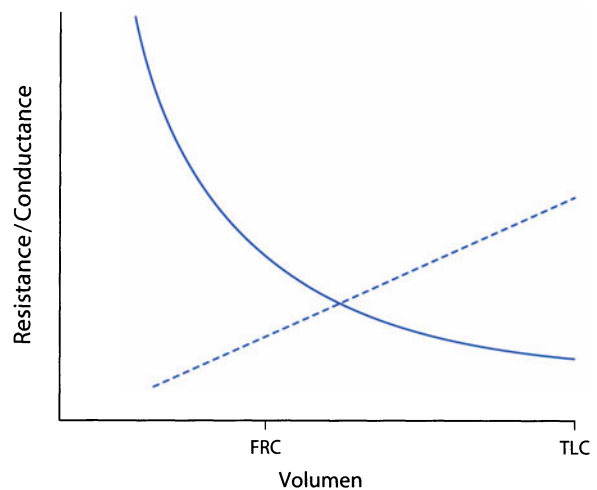


Abb. 1.29. Resistance (durchgezogene Linie) und Conductance (gepunktete Linie) in Abhängigkeit vom Lungenvolumen. FRC funktionelle Residualkapazität, R_{aw} Atemwegswiderstand, TLC totale Lungenkapazität

■ **Elastische Retraktionskraft.** Das Kaliber der Atemwege und damit der Atemwegswiderstand wird durch die elastische Retraktionskraft der Lunge beeinflusst. Die elastische Retraktionskraft des Lungengerüsts und der radiale Zug auf die Atemwege nehmen vom Säuglings- bis zum Adoleszentenalter laufend zu. Dies bewirkt, daß die Atemwege des Säuglings leichter und bei einem höheren Lungenvolumen kollabieren (s. Abb. 1.28b). Zusammen mit der hohen Brustkorbcompliance erklärt dies, warum beim Säugling die Verschlusskapazität oberhalb der FRC liegt (s. S. 41).

Obere Atemwege

Der Hauptteil des gesamten Atemwegswiderstandes stammt nicht von den peripheren kleinen, sondern von den zentralen großen Atemwegen (Nase, Kehlkopf, Trachea und Hauptbronchien). Der Anteil der Nasenpassage am Atemwegswiderstand beträgt beim Neugeborenen ca. 45%, beim Erwachsenen etwa 60% des gesamten Atemwegswiderstandes. Generell ist der Widerstand bei Mundatmung viel kleiner als bei Nasenatmung. Aufgrund der besonderen Konfiguration der oberen Atemwege atmen Neugeborene und Säuglinge – außer beim Schreien – fast immer durch die Nase. Die Epiglottis ist relativ groß, weich und hoch im Pharynx positioniert, so daß sie über den weichen Gaumen zu liegen kommt, wodurch die Nasenatmung begünstigt wird. Dies ermöglicht auch das gleichzeitige Atmen und Trinken beim Neugeborenen. Generell ist die Atmung bei Säuglingen durch Verlegung der oberen Atemwege schneller und stärker beeinträchtigt als beim älteren Kind.

Nach der Nase ist der Larynx die engste Stelle der oberen Atemwege, wobei beim Säugling das *Krikoid* und beim älteren Kind die *Glottisöffnung* (Stimmblätter) den größten Engpaß darstellen. Der Säugling verkleinert die Glottisöffnung aktiv während der Expiration, um eine dynamische Erhöhung des endexpiratorischen Lungenvolumens zu erzielen. Besonders verdeutlicht wird dies durch das „grunting“ (expiratorische Stöhnen) des ateminsuffizienten Neugeborenen oder Säuglings, der durch diese lautstarke Stimmbandadduktion seine FRC erhöht und den Kollaps der Atemwege vermindert.

Untere Atemwege

Die Atemwege des Kindes sind zwar im Vergleich zu denen des Erwachsenen relativ groß, aber in absoluten Zahlen sind sie klein. Geringfügige Veränderungen im Radius verursachen eine viel größere

Erhöhung des Atemwegswiderstandes, da dieser mit jeder Reduktion des Radius in der 4. Potenz zunimmt. Beim Erwachsenen beträgt der Anteil der kleinen Atemwege am gesamten Atemwegswiderstand nur etwa 20%. Das erklärt, warum Messungen der Resistance eine relativ geringe Sensitivität für Obstruktionen der kleinen Atemwege haben. Dieser Anteil ist beim Säugling deutlich höher (bis 50%), weshalb Obstruktionen der kleinen Atemwege viel früher relativ schwere Probleme verursachen können (z.B. Bronchiolitis). Durch die Zunahme von Länge und Durchmesser der Atemwege fällt der periphere Atemwegswiderstand dann im Laufe des Wachstums beträchtlich.

Hinzu kommt, daß beim Säugling die oberen und die unteren Luftwege eine hohe Compliance besitzen und daher bei Erhöhung des transmuralen Druckes leichter kollabieren. Deshalb kann es während heftiger Inspirationen bei Obstruktion der oberen Luftwege zu einem dynamischen Kollaps der extrathorakalen Atemwege kommen. Bei Obstruktion der unteren Atemwege führen forcierte Expirationen zu einer Erhöhung des transmuralen Druckes und zum Kollaps der intrathorakalen Atemwege. Der dynamische Atemwegskollaps wird beim schreienden Säugling durch die Erhöhung des transpulmonalen Druckes während der forcierten Expirationen zusätzlich verstärkt. Dies erklärt, warum in solchen Situationen beruhigende Maßnahmen oder Sedativa zu einer Senkung des Atemwegswiderstandes und zur Besserung der Atemnot beitragen können.

Atemmechanische Koppelung von Resistance und Compliance

Die Atemwege und das Lungenparenchym sind atemmechanisch in Serie geschaltet. Diese Koppelung von Compliance und Resistance kann mit Hilfe der *Zeitkonstanten* ausgedrückt werden. Sie ist ein Maß für die Zeit (in Sekunden), die das respiratorische System benötigt, um passiv 63% des Luftvolumens auszuatmen. Für eine vollständige Expiration werden 3–5 Zeitkonstanten benötigt. Eine Erniedrigung der Compliance hat eine Verkürzung, eine Erhöhung der Resistance eine Verlängerung der Zeitkonstanten zur Folge (und vice versa). Bei obstruktiven Störungen hat eine zu kurze Expirationszeit unweigerlich eine Erhöhung des endexpiratorischen Luftvolumens und eine Lungenblähung zur Folge.

Der Atemwegswiderstand wird beeinflusst durch den Durchmesser, die Länge und die elastischen Eigenschaften der Atemwege, die elastische Retraktionskraft des Lungenparenchyms sowie

durch die physikalischen Eigenschaften des Gasgemisches, die laminare oder turbulente Charakteristik der Strömung und den transmuralen Druck auf die Atemwege.

Volumina und Kapazitäten der Lunge

Die Lungenvolumina werden von den elastischen Eigenschaften der Lunge und des Brustkorbs sowie von den Kräften, die von den Atemmuskeln zur In- und Expiration aufgebracht werden können, bestimmt. Man unterteilt das Fassungsvermögen der Lunge in Volumen und Kapazitäten, wobei Kapazitäten 2 oder mehr Lungenvolumina beinhalten (Abb. 1.30).

- Die *totale Lungenskapazität* (TLC) ist das Luftvolumen, das sich nach maximaler Inspiration in der Lunge befindet.
- Das *Residualvolumen* (RV) ist das Luftvolumen, das nach maximaler Expiration übrig bleibt.
- Die *funktionelle Residualkapazität* (FRC) ist das Luftvolumen am Ende einer normalen Expiration. Die FRC ist abhängig von Größe, Alter, Körperhaltung, Compliance von Lunge und Thorax sowie vom Zwerchfelltonus. Die FRC wird als das Volumen betrachtet, bei dem die elastischen Retraktionskräfte von Lunge und Brustkorb im Gleichgewicht sind. In Wirklichkeit spielt aber auch der nach Expiration vorhandene Ruhetonus von Zwerchfell und Interkostalmuskeln eine wichtige Rolle, was die Abnahme des FRC durch Muskelrelaxation und Anästhesie erklärt.

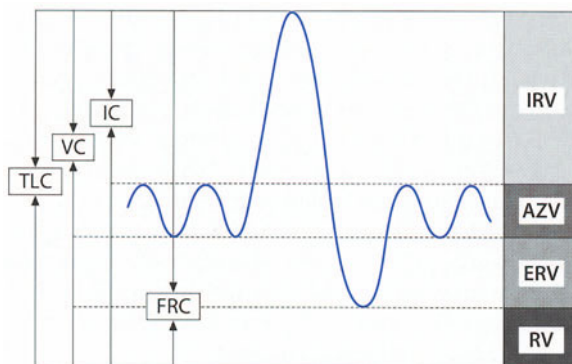


Abb. 1.30. Lungenvolumina und Lungenskapazitäten im Spirogramm. *TLC* totale Lungenskapazität, *VC* Vitalkapazität, *IC* inspiratorische Kapazität, *FRC* funktionelle Residualkapazität, *IRV* inspiratorisches Reservevolumen, *AZV* Atemzugvolumen, *ERV* expiratorisches Reservevolumen, *RV* Residualvolumen

- Die *Verschlusskapazität* (CC) ist das Lungenvolumen, bei dem es während der Expiration zum Verschluss der kleinen Atemwege kommt. Außer bei vollständiger Inspiration oder bei Aufheben der Gravidität sind die Luftwege und Alveolen in den kaudalen Abschnitten der Lunge immer kleiner als in den kranialen Abschnitten und verschließen sich deshalb ab einem gewissen Volumen während der Expiration. Aufgrund der Veränderungen der elastischen Retraktionskraft der Lunge mit dem Alter ist die CC beim Neugeborenen sowie beim alten Menschen höher als die FRC. Dies führt zu Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten und zu einer Zunahme des intrapulmonalen Shunts, was den erniedrigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck in diesen Alterskategorien erklärt.

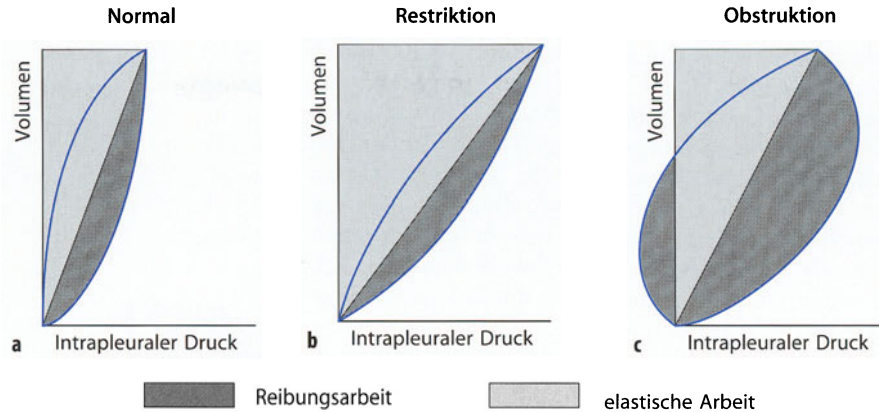
Die Lungenvolumina nehmen im Laufe des Wachstums ständig zu und korrelieren eng mit der Körpergröße. Auch die maximale Muskelkraft nimmt während des Wachstums zu. Wegen der fehlenden Kooperationsfähigkeit sind mit Ausnahme des AZV (Atemzugvolumen) und der FRC exakte Messungen von Lungenvolumina und Lungenskapazitäten beim Säugling und Kleinkind bis zum 4.–6. Lebensjahr kaum oder nur mit Hilfe invasiver Techniken möglich.

Atemarbeit

Die Atemarbeit ist das Produkt aus Volumen und Druck und wird unterteilt in die Arbeit zur *Überwindung der elastischen Retraktionskräfte und der Strömungswiderstände*. Beim gesunden Patienten werden etwa 70% der Atemarbeit für die elastischen Retraktionskräfte und 30% für die Strömungswiderstände verbraucht. Ihre relativen Anteile an der Atemarbeit verändern sich je nach Art der zugrundeliegenden atemmechanischen Störung (Abb. 1.31).

In der Regel wird die Atemarbeit durch eine optimale Kombination von Atemzugvolumen und Atemfrequenz so ökonomisch wie möglich ausgeführt. Da tiefe Atemzüge einen großen Kraftaufwand verlangen, wird bei einer erniedrigten Compliance die Atmung flacher und die Frequenz erhöht, während bei obstruktiven Störungen die Atemfrequenz vermindert und das Atemzugvolumen erhöht wird. Dieses Verhalten kommt auch in den entsprechenden Veränderungen der Zeitkonstanten des respiratorischen Systems zum Ausdruck (s. S. 43). Eine Ausnahme davon bildet der Säugling, da er aufgrund seiner besonderen Atemmechanik auf eine Erhöhung der Atemarbeit generell mit einer Zunahme der Atemfrequenz reagiert.

Abb. 1.31 a–c. Druck-Volumen-Kurven und relative Anteile von elastischer Arbeit und Reibungsarbeit. **a** Normale Druck-Volumen-Kurve; bei einer restriktiven Lungenerkrankung **b** erhöht sich die elastische, bei einer obstruktiven Ventilationsstörung **c** die Reibungsarbeit



Unter physiologischen Bedingungen verbraucht die Atemmuskulatur weniger als 5% des gesamten, metabolischen Sauerstoffkonsums. Bei vertiefter und angestrengter Atmung kann die Atemarbeit um ein Vielfaches zunehmen und im Extremfall zur Ermüdung der Atemmuskulatur führen. Die respiratori-

schen Reserven sind beim Säugling und Kleinkind wegen des höheren Gesamtmetabolismus und des geringeren FRC kleiner als beim Erwachsenen. Zudem ist der Säugling atemmechanisch durch den viel weicheren Brustkorb weniger in der Lage, eine hohe Atemarbeit zu verrichten und zu tolerieren. Normalerweise heben und senken sich Thorax und Abdomen durch die gleichzeitigen Kontraktionen von Zwerchfell und Interkostalmuskeln synchron. Aufgrund des nachgiebigen Thorax kommt es beim Säugling bei vielen pathologischen Zuständen zu charakteristischen kostalen und sternalen Retraktionen sowie asynchronen und paradoxen Atembewegungen zwischen Thorax und Abdomen, d.h., der Thorax wird während der Inspiration eingezogen. Dies bedeutet, daß viel Atemarbeit durch Einziehen von Rippen anstelle von Luft verlorengelht (Abb. 1.32a). Dasselbe Phänomen kann auch bei älteren Kindern bei Verlust der stabilisierenden Wirkung der Interkostalmuskulatur, z.B. bei hohen Rückenmarkverletzungen oder neuromuskulären Erkrankungen, beobachtet werden.

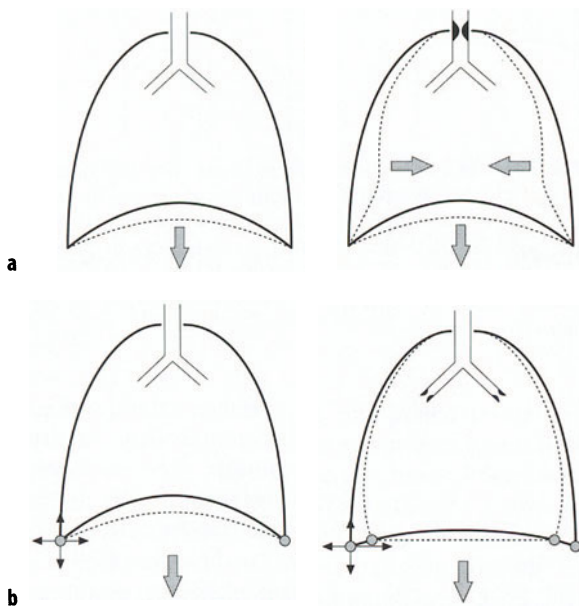


Abb. 1.32 a, b. Retraktionen des Brustkorbs bei Obstruktion der Atemwege. **a** Wegen der hohen Brustkorbcompliance ist der Säugling (insbesondere bei Obstruktionen der oberen Atemwege) für paradoxe Atembewegungen prädisponiert. Dabei wird viel Atemarbeit für das Einziehen der Rippen anstelle von Luft verbraucht. **b** Das Zwerchfell und die externen Interkostalmuskeln stabilisieren durch ihre antagonistische Wirkung am kostophrenischen Winkel den Thorax. Bei Abflachung des Zwerchfells (z.B. bei Überblähung der Lunge) kommt es wegen der veränderten Krafteinwirkung zum Verlust dieses Gleichgewichtes, was ein Einziehen der unteren Thoraxapertur zur Folge hat (Hoover Zeichen)

Auch während des REM-Schlafes kommt es durch die Relaxation der Interkostalmuskulatur zu einer Abnahme der Thoraxstabilität und durch die ausschließliche Zwerchfellatmung zu charakteristischen, paradoxen Atembewegungen. Da der Säugling relativ viel Zeit im REM Schlaf verbringt, ist seine Atemarbeit über eine beträchtliche Zeit nicht optimal.

Atemmuskulatur

Die Atemmuskeln, insbesondere das Zwerchfell, erzeugen die für die Inspiration notwendigen Kräfte, während die Expiration bei normaler Ruheatmung passiv durch die Retraction der elastischen Gewebe

erfolgt. Die Kontraktion des Zwerchfells führt zu einer Volumenzunahme des Brustraumes, was durch die Rippenheberfunktion der *Mm. intercostales externi* zusätzlich unterstützt wird. Dies führt zu einem Absinken des intrapulmonalen Druckes unter den atmosphärischen Druck. Dieser Druckgradient ist die treibende Kraft für die Inspiration. Erst bei stark erhöhtem Ventilationsbedarf, Husten oder bei einer schweren Obstruktion der Atemwege beteiligen sich die Atemmuskeln, insbesondere die Bauchwandmuskeln, aktiv an der Expiration.

Das zweikuppelige Zwerchfell ist der wichtigste Inspirationsmuskel und wird durch den *N. phrenicus* (C3, 4, 5) innerviert. Bei Inspiration verkürzen sich seine Muskelfasern, das *Centrum tendineum* tritt tiefer, und der *Recessus costodiaphragmaticus* wird abgeflacht. Die Bewegungen des Zwerchfells spiegeln sich klinisch an der vorderen Bauchwand wider. Beim Säugling setzt das Zwerchfell flacher an den Rippen an und ist deshalb wegen der geringeren Wölbung etwas weniger effizient (Abb. 1.33). Zudem besteht bei der Geburt das Zwerchfell hauptsächlich aus Typ-II-Muskelfasern und ist histochemisch schlechter dafür ausgerüstet, eine hohe Atemarbeit zu verrichten. Die ermüdungsresistenten Typ-I-Muskelfasern sind erst am Ende des 1. Lebensjahres voll ausgebildet.

Die Interkostalmuskeln werden in eine externe und eine interne Gruppe unterteilt, wobei die ersten primär inspiratorisch und die letzteren primär expiratorisch tätig sind. Bei der Inspiration wird der Brustkorb durch die Interkostalmuskeln aktiv angehoben, da die Rippen schräg gestellt sind. Der Thoraxquerschnitt ist beim Säugling mehr quadratisch als elliptisch, und die Rippen liegen viel horizontaler als beim Erwachsenen. Die horizontale Verlaufsrichtung der Rippen hat zur Folge, daß die Interkostalmuskulatur eine geringere Erweiterung der Brusthöhle im sagittalen und queren Durchmesser bewirkt als bei schräger Stellung. Insgesamt trägt der Brustkorb beim Säugling daher wenig zur Atmung bei (s. Abb. 1.33).

Deshalb beeinträchtigt jede Krankheit oder jeder Prozeß, der die Zwerchfellfunktion verschlechtert, die Atmung beim Säugling in besonderem Maß.

Das ältere Kind kann wegen des steiferen Thoraxskeletts eine Funktionseinbuße des Zwerchfells durch die Interkostalmuskulatur und andere Hilfsmuskeln besser kompensieren. Während Phrenikuspareesen beim Säugling schwere atemmechanische Probleme verursachen können, werden sie vom älteren Kind meist problemlos toleriert und kompensiert.

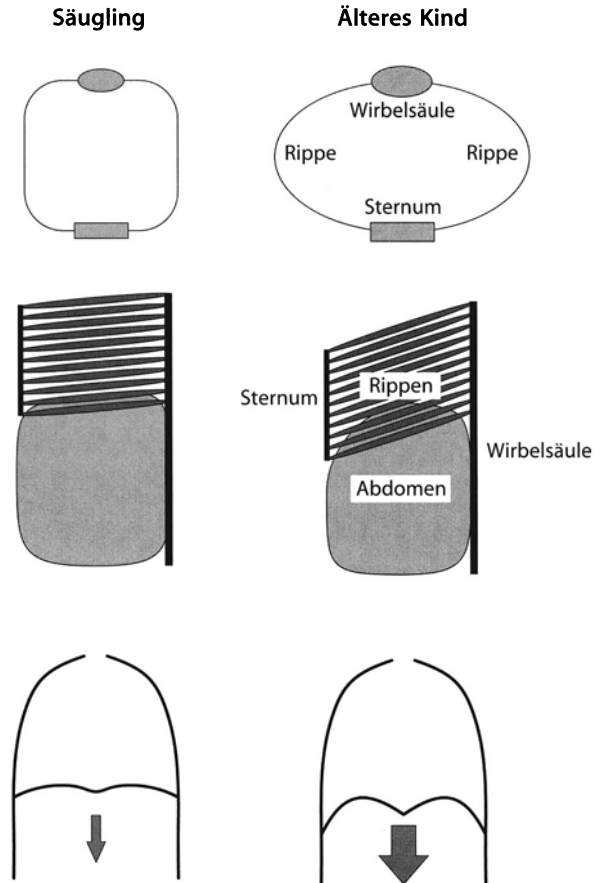


Abb. 1.33. Konfiguration des Brustkorbes des Säuglings im Vergleich zum älteren Kind. Beim Säugling ist der Querschnitt quadratischer (*oben*), die Rippen liegen horizontaler und können deshalb den Brustkorb bei der Inspiration weniger anheben (*Mitte*); der kostophrenische Winkel ist größer und das Zwerchfell dadurch weniger effizient (*unten*)

Das Zwerchfell und die externen Interkostalmuskeln sind Antagonisten an der unteren Thoraxapertur und stabilisieren diese während der Inspiration (s. Abb. 1.32b). Dieses Gleichgewicht an der unteren Thoraxapertur kann durch eine veränderte Zwerchfellfunktion gestört werden. Ist das Zwerchfell flach (z. B. bei Überblähung der Lunge), kommt es während der Inspiration zur Retraktion der unteren Rippen, da das Zwerchfell den Brustkorb nun nicht nur nach unten, sondern auch nach innen zieht (Hoover-Zeichen). Der Säugling ist dafür besonders prädisponiert, da der Ansatzwinkel des Zwerchfells an den Rippen noch flacher ist als beim älteren Kind (s. Abb. 1.33). Bei Zwerchfellpareesen kommt es durch den Verlust dieses Gleichgewichtes zwischen Interkostalmuskeln und Zwerchfell zur Instabilität und zum Anheben der unteren Thoraxapertur während der Inspiration.

Die Skalenusmuskeln stabilisieren den Thorax gegen das Zwerchfell an den oberen Rippen. Die *Mm. ster-*

nocleidomastoidei sind rein akzessorische Atemmuskeln, die nur bei erhöhter Atemarbeit zum Einsatz kommen. Da sie vom 11. Hirnnerv innerviert werden, können sie bei der hohen Tetraplegie als einzige funktionierende Atemmuskeln eine wichtige Rolle spielen.

LITERATUR

- Agostoni E (1959) Volume-pressure relationships of the thorax and lung in the newborn. *J Appl Physiol* 14: 909
- Bryan AC, Wohl MB (1986) Respiratory mechanics in children. In: Macklem PT, Mead J (eds) *Mechanics of breathing, part I*. American Physiology Society, Bethesda, pp 179–191
- Comroe JH, Forster RE, DuBois AB, Briscoe WA, Carlsen E (1962) *The lung. Clinical physiology and pulmonary function tests*. Year Book Medical, Chicago
- Kerem E (1996) Why do infants and small children breathe faster? *Pediatr Pulmonol* 21: 65–68
- Lanteri CJ, Sly PD (1993) Changes in respiratory mechanics with age. *J Appl Physiol* 74: 369–387
- Mansell A, Bryan AC, Levison H (1972) Airway closure in children. *J Appl Physiol* 33: 711–714
- McFawn PK, Mitchell HW (1997) Effect of transmural pressure on preloads and collapse of immature bronchi. *Eur Resp J* 10: 322–329
- Murray JF (1976) *The normal lung*. Saunders, Philadelphia, London, Toronto
- Nunn JF (1993) *Nunn's applied respiratory physiology*. Butterworth-Heinemann, Oxford
- Papastamelos C, Panitch HB, England SE, Allen JL (1995) Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol* 78: 179–184
- Polgar G, Weng TR (1979) The functional development of the respiratory system. From the period of gestation to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 120: 625–695

1.3.4

Forcierte Expiration

M. ZACH

Mit Ausnahme des Hustens kommt die forcierte Expiration im Atmen des alltäglichen Lebens selten vor. Trotzdem ist das Verständnis ihrer Physiologie von großer praktischer Bedeutung, da dieses Atemmanöver sowohl die Grundlage der gängigsten Lungenfunktionsprüfungen als auch den wesentlichen Kernteil vieler sekretentfernender atemphysiotherapeutischer Techniken darstellt.

Drücke, Widerstände

Jede Strömung in einem Rohrsystem wird definiert durch die Summe der Widerstände dieses Systems sowie durch den diese Strömung treibenden

Druckunterschied zwischen Beginn und Ende des Rohrsystems. Im Falle einer Expiration ist dies immer der Druckunterschied zwischen dem Druck im Alveolarbereich (p_A) einerseits und dem an der Atemwegsöffnung vorherrschenden *atmosphärischen Druck* (p_{atm}) andererseits.

Die Expiration bei ruhiger Atmung erfolgt passiv, d.h. die Dimension des p_A wird im wesentlichen durch den elastischen Retraktionsdruck des durch die vorangehende Inspiration gedehnten Lungenparenchyms definiert. Dieser *statisch-elastische Retraktionsdruck* (p_{st}) ist abhängig vom Dehnungszustand der Lunge, v.a. vom absoluten Lungenvolumen. Er ist damit am höchsten bei maximal möglicher Einatmung, d.h. bei totaler Lungkapazität („total lung capacity“, TLC), und sinkt mit abnehmendem Lungenvolumen.

Bei der *forcierten Expiration* wird dieser für die ruhige Expiration verantwortliche Ausatmungsmechanismus noch zusätzlich durch die Ausatemmuskulatur aktiv unterstützt. Konkret zieht die Muskulatur der Bauchwand die Rippen nach unten, womit sich der inspiratorisch eher kreisförmige Horizontalschnitt des Thorax zunehmend zu einem in der Fläche kleineren Querschnitt reduziert; durch Steigerung des intraabdominalen Druckes werden die Zwerchfellkuppeln hochgetrieben und so die vertikale Dimension des Thorax ebenfalls verkleinert. Der dabei muskulär entwickelte positive Druck wirkt als *transpulmonaler Druck* gleichmäßig durch den gesamten Thorax; er ist als *pleuraler Druck* (p_{pl}) im Pleuraspalt meßbar. Aus praktischer Sicht kann allerdings der auf weniger invasivem Wege meßbare ösophageale Druck den p_{pl} substituieren.

Der alveoläre Druck als Antrieb der forcierten Expiration besteht also aus der Summe des (volumenabhängigen) statisch-elastischen Retraktionsdruckes und des (anstrengungsabhängigen) Pleuradruckes, d.h., $p_A = p_{st} + p_{pl}$. Die an der Atemwegsöffnung resultierende (und dort auch meßbare) Strömung selbst ergibt sich damit grundsätzlich aus dem p_A und jenem Widerstand, den die Atemwege dieser Strömung entgegensetzen. Letzterer resultiert aus dem friktionalen Widerstand der kleinen (peripheren) Atemwege und dem durchmesserabhängigen Strömungswiderstand der größeren (zentralen) Atemwege. Grundsätzlich würde ein solches System keinen eindeutigen Rückschluß von der gemessenen Strömung auf die Weite der Atemwege zulassen, da z.B. eine Strömungssteigerung nicht nur durch eine Abnahme des Strömungswiderstandes (d.h. größere Atemwegsweite), sondern auch durch eine Steigerung des p_A (d.h. größere muskuläre Anstrengung) bedingt sein könnte. Tatsächlich ist aber, zumindest nach Überschreitung eines kritischen unteren Schwellendruckes, die Strömungsdimension einer

forcierten Expiration weitgehend von der dafür aufgewendeten Muskelkraft unabhängig und somit für die Weite der (zentraleren) Atemwege repräsentativ. Dies erklärt sich aus einem zusätzlichen (und aus vielerlei Perspektiven äußerst wichtigen) mechanischen Phänomen, der *dynamischen Kompression der intrathorakalen Atemwege*.

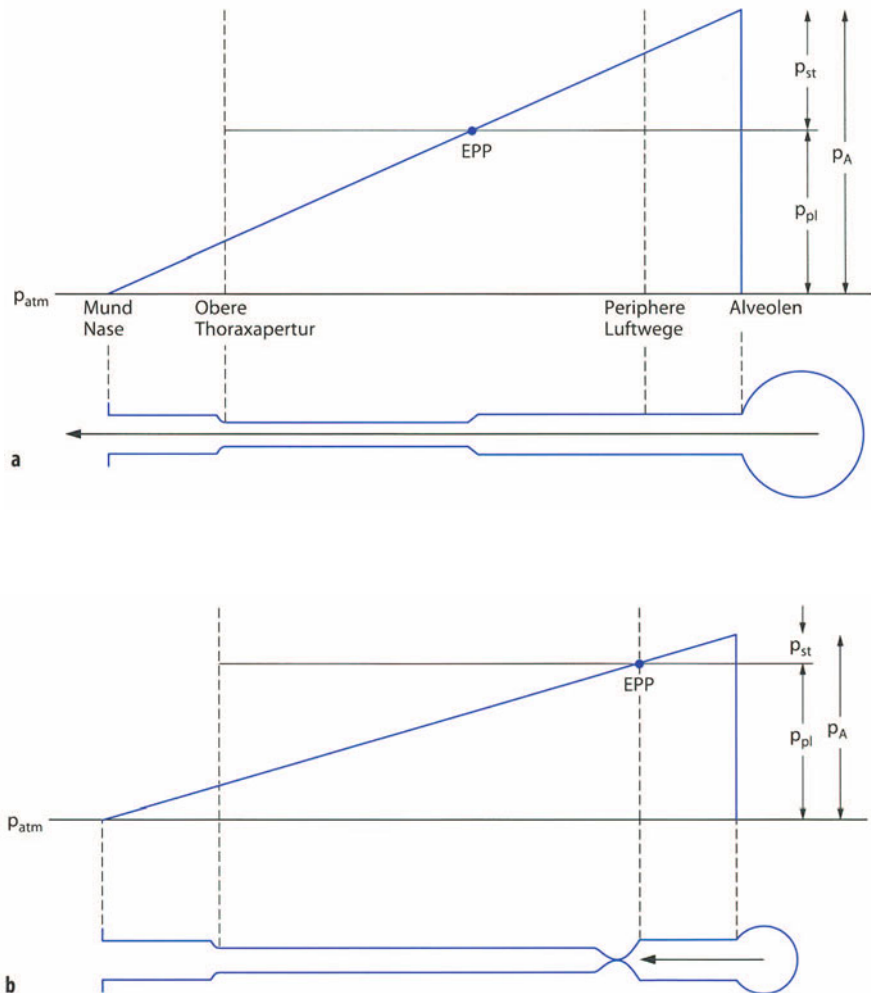
Atemwegskompression

Zum Verständnis dieses Phänomens ist zu bedenken, daß der bei einer forcierten Expiration muskulär ins Hochpositive angehobene p_{pl} nicht nur auf den Alveolarbereich, sondern auf den gesamten Thoraxinhalt, d.h. auch auf die intrathorakalen Atemwege, komprimierend wirkt. Das Ausmaß der resultierenden dynamischen Atemwegskompression wird in jedem einzelnen Bronchialabschnitt einerseits von der Stabilität der Bronchialwand definiert, d.h. konkret von ihrer Architektur, ihrer Dicke und ihrem

Bronchialmuskeltonus. Andererseits ist diese dynamische Atemwegskompression vom Druckgradienten zwischen dem von außen wirkenden p_{pl} und dem im Lumen vorherrschenden *intra-bronchialen Druck* abhängig. Dieser intra-bronchiale Druck wird grundsätzlich von Alveolarnähe, wo er noch auf Höhe des p_A liegt, progredient zur Atemwegsöffnung hin auf das Niveau des dort vorliegenden atmosphärischen Druckes abfallen. Dementsprechend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß einer dynamischen Kompression der Atemwege in der forcierten Expiration von peripher nach zentral progredient zunehmen.

Diese Situation ist in Abb. 1.34 a, b dargestellt. Der intra-bronchiale Druck fällt entlang des Atemweges vom Niveau des p_A zum Niveau des p_{atm} . Der von außen auf dem Atemweg lastende transpulmonale p_{pl} wirkt vom Alveolarbereich bis zum Austritt der Trachea aus dem Thorax im Bereich der oberen Thoraxapertur. Am Gleichdruckpunkt („equal pressure point“, EPP), an dem der progredient abfallende

Abb. 1.34 a, b. Die Mechanik der forcierten Expiration im vereinfachten Modell. Die Alveolen sind als elastische Blase, der Tracheobronchialbaum als Röhre dargestellt. Physiologisch relevante Zonen sind mit *senkrechten gestrichelten Linien* markiert. Das Niveau des atmosphärischen Druckes (p_{atm}) und jenes des transpulmonal wirkenden Pleuradruckes ist durch *waagrechte Linien*, jenes des von den Alveolen weg abfallenden intra-bronchialen Druckes durch eine *schräge Linie* dargestellt. **a** Mittlere forcierte Expiration; **b** Ende der forcierten Expiration mit Atemwegsverschuß. Weitere Erläuterungen s. Text



intra bronchiale Druck mit dem von außen wirkenden p_{pl} identisch ist, halten sich die dilatierend von innen und komprimierend von außen wirkenden Kräfte die Waage. Stromauf davon, d.h. zwischen Alveolen und EPP, ist der intra bronchiale Druck größer als der p_{pl} und damit der Atemweg dilatiert. Stromab, d.h. zwischen EPP und oberer Thoraxapertur, ist der intra bronchiale Druck kleiner als der p_{pl} und damit der Atemweg kompressionsbedingt verengt. Zwischen oberer Thoraxapertur und Atemwegsöffnung, d.h. im Bereich des extrathorakalen Atemweges, wirkt von außen nurmehr der Druck p_{atm} , während innen noch immer ein mäßig positiver Druck herrscht; damit ergibt sich hier wieder das Nettoresultat einer Dilatation.

Die dargestellte Situation darf für den gesamten Ablauf einer forcierten Expiration nicht als statisch fixiert verstanden werden. Wie der Vergleich zwischen Abb. 1.34a und 1.34b veranschaulicht, sinkt ja mit exspirationsbedingt abnehmendem Lungenvolumen der von der Lungendehnung abhängige p_{st} ; damit wandert der EPP weiter peripher in Richtung der Alveolen, das dilatierte stromauf liegende Segment wird kleiner, und das komprimierte stromab liegende Segment vergrößert sich. Dementsprechend tritt der EPP (und die ihm folgende Kompressionswelle) mit Erreichen des am Beginn einer forcierten Expiration auftretenden Spitzenflusses über die Trachea in den Thorax ein und läuft dann, sich mit der Aufteilung des Bronchialbaumes vervielfältigend, über die zentralen Bronchialabschnitte nach peripher. Mit Zunahme des Ausmaßes der Bronchialkompression fällt der maximal in einer forcierten Expiration erreichbare Fluß (\dot{V}_{max} oder MEF) vom Spitzenfluß weg progredient gegen das Ende der forcierten Expiration hin ab, was die typische Form einer maximalen exspiratorischen Fluß-Volumenkurve (MEFV-Kurve) prägt.

Die in der bisherigen Betrachtung verwendete Darstellung des gesamten Bronchialbaumes als einfache Röhre ist natürlich eine grobe Vereinfachung, die zum grundsätzlichen Verständnis der forcierten Expiration aus einer gesunden Lunge zulässig erscheint, bei obstruktiven Atemwegserkrankungen aber an Gültigkeit verliert. So wird sich der EPP in einer gesunden Lunge zum selben Zeitpunkt überall in der gleichen Bronchialgeneration finden; dieses homogene Entleerungsverhalten verschiedener Lungenabschnitte ist für den einigermaßen geradlinig abfallenden Teil der MEFV-Kurve eines Gesunden verantwortlich. Beim Vorliegen disseminierter obstruktiver Störungen im Bronchialbaum werden sich weniger obstruierte Lungeneinheiten schneller, stärker obstruierte langsamer entleeren; dementsprechend ist der EPP zum selben Zeitpunkt in unterschiedlichen Bronchialabschnitten unterschiedlich

weit nach peripher verschoben. Als Ergebnis dieses inhomogenen Entleerungsverhaltens verliert die MEFV-Kurve ihre Geradlinigkeit im absteigenden Schenkel und wird zur Volumenseite hin durchhängend; die Strömung in der frühen forcierten Expiration wird eher durch die weniger erkrankten, sich schneller entleerenden, jene in der späten forcierten Expiration eher durch die mehr erkrankten, sich langsamer entleerenden Lungeneinheiten definiert.

Ende der Expiration

Für das Ende der forcierten Expiration sind 2 Mechanismen verantwortlich. Bei gesunden jungen Probanden mit weiten und wandstabilen Bronchien wird die Expiration oft dadurch beendet, daß der sich mit der Lunge in der Expiration progredient verkleinernde Thorax letztendlich der weiteren Verkleinerung einen muskulär nicht mehr überwindbaren Widerstand entgegengesetzt. Bei älteren Gesunden mit weniger weiten Atemwegen sowie bei allen obstruktiven Atemwegserkrankungen, die ja ebenfalls die innere Weite der Bronchien reduzieren, dominiert aber ein anderer Mechanismus. Hier erreichen der nach peripher laufende EPP und die ihm folgende Kompressionswelle schließlich alveolarnahe liegende, kleine und weiche Atemwege, die durch den transpulmonalen Druck komplett verschlossen werden, sobald sie in das stromab liegende komprimierte Segment eingeschlossen sind. Diese Situation ist in Abb. 1.34b gezeigt. Damit ist eine weitere Entleerung des dahinterliegenden Alveolarbereiches unmöglich geworden; die dort nach Ende der forcierten Expiration verbleibende Luftmenge ist das Residualvolumen („residual volume“, RV). Die dargestellten Vorstellungen zur Beendigung der forcierten Expiration (sowie zur damit sich ergebenden Dimension des RV) sind an Erwachsenen erarbeitet. Die Situation beim gesunden Kind ist nicht so klar; es ist aber anzunehmen, daß beim Säugling mit noch weichen Atemwegen der zweitdargestellte Mechanismus dominiert. Bei jeder obstruktiven Lungenerkrankung ist das RV auch beim Kind ausschließlich durch den peripheren Atemwegsverschluß definiert.

Resultierende Strömung

Mit der dargestellten Mechanik wird das Verhalten des Tracheobronchialbaums in der forcierten Expiration analog zu dem eines sog. Starling-Resistors. Dieser besteht aus einem komprimierbaren Rohr, das entsprechend der Druckdifferenz zwischen Rohr-

eingang und -ausgang durchströmt wird. Sobald ein von außen auf dieses Rohr wirkender Kompressionsdruck höher wird als der Druck am Rohrausgang, wird die Strömung nur mehr durch die Druckdifferenz zwischen Eingangsdruck und Kompressionsdruck definiert, und der Ausgangsdruck verliert an Bedeutung. Auf das Bronchialsystem übertragen bedeutet dies, daß eine weitere muskuläre Steigerung des p_{pl} nicht nur den p_A anhebt, sondern auch als transpulmonaler Druck die Kompression steigert und damit einen für das gleiche Lungenvolumen weiter nach peripher gewanderten EPP nach sich zieht. Als Folge wird aber das komprimierte stromab liegende Segment vergrößert, was wiederum dessen strömungsbremsenden Widerstand anhebt. Im Nettoresultat bleibt damit die expiratorische Strömung trotz weiter erhöhtem p_{pl} unverändert, d.h. die forcierte Expiration ist strömungslimitiert.

Dieses Phänomen läßt sich in einem relativ einfachen Experiment verdeutlichen (Abb. 1.35 a, b). Wenn ein Proband wiederholt bei gleichzeitiger Messung des p_{pl} mit schrittweise ansteigender Kraft, d.h. mit schrittweise ansteigendem p_{pl} , expiratorische Vitalkapazitätsmanöver (d.h. Ausatmungsmanöver von TLC nach RV) bläst, können diese in Form von expiratorischen Fluß-Volumen-Kurven dargestellt und überlagert werden (Abb. 1.35 a). Dabei zeigt sich, daß sich diese Kurven in ihrer Strömungsdimension nahe zum RV schon bei mäßigen Druckwerten – und dann bei weiterer Drucksteigerung auch schrittweise gegen höheres Lungenvolumen hin – zu überlagern beginnen. Für ein bestimmtes Lungenvolumen ist nach Erreichen die-

ser Überlagerung keine weitere Strömungssteigerung mehr möglich. Am weitesten steigerbar ist der Expirationsfluß am Anfang der Kurve im hohen Lungenvolumen unmittelbar nach TLC, wo dementsprechend auch die Flußspitze zu finden ist.

Zieht man nun bei irgendeinem Lungenvolumen (in Abb. 1.35 z.B. bei 90, 50 und 25% der verbleibenden Vitalkapazität) vertikale Linien durch diese Serie von expiratorischen Fluß-Volumen-Kurven, kann für dieses Lungenvolumen der Fluß aus den einzelnen Manövern abgelesen und mit dem jeweils gleichzeitig registrierten p_{pl} in Beziehung gesetzt werden. Das Resultat sind sog. *Isovolumen-Druck-Fluß-Kurven*. Die Abb. 1.35 b zeigt 3 solcher Kurven für 90, 50 und 25% verbleibender Vitalkapazität („vital capacity“, VC). Typischerweise zeigt das Diagramm für 50 und für 25% verbleibender VC nach Erreichen eines kritischen p_{pl} bei weiterer Drucksteigerung keine weitere Zunahme der Strömung; hier ist der oben beschriebene Mechanismus der kompressionsbedingten Strömungslimitation wirksam geworden, und eine weitere Drucksteigerung bewirkt lediglich eine weiter zunehmende Kompression und einen nicht mehr weiter zunehmenden Fluß. Anders liegt die Situation bei 90% verbleibender VC; im Bereich des Spitzenflusses wird diese Strömungslimitation noch nicht wirksam, da ja der EPP noch nicht in den Thorax eingetreten ist. Hier limitiert letztendlich die nicht mehr weiter steigbare expiratorische Muskelkraft den erreichbaren p_{pl} und damit den erzielbaren Spitzenfluß; die Isovolumen-Druck-Fluß-Kurve erreicht kein Plateau.

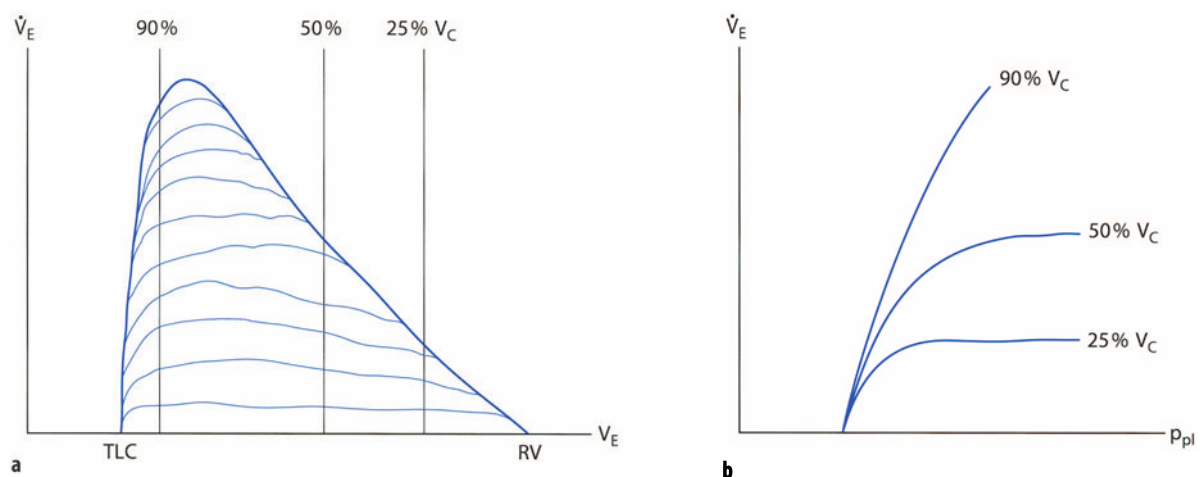


Abb. 1.35. a Eine Serie von überlagerten, mit schrittweise gesteigerter Muskelkraft geblasenen, expiratorischen Vitalkapazitätsmanövern, dargestellt als Fluß-Volumen-Diagramme. Die umhüllende Kurve ist die maximale expiratorische Fluß-Volumen-(MEFV-)Kurve. V_E

expiriertes Volumen, $V̇_E$ expiratorischer Fluß. b Isovolumen-Druck-Fluß-Kurven bei 90, 50 und 25% VC für die in a dargestellten expiratorischen Vitalkapazitätsmanöver. Abkürzungen und weitere Erläuterungen s. Text

Das praktisch hochrelevante Ergebnis dieses Experimentes und der sich daraus ableitenden Erkenntnisse ist, daß jenseits des Spitzenflusses die in einer forcierten Expiration erreichbare Strömung, sobald ein gewisser expiratorischer Schwellendruck überschritten ist, anstrengungsunabhängig wird und damit ausschließlich den Strömungswiderstand der intrathorakalen Atemwege repräsentiert.

Diagnostik

Der diagnostische Wert der forcierten Expiration begründet sich aus der dargestellten Physiologie. Mitarbeitende Patienten sind relativ einfach auf forcierte expiratorische Vitalkapazitätsmanöver zu schulen, expiratorische Strömung und/oder Volumen sind technisch einfach an der Atemwegsöffnung (Mund) zu registrieren. Die Darstellung der forcierten Expiration im Volumen-Zeit- oder im Fluß-Volumen-Diagramm ist hochrepräsentativ für den Strömungswiderstand der intrathorakalen Atemwege. Naturgemäß kommt in diesen mit der forcierten Expiration erhaltenen Lungenfunktionsmessungen aber nicht nur die innere Weite des Tracheobronchialbaums (z. B. vergleichbar mit der Messung einer Atemwegsresistance im Ganzkörperplethysmographen) zum Ausdruck, sondern auch seine Kompressibilität. Dies mag klinisch durchaus relevant sein, da Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen oft auch mit aktiver Muskelunterstützung gegen den Widerstand ihrer verengten Luftwege ausatmen, und dabei ebenfalls das Risiko der Atemwegskompression in Kauf genommen wird.

Therapie

Therapeutisch kommt die forcierte Expiration als Reservemechanismus bei gestörter mukoziliärer Reinigung zum Einsatz. So ist die forcierte Expiration mechanischer Kernteil des Hustens, der – als reflektorisch eingesetzter Reinigungsmechanismus – im wesentlichen aus einer explosionsartigen Expiration nach vorhergehendem Druckaufbau gegen eine geschlossene Glottis besteht. In der Atemphysiotherapie werden zahlreiche Modifikationen der forcierten Expiration zur Sekretlösung und zum Sekrettransport eingesetzt. Dieser sekretlösende und sekrettransportierende Effekt der forcierten Expiration beruht auf der dem EPP folgenden und von zentral nach peripher fortschreitenden Kompressionswelle. Erreicht sie einen Sputumpfropfen, wird dieser in der wandernden Engstelle gefangen und vom

expiratorischen Luftstrom durch diese Düse zentralwärts geschleudert. Entsprechend der Wandlung des EPP reinigt die frühe forcierte Expiration Trachea und Hauptbronchien, die spätere wird dann weiter peripher wirksam. Dieser Mechanismus ist allerdings nur für die zentralen und mittleren Abschnitte des Tracheobronchialbaums relevant. Noch weiter peripher ist, bedingt durch die progrediente summarische Querschnittsvermehrung der Atemwege, der Luftstrom schon so verlangsamt, daß die forcierte Expiration zunehmend an sekretfördernder Effektivität verliert; hier müssen andere Sekrettransportmechanismen wirksam werden.

LITERATUR

- Leith DE, Mead J (1967) Mechanisms determining residual volume of the lungs in normal subjects. *J Appl Physiol* 23:221–227
- Macklem PT, Mead J (1967) The physiological basis of common pulmonary function tests. *Arch Environ Health* 14:5–10
- Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB (1967) Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 22:95–108
- Pride NB, Permutt S, Rilly RL, Bromberger-Barnea B (1967) Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. *J Appl Physiol* 23:646–662
- Zach MS, Oberwaldner B (1999) Chest physiotherapy. In: Taussig L, Landau L (eds) *Paediatric respiratory medicine*. Mosby Year Book, St. Louis, pp 299–311

1.3.5 Bronchiale Reagibilität

J. RIEDLER

Unter bronchialer Reagibilität versteht man die Reaktion der Atemwege auf verschiedene endogene und exogene Reize. Abgegrenzt davon wird die bronchiale Hyperreagibilität, womit eine verstärkte Reizantwort gemeint ist. Diese Grenze wird meist willkürlich festgelegt, da es keine klare Trennung zwischen *normoreagibel* und *hyperreagibel* gibt. Häufig wird der Begriff „Hyperreaktivität“ synonym für Hyperreagibilität verwendet, obwohl damit eigentlich ein Steilerwerden der Dosis-Wirkungskurve während eines inhalativen Provokationstestes beschrieben wird. Eine „Hypersensitivität“ kennzeichnet eine Linksverschiebung der Dosis-Wirkungskurve.

Ist eine verstärkte Reizaufnahme im Unterschied zu einer verstärkten Reizantwort gemeint, sollte man von Hyperirritabilität sprechen. Da man allgemein

jedoch die Reaktion und nicht die Reizaufnahme mißt, erscheint der Begriff *Hyperreagibilität* geeigneter.

Der Ort der Reaktion sind die Atemwege, weshalb die Bezeichnung Atemwegsreagibilität noch korrekter ist als *bronchiale Reagibilität*. In der Folge soll die Abkürzung BR diesen Begriff darstellen, während BHR für *bronchiale Hyperreagibilität* verwendet wird.

Geschichte

Das Phänomen der BR wurde erstmals 1921 von Alexander u. Paddock unter intravenöser Verwendung von Pilokarpin beschrieben. Tiffeneau verwendete 1945 bereits den inhalativen Weg, benutzte Acetylcholin und Histamin und beschrieb erstmals eine PD (Provokationsdosis, die einen bestimmten Abfall der Lungenfunktion bewirkt). Er konnte zeigen, daß bei Patienten mit Asthma bronchiale bereits geringe Dosen von Histamin einen deutlichen Abfall der Lungenfunktion bewirken. Das Ausmaß dieser BHR schien mit dem Schweregrad des Asthmas zu korrelieren. In der Folge wurden verschiedene andere pharmakologische und nichtpharmakologische Reize zum Nachweis der BR verwendet. Die BHR wurde damit zum pathophysiologischen Zentralbegriff des Asthma bronchiale. Auch heute noch hat sie eine Schlüsselrolle in der Asthmadefinition. Nolte (1989) bezeichnete das Asthma als „variable und reversible Atemwegsobstruktion infolge Entzündung und Hyperreaktivität“.

Klinik und Ätiologie

Die BR ist die Reaktion der Atemwege auf

- thermische Reize (kalte Luft),
- chemische Reize (O_3 , SO_2 , NO_x),
- mechanische Reize (Staub, Rauch),
- pharmakologische Reize (Histamin, Acetylcholin, Methacholin, Carbachol, Prostaglandine, β_2 -Blocker),
- Osmolaritätsänderungen der periziliären Flüssigkeit (hyper- und hypotone Lösungen, Hyperventilation) sowie
- körperliche Belastung.

Eine akute Exposition gegenüber all diesen Reizen führt bei Personen mit hyperreagiblen Atemwegen zu einer Zunahme des bronchialen Strömungswiderstandes infolge einer Bronchokonstriktion.

Vererbung

Die Genese der BHR ist nicht gänzlich geklärt. Es scheinen genetische Faktoren sowie Umwelteinflüsse beteiligt zu sein. Bereits bei 4 Wochen alten Säuglingen konnte eine Beziehung zwischen BHR auf Histamininhalation und positiver familiärer Asthmanamnese gefunden werden. Diese Kinder hatten keine Symptome einer Atemwegsobstruktion. Auch ist die BHR bei monozygoten Zwillingen häufiger als bei dizygoten. Sowohl im klinischen Alltag als auch bei epidemiologischen Studien konnte eine starke Assoziation zwischen BHR und allergischen Symptomen sowie der Höhe des IgE und der Größe der Quaddeln im Pricktest festgestellt werden.

Die Vererbung der Atopie scheint über die Chromosomen 11 und 5 zu erfolgen, obwohl diesbezüglich noch Unklarheit besteht. Mehrere Genloci und mehrere verschiedene Gene scheinen für die Vererbung der Atopie und der BHR verantwortlich zu sein. Einige Untersucher konnten eine gemeinsame Vererbung der Bereitschaft zur Bildung von IgE im Serum und der BHR bei Geschwistern mit Asthma finden.

Mehrere Studien wiesen nach, daß Knaben häufiger hyperreagible Atemwege haben als Mädchen. Diese Situation ändert sich mit Beginn der Pubertät, wenn sich die Knabenwendigkeit verliert. Als Ursache dafür werden hormonelle Veränderungen vermutet. Der Einfluß des Geschlechtes ist jedoch eher von geringem Ausmaß.

Umweltfaktoren

Unterschiedliche Umweltfaktoren können bei bereits bestehender BHR eine temporäre Zunahme bewirken. So fand sich bei erwachsenen Asthmatikern eine signifikante, wenn auch klinisch geringe Zunahme der BR auf Methacholin bei geringer Zunahme von NO_2 , SO_2 und Rauch in der Umgebungsluft. Divergierende Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der Umweltschadstoffe auf die BR sind meist auf eine unterschiedliche Personenselektion, unterschiedliche Meßmethoden der Belastung und der BR und auf unterschiedliche Belastungskonzentrationen zurückzuführen. Insgesamt scheint der Einfluß der Luftschadstoffe auf die BR jedoch eher gering zu sein. Daß Luftschadstoffe eine permanente BHR verursachen können, wird eher angezweifelt.

■ **Passivrauchen.** Der Einfluß des Passivrauchens auf die BR ist komplex. Bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht haben, wurden engere Atemwege festgestellt. Andere Untersucher fanden erhöhte Nabelschnur-IgE-Werte bei

Säuglingen, die in utero dem Passivrauchen ausgesetzt waren. Enge Atemwege und eine Atopie können die Entstehung der BHR verursachen oder zumindest begünstigen. Auch bei Klein- und Schulkindern werden vermehrte Asthmasymptome und Symptome einer unspezifischen Irritation der oberen und unteren Atemwege beobachtet, wenn diese dem Passivrauchen ausgesetzt sind. Das US-Department of Health and Human Service hat bekanntgegeben, daß Passivrauchen die Prävalenz von respiratorischen Infekten bei Kindern erhöht, was indirekt wieder eine Assoziation mit erhöhter BR hat.

Virusinfekte

Respiratorische Infekte wurden immer wieder mit der Entstehung von BHR und Asthma in Verbindung gebracht. Bei Kindern, die eine RSV-Bronchiolitis durchgemacht hatten, konnte 5–10 Jahre später eine höhere bronchiale Reagibilität festgestellt werden als bei Kindern, die nicht in den ersten 2 Lebensjahren an einer Bronchiolitis erkrankt waren.

Mit der Verbesserung der Lungenfunktionsuntersuchungen beim Säugling konnten prospektive Kohortenstudien etabliert werden und Messungen der BR schon in den ersten Lebensmonaten erfolgen. Damit ließ sich bei einem Großteil der Kinder bereits vor den ersten respiratorischen Infekten mit Atemwegsobstruktion eine BHR oder eine verminderte Lungenfunktion nachweisen. Die Kinder kamen also mit engeren oder hyperreagiblen Atemwegen zur Welt, hatten dadurch häufiger Atemwegsinfekte und zeigten dabei obstruktive Atemgeräusche.

Andere Autoren fanden bei Kindern mit rezidivierenden Atemwegsobstruktionen nach einer serologisch nachgewiesenen RSV-Bronchiolitis mehrere Jahre später höheres spezifisches IgE gegen Ei und gegen Inhalationsallergene als bei Kindern, die keine RSV-Infektion durchgemacht oder die keine rezidivierenden Atemwegsobstruktionen nach einer solchen Infektionen entwickelt hatten. Es ist unklar, ob die Viruserkrankung bei diesen Kindern die Entstehung einer Allergie bewirkt oder ob sie bereits vor der Virusinfektion eine erhöhte Allergieprädisposition hatten.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, daß RSViren nach experimenteller Inokulation über Wochen in Epithelzellen persistieren können und auch bei Ausbleiben stärkerer entzündlicher Reaktionen über die Bildung und Ausschüttung von Zytokinen eine Erhöhung der bronchialen Reagibilität bewirken können. Andere experimentelle Virusinfekte beim Tier, aber auch beim Menschen haben gezeigt, daß eine Inokulation von Rhino- oder Influenzaviren eine BHR für rund 4 Wochen verursachen kann.

Mittels PCR ließ sich bei 64% der untersuchten asthmatischen Kinder während der Asthmaepisoden ein Virus nachweisen. Bei Kleinkindern überwiegen RS- und Parainfluenzaviren, bei größeren Kindern Rhino-, Adeno- und Influenzaviren. Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 und ein gestörtes protektives Interferon scheinen für eine verstärkte Adhäsion dieser Viren auf dem respiratorischen Epithel verantwortlich zu sein.

Allergene

Wie nach Virusinfekten kann die BR auf pharmakologische und nichtpharmakologische Stimuli bei allergischen Asthmapatienten während und nach einer Allergenexposition mehrere Wochen lang erhöht sein. Dies konnte für Patienten mit Gräserpollenallergie und Hausstaubmilbenallergie gezeigt werden. Umgekehrt sank die BR bei Patienten mit Milbenallergie bei mehrwöchigem Aufenthalt in milbenarmer oder milbenfreier Umgebung wie im Hochgebirge deutlich ab. Eine frühe Hausstaubmilbensensibilisierung ist meist mit einer späteren BHR assoziiert.

Pathophysiologie

Bei der Entstehung der BR spielen mehrere Faktoren eine Rolle, die in verschiedenen Stadien der BR von unterschiedlicher Bedeutung sein können. Involviert sind Epithelzerstörung, Entzündungszellen und Mediatoren, cholinerge und nichtcholinerge Nervenreflexe und v. a. immunologische Prozesse. Grundsätzlich sind diese Vorgänge bei einer viral oder einer allergen induzierten BR sehr ähnlich (Abb. 1.36).

Immunologische Prozesse, Entzündungszellen und Mediatoren

Beim allergischen Asthma werden Allergene an der Epitheloberfläche der Atemwege und in der Mukosa von antigenpräsentierenden Zellen (Makrophagen, dendritische Zellen) phagozytiert und verarbeitet. Diese Zellen wandern zu regionalen Lymphknoten in den Atemwegen und präsentieren naiven CD4-positiven T-Zellen in Verbindung mit MHC-Klasse-II-Molekülen ihr Antigen. Diese T-Zellen werden dadurch sensibilisiert und produzieren bei erneutem Kontakt mit dem Antigen Zytokine, allen voran Interleukine (IL-2, -3, -4, -5), Interferon- γ (IFN- γ) und den GM-CSF („granulocyte-macrophage colony stimulating factor“). Bei atopischen Patienten besteht eine selektive Entwicklung der T-Lymphozyten

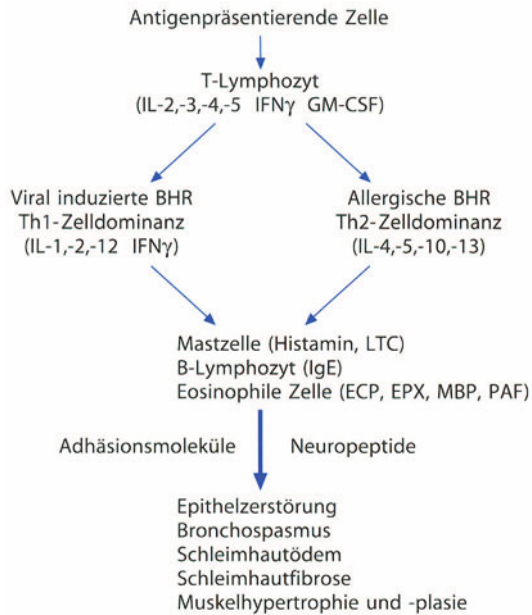


Abb. 1.36. Immunologische Mechanismen der BHR (bronchiale Hyperreagibilität). Abkürzungserklärungen und weitere Erläuterungen s. Text

in Th₂-Lymphozyten, die IL-4, -5, -10 und IL-13 produzieren. In diesem Stadium besteht ein wichtiger Unterschied zur viral induzierten BHR, bei der eine Differenzierung zu Th₁-Lymphozyten mit Produktion von IL-2 und IFN- γ erfolgt. IFN- γ wiederum verstärkt die Ausschüttung von Mediatoren aus basophilen Zellen (Histamin, Proteasen). Zusätzlich kann es zur Bildung von virusspezifischen IgE-Antikörpern kommen, die neben anderen Vorgängen für die BHR verantwortlich sind. Es wird auch spekuliert, daß diese virusspezifischen IgE-Antikörper zumindest teilweise das erhöhte Gesamt-IgE bei manchen Patienten mit „intrinsic“ Asthma erklären.

Unter dem Einfluß von IL-4, IL-13 und den kostimulierenden Molekülen CD40 und CD40L sezernieren B-Lymphozyten IgE-Antikörper, die sich an Mastzellen, basophile Zellen, eosinophile Zellen, Monozyten, Lymphozyten, dendritische Zellen und Thrombozyten binden. Bei Kontakt dieser Moleküle mit Antigen kommt es zur Ausschüttung von präformierten Mediatoren wie Histamin und Proteasen sowie von de novo synthetisierten Mediatoren wie Prostaglandinen und Leukotrienen. Diese Mediatoren sind für die Frühphase einer asthmatischen Reaktion verantwortlich, jedoch auch an der Entstehung einer chronischen Entzündung beteiligt. Zwischen aktivierten T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Mastzellen bestehen komplexe Feedbackmechanismen über verschiedene Zytokine, die für die Selbsterpetuierung der chronischen Inflammation verantwortlich sind.

Besondere Bedeutung kommt in diesem chronischen Prozeß auch den eosinophilen Zellen zu. Diese werden durch IL-5 und GM-CSF stimuliert und aktiviert und sezernieren besonders aggressive zytotoxische Proteine wie ECP („eosinophile cationic protein“), EPX („eosinophile protein-X“), EPO („eosinophile peroxidase“) und MBP („major basic protein“) sowie Leukotriene (LTC₄) und den plättchenaktivierenden Faktor (PAF, „platelet activating factor“). Die eosinophilen Zellen mit ihren Mediatoren sind hauptverantwortlich für die späte asthmatische Reaktion (3–12 h nach Allergeninhalation) und Steigerung der bronchialen Reagibilität. Zur Spätreaktion gehören in der Folge auch die Proliferation der Fibroblasten, die Ausschüttung von Neuropeptiden durch Nervenendigungen sowie die Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Atemwegsmuskulatur.

Verschiedene Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, VLA-1, VLA-2) an T-Lymphozyten, Epithel- und Endothelzellen verbessern und erleichtern den engen Zellkontakt am Ort der Entzündung.

Diese immunologischen Prozesse bewirken bei entsprechend sensibilisierten Personen eine meßbare Bronchokonstriktion, wenn ein Allergen inhaliert wird, was die Basis für die BHR gegen Allergene darstellt. Neben der akuten Bronchokonstriktion durch bereits vorhandene Mediatoren kommt es bei der Exposition gegenüber einem Allergen jedoch auch zur Ausbildung einer späten entzündlichen Reaktion in der Atemwegsschleimhaut, die auch zu einer Steigerung der Bronchienempfindlichkeit gegenüber anderen Stimuli wie Hyperventilation, körperliche Belastung oder Inhalation von hypo- oder hypertonen Lösungen führt.

Diese Stimuli bewirken durch Wasserverlust in der Mukosa und Submukosa die Entstehung eines osmotischen Gradienten an den bereits vorhandenen Entzündungszellen, v.a. an den Mastzellen, was zu einer verstärkten Ausschüttung von Mediatoren und einer nachfolgenden Bronchokonstriktion führt.

Im Unterschied zur Inhalation eines Allergens bleibt jedoch bei diesen nichtallergischen Reizen eine Spätreaktion und damit eine chronischen Entzündung aus. Diese Form der BHR ist also an das Vorhandensein von bestimmten Entzündungszellen und deren Mediatoren gebunden und damit sehr spezifisch für Asthma bronchiale.

Nervenreflexe, Neuropeptide, Epithelschädigung

Der Neurotransmitter des exzitatorischen cholinergen Systems ist Acetylcholin, der des inhibitorischen

adrenergen Systems Noradrenalin. Neben den cholinergen und adrenergen Nerven sind an der Entstehung der BR v.a. auch nonadrenerge und noncholinerge Nerven beteiligt. Letztere schütten durch lokale Axonreflexe sensorische Neuropeptide (Neurokinin A, „substance-P“, „calcitonin gene-related peptide“) aus, die als lokale endogene Bronchokonstriktoren wirken. Diese Peptide regulieren neben der glatten Muskulatur auch die Schleimproduktion, den Tonus der Gefäßmuskulatur und die Schleimhautpermeabilität. Virusinfekte können über eine gesteigerte Ausschüttung von Bradykininen C-Fasern der nonadrenergen und noncholinergen Nerven stimulieren.

Im Rahmen eines solchen Virusinfektes kann es auch zur Schädigung des respiratorischen Epithels kommen. Gesunde Epithelzellen produzieren u. a. ein Neuropeptid-degradierendes Enzym (NDP). Diese Produktion ist durch virale Zellschädigung nicht möglich, weshalb Neuropeptide in den Atemwegen bei Virusinfekten nicht oder nur erschwert abgebaut werden können.

Durch die Epithelschädigung kommt es außerdem zur Freilegung von Nervenrezeptoren, sog. Irritant-Rezeptoren, oder von marklosen C-Faser-Endigungen. Durch ihre Stimulierung wird ein vagaler Reflex angebahnt, oder es tritt eine Freisetzung von Neuropeptiden ein. Durch die Beeinträchtigung der Schrankenfunktion können Allergene leichter in die Submukosa gelangen und sich an IgE-besetzte Mastzellen oder antigenpräsentierende Zellen binden.

Erkrankungen mit gesteigerter bronchialer Reagibilität

Erkrankungen mit gesteigerter bronchialer Reagibilität (BHR) sind:

- Asthma bronchiale,
- chronische oder rezidivierende Bronchitis,
- zystische Fibrose,
- bronchopulmonale Dysplasie,
- allergische Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis.

Die BHR ist Bestandteil vieler Asthmadefinitionen und stellt einen zentralen pathophysiologischen Aspekt des Asthma bronchiale dar. Dennoch läßt sich nicht bei jedem Patienten, der klinisch als asthmakrank eingestuft wird, eine BHR nachweisen. Dies kann an der Methode zur Messung der BHR oder an der Definition von Asthma liegen. In klinischen Untersuchungen und Studien werden häufig andere Definitionen verwendet als in epidemiologischen Studien. Bei Patienten mit chronischem schweren Asthma gelingt der Nachweis einer BHR

fast immer, während Patienten mit gelegentlichem leichtem „Pfeifen“ in den Atemwegen nur zu gewissen Zeiten eine meist nur leicht gesteigerte BR zeigen. Aus diesem Grund hängt die Sensitivität eines BR-Tests zur Erfassung von Patienten mit Asthma auch vom Schweregrad der Erkrankung sowie vom Zeitpunkt der Durchführung der BR-Messung in bezug auf die Asthmasymptome ab. In epidemiologischen Studien sind die Sensitivitäten geringer (30–50%) als in klinischen Laborstudien (70–100%). In solchen Studien wird meist eine Punktprävalenz (Messung der BR) mit einer Zeitprävalenz (Anzahl der Asthmasymptome im letzten Jahr) verglichen, was neben der meist weniger genauen Definition von Asthma und meist ungenaueren Charakterisierung von Asthmapatienten in Feldstudien die geringere Sensitivität erklärt.

Pharmakologische Provokationen (Histamin, Methacholin) werden allgemein für sensitiver als nichtpharmakologische Provokationen (Kaltluftprovokation, Laufbelastungen, Inhalation von hyper- oder hypotonen Lösungen) gehalten. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß gut standardisierte nichtpharmakologische Provokationen auch sehr hohe Sensitivitäten von 90–95% erreichen. Umgekehrt gelten nichtpharmakologische Tests als spezifischer für Asthma (90–100%), d. h., es treten weniger falsch-positive Ergebnisse auf. Dies erklärt sich durch die Beteiligung von für Asthma spezifischen Entzündungszellen und ihren Mediatoren beim Nachweis der nichtpharmakologischen BHR im Unterschied zu pharmakologischen Tests. Die asymptotische BHR, also der Nachweis von gesteigerter BR ohne Symptome einer Atemwegsobstruktion, tritt häufiger bei Messung der BR mittels pharmakologischer Stimuli als bei nichtpharmakologischen Provokationen auf. Bei manchen Patienten geht die BHR auch späteren Asthmasymptomen voraus und stellt damit bereits ohne Symptome einen Teil des Asthmasyndroms dar. Auch konnte in einigen Studien gezeigt werden, daß viele Patienten mit sog. asymptotischer BHR ihre Asthmasymptome einfach nicht wahrnehmen, also in Wirklichkeit Asthmatiker sind. Bei diesen Patienten hilft der objektive Test der BHR, die subjektive Empfindung und damit Darstellung des klinischen Zustandes zu relativieren.

Außer dem Asthma gibt es noch andere chronische Atemwegserkrankungen und auch allergische Erkrankungen, die mit einer BHR einhergehen. Dazu zählen die zystische Fibrose, die bronchopulmonale Dysplasie und bestimmte Virusinfektionen der unteren oder manchmal auch der oberen Atemwege sowie die allergische Rhinokonjunktivitis und die atopische Dermatitis. Bei erwachsenen Patienten kommen noch die COPD und chronische irreversible Atemwegsobstruktionen hinzu.

Messung der bronchialen Reagibilität

(Übersicht 1.1)

Häufig wird zwischen einer spezifischen und einer unspezifischen BR unterschieden. Erstere beschreibt die Reaktion der Bronchien auf Allergene, letztere die auf thermische, chemische, mechanische oder pharmakologische Reize sowie auf Osmolaritätsänderungen der periziliären Flüssigkeit. Es empfiehlt sich jedoch, nicht die Bezeichnungen „spezifisch“ und „unspezifisch“ zu verwenden, sondern vielmehr von einer BR auf den jeweiligen Reiz zu sprechen, also z. B. BR auf Hausstaubmilben, auf Histamin oder auf hypertone Kochsalzlösung.

Nur sehr selten ist eine inhalative Provokation mit einem Allergen notwendig und vertretbar, weil es dabei zum Auslösen einer Spätreaktion in den Atemwegen kommt. An dieser Spätreaktion 3–12 h nach der Provokation sind Entzündungszellen beteiligt, die gemeinsam mit ihren Mediatoren eine chronische Entzündung und eine Steigerung der bronchialen Reagibilität für mehrere Wochen bewirken können. Solche Spätreaktionen wurden bei Provokationen mit anderen Reizen bisher nicht beschrieben.

Zum Nachweis der BR auf nichtallergische Reize stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die unterschiedlich gut standardisiert sind und auf dem gemeinsamen Prinzip beruhen, nach Einwirkung eines standardisierten Reizes die Bronchokonstriktion mit Lungenfunktionsmessung zu quantifizieren und gemäß dem Ausmaß dieser Veränderung auf den Grad der BR Rückschlüsse zu ziehen.

Übersicht 1.1. Methoden zur Messung der bronchialen Reagibilität

- *Pharmakologische Provokationen*
 - Inhalation von Methacholin (Methacholinprovokation)
 - Inhalation von Histamin (Histaminprovokation)
- *Nichtpharmakologische Provokationen*
 - Hyperventilation trockener und kalter Luft (Kaltluftprovokation)
 - Inhalation von 4,5%iger Kochsalzlösung (hypertone Kochsalzprovokation)
 - Inhalation von destilliertem Wasserdampf (ultraschallvernebelte destillierte Wasservprovokation)
 - Körperliche Belastung am Fahrradergometer (Ergometerbelastung)
 - Körperliche Belastung am Laufband (Laufbandbelastung)
 - Freies Laufen (freie Laufbelastung)

Pharmakologische Provokationen

Eine der am häufigsten angewandten Methoden ist die Inhalation von Histamin, Methacholin oder Carbachol. Diese Provokationen werden unter dem Begriff pharmakologische Provokationen zusammengefaßt. Von manchen Autoren wird dafür auch die Bezeichnung „direkte“ Provokation verwendet. Dies soll ausdrücken, daß dieser Stimulus direkt an der glatten Muskelzelle ansetzt und so zu einer Bronchokonstriktion führt. Einige pharmakologische Substanzen wie Adenosin-5'-monophosphat oder Leukotriene wirken jedoch „direkt“ und „indirekt“ (direkt – an der Muskelzelle, indirekt – über Entzündungszellen und Mediatoren an der Muskelzelle), weshalb die Trennung in pharmakologische und nichtpharmakologische Provokationen geeigneter erscheint.

Nichtpharmakologische Provokationen

Zu den nichtpharmakologischen Provokationen zählen die Hyperventilation von trockener kalter Luft, verschiedene Formen von körperlicher Belastung (Fahrradergometer, Laufband, freies Laufen) sowie die Inhalation von hypo- oder hypertonen Lösungen.

Obwohl die verschiedenen Methoden zur Messung der BR zu demselben Resultat führen, nämlich zur Bronchokonstriktion, involvieren sie sehr verschiedene Mechanismen, und die Ergebnisse korrelieren meist nicht sehr stark miteinander. Daher sind sie auch nicht gegeneinander austauschbar, und es scheint, daß sie unterschiedliche Formen der BR betreffen und nachweisen.

Indikationen zur Messung der BR

Übersicht 1.2 zeigt die Indikationen zur Messung der BR bei klinischen und epidemiologischen Untersuchungen.

Besonders hilfreich erscheint die Erfassung der BR bei Patienten mit normaler Lungenfunktion und Symptomen, die auf Asthma bronchiale hinweisen. Manchmal kann bei Kindern ein chronischer Husten ohne Infektzeichen das alleinige Asthmasymptom darstellen. Eine negative Methacholinprovokation läßt ein Asthma eher ausschließen, während z. B. ein positives Ergebnis in der Kaltluftprovokation oder nach Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung ein Hinweis auf ein vorliegendes Asthma ist. Auch bei der Vermutung eines psychogenen Hustens wird ein negativer BR-Test die Annahme eher verstärken. Eine Fahrradergometrie oder eine standardisierte Laufbelastung helfen meist recht eindrucksvoll, zwischen einem belastungsinduziertem Asthma und Dyspnoe-

Übersicht 1.2. Indikationen zur Messung der bronchialen Reagibilität

- *Klinische Indikationen*
 - Erfassung einer möglichen Asthmadignose bei Kindern mit respiratorischen Symptomen bei normaler Lungenfunktion (Atemnot, Husten, Thoraxschmerz)
 - Abklärung von Atemnot oder Husten bei körperlicher Anstrengung (Bestätigung oder Ausschluß eines belastungsinduzierten Asthmas)
 - Erfassung der Medikamentenwirkung
- *Epidemiologische Indikationen*
 - Erfassung der Prävalenz der BHR in der Bevölkerung
 - Erfassung der Prävalenz des belastungsinduzierten Asthmas in der Bevölkerung
 - Hypothesengenerierung verschiedener Atemwegserkrankungen
 - Erfassung der BHR als objektiver Marker für Asthma bei Vergleichen unterschiedlicher Populationen und über längere Zeiträume
- *Wissenschaftliche Indikationen*
 - Hilfe zum besseren Verständnis von pathophysiologischen Mechanismen verschiedener Atemwegserkrankungen
 - Entwicklung neuer Medikamente gegen Asthma
 - Erfassung der Effektivität von Präventivmaßnahmen bei Asthma

jedoch auch bei anderen Erkrankungen wie der zystischen Fibrose, der bronchopulmonalen Dysplasie, bei respiratorischen Virusinfekten und manchmal auch als asymptomatische Erscheinung beobachtet werden. An ihrer Entstehung sind zelluläre, humorale und neurale Vorgänge beteiligt. Zum Nachweis der BHR dienen pharmakologische Substanzen (Histamin, Methacholin) und nicht-pharmakologische Reize (Kaltlufthyperventilation, Inhalation von hypo- und hypertonen Lösungen, Laufbelastung, Fahrradergometerbelastung). Von klinisch besonderem Nutzen ist die Untersuchung der BR bei Patienten mit unklaren Symptomen, die auf Asthma hinweisen, jedoch mit einer normalen Lungenfunktion einhergehen (Husten, Dyspnoe).

zuständen bei schlechtem körperlichem Trainingszustand zu unterscheiden.

Vorsichtsmaßnahmen

Nicht durchgeführt werden sollten inhalative Provokationen bei Patienten mit einer starken Einschränkung der Lungenfunktion (z. B. $FEV_1 < 65\%$ des Sollwertes). Weiter sollte bei den Untersuchungen ein Arzt anwesend sein und eine Notfallausrüstung zur Behebung einer möglichen schweren Bronchokonstriktion zur Verfügung stehen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die bronchiale Reagibilität stellt die unterschiedlich starke Reaktion der Atemwege auf verschiedene inhalative Reize dar. Abgegrenzt davon wird die gesteigerte, als pathologisch angesehene Reaktion, die bronchiale Hyperreagibilität (BHR). Sie kommt v.a. beim Asthma bronchiale vor, kann

LITERATUR

- Nolte D (Hrsg) (1989) Asthma: das Krankheitsbild, der Asthmapatient, die Therapie, 4., neubearb. u. erw. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, S 1–3
- Peat J, Salome CM, Woolcock AJ (1992) Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Respir J* 5: 921–929
- Phelan PD (ed) (1995) Asthma. In: Bailliere's clinical paediatrics, international practice and research, vol 3/2. Bailliere Tindall, London
- Postma DS, Bleeker ER, Amelung PJ et al. (1995) Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherit with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 333: 894–900
- Riedel F, Oberdieck B, Streckert HJ, Philippou S, Krusat T, Marek W (1997) Persistence of airway hyperresponsiveness and viral antigen following respiratory syncytial virus bronchiolitis in young guinea-pigs. *Eur Respir J* 10: 639–645
- Riedler J (1991) Beziehung zwischen Ausmaß der bronchialen Reaktivität und Medikamentennotwendigkeit (Therapie) beim Asthma bronchiale des Kindes. *Pneumologie* 45: 49–51
- Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH et al. (1993) Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 6 (Suppl 16): 53–83
- Williams PV, Shapiro G (1995) Inhalation bronchoprovocation in children. In: Spector SL (ed) Provocative testing in clinical practice. Dekker, New York, pp 249–278

1.3.6

Atmung bei körperlicher Belastung

D. BÖNING, M. HÜTLER

Die Skelettmuskulatur als größtes Organsystem des Körpers (25–40% der Körpermasse) beansprucht zwischen 25% (Ruhe) und über 90% (Ausbelastung)

des aerob abdeckbaren Energieumsatzes. Um die 4 Aufgaben der äußeren Atmung – Sauerstofftransport von der Außenluft in das Blut, Kohlendioxidtransport vom Blut in die Außenluft, Kompensation von nichtrespiratorischer Acidose und Alkalose durch Steigerung oder Senkung der CO_2 -Abgabe, Abgabe von etwa 10% der im Körper gebildeten Wärme durch Wasserverdunstung – zu erfüllen, wird der Gasaustausch bei maximaler Muskelarbeit je nach Trainingszustand um das 10- bis 20fache gesteigert. Nach traditioneller Ansicht sind damit bei gesunden Atmungsorganen die Grenzen der Funktion noch nicht erreicht. Diese Grenzen werden einerseits bestimmt durch die maximale (alveoläre) Ventilation und andererseits durch die Diffusions- und Perfusionsbedingungen. Welchen Einfluß die Muskelarbeit (Kraft mal Längenänderung) im konkreten Fall auf die Atmung nimmt, hängt von der Art und Dauer der Kontraktionen und den damit eng verknüpften Stoffwechselfvorgängen ab.

Muskelarbeit und Muskelstoffwechsel

Die Muskelkontraktion kann *statisch* (isometrisch) oder *dynamisch* ablaufen (Abb. 1.37). Bei der statischen Kontraktion wird lediglich die Kraft vergrößert, während die Länge unverändert bleibt (z. B. Halten eines Gewichts, Druck gegen eine Wand). Wegen der fehlenden Längenänderung ist die mechanische, nach außen abgegebene Nutzarbeit gleich Null (Wirkungsgrad = 0%). Da die krafterzeugende Bindung zwischen Myosin und Aktin nur

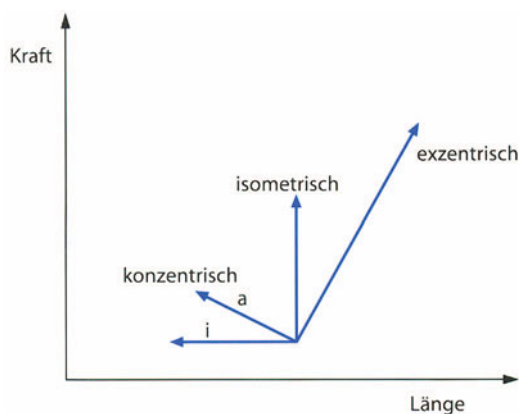


Abb. 1.37. Formen der Muskelkontraktion. Bei konzentrischen Kontraktionen unterscheidet man eine isotonische (konstante Kraft, *i*) und eine auxotonische (variable Kraft, *a*) Form. Weitere, hier nicht dargestellte Formen sind die Unterstützungskontraktion (erst isometrisch, dann iso- oder auxotonisch) und die Anschlagkontraktion (erst iso- oder auxotonisch, dann isometrisch)

kurzdauernd ist und ständig erneuert werden muß, wird trotzdem fortlaufend Energie benötigt.

Bei dynamischer Arbeit unterscheidet man zwischen *konzentrischer* und *exzentrischer* Kontraktion. Bei konzentrischer Kontraktion (iso- oder auxotonisch, z. B. Heben eines Gewichts, Treppaufgehen, Radfahren) verkürzt sich der Muskel und leistet äußere Arbeit. Die maximal auftretenden Kräfte sind niedriger als bei statischer Anspannung, während die Leistung und damit der Energieumsatz Maximalwerte erreichen können. Ebenso häufig ist die weniger bekannte exzentrische Kontraktion, bei der der Muskel von einer äußeren Kraft gedehnt wird und die Bewegung abbrems (Senken eines Gewichts, Bergabgehen). Dabei nimmt der Muskel Energie auf (negative Arbeit) und verwandelt diese in Reibungswärme. Hypothetisch ist auch an ein Rückwärtslaufen der Muskelmaschine mit ATP-Aufbau zu denken. Jedenfalls ist der eigene Energieaufwand des Körpers und damit auch der Anspruch an die Atmung viel geringer als bei konzentrischer (positiver) Arbeit. Die im Muskel maximal auftretenden Kräfte sind dagegen noch größer als bei statischer Kontraktion, was bei ungewohnter Belastung zu Mikroschäden (Muskelkater) führen kann.

Die für die Kontraktionen nötige Energie kann entweder durch *anaeroben* oder *aeroben* Stoffwechsel geliefert werden. Das im Muskel vorhandene ATP reicht nur für wenige Kontraktionen, der Verbrauch wird sofort ersetzt.

Als anaerobe Energiequelle dient einmal das Kreatinphosphat, das bis zu 20 s sehr hohe Intensitäten erlaubt und während Arbeit fast völlig verbraucht werden kann. Nach Arbeitsende wird es in wenigen Minuten mit Hilfe des aeroben Stoffwechsels resynthetisiert. Bei überwiegender Nutzung organischer Phosphate als Energiequelle (Sprünge und Sprints) ist während der Arbeit selbst keine Mehratmung nötig, sondern erst anschließend in der Erholungsphase.

Der anaerobe Abbau der Glucose (aus Muskel- und Leberglykogen) zu Milchsäure kann einige Minuten lang eine hohe Arbeitsintensität gewährleisten; die anschließende aerobe Verstoffwechslung dieser Substanz dauert bis zu einer Stunde.

Die besonders starke Mehratmung während und unmittelbar nach Arbeit dient bei kurzen, sehr intensiven Leistungen (1–2 min) v.a. der Kompensation der Acidose durch vermehrte CO_2 -Abgabe und nicht der O_2 -Aufnahme.

Die anaeroben Energiequellen werden sowohl zu Beginn jeder Arbeit eingesetzt, da der Sauerstofftransport nur mit Verzögerung den notwendigen

Umfang erreicht, wie auch bei intensiver Belastung (ab etwa 15% der Maximalkraft bei statischer, ab etwa 60% der maximalen Sauerstoffaufnahme bei dynamischer Arbeit). Das O_2 -Defizit kann mehrere Liter betragen und muß nachgeatmet werden. Bei mäßigen Intensitäten bis etwa 60% der maximalen Sauerstoffaufnahme wird die benötigte Energie, abgesehen von der Anfangsphase, vollständig durch aeroben Abbau von Kohlehydraten und Fetten geliefert. Hierbei deckt die Atmung den aktuellen Sauerstoffbedarf.

Die Beanspruchung des Organismus hängt u.a. von der eingesetzten Muskelmasse ab. Nur bei Arbeit mit mehr als 15% der Gesamtmuskulatur kann man die maximale Sauerstoffaufnahme erreichen.

Große anaerobe Stoffwechselanteile wie bei Einsatz großer Kräfte (Durchblutungsminderung) oder hohen Leistungen (hohe Glykolyserate) führen schnell zur *Ermüdung*. Bei moderaten längerandauernden Belastungen kann der Verbrauch der Glykogenvorräte zu Minderung der Leistungsfähigkeit führen, da für einen intensiven aeroben Stoffwechsel Fett nicht ausreicht, sondern ein hoher Kohlehydratanteil nötig ist.

Die Ermüdung kann durch *Pausen* rückgängig gemacht werden. Das Kreatinphosphat wird resynthetisiert, die Milchsäure aus dem Muskel ausgeschwemmt und abgebaut, das Sauerstoffdefizit wird nachgeatmet. Dies führt zu nicht so hohen Ventilationen wie bei maximaler Arbeit selbst. Die ersten Sekunden einer Pause haben den höchsten Erholungswert (lohnende Pause).

Intervallbelastungen (kurze, abwechselnde Arbeits- und Erholungsphasen), wie sie von Kindern gern gewählt werden, sind wenig ermüdend und erlauben wesentlich längere Gesamtdauern als konstante Belastungen ohne Unterbrechung.

Ein Großteil der Ausführungen dieses Abschnitts gilt auch für die Atemmuskulatur selbst, deren Anteil an der Muskelmasse auf etwa 5% geschätzt wird.

Atmung bei Muskellarbeit – allgemeine Gesichtspunkte

Eine Übersicht über die belastungsabhängigen Veränderungen der pulmonalen Funktionsgrößen zeigt Tabelle 1.5.

■ **Atemmechanik.** Entsprechend dem gesteigerten Gasaustausch nimmt das Atemzeitvolumen (\dot{V}_E) bei dynamischer Muskellarbeit massiv zu. Dabei kann man mit zunehmender Intensität (d.h. zunehmende

mechanische Leistung in Watt oder zunehmende Sauerstoffaufnahme) 2 Bereiche unterscheiden (Abb. 1.38). Bei mäßigen, aeroben Leistungen ist der Anstieg der \dot{V}_E fast linear (bis etwa 60% der maximalen Sauerstoffaufnahme $\dot{V}O_{2max}$) und ähnelt somit dem Verhalten der Herzfrequenz. Das Atemzugvolumen kann mehr als die Hälfte der Vitalkapazität erreichen. Gegenüber Ruhe sind die Gasaustauschbedingungen verbessert, was sich an einer Abnahme des Atemäquivalents ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ und $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) zeigt. Ein wesentlicher Grund hierfür dürfte die Abnahme des Prozentanteils der Totraumbelüftung sein, da das Atemzugvolumen ansteigt.

Im Bereich mit erheblichem anaerobem Stoffwechsel steigt die Ventilation mit zunehmender Intensität immer steiler an, obwohl die Sauerstoffzunahme weiter linear bis zum Maximum zunimmt.

Die Probanden spüren ihre Atmung immer stärker und kommen zum Schluß „außer Atem“. Der Anstieg der Atemfrequenz spielt jetzt die Hauptrolle; sie erreicht bei Erwachsenen bis zu 50, bei Kindern bis zu 70/min, während Atemzugvolumen und \dot{V}_E deutlich unter den Höchstwerten in Körperruhe (Vitalkapazität, Atemgrenzwert) bleiben. Als Folge des überproportionalen Anstiegs von \dot{V}_E vergrößert sich zunächst $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, dann auch $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$. Der respiratorische Quotient (RQ) steigt über 1 an, der alveoläre und arterielle pCO_2 sinkt (Hyperventilation). Der alveoläre pO_2 steigt an, während der arterielle pO_2 leicht abnimmt. Nach Arbeitsabbruch fällt die Ventilation sofort ab, aber weniger als es der Abnahme von Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidbildung entspricht. Die noch eine Weile aus der Muskulatur austretende Milchsäure setzt CO_2 frei und stimuliert weiter die Atmung, so daß der RQ vorübergehend noch mehr steigt und der arterielle pCO_2 noch stärker absinkt.

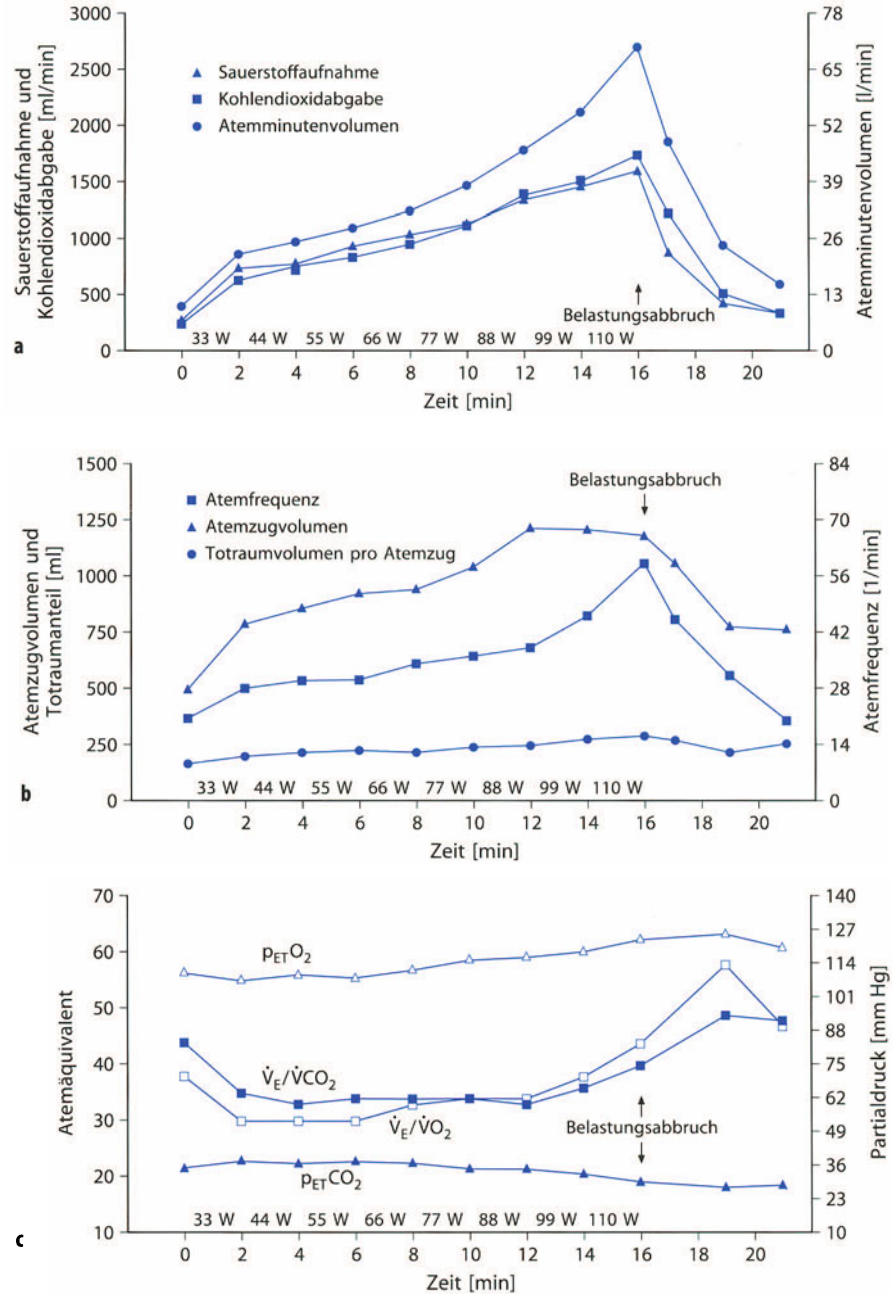
Unterhalb des anaeroben Bereichs bleiben die Atemgrößen und auch andere physiologische Kennwerte wie die Pulsfrequenz und die Milchsäurekonzentration im Blut annähernd konstant (Steady state), wenn eine bestimmte Leistung über längere Zeit erbracht wird; bei Intensitäten oberhalb dagegen kann kein Steady state eingehalten werden: es kommt zur Ermüdung, die schließlich den Abbruch erzwingt.

Der Übergang zwischen den beiden Kurvenbereichen wird von vielen Autoren als *anaerobe Schwelle* bezeichnet. Um sie festzulegen, ermittelt man den Beginn eines deutlichen Anstiegs der Blutmilchsäurekonzentration (Laktatschwelle) oder der Veränderung verschiedener Atmungsgrößen (überpropor-

Tabelle 1.5. Belastungsabhängige Veränderungen pulmonaler Funktionsgrößen

Funktionsgrößen	Belastung (submaximal bis maximal im Verlauf eines stufenförmigen Belastungstests)
Atemminutenvolumen (\dot{V}_E)	Zunächst linearer, dann überproportionaler Anstieg $\dot{V}_{E\max} = 60-70\%$ des Atemgrenzwertes $\dot{V}_{E\max} = 1,6-2,0 \text{ l/min} \cdot \text{kg}$ Einflußfaktoren: Alter, Wachstum, Geschlecht?, Training
Atemfrequenz (f , 1/min)	Zunächst langsamer, dann schneller Anstieg $f_{\max} = 60,5-0,92 \cdot (\text{Alter})$ $f_{\max} = 137 \cdot (\text{Gewicht})^{-0,27}$ Einflußfaktoren: Alter, Wachstum, Training
Atemzugvolumen (V_T)	Asymptotischer Anstieg, Grenzwert wird bereits submaximal erreicht $V_{T\max} = 50$ (60%) der forcierten expiratorischen Vitalkapazität $VT_{\max} = 30-40 \text{ ml/kg}$ Einflußfaktoren: Alter, Wachstum, Training, Geschlecht?
Totraumvolumen/Atemzugvolumen	Abfall von 0,3 bis auf 0,1 (0,05) Keine Altersabhängigkeit
Atemäquivalent für Sauerstoff	Zunächst Abfall, dann Anstieg (submaximal: 24–35, maximal: um 40) Einflußfaktoren: Alter, Geschlecht, Training
Arterieller Sauerstoffpartialdruck	Submaximal: unverändert oder leichter Anstieg, nahe maximal: unverändert oder Abfall
Endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck	Submaximal: unverändert oder geringfügige Veränderungen, nahe maximal: Anstieg
Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz	Submaximal: unverändert oder leichter Abfall, nahe maximal: Anstieg Einflußfaktor: Alter
Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	Submaximal: unverändert oder leichter Anstieg, maximal: deutlicher Abfall Einflußfaktor: Alter
Endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck	Submaximal: geringfügiger Anstieg, nahe maximal: deutlicher Abfall
Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen	Unverändert oder leichter Anstieg
Mittlerer maximaler expiratorischer Atemfluß zwischen 25 und 75% der forcierten Vitalkapazität	Unverändert oder leichter Anstieg
Atemwegswiderstand	Geringe Abnahme
Lungen-/Thoraxdehnbarkeit	Geringe Veränderungen
Diffusionskapazität	Kontinuierlicher Anstieg Einflußfaktoren: Alter, Training?

Abb. 1.38 a–c. Verschiedene Atmungsgrößen bei zunehmender dynamischer Leistung (Fahrradergometer). Messungen an einem gesunden 12jährigen Mädchen (Größe: 148 cm, Gewicht: 37 kg, forcierte Vitalkapazität: 2490 ml). Die Belastung wurde ausgehend von 33 Watt alle 2 min sprunghaft um 11 Watt bis zur subjektiven Ausbelastung gesteigert. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte für die letzten 30 s einer Stufe bzw. der 1., 3. und 5. Erholungsminute. Weitere Erläuterungen s. Text



tionaler Anstieg von \dot{V}_E , Zunahme von $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ oder $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$, Zunahme des RQ; ventilatorische Schwellen, s. auch Kap. 2.3.6). Die Schwellenkonzepte sind aber stark umstritten: die physiologischen Grundlagen – und damit die praktischen Konsequenzen – sind teilweise nicht gesichert. Die Übergänge zwischen den beiden Kurvenbereichen sind häufig fließend und die ermittelten Schwellen dementsprechend sehr variabel. Der Hauptgrund für die Benutzung der anaeroben Schwellen ist, daß man die Probanden bei ihrer Ermittlung nicht ausbelasten muß.

Durch die Hyperventilation wird das bei der Pufferung der Milchsäure aus dem Bicarbonat freigesetzte CO_2 besser abgeatmet und zusätzlich eine respiratorische Kompensation durch Absenken des pCO_2 im Blut erreicht. Erst in jüngerer Zeit wurde man auch auf die Bedeutung für die Sauerstoffdiffusion aufmerksam, da der pO_2 in den Alveolen steigt und das Druckgefälle zum Blut in den Lungenkapillaren zunimmt.

■ **Perfusion und Diffusion.** Um einen ausreichenden Gastransport zwischen Alveolargas und Blut zu gewährleisten, muß die Perfusion ausreichend hoch und das Ventilations-Perfusions-Verhältnis \dot{V}_E/\dot{Q} möglichst ausgeglichen sein. Die Perfusion steigt bei Arbeit maximal um den Faktor 5 (untrainiert) bis 10 (ausdauertrainiert), also deutlich weniger als die Ventilation; der Unterschied wird durch die größere arteriovenöse Differenz für O_2 und CO_2 (Faktor 2–3) bei Arbeit kompensiert. Das Ventilations-Perfusions-Verhältnis ist in Ruhe bei aufrechter Körperhaltung in den oberen Lungenbereichen größer als in den unteren, da in diesen durch den höheren hydrostatischen Druck die Gefäße stärker aufgedehnt werden. Bei Arbeit steigt der pulmonalarterielle Druck leicht an und \dot{V}_E/\dot{Q} wird ausgeglichener.

Auch die Diffusionskapazität D_L nimmt bei Arbeit zu. Der Grund hierfür ist die Vergrößerung der Austauschfläche durch ein erhöhtes Blutvolumen in den Alveolarkapillaren. Ein zusätzlicher Faktor ist der häufig beobachtete Hämatokritanstieg bei Arbeit, der die effektive Austauschfläche vergrößert; er wird durch Flüssigkeitsverschiebung aus dem Blut in die Muskulatur bewirkt.

■ **Atmungsregulation bei Arbeit.** Im wesentlichen werden folgende Atemantriebe diskutiert, deren Anteile an der Ventilationssteigerung bei Arbeit bis heute nicht eindeutig bekannt sind:

- Die *Mitinnervation der Atemmuskulatur*, wenn Bewegungen durch kortikale Impulse ausgelöst werden, spielt unbestritten bei Arbeitsbeginn eine Rolle, kann aber nicht die genaue Anpassung der Ventilation an $\dot{V}O_2$ und $\dot{V}CO_2$ erklären.
- Die Reizung von *Chemo- und Mechanorezeptoren in der arbeitenden Muskulatur* soll für die genaue Regelung der Atmung bei mäßiger Leistung entscheidend sein. Chemische Änderungen (Anstieg von $[H^+]$, pCO_2 , Osmolalität, $[K^+]$ u. a., Abnahme des pO_2) nehmen mit der Arbeitsintensität zu und werden über C_3 - und C_4 -Fasern nach zentral gemeldet.
- Die Reizung von Chemorezeptoren in Glomus aorticum, Glomus caroticum und Gehirnbereich durch pO_2 , pCO_2 , pH-Änderungen im arteriellen Blut könnte den überproportionalen Anstieg der Ventilation bei intensiver Leistung erklären. Da dieser aber bereits vor dem Anstieg der Milchsäurekonzentration im Blut beginnen kann, spielen hierfür möglicherweise ebenfalls andere Mechanismen eine Rolle.

Kleineren Anteil an den Atmungsantrieben bei Arbeit haben der Temperaturanstieg und die Ausschüttung von Katecholaminen.

Besonderheiten verschiedener Arbeitsformen

■ **Größe der eingesetzten Muskelgruppen.** Wird eine bestimmte Leistung mit verschiedenen großen Muskelanteilen erbracht, sind Atemzeitvolumen und Atemäquivalent größer beim Einsatz der kleineren Muskelgruppen (z. B. etwa ein Drittel mehr bei Arm- als bei Beinarbeit).

■ **Haltearbeit.** Bei kurzdauernder Haltearbeit steigt die Atmung nur wenig an, da der Energiebedarf niedrig ist und anfänglich weitgehend anaerob abgedeckt wird. Je mehr und je länger der aerobe Stoffwechsel behindert wird, desto stärker wird die Atmung angetrieben; dabei nimmt die Sauerstoffaufnahme wenig oder gar nicht zu und das Atemäquivalent steigt an. Bei Einsatz sehr großer Kräfte wird die Atmung dagegen unwillkürlich bei geschlossener Glottis und hohen intrapulmonalen Druckwerten angehalten (Preßdruck), was für die Stabilisierung des Rumpfes nötig ist; anschließend kommt es zu einer Mehrventilation. Wegen Behinderung des venösen Rückstroms sinkt das Herzzeitvolumen ab, was gelegentlich zu vorübergehenden Hirnfunktionsstörungen führt.

■ **Kurzdauernde dynamische Leistungen.** Während kurzer Sprints wird nur selten geatmet. Bei Intervallarbeit erreicht die Atmung oft erst in den Pausen ihren Höchstwert (z. B. bei wiederholter Einminutenbelastung).

■ **Bewegungsrhythmus.** Die Atemfrequenz wird häufig an die Bewegungsfrequenz gekoppelt, z. B. beim Laufen, Radfahren und Schwimmen; entsprechend muß das Atemzugvolumen angepaßt werden.

Besonderheiten bei Kindern, Entwicklungsverlauf

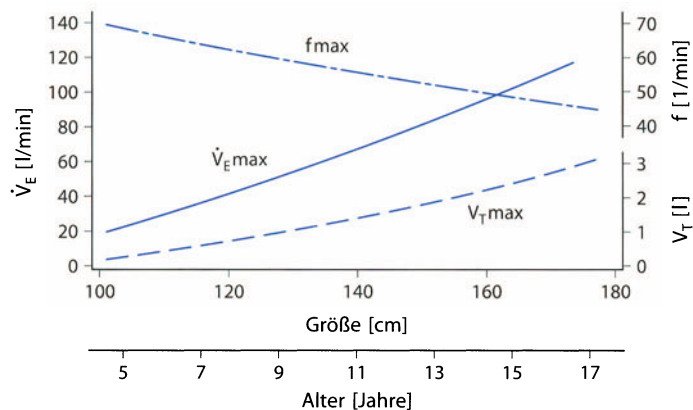
Bei Kindern verhält sich die Atmung bei Arbeit im allgemeinen wie bei Erwachsenen, abgesehen davon, daß die Atemfrequenz systematisch höher ist und daß bis zur Pubertät kaum Geschlechtseinflüsse vorliegen; (lediglich das Atemäquivalent tendiert bei Mädchen zu höheren Werten (Tabelle 1.6 und Abb. 1.39)). Die mit dem Wachstum zunehmenden Volumina bleiben weitgehend konstant, wenn sie auf kg Körpermasse bezogen werden; die mit der Pubertät beginnende Geschlechtsdifferenzierung der Atmung hängt mit dem zunehmenden Fettanteil bei den Mädchen zusammen und verschwindet bei Bezug auf die fettfreie Körpermasse. Es gibt aber folgende typische Unterschiede zu Erwachsenen:

Tabelle 1.6. Abweichungen der Atmungsfunktion während Muskelarbeit bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen

Funktion	Belastung
Atemminutenvolumen (\dot{V}_E)	$\dot{V}_{E\max}$ /Atemgrenzwert gleich; $\dot{V}_{E\max}/\text{kg}$ gleich $\dot{V}_{E\text{submax}}$ /kg erhöht Verläufe unter Belastung nicht unterschiedlich
Atemfrequenz	Maximal und submaximal erhöht Verläufe unter Belastung nicht unterschiedlich
Atemzugvolumen (VT)	Maximal und submaximal: VT/FVC ^a gleich oder vermindert Verläufe unter Belastung nicht unterschiedlich
Totraumvolumen/Atemzugvolumen	Verläufe unter Belastung nicht unterschiedlich
Atemäquivalent	Maximal und submaximal erhöht Verläufe unter Belastung nicht unterschiedlich
Arterieller Sauerstoffpartialdruck	Gering erhöht Verläufe unter Belastung nicht unterschiedlich
Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	Gering vermindert Verläufe unter Belastung nicht unterschiedlich
Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz	Gering vermindert Verläufe unter Belastung nicht unterschiedlich
Atemwegswiderstand	Gleiche (geringe) Belastungsreaktion
Lungen- und Thoraxdehnbarkeit	Gleiche (geringe) Belastungsreaktion
Diffusionskapazität	Verläufe unter Belastung nicht unterschiedlich ($\Delta\text{DL}_{\text{CO}}/\Delta\dot{V}\text{O}_2$ größer?)

^a FVC forcierte expiratorische Vitalkapazität.

Abb. 1.39. Atmungsgrößen (Atemfrequenz f , Atemzugvolumen V_T , Atemminutenvolumen \dot{V}_E) bei maximaler dynamischer Arbeit in Abhängigkeit von der Größe bzw. dem Alter. (Nach Godfrey 1974)



- Der *Sauerstoffverbrauch* und damit auch die erforderliche Ventilation für eine gegebene absolute Leistung ist bei Kindern größer. Hierzu trägt der höhere Grundumsatz einen kleinen Anteil bei. Eine zweite Ursache ist möglicherweise die wegen der geringeren Körpergröße schnellere Bewegungsfrequenz, die z.B. eine größere Schrittzahl für 1 m Wegstrecke erfordert; jede Beinbewegung kostet auch ohne äußere Arbeit Energie („Leerlaufverbrauch“). Der Hauptgrund ist jedoch die

schlechte Bewegungsökonomie besonders bei kleinen Kindern, die sich mit zunehmender Reifung und Optimierung der Motorik verbessert. Auch der relativ höhere Reibungswiderstand wegen der im Vergleich zur Körpermasse größeren Oberfläche spielt bei bestimmten Bewegungen (Radfahren, Schwimmen) eine Rolle. Das Maximum der Sauerstoffaufnahme liegt gewichtsbezogen bereits in früher Kindheit (soweit es sich zuverlässig messen lässt) etwa so

hoch wie bei jungen Männern (etwa 45–55 ml/kg · min), obwohl der Anteil der hierfür eigentlich ausschlaggebenden Muskulatur an der Körpermasse niedriger ist. Dies dürfte daran liegen, daß die Muskelfasern der Kinder für aerobe Leistungen besonders geeignet sind (hohe Aktivität aerober Enzyme, gute Kapillarisation, kleiner Faserdurchmesser). Der Geschlechtsunterschied ist bis zum Eintritt in die Pubertät gering, danach sinkt der Wert bei Mädchen entsprechend der Zunahme des Fettanteils an der Körpermasse langsam auf 35–45 ml/kg · min ab.

- Zusätzlich ist der *Ventilationsaufwand* für die O₂-Aufnahme bei Kindern in Ruhe und Arbeit *erhöht* (Abb. 1.40); das Maximum des Atemäquivalents $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ sinkt von etwa 40 bei 6jährigen bis auf 30–35 bei Erwachsenen. Hieran hat möglicherweise die erhöhte Atemfrequenz bei gleichzeitig kleinerem Atemzugvolumen einen Anteil, die die alveoläre Ventilation herabsetzt und die Totraumbelüftung erhöht; um die alveoläre Ventilation konstant zu halten, muß die Gesamtventilation vergrößert werden. Allerdings verringert der kleinere Totraum der Kinder (V_D/V_T bleibt altersunabhängig konstant) diesen Effekt. Außerdem besteht eine Hyperventilation, denn der alveoläre und arterielle pCO₂ der Kinder ist leicht erniedrigt. Vermutlich liegt bei Kindern ein verstärkter neuraler Atemtrieb vor.
- Die *lactacide anaerobe Energielieferung* scheint bei Kindern nur eingeschränkt einsetzbar zu sein. Dies verringert die Maximalleistung v. a. bei dynamischen Kurzzeitbelastungen (neben den koordinativen Defiziten), verringert aber auch die Acidose bei Arbeit und damit die Atemantriebe. Bei Arbeitsbeginn wird der Nachteil der geringen anaeroben Kapazität teilweise dadurch kompensiert, daß die Sauerstoffaufnahme schneller ansteigt als bei Erwachsenen, so daß das einge-

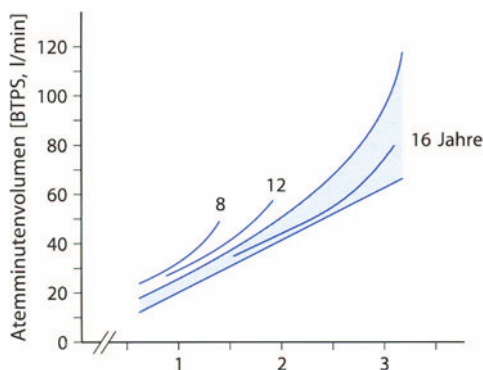


Abb. 1.40. Atemminutenvolumen bei zunehmender Sauerstoffaufnahme in Abhängigkeit vom Lebensalter. (Nach Bar-Or 1986). Schattiert: Bereich bei Erwachsenen

gangene Sauerstoffdefizit geringer ist (Abb. 1.41). Ursachen hierfür scheinen die kürzeren Transportwege und ein schnellerer Anstieg von \dot{V}_E und Muskeldurchblutung zu sein. Von besonderer Bedeutung ist, daß Kinder sich wesentlich schneller als Erwachsene erholen: nach 30 s dauernden Maximalbelastungen hatten 9- bis 12jährige Jungen innerhalb von 2 min bereits wieder 96% ihrer anfänglichen Leistungsfähigkeit erreicht, während 20jährige dazu mehr als 10 min brauchten.

Training

Ausdauertraining wirkt sich auf die Atmung von Kindern ähnlich aus wie auf die Erwachsener; allerdings ist die Abgrenzung von Wachstumseffekten in verschiedenen Untersuchungen schwierig. In Ruhe findet man Tendenzen zur Vergrößerung von Vitalkapazität, Atemgrenzwert und Sekundenkapazität. Ausgeprägt sind sie erst bei mehrjährigem Training, wobei ein genetischer Anteil (Auslese der anlagebedingt besonders Leistungsfähigen) nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei Belastung steigen $\dot{V}O_{2max}$ und \dot{V}_{Emax} ; letzteres erfolgt durch Zunahme des maximalen Atemzugvolumens, während die maximale Atemfrequenz gleich bleibt. Bei submaximaler Belastung bleibt $\dot{V}O_2$ gleich, während sich die meisten Größen (\dot{V}_E , Atem-

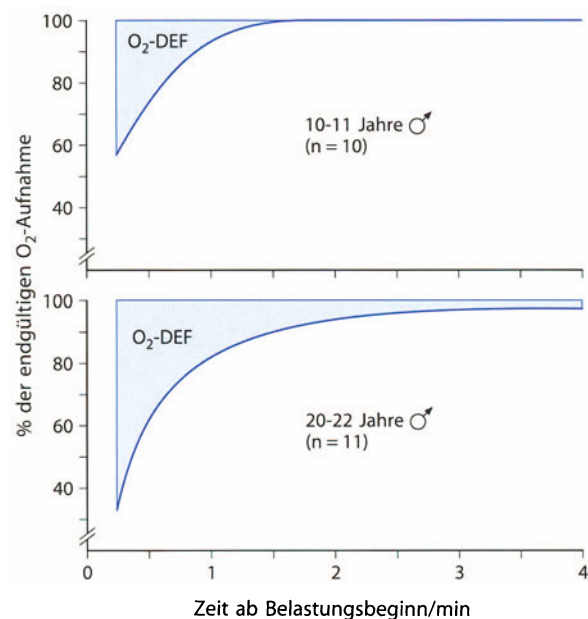


Abb. 1.41. Sauerstoffdefizit bei Arbeitsbeginn (Belastung entsprechend 90–100% der $\dot{V}O_{2max}$) bei Kindern und Erwachsenen. Die Kinder erreichen deutlich schneller den Maximalwert der $\dot{V}O_2$ und gehen dadurch ein kleineres Defizit (O₂-DEF) ein. (Abb. aus Bar-Or 1986, errechnet aus Daten von Macek u. Vavra 1980)

frequenz, Atemäquivalent) verringern. Während kein Zweifel daran besteht, daß bei der Atemmechanik durch *Training der Atemmuskulatur* höhere Maximalwerte erreichbar sind, ist die Frage einer *Trainierbarkeit der Lunge* (Vergrößerung der Diffusionskapazität) im Kindesalter ungelöst. Eine Zunahme der Alveolenzahl dürfte nur vor dem 10. Lebensjahr möglich sein; danach vergrößert sich nur noch die Fläche der einzelnen Alveolen. Ein Trainingseinfluß hierauf ist denkbar, wird aber für Erwachsene ausgeschlossen und konnte auch bei Kindern nicht nachgewiesen werden.

In den letzten Jahren wurden mit Erwachsenen Versuche durchgeführt, in denen die Atemmuskeln isoliert durch willkürliche Hyperventilation unter isokapnischen Bedingungen trainiert wurden. Nach 4 Wochen waren der Atemgrenzwert sowie die Ausdauerzeit bei Belastung (bis zu 50% bei Fahrradergometerarbeit mit 64% $\dot{V}O_{2max}$) verbessert. Interessanterweise verringerte sich die Ventilation bei Arbeit nach dem Atemtraining, und das Gefühl der Atemlosigkeit als subjektiver Erschöpfungsindikator trat erst später auf.

Pathologische Einflüsse

■ **Einfluß bronchopulmonaler Erkrankungen.** Die Atmung bei Belastung unterscheidet sich bei Erkrankungen leichter bis mittlerer Einstufung in den meisten Fällen nicht von der Nichterkrankter. Erst deutliche Veränderungen entsprechend einer schwereren Einstufung (z. B. zystische Fibrose: $FEV_1 < 50\%$) führen zu meßbaren Veränderungen der Atmung unter Belastung. Die auffälligste Veränderung ist die (im Vergleich zum Nichterkrankten) Steigerung des Atemminutenvolumens (\dot{V}_E) sowohl bei submaximaler als auch maximaler Belastung. Durch die Inanspruchnahme eines Teils der physiologisch vorhandenen Atemreserve können die Aufgaben der äußeren Atmung wie Kohlendioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme bis zu einem gewissen Rahmen adäquat erfolgen. Die Steigerung des \dot{V}_E wird dabei durch Erhöhung der Atemfrequenz und/oder Atemtiefe erreicht. *Restriktive Veränderungen* führen eher zu einer Erhöhung der Atemfrequenz bei gegebener Belastung. 70–80 Atemzüge/min bei Maximalbelastung sind keine Seltenheit. *Obstruktive Veränderungen* werden dagegen oft durch eine Erhöhung des Atemzugvolumens bei submaximalen Belastungen kompensiert. Die krankheitsbedingten Veränderungen des Atemmusters unter Belastung können ebenso wie vorhandene oder sich belastungsbedingt entwickelnde Ventilations-Perfusions-Störungen die Totraumventilation erhöhen. Da der Sauerstoffbedarf für eine gegebene Belastung durch Erhöhung

des \dot{V}_E erreicht wird, steigt das Atemäquivalent ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$), und die Atemökonomie sinkt. Entwickelt sich im Belastungsverlauf eine Hypoxämie, wird das \dot{V}_E zusätzlich gesteigert. Die pulmonale Leistungsreserve kann aufgebraucht werden; die Lunge wird leistungslimitierend.

■ **Belastungsinduzierte Bronchokonstriktion.** Die belastungsinduzierte Bronchokonstriktion (BIB) tritt typischerweise nicht während, sondern 6–10 min nach einer körperlichen Belastung auf. Die BIB läßt sich regelmäßig durch eine 6- bis 10minütige Laufbandbelastung bei einer ausreichend hohen Intensität (Herzfrequenz von 170–180/min = 70–85% der maximal möglichen Herzfrequenz) provozieren. Die BIB ist v. a. durch eine Abnahme des maximalen mittleren expiratorischen Flusses, des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens und des spitzenexpiratorischen Flusses sowie einen Anstieg des Atemwegswiderstands gekennzeichnet. Das gesteigerte Atemminutenvolumen, der dabei auftretende Wasserverlust sowie die Wärmeabgabe tragen zum BIB bei. Belastungsdauer, Belastungsintensität und ausgeübte Sportart beeinflussen ebenso wie die Umgebungsbedingungen (trocken und kalt) das Ausmaß der Bronchokonstriktion. Stufenförmig ansteigende Belastungen führen ebenso wie intermittierende kurzfristige Beanspruchungen (Intervallbelastungen) deutlich seltener zu einem BIB als die oben genannte Belastungsform. Die Lungenfunktion vor einer Belastung läßt keine Aussage darüber zu, ob und v. a. wie stark eine BIB zu erwarten ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Praktische Gesichtspunkte

- Die von Kindern spontan häufig gewählte Intervallbelastung ist schonender als die Ausdauerbelastung und sollte auch bei Bewegungstherapie mit kranken Kindern bevorzugt werden.
Sie können kurzfristig wesentlich höhere Leistungen erbringen und den Muskel trainieren, ohne Atmung und Kreislauf zu stark zu beanspruchen. Asthmaanfälle sind bei dieser Belastungsform selten.
- Je besser der Bewegungsablauf beherrscht wird, desto geringer ist der Energieaufwand und damit die Beanspruchung der Atmungsorgane. Dies gilt bereits für Gehen und Laufen, besonders aber für koordinativ anspruchsvolle Leistungen der Motorik (z. B. Schwimmen). *Bewegungsschulung kann daher in kurzer Zeit die körperliche Belastbarkeit verbessern.*

- *Das Atemminutenvolumen für eine gegebene Leistung ist um so geringer, je größer die dafür eingesetzte Muskelmasse ist.* Die Arbeit mit beiden Armen oder Beinen ist daher auch aus diesem Grund bei lungenkranken Kindern dem Einsatz nur einer Gliedmaße vorzuziehen und kann systematisch geübt werden.
- *Das Atemminutenvolumen für eine gegebene Leistung ist nach Training verringert.* Die langfristige Schonung kranker Kinder ist aus dieser Sicht besonders nachteilig, da bereits der Wegfall der alltäglichen Bewegungsreize die körperliche Leistungsfähigkeit deutlich verringert. Mehrwöchige Bettruhe führt zu einer Abnahme der Muskelmasse in der Größenordnung von 20% und zur Dekonditionierung des Kreislaufs. Da ein Training um so wirksamer ist, je schlechter die aktuelle Leistungsfähigkeit ist, kann man häufig mit wenig intensiven Belastungen von kurzer Dauer erstaunliche Erfolge erreichen.

LITERATUR

- Astrand PO, Rodahl K (1986) Textbook of work physiology: Physiological bases of exercise. McGraw-Hill, New York
- Bar-Or O (1986) Die Praxis der Sportmedizin in der Kinderheilkunde: Physiologische Grundlagen und klinische Anwendung. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Godfrey S (1974) Exercise testing in children. Saunders, London Philadelphia Toronto
- Hollmann W, Hettinger Th (1980) Sportmedizin – Arbeits- und Trainingsgrundlagen. Schattauer, Stuttgart New York
- Klimt F (1992) Sportmedizin im Kindes- und Jugendalter. Thieme, Stuttgart New York
- Macek M, Vavra J (1980) The adjustment of oxygen uptake at the onset of exercise: A comparison between prepubertal boys and young adults. Int J Sports Med 1:70–72
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL (1991) Exercise physiology: Energy, nutrition, and human performance. Lea & Febiger, Philadelphia London
- Rowland T (ed) (1996) Developmental exercise physiology. Human Kinetics, Champaign/IL
- Skinner JS, (ed) (1993) Exercise testing and exercise prescription. Lea & Febiger, Philadelphia London

1.4.1

Surfactant

M. GRIESE

Der Flüssigkeitsfilm, der die große innere Oberfläche der Lunge (etwa $1 \text{ m}^2/\text{kg KG}$) an der Grenzfläche von Luft und Gewebe auskleidet, enthält Lungensurfactant, ein oberflächenaktives, komplexes Gemisch aus verschiedenen Lipiden und Proteinen. Surfactant ist von entscheidender Bedeutung für das Gasaustauschorgan Lunge und erfüllt 2 Hauptfunktionen:

- Offenhalten der alveolären Gasaustauschfläche bei jedem Lungenvolumen während der normalen Ruhe- und der forcierten Atmung (biophysikalische Funktionen).
- Nichtadaptive Abwehr von Erregern und Agenzien, die mit dem Atemstrom in die Lunge gelangen (immunologische, nichtbiophysikalische Funktionen; s. auch Kap. 1.5.3)

Die vielfältigen Funktionen von Surfactant sind in Übersicht 1.3 dargestellt.

Zusammensetzung und Struktur von Surfactant

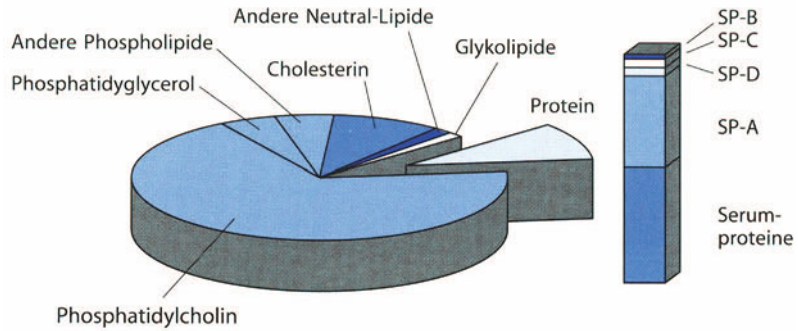
Surfactant kann durch alveoläre Lavage gewonnen werden und ist sowohl hinsichtlich seiner biochemischen Zusammensetzung, seiner morphologischen Organisation und seiner biophysikalischen Funktion heterogen (Robertson et al. 1992). Biochemisch besteht Surfactant zu etwa 90% aus Lipiden und zu 10% aus Proteinen (Abb. 1.42).

■ **Lipide.** Hauptphospholipid ist Phosphatidylcholin, von dem mehr als 65% in gesättigter Form als Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) vorliegen. DPPC ist die wichtigste Lipidkomponente zur Herstellung der niedrigen Oberflächenspannung. Phosphatidylglycerol findet sich ebenfalls in Surfactant vergleichsweise hoch angereichert, kann jedoch funk-

Übersicht 1.3. Funktionen von Surfactant

- *Biophysikalische Funktion von Surfactant*
 - Verhinderung des Kollapses von Alveolen und Lunge während der Expiration
 - Unterstützung der inspiratorischen Ausdehnung der Lunge
 - Verhinderung des Lungenödems durch Balancierung der hydrostatischen Filtrationskräfte (Antiödemfaktor)
 - Stabilisierung und Offenhalten der kleinen, nicht knorpelarmierten Atemwege
 - Verbesserung des mukoziliären Transports
 - Translokation von Partikeln ($<6 \mu\text{m}$) in die wäßrige Hypophase
 - Beschleunigung des Abtransports von partikulären Substanzen und Zelldetritus aus den Alveolen in die größeren Atemwege durch die Verringerung der Oberflächenspannung in der Expiration
- *Immunologische, nichtbiophysikalische Funktion von Surfactant*
 - Wechselwirkung zwischen Surfactantkomponenten und alveolären Zellen oder deren Produkten
 - Phospholipide supprimieren die Proliferation, Immunglobulinproduktion und Zytotoxizität von Lymphozyten
 - Phospholipide hemmen die Zytokinfreisetzung von Makrophagen
 - SP-A und SP-D modulieren die Phagozytose, Chemotaxis und den oxydativen Burst von Makrophagen
 - Neutralisation endogener Mediatoren
 - Interaktion von Surfactant und Erregern
 - SP-A und SP-D opsonisieren verschiedene Erreger und Viren zur besseren Phagozytose
 - Bindung und Abfangen bakterieller Toxine (Lipopolysaccharid S durch SP-A und SP-D)

Abb. 1.42. Zusammensetzung von Lungensurfactant



tionell durch andere negativ geladene Phospholipide (z.B. Phosphatidylinositol) ersetzt werden. Neben den *immunsuppressiven* Eigenschaften auf pulmonale Lymphozyten besteht die Hauptfunktion der Surfactantphospholipide darin, die *Oberflächenspannung* an der Luftflüssigkeitsgrenzschicht (von etwa 70 mN/m an einer reinen Wasser-Luft-Grenzschicht) auf ein Minimum (von etwa 0–1 mN/m bei expiratorischer Kompression und Vorhandensein von Surfactant) zu *senken*. Über die Bedeutung der anderen Lipidkomponenten ist nicht viel bekannt.

■ **Surfactantprotein-A.** SP-A ist mengenmäßig das wichtigste Surfactantprotein. Das einzelne SP-A-Monomer (mit einem Molekulargewicht von 26000–36000) ist ein Protein, das aufgrund der Art seiner Aminosäurezusammensetzung einen kollagenartigen langgestreckten Anteil aufweist, der sich über ein Zwischenstück – das möglicherweise für die Bindung von Phospholipid verantwortlich ist – einem Endteil anschließt (Abb. 1.43 a). Dieser sog. Lektinanteil ist in der Lage, kalziumabhängig Kohlenhydratsequenzen auf anderen Strukturen (z.B. Bakterien- oder Zelloberflächen) zu erkennen und

zu binden („carbohydrate recognition domain“, CRD). In diesem Bereich ist auch ein komplexes Oligosaccharid an das SP-A-Molekül gebunden. Aufgrund der Kombination von 2 Eigenschaften in einem Molekül, der kollagenartigen und der lektinartigen Eigenschaft, werden diese Moleküle auch als *Kollektine* bezeichnet. In seiner funktionellen Form in nativem Surfactant besteht SP-A aus 18 einzelnen monomeren SP-A-Molekülen (6 Trimeren), die durch kovalente Disulfidbrücken und durch nicht-kovalente Wechselwirkungen über die Kollagenomänen wie ein Strauß Tulpen organisiert sind (s. Abb. 1.43 a). Damit ist SP-A strukturell ähnlich wie die Komplementkomponente C1q aufgebaut. Das Gen für SP-A ist auf Chromosom 10 lokalisiert und sowohl in alveolären Typ-II-Pneumozyten als auch in den Clara-Zellen der Bronchioli respiratorii exprimiert. Funktionell ist SP-A zusammen mit SP-B notwendig, um die Konversion des sezernierten endoge-

Abb. 1.43 a–d. Surfactantproteine: Biosynthese und Modelldarstellung von SP-A (a), SP-D (b), SP-B (c) und SP-C (d). Beachte die unterschiedlichen Maßstäbe. (R. Essl, mod. nach Robertson et al. 1992)

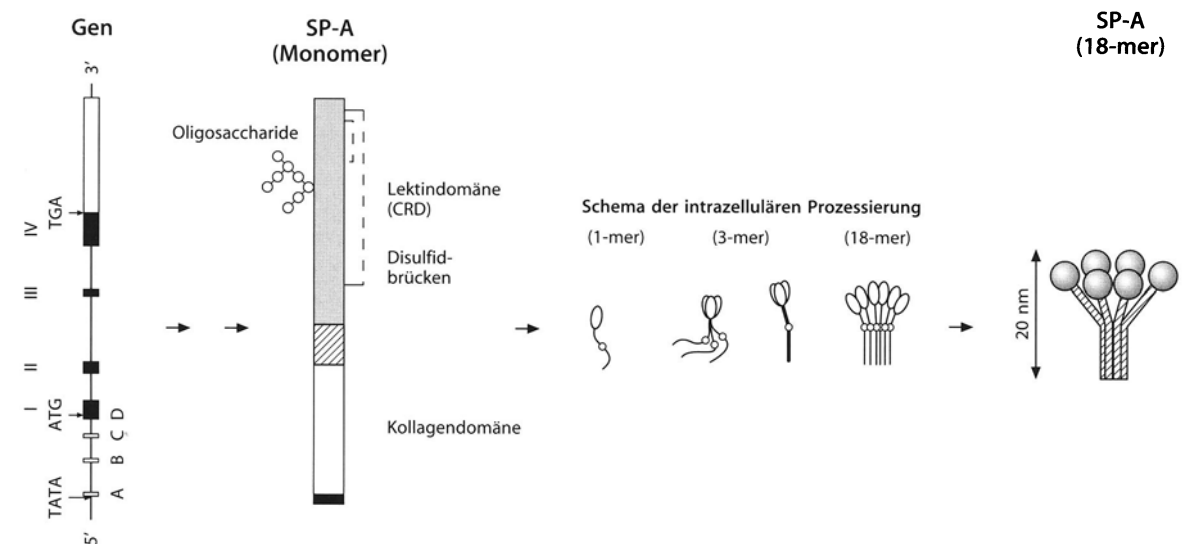


Abb. 1.43 a

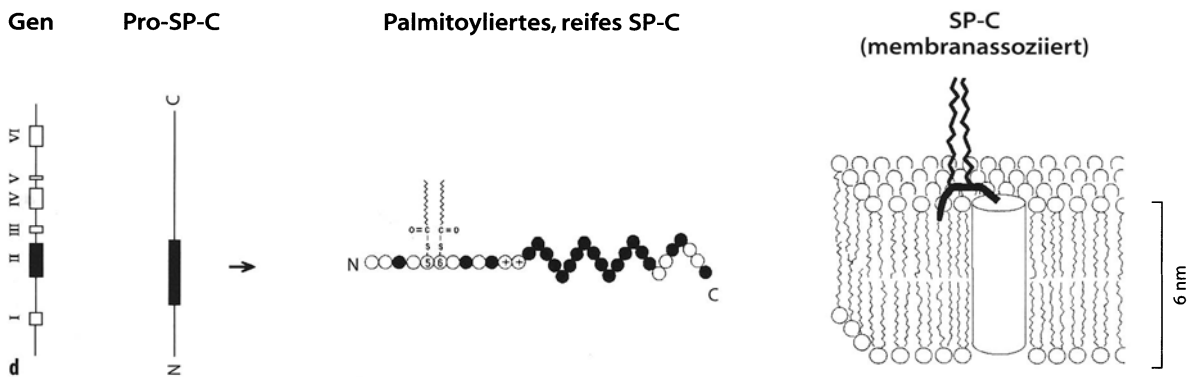
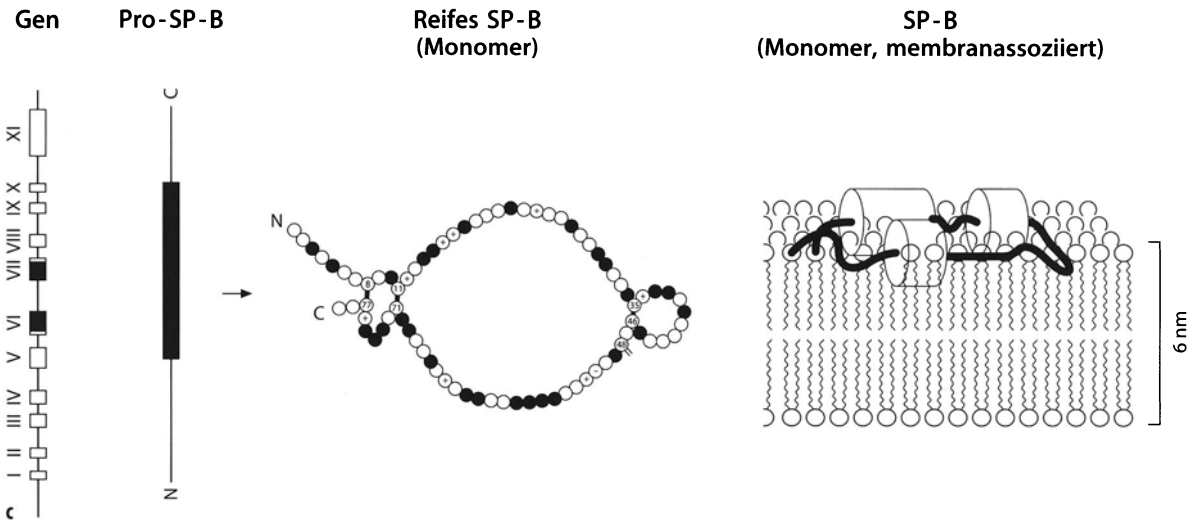
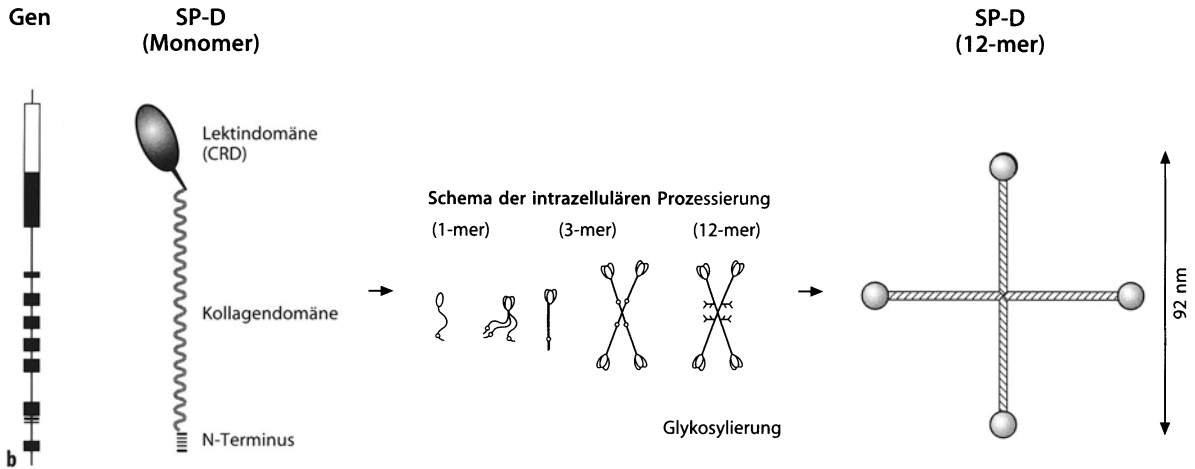


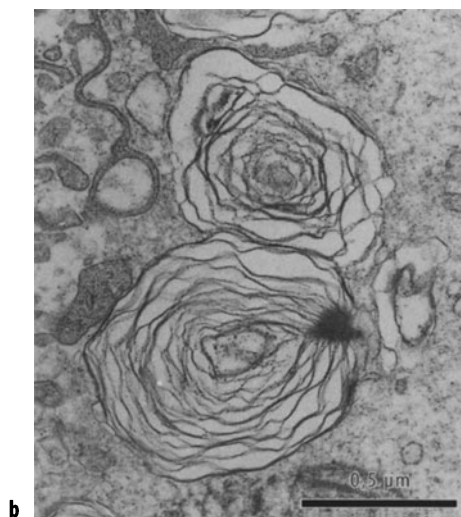
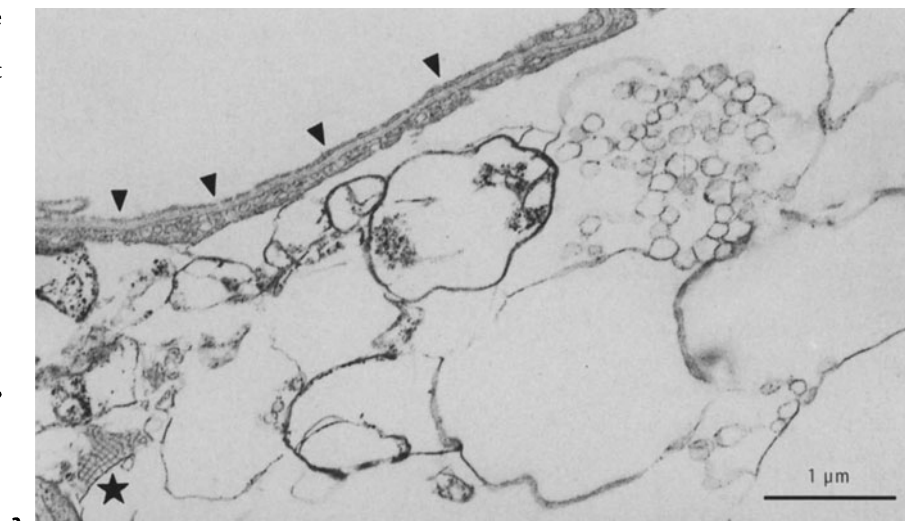
Abb. 1.43 b-d

nen Surfactants in sog. tubuläres Myelin in der alveolären Flüssigkeit zu ermöglichen (Abb. 1.44a und 1.44c). SP-A beschleunigt die Adsorption von Surfactantphospholipiden an die Luft-Wasser-Grenzschicht, stimuliert die makrophagenabhängigen Abwehrreaktionen, reduziert die inhibitorischen Effekte von in den Alveolarraum gelangten Nicht-surfactantproteinen und hat vielleicht eine Rolle bei der Regulation der Surfactanthomöostase, da es in vitro die Surfactantsekretion hemmt und die Surfactantaufnahme durch Typ-II-Pneumozyten steigert.

■ **Surfactantprotein-D.** SP-D ist das zweite hydrophile Surfactantprotein und ebenfalls ein *Kollektin*. Die kollagenartige Domäne von SP-D ist viel länger als die von SP-A und schließt ohne ein Bindungsstück direkt an die CRD-Domäne an (Abb. 1.43b). Natives SP-D, wie es in der Lunge vorkommt, besteht aus 12 SP-D-Molekülen, von denen jeweils 3 zu einem

Trimer vereint sind und 4 Trimere die funktionelle Form von SP-D bilden. Ein einzelnes SP-D-Monomer hat ein Molekulargewicht von 43 000. Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß SP-D aus multimeren kreuzförmigen Strukturen besteht, die ideal für Vernetzungsreaktionen sind. Die große Spanne des Moleküls von etwa 92 nm erlaubt mit den endständigen CRD-Domänen Kohlenhydratstrukturen auf Bakterien oder Zellen zu binden oder diese zu vernetzen. Ein SP-D-Rezeptor, der unabhängig von der CRD-Domäne SP-D bindet, wurde darüber hinaus kürzlich auf Makrophagen beschrieben. Auch SP-D wird von Typ-II-Pneumozyten und Clara-Zellen exprimiert, und das Gen ist auf Chromosom 10 lokalisiert. Der größte Teil, etwa 70% von SP-D, ist im wässrigen Überstand von Surfactant gelöst, während die Surfactantproteine SP-A, -B und -C nahezu vollständig lipidassoziiert vorliegen. SP-D ist in der Lage, Phosphatidylinositol und

Abb. 1.44a–c. Morphologie von Surfactant. **a** Alveoläres Surfactant. Ausschnitt eines durch Typ-I-Pneumozyten gebildeten Alveolareseptums (*Pfeilspitzen*) mit klein- und großlamellären Surfactantformen sowie tubulärem Myelin (*Asteriskus*). **b** Intrazelluläres Surfactant als Lamellenkörperchen in Typ-II-Pneumozyten. **c** Vergrößerte Darstellung extrazellulären Surfactants, organisiert als tubuläre Formation. (Mod. nach Griese 1992)



Ceramide zu binden; bisher sind jedoch keine Einflüsse auf die Regulation der Surfactanthomöostase nachgewiesen worden. SP-D partizipiert auch nicht an den biophysikalischen Funktionen von Surfactant.

■ **Surfactantprotein-B.** Intraalveoläres SP-B ist ein hydrophobes, positiv geladenes Molekül mit einem Molekulargewicht von etwa 8000. Es wird von einem Gen auf Chromosom 2 kodiert und in der Lunge durch Typ-II-Pneumozyten und Clara-Zellen exprimiert. Ein großes Präproprotein wird intrazellulär in das aktive SP-B-Molekül prozessiert (Abb. 1.43 c). Im Alveolarraum kommt SP-B hauptsächlich dimer vor, d.h. in von Form von 2 aneinandergelagerten SP-B-Molekülen. Die wesentlichen Funktionen von SP-B bestehen darin, die Bildung des oberflächenaktiven Films aus Phospholipiden an der Luft-Wasser-Grenzschicht erheblich zu beschleunigen (Steigerung der Adsorptionsrate um einen Faktor von mehr als 150). Dieser Effekt wird durch das Vorhandensein von Kalziumionen weiter erheblich beschleunigt, so daß Mischungen aus Phospholipiden und SP-B nahezu die volle biophysikalische Aktivität von komplettem Lungensurfactant aufweisen. Eine zweite Funktion von SP-B besteht darin, zusammen mit SP-A und Kalziumionen tubuläres Myelin zu bilden. In diesen Aggregaten ist SP-A an jeder Ecke dieses Röhrennetzwerkes lokalisiert und bestimmt präzise den Abstand der Lipidlamellen, an die SP-B assoziiert ist (Abb. 1.44 a und 1.44 c).

■ **Surfactantprotein-C.** SP-C ist das einzige Surfactantprotein in der reifen Lunge, das ausschließlich von Typ-II-Zellen exprimiert wird. Das Gen ist auf Chromosom 8 lokalisiert, und auch SP-C wird als ein großes Vorläufermolekül transskribiert und intrazellulär prozessiert (Abb. 1.43 d). Das aktive Molekül ist ein extrem hydrophobes Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 4000, an das zusätzlich noch an 2 Stellen Palmitoylgruppen kovalent gebunden sind. Die Hauptfunktion von SP-C besteht darin, die biophysikalische Oberflächenaktivitäten der Lipide zu verstärken. Dies geschieht durch eine Beschleunigung der Absorptionsrate an der Luft-Wasser-Grenzschicht und durch eine Steigerung der Resistenz von Surfactant gegenüber der Hemmung durch Serumproteine oder Ödemflüssigkeit. Darüber hinaus steigern sowohl SP-B als auch SP-C die Aufnahme von Phospholipiden in Typ-II-Pneumozyten. SP-C stabilisiert den oberflächenaktiven Surfactantfilm während der Kompression und Expansion bei der Atmung.

Funktionen von Surfactant

Der Physiologe von Neergaard beschrieb 1929 erstmals, daß die Retraktionskraft der Lunge in allen Dehnungszuständen zu einem weit größeren Teil von der Oberflächenspannung als von den gewebeelastischen Kräften abhängt. Die Oberflächenspannung eines Flüssigkeitsfilms, der die Alveole benetzt, bewirkt, daß jedes Lungenbläschen die Tendenz hat, in sein Zentrum und weg von den anderen zu kollabieren. Die zum Offenhalten einer Alveole notwendige Druckdifferenz Δp zwischen Luftraum und Gewebe hängt nach dem Laplace-Gesetz nur von der Oberflächenspannung T und dem Radius r der Alveole ab ($\Delta p = 2 T/r$).

Die Oberflächenspannung T der Alveolen kann durch das Vorhandensein von Surfactant auf dem Flüssigkeitsfilm an der Grenzfläche zum Gasraum sehr drastisch und stabil reduziert werden. Dies ermöglicht einen endexpiratorisch offenen Alveolarraum und verhindert so intrapulmonale Shunts und eine ungenügende Oxygenierung des Blutes.

Da ein einheitliches Modell zu allen funktionellen Aspekten des Surfactantsystems z.Z. noch nicht vorliegt, werden hier Einzelheiten aus unterschiedlichen Ansätzen berichtet, die zu einem weitergehenden Verständnis der verschiedenen Phänomene beitragen können.

Die Senkung der Oberflächenspannung erfolgt durch die *Phospholipide*, die sich als amphiphile Moleküle mit ihrem hydrophoben Fettsäureschwanz und der hydrophilen Kopfgruppe zwischen wäßriger Phase und Gasphase ausrichten können. Die Beschleunigung der Adsorption der Lipide an die Grenzfläche wird durch SP-B und SP-C wesentlich gefördert. Wenn die *DPPC-Moleküle* expiratorisch eng nebeneinander gepackt sind, wird ein direkter Kontakt zwischen Luft und Wasserschicht verhindert und damit die Oberflächenspannung der Grenzfläche reduziert (Abb. 1.45). Bei fehlendem Surfactant ist ein hoher Druck (Δp) notwendig, um die Alveolen während der Einatmung zu öffnen, die während der Expiration dann wieder kollabieren. Unter pathologischen Bedingungen expandieren daher bei der Einatmung nur die großen Alveolen, und die Lunge besteht aus einem geringen Anteil emphysematöser Bezirke und vielen kleinen kollabierten Alveolen. Surfactant sorgt nun dafür, daß die großen oder luftgefüllten Alveolen eine relative hohe Oberflächenspannung haben (etwa 30–50 mN/m) und die kleinen, endexpiratorisch komprimier-

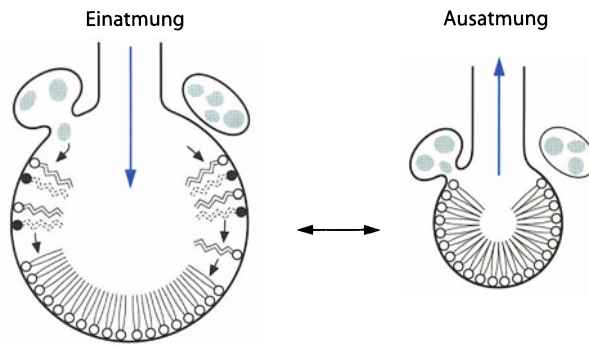


Abb. 1.45. Verhinderung des endexpiratorischen Alveolarkollapses durch „Splintwirkung“ eng aneinandergelagerter DPPC-Moleküle (gestreckte Schwänze). Andere Lipidbestandteile (Zickzack-Schwänze) werden aus dem Surfactantfilm gedrückt („squeeze out“)

ten Alveolen sehr niedrige Oberflächenspannung (0–10 mN/m) aufweisen. So kommt es zu einer homogenen Belüftung der Lunge während der Inspiration und zur Verhinderung eines expiratorischen Alveolarkollapses. Die hohe Geschwindigkeit der Lipidadsorption durch *SP-B* und *SP-C* bewirkt, daß die Oberflächenkomponente der Lungenretraktionskraft immer so niedrig wie möglich ist, was zu einer minimierten Atemarbeit führt.

Darüber hinaus führt eine hohe Oberflächenspannung auch zum Einströmen von Flüssigkeit aus dem Interstitium in den Alveolarraum. Dies wirkt sich besonders in den Ecken und Winkeln der Alveole mit kleinem Krümmungsradius r , also in Bereichen mit hoher Oberflächenspannung aus und kann dort zu einem dickeren Flüssigkeitsfilm führen als anderswo in den Alveolen. So wirkt Surfactant auch als „Antiödemfaktor“, der die Alveolen bis auf einen dünnen Film frei von Flüssigkeit halten kann. Umgekehrt bewirkt Surfactantmangel die Ansammlung von Flüssigkeit in den Alveolen.

SP-A interagiert über spezifische Bindungsstellen mit alveolaren Makrophagen und verstärkt deren „respiratory burst“, Migration, Chemotaxis und die komplementabhängige und unabhängige Phagozytose. Während *SP-A* Lymphozyten zur Bildung von Zytokinen und Immunglobulinen stimuliert, bewirken die Surfactantlipide eine Hemmung der lymphozytären Proliferation und Immunglobulinproduktion. *SP-A* bindet Lipopolysaccharid S (LPS), *A-Streptokokken*, *Pneumokokken*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Haemophilus influenzae Typ A*, *Influenzae-A-Virus*, *Herpes-simplex-Typ-I-Virus*, *Candida* und *Pneumocystis carinii*. Darüber hinaus findet sich eine spezifische Bindung von *SP-A* an *A-Sialo-GM₂*, *Galaktosylceramid*, *GP 120* (Glykoprotein) sowie verschiedene Kohlen-

hydrate. *SP-A* bindet auch an spezifische Rezeptoren auf *Typ-II-Zellen* und ist wahrscheinlich an der Regulation der Surfactanthomöostase beteiligt.

SP-D hat auf Alveolarmakrophagen spezifische Bindungsstellen und induziert ebenfalls einen „respiratory burst“, hat jedoch keinen Effekt auf die Phagozytoseaktivität dieser Zellen. Es bindet ferner an polymorphkernige Granulozyten, LPS, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Influenzae-A-Virus* und *Pneumocystis carinii*. Für die Einordnung dieser wichtigen nichtbiophysikalischen Funktionen von *SP-A* und *SP-D* in die übrigen Mechanismen der nichtadaptiven Abwehr der Lunge wird auf Kap. 1.5.3 verwiesen.

Surfactantmetabolismus und Regulation der Surfactanthomöostase

Während über 90% der Alveolaroberfläche durch extrem flache und weit ausgedehnte *Typ-I-Epithelzellen* (sog. kernlose Platten, s. Abb. 1.44a) gebildet werden, sind *Typ-II-Epithelzellen* (granuläre Pneumozyten) größere, meist kubische Zellen, die bevorzugt in den Alveolarecken lokalisiert sind (Abb. 1.46). Diese Zellen sind verantwortlich für eine Vielzahl wichtiger Funktionen in der Lunge, einschließlich Surfactantmetabolismus, Ionentransport und Reparatur der alveolären Struktur nach Lungenschäden verschiedenster Art.

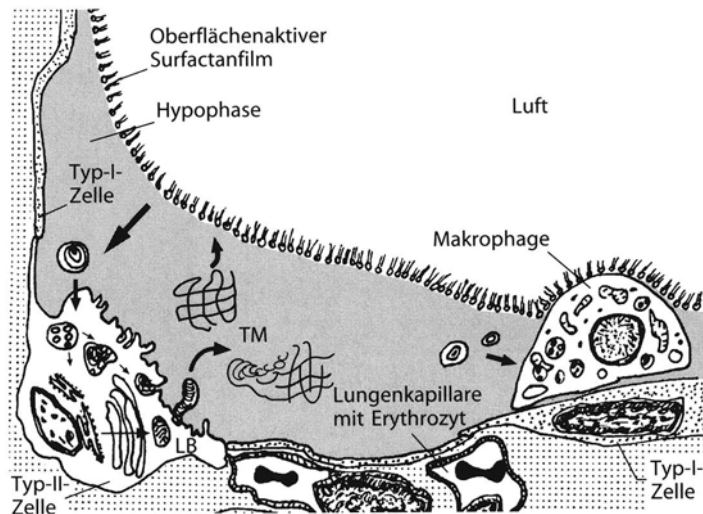
■ Synthese und intrazellulärer Surfactantmetabolismus.

Die Surfactantphospholipide werden im endoplasmatischen Retikulum der *Typ-II-Pneumozyten* synthetisiert und über den Golgi-Apparat zu den Lamellenkörperchen (s. Abb. 1.44b) gebracht, die in den Alveolarraum sezerniert werden können (Abb. 1.46). Die Neusynthese erfolgt relativ langsam, und es dauert etwa 12 h bis zur maximalen Sekretion von frisch synthetisiertem Surfactant in den Alveolarraum. Bei Neugeborenen beträgt diese Zeit sogar 30 h (Daten von Kaninchen, Werte beim Schaf etwa doppelt so lang). Die Surfactantproteine werden nach Transkription ausgiebig intrazellulär prozessiert (s. Abb. 1.43). Während *SP-B* und *SP-C* wahrscheinlich einem ähnlichen Stoffwechselweg folgen, wie für Phosphatidylcholin beschrieben, wird *SP-A* zum größten Teil unabhängig von den Lipiden sezerniert und assoziiert erst im Alveolarraum mit diesen.

■ Sekretion von Surfactant.

Die Ausschüttung der Lamellenkörperchen via Exozytose in die wäßrige Hypophase des Alveolarraumes wird v.a. durch Hyperventilation stimuliert. Darüber hinaus fördern Agonisten für β -adrenerge und purinerge Rezeptoren die Sekretion. Hemmend wirken *SP-A*, bestimm-

Abb. 1.46. Surfactantmetabolismus im Alveolarraum; TM tubuläres Myelin, LB Lamellenkörperchen. (Mod. nach Griese 1992)



te andere Lektine, verschiedene Phospholipide (PC, PG, PS) und purinerge A_1 -Agonisten. Unter Normalbedingungen stehen Sekretion und Entfernung von Surfactant aus dem Alveolarraum in einem Fließgleichgewicht. Die Surfactantumsatzrate von 5–10 h ist recht hoch, jedoch für die unterschiedlichen Surfactantbestandteile verschieden.

■ **Extrazellulärer Surfactantmetabolismus.** Im Alveolarraum beginnen sich die Lipidschichten der Lamellenkörperchen zu entfalten und durch Anwesenheit von Kalziumionen hoch oberflächenaktives tubuläres Myelin zu formen (s. Abb. 1.44 a, b und 1.46). Von diesem können die Lipide rasch an die Luft-Wasser-Grenzfläche adsorbieren und den Surfactantfilm bilden. Inwieweit dieser als eine monomolekulare Schicht oder in Form von mehreren Lipidschichten vorliegt, ist noch nicht endgültig geklärt. Durch Kompressions- und Dekompressionsvorgänge des Films mit der Atmung kommt es durch Auspressen der ungesättigten Phospholipide und von Proteinkomponenten zu einer starken Anreicherung von DPPC und so zu einer Reduktion der Oberflächenspannung an der Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche (s. Abb. 1.45). Das aus dem Film an die wässrige Hypophase abgegebene Surfactantmaterial bildet uni- und multivesikuläre Surfactantvesikel (s. Abb. 1.44 a und 1.46), die wenig oberflächenaktiv sind und von den Typ-II-Pneumozyten wieder aufgenommen werden können. Unter Normalbedingungen findet sich das Surfactantmaterial im Alveolarraum zu etwa 50% in Form großer, funktionell aktiver Surfactantaggregate („large aggregates“, LA) und zu etwa 50% in Form weniger oberflächenaktiver, kleinerer Surfactantvesikel („small aggregates“, SA). Dieses Verhältnis stellt sich in der Neonatalperiode während der ersten 24 h ein und kann sich im Rahmen von

Lungenschädigungen ändern (Griese et al. 1996). Allerdings sind die genauen Vorgänge bei der Umwandlung der einzelnen Surfactantformen ineinander noch sehr wenig bekannt.

■ **Recycling von Surfactant.** Etwa 85% der Phospholipide werden durch Typ-II-Pneumozyten wiederverwertet (Robertson et al. 1992), während etwa 10% durch Alveolarmakrophagen phagozytiert werden und ein kleiner Anteil über die Atemwege entfernt wird (s. Abb. 1.46). Wieder aufgenommenes Surfactantmaterial kann möglicherweise direkt, insbesondere bei Anwesenheit von SP-A, in die Lamellenkörperchen recycelt werden. Ein anderer Teil wird lysosomal degradiert, und die Abbauprodukte können für die Neusynthese verwendet werden. Die Wiederaufnahme von Surfactant in Typ-II-Pneumozyten erfolgt großteils durch Endozytose, wobei jedoch auch andere Mechanismen (Fusionsreaktionen begünstigt durch hydrophobe Surfactantproteine) eine Rolle spielen. Die Surfactantaufnahme ist ähnlich wie die Sekretion ein regulierter Prozeß und wird durch SP-A und bestimmte Lektine gehemmt sowie durch β -adrenerge Agonisten stimuliert. Die Recyclingeffizienzen liegen bei Erwachsenen zwischen 25 und 50% und sind bei Neugeborenen mit bis zu 92% (Daten vom Kaninchen) deutlich höher.

Einfluß einer exogenen Surfactantgabe auf den Surfactantmetabolismus

Die meisten Untersuchungen zeigen, daß exogenes Surfactant in therapeutischen Dosen in den endogenen Surfactantpool inkorporiert wird und die Synthese und Sekretion von Phosphatidylcholin nicht beeinflußt wird. Für den Menschen liegen jedoch bisher

kaum Daten vor. Die Surfactantpoolgröße von Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom wurde auf etwa 20 mg Surfactant/kg KG geschätzt (Griese et al. 1995). Die scheinbare Halbwertszeit für exogen zugeführtes Surfactantphospholipid war abhängig von der Surfactantpräparation und lag für Alveofact und Survanta in der Größenordnung von 43 bzw. 105 h. Eine exogene Surfactanttherapie von Frühgeborenen bewirkt daher zweierlei: Zum einen wird die mechanische Lungenfunktion durch die verbesserte Oberflächenaktivität direkt beeinflusst, zum anderen wird durch den Einbau des exogenen Surfactants in den endogenen Surfactantpool der Surfactantmetabolismus unterstützt.

Ontogenese des Surfactantsystems

In der Lunge des Feten lassen sich unregelmäßig Lamellenkörperchen ab der 20. Woche in den Prä-Typ-II-Pneumozyten nachweisen; regelmäßig sind sie jedoch erst ab der 24. SSW zu finden, wenn der Übergang vom glandulären in das sakkuläre Lungenstadium erfolgt. Die Synthese der Surfactantphospholipide und Surfactantproteine wird multifaktoriell durch eine Reihe von Hormonen und Faktoren (Glukokortikoide, Prolaktin, Insulin, Wachstumsfaktoren, Östrogene, Androgene, Schilddrüsenhormone und Katecholamine) kontrolliert. Die Synthese von Phosphatidylcholin wird in der fetalen Lunge durch Glukokortikoide, v.a. in Kombination mit Prolaktin und Insulin stimuliert. Sowohl SP-A als auch SP-B und SP-C werden im fetalen Gewebe schon vor der 20. Woche exprimiert.

Die *präinatale Diagnose der Lungenreife* ist durch eine Analyse der Amnionflüssigkeit möglich. Verwendet werden können sowohl biochemische Tests (L/S-Ratio, Gehalt an SP-A, DPPC) als auch biophysikalische Meßverfahren (Schaumstabilitätstest u.a.). Routinemäßig werden diese Verfahren nur an wenigen Zentren angewandt. Am bekanntesten ist die Bestimmung der L/S-Ratio, die darauf beruht, daß Sphingomyelin nur ungefähr 2–3% des reifen Surfactants ausmacht (s. Abb. 1.42), so daß sich ein Verhältnis von etwa 40 oder mehr zwischen Phosphatidylcholin (= Lezitin) und Sphingomyelin ergibt, die sog. L/S-Ratio.

Surfactantstatus bei verschiedenen Lungenerkrankungen und exogenen Noxen

Lungenerkrankungen können sowohl durch eine primäre Störung des Surfactantsystems (z.B. SP-B-Defizienz bei kongenitaler Alveolarproteinose) wie auch durch sekundäre Schädigungen (Surfactantmangel bei ARDS) hervorgerufen sein. Aufgrund der

Komplexität des Systems und des Vorhandenseins verschiedenster Kompensationsmechanismen ist es bis heute immer noch nicht gelungen, die pathophysiologische Wertigkeit einzelner Parameter abzuschätzen. Die funktionelle Bedeutung der Surfactantproteine wurde an sog. Knock-out-Mäusen untersucht. So hatten homozygote, für SP-A defiziente Mäuse eine normale Lungenmorphologie, normale Surfactantproteine SP-B, SP-C und SP-D, eine normale Surfactantzusammensetzung und eine unbeeinträchtigte Lungencompliance. Allerdings wiesen die Tiere einen sehr geringen Gehalt an tubulärem Myelin auf, und der Surfactant war bei größerer Verdünnung funktionell weniger aktiv. Die Sekretion und die Klärrate von DPPC und SP-B aus dem Alveolarraum waren nicht beeinträchtigt. Die Empfänglichkeit der Tiere für Infektionen mit B-Streptokokken war erheblich gesteigert (LeVine et al. 1997). Im Gegensatz dazu starben homozygot SP-B-defiziente Mäuse direkt in der Neonatalperiode an Atemnotsyndrom. Das Fehlen von SP-B war mit einer abnormen Produktion von Lamellenkörperchen und tubulärem Myelin verbunden. Heterozygote Mäuse (SP-B +/-) überlebten die unmittelbare Postpartalperiode, und ihre Lungenmorphologie sowie ihr Phospholipidgehalt und die Phospholipidzusammensetzung waren unverändert. Allerdings wiesen die Tiere eine erniedrigte Lungencompliance und erhöhte Residualvolumina auf.

Vermutlich wegen kompensatorischer Mechanismen finden sich bei Patienten mit Lungenerkrankungen oder nach Einwirkung exogener Noxen fast immer gleichzeitig Veränderungen multipler Parameter. Hier können einerseits die Zusammensetzung des Surfactants, die Menge an Surfactant im Alveolarraum, die metabolische Sequenz einzelner Surfactantformen verändert oder intaktes Surfactant durch Inhibitoren inaktiviert sein. All dies führt zu einer reduzierten biophysikalischen Funktion. Darüber hinaus können auch die nichtbiophysikalischen Surfactantfunktionen gestört sein; allerdings liegen hierzu praktisch noch keine Daten von Patienten vor.

■ **Adult-respiratory-distress-Syndrom (ARDS).** Alterationen im Surfactantsystem sind erst kürzlich als zentrale pathophysiologische Faktoren beim ARDS erkannt worden. Durch die Analyse von Lavagen von Patienten mit ARDS und in vielen tierexperimentellen Studien wurde eine Vielzahl von Surfactantabnormalitäten bei dieser schweren Lungenschädigung nachgewiesen. Es fanden sich eine

- veränderte Surfactantzusammensetzung (DPPC und Phosphatidylglycerol erniedrigt, Phosphatidylinositol und Sphingomyelin erhöht, SP-A und SP-B erniedrigt, minimale Oberflächenspannung erhöht),

- veränderte Surfactantpoolgrößen,
- ein abnormer Surfactantmetabolismus (veränderte Konversion von kleinen [SA] in große [LA] Surfactantaggregate) und
- die Hemmung der Surfactantfunktion durch Serumproteine, Phospholipasen, Proteasen und oxidative Schädigung.

Beim ARDS haben sowohl die Bolusapplikation als auch die inhalative Applikation von natürlichem lipidextrahiertem Surfactant in randomisierten, klinischen Untersuchungen eine deutliche Verbesserung des Gasaustausches sowie eine reduzierte Mortalitätsrate gezeigt. Über einzelne Fälle einer erfolgreichen Surfactantgabe bei pädiatrischem ARDS wurde berichtet. Allerdings muß noch eine Reihe von Faktoren optimiert werden, bevor eine routinemäßige Anwendung von Surfactant beim ARDS empfohlen werden kann.

■ **Neonatales Atemnotsyndrom (RDS).** Das neonatale RDS war die erste Erkrankung, bei der ein *Surfactantdefizit* als zentrales Element in der Pathogenese erkannt wurde. Zu diesem Krankheitsbild führt die Kombination von Surfactantdefizit mit Lungenunreife und den im Rahmen der Behandlung auftretenden sekundär schädigenden Einflüssen (mechanische Beatmung, oxydative Schädigung durch hohes FiO_2). Eine reduzierte Surfactantlipidpoolgröße, bei nahezu normalem Gehalt an SP-A, und eine schlechte Oberflächenaktivität des Surfactants bedingen zusammen mit dem Einstrom von Surfactantinhibitoren aus dem Plasma (sog. hyaline Membranen) das Krankheitsbild. Eine exogene Surfactanttherapie gehört inzwischen zum Standardbehandlungsrepertoire und senkt die Mortalitäts- und Pneumothoraxrate. In randomisierten Untersuchungen wird diese Therapie z. Z. weiter optimiert. So zeigen Metaanalysen eine Überlegenheit der Verwendung von natürlichem gegenüber synthetischem Surfactant, der prophylaktischen im Vergleich zur Anwendung bei etabliertem RDS und der multiplen gegenüber der Einzeldosisbehandlung (Soll 1997).

■ **Surfactantprotein-B-Defizienz.** Die SP-B-Defizienz ist eine Erberkrankung, die bei (reifen) Neugeborenen auftritt und innerhalb des 1. Lebensjahres mit tödlicher Ateminsuffizienz endet. Klinisch fallen die Kinder mit einem Atemnotsyndrom bei Geburt auf, das gegenüber einer Behandlung mit ECMO („extracorporal membrane oxygenation“), Glukokortikoiden und Surfactant refraktär ist. In der Lavage läßt sich kein Surfactantprotein B nachweisen, der Gehalt an aberrantem, Pro-SP-C (s. Abb. 1.43d) ist erhöht, die L/S-Ratio erniedrigt. Histologisch findet man eine prominente Alveolarproteinose. Die geni-

ten Mechanismen, die zur gestörten Bildung von reifem SP-B führen, sind sehr heterogen und umfassen neben dem Auftreten einer Mutation auf Chromosom 2 (12lins2) weitere noch nicht identifizierte Mutationen. Eine Lungentransplantation ist z. Z. die einzig wirksame Behandlung.

■ **Pulmonale Alveolarproteinose.** Alveolarproteinosen sind gekennzeichnet durch eine Anhäufung von PAS-positivem amorphem Material im Alveolarraum und in den Alveolarmakrophagen. Hierbei handelt es sich um Surfactant, z. T. mit atypisch veränderten Komponenten (z. B. SP-A). Die Alveolarproteinosen sind eine heterogene Gruppe, die in eine kongenitale Form (SP-B-Defizienz, s. oben), eine pädiatrische Form und eine adulte Form unterteilt werden können. Bei den letzten beiden Formen sind bisher keine genetischen Mechanismen identifiziert worden; allerdings handelt es sich sicher um eine Gruppe von verschiedenen, seltenen Erkrankungen, von denen ein Teil auch im Rahmen unterschiedlicher Krankheitsprozesse erworben wurde, z. B. durch Infektionen mit Mykobakterien oder *Pneumocystis carinii*, durch Umwelteinflüsse, Tumorerkrankungen oder metabolische Störungen. In den meisten untersuchten Fällen blieb die Ursache idiopathisch. Bei chronischen interstitiellen und alveolären Infiltraten ist daher immer eine Analyse der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit hinsichtlich der Surfactantparameter (Phospholipidgehalt, SP-A, SP-B, SP-C und SP-D) sinnvoll und anzustreben. Therapeutisch werden bei der pädiatrischen und der adulten Form Lungenlavagen eingesetzt, um das überschüssige Surfactantmaterial aus dem Alveolarraum zu entfernen.

■ **Chronische Lungenerkrankung nach Frühgeburt.** Bei Neugeborenen, die im Anschluß an ein RDS eine chronische Lungenerkrankung nach Frühgeburt (bronchopulmonale Dysplasie, BPD) entwickeln, finden sich über lange Zeiträume von bis zu einem Jahr ausgeprägte Veränderungen des Surfactantsystems (erniedrigter Gehalt an DPPC). Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen darüber hinaus einen verminderten Gehalt an SP-A.

■ **Pneumonie viraler und bakterieller Genese.** Patienten mit Pneumonie weisen einen erniedrigten Gehalt an SP-A auf; das SP-B bleibt unverändert, während sich die biophysikalische Aktivität von Surfactant deutlich vermindert (Günther et al. 1996). Die veränderten Parameter des Surfactantsystems korrelieren z. T. mit der Lungencompliance. Inwieweit eine Surfactantsubstitution bei schwerer beatmungspflichtiger bakterieller Pneumonie sinnvoll ist, ist bisher nicht an Kindern untersucht worden. Klinisch

lassen sich Frühgeborene mit B-Streptokokken-Pneumonie nicht von Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom unterscheiden, prospektive Daten zum Effekt von Surfactant liegen hierzu noch nicht vor. In Einzelfallberichten war die Behandlung einer schweren RSV-Pneumonie mit natürlichem Surfactant effektiv.

■ **Kardiopulmonaler Bypass.** Während LeVine et al. (1996) keine Änderungen des Surfactantstatus nach Operation am offenen Herzen mit kardiopulmonalem Bypass zeigen konnten, fanden wir eine erhebliche Beeinträchtigung der funktionellen Aktivität von Surfactant und eine Erhöhung der Phospholipide, von SP-A und SP-B. Diese normalisierten sich im Laufe der 1. postoperativen Woche. Eine kontrollierte Studie zur Applikation eines wenig oberflächenaktiven, synthetischen Surfactantgemisches bei erwachsenen Patienten zeigte keinen positiven Effekt.

■ **Infektion mit HIV (Aids) und Pneumocystis carinii.** Patienten mit Lungeninfektionen im Rahmen von Aids zeigen Veränderungen des pulmonalen Surfactantsystems mit deutlich erhöhtem Gesamtcholesterin und erhöhten Phosphatidylglycerol-Konzentrationen. Der Gesamtgehalt an Phospholipid und DPPC ist unverändert. Patienten mit einer Pneumonie mit Pneumocystis carinii weisen je nach Schweregrad einen abnehmenden Gehalt an Gesamtlipid und an Acylglycerolipiden in der Lavage auf. Der Gehalt an SP-A ist stark erhöht.

■ **Zystische Fibrose.** Patienten mit Mukoviszidose haben in der Lavage einen reduzierten Gehalt an SP-A, Phosphatidylcholin und eine verminderte biophysikalische Surfactantaktivität (Griese et al. 1997 a). Die inhalative Applikation eines natürlichen Surfactantpräparates war in einer Pilotstudie ohne Effekt (Griese et al. 1997 b).

■ **Asthma bronchiale.** Erwachsene Patienten mit Asthma bronchiale wiesen weniger SP-A auf als Kontrollpatienten. Der Gehalt an Phosphatidylcholin war unverändert. Aufgrund verschiedener theoretischer Überlegungen und insbesondere aufgrund tierexperimenteller Daten ist es wahrscheinlich, daß eine beeinträchtigte Surfactantfunktion eine Rolle beim Asthma bronchiale spielt (Hohlfeld et al. 1997). Diese betrifft v. a. die Funktion von Surfactant beim Offenhalten der kleinen Atemwege. Eine detaillierte Analyse des Surfactantsystems bei Asthma liegt noch nicht vor. Die inhalative Applikation eines natürlichen Surfactants im Rahmen einer Pilotstudie führte bei Erwachsenen mit Asthmaanfall zu einer deutlichen Besserung der Bronchoobstruktion. Bei

Kindern ohne akute Exazerbation, die jedoch noch eine deutliche Atemwegsobstruktion aufweisen, blieb eine einmalige Surfactantapplikation ohne Effekt.

■ **Sonstige Lungenerkrankungen.** Alterationen des Surfactantsystems sind bei einer Reihe weiterer Lungenerkrankungen beschrieben, insbesondere bei der Sarkoidose, der idiopathischen Lungenfibrose und der akuten Typ-III-Hypersensitivitätspneumonie. Darüber hinaus fanden sich erniedrigte SP-A- und SP-D-Spiegel in der Lavageflüssigkeit von gesunden Rauchern. Auch exogene Noxen wie O₂, O₃, NO₂, NO, Siliziumstaub, Nickelchlorid, Kadmiumchlorid, Bleomycin, verschiedene Zytostatika, das Antiarrhythmikum Amiodaron, das Anorektikum Chlorphenamin, Clofibrat zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien, das Herbizid Paraquat und viele weitere organische Verbindungen sowie Bestrahlungen können das Surfactantsystem schädigen.

■ **SIDS.** Seit vielen Jahren werden Surfactantabnormalitäten bei Kindern, die an plötzlichem Kindstod („sudden infant death syndrome“, SIDS) verstorben sind, beobachtet. Außer einer Reduktion an Phosphatidylcholin wurden immer wieder Einschränkungen der biophysikalischen Surfactantfunktionen berichtet (Hills et al. 1997).

Surfactantpräparationen zum klinischen Einsatz

■ **Natürliche Surfactantpräparationen.** Bei diesen Produkten handelt es sich um organische Extrakte von Lavagen oder zerkleinerten Säugetierlungen. Die Phospholipidzusammensetzung ähnelt derjenigen von natürlichem Surfactant (s. Abb. 1.42); an Surfactantproteinen enthalten sie SP-B und SP-C. Alveofact und das zusätzlich mit Tripalmitin und Palmitinsäure angereicherte Survanta werden vom Rind gewonnen, Curosurf stammt vom Schwein.

■ **Synthetische Surfactants.** Das einzige bisher breit angewandte und zugelassene Surfactant ist Exosurf, ein Gemisch aus Dipalmitoylphosphatidylcholin, Tyloxapol und Hexadecanol. Eine neue Generation synthetischer Surfactants ist derzeit in Entwicklung. Bei diesen werden Phospholipide kombiniert mit synthetischen Peptiden, die den hydrophoben Surfactantproteinen ähneln (KL₄) oder aber die rekombinant hergestellten Surfactantproteine SP-B und SP-C enthalten.

ZUSAMMENFASSUNG

Lungensurfactant ist ein komplexes Gemisch aus verschiedenen Lipiden und Proteinen, das die Gasaustauschfläche der Lunge auskleidet und sowohl biophysikalische Funktionen als auch immunologische Funktionen im Rahmen der nichtadaptiven Abwehr hat.

Die hohe Oberflächenaktivität von pulmonalem Surfactant wird im wesentlichen durch Dipalmitoylphosphatidylcholin, SP-B, SP-C und z.T. SP-A bewirkt. Hierdurch bleibt der Alveolarraum am Ende der Ausatmung offen; so werden intrapulmonale Shunts und eine ungenügende Oxygenierung des Blutes ebenso verhindert wie das Einströmen von Flüssigkeit aus dem Interstitium in den Alveolarraum. SP-A und SP-D binden spezifisch an Oberflächenrezeptoren von Alveolar-makrophagen und modulieren deren Aktivität. SP-A und SP-D können auch an eine Vielzahl von verschiedenen bakteriellen und viralen Erregern binden. Surfactant wird von Typ-II-Pneumozyten synthetisiert, in Lamellenkörperchen gespeichert und in den Alveolarraum ausgeschüttet. Von dort wird es wieder aufgenommen und kann zum größten Teil in den Typ-II-Zellen recycelt werden. Die fehlende Ausreifung des Surfactantsystems bei Frühgeborenen führt zum Atemnotsyndrom, das durch exogene Surfactantgabe gut behandelbar ist. Verschiedene andere Lungenerkrankungen (ARDS, Alveolarproteinose, Pneumonien, zystische Fibrose, Asthma bronchiale u.a.) weisen ebenfalls biochemische und funktionelle Veränderungen des Surfactantsystems auf. Neben diesen möglicherweise sekundären Störungen finden sich auch primäre, hereditäre Defekte (SP-B-Defizienz).

Zur Surfactantsubstitution stehen derzeit natürliche Surfactantpräparate tierischen Ursprungs sowie synthetische Surfactants zur Verfügung.

Günther A et al. (1996) Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Resp Crit Care Med* 153:176–184

Hills BA, Masters IB, Vance JC, Hills YC (1997) Abnormalities in surfactant in sudden infant death syndrome as a postmortem marker and possible test of risk. *J Paediatr Child Health* 33:61–66

Hohlfeld J, Fabel H, Hamm H (1997) The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease. *Eur Respir J* 10:482–491

LeVine AM, Bruno MD, Huelsman KM, Ross GF, Whitsett JA, Korfhagen TR (1997) Surfactant protein A-deficient mice are susceptible to group B streptococcal infection. *J Immunol* 158:4336–4340

Robertson B, VanGolde LMG, Batenburg JJ (1992) Pulmonary surfactant. From molecular biology to clinical practice. Elsevier, Amsterdam

Soll RF (1997) Surfactant therapy in the USA: trials and current routines. *Biol Neonate* 71 (suppl 1): 1–7

1.4.2**Vasoaktive Substanzen**

W. KUMMER

Durch die Lungenstrombahn fließt das gleiche Minutenvolumen wie durch den Körperkreislauf, allerdings bei weniger als 20% des dort herrschenden arteriellen Drucks. Der Ruhetonus der Gefäße ist gering. Von diesem Grundzustand kann eine geringe weitere Relaxation, insbesondere aber eine deutliche Kontraktion mit resultierender Druckerhöhung erreicht werden. Diese Regulation erfolgt durch eine Vielzahl vasoaktiver Substanzen. Sie erreichen die Lungengefäße mit der Atemluft, mit dem Blutstrom, über Nervenfasern oder werden in der Gefäßwand selbst gebildet. Sie können entweder direkt auf die glatten Gefäßmuskelzellen oder indirekt in der Gefäßwand über Zwischenschritte wirken. Letztlich entscheidend ist jedoch immer der resultierende Kontraktionszustand der glatten Gefäßmuskulatur, dessen intrazelluläre Regulationsmechanismen daher zunächst betrachtet werden (Abb. 1.47).

Atemgase

Sowohl O₂ als auch CO₂ beeinflussen den arteriellen Gefäßwiderstand in der Lunge. O₂ ist hierbei weitaus wichtiger, und die Steuerung der Gefäßweite über Sauerstoff ist einer der wichtigsten Regulationsmechanismen der Lungenperfusion überhaupt. O₂ ist ein potenter Vasodilatator der Lungenarterien, insbesondere der kleinen Widerstandsgefäße. Hypoxie führt zur Vasokonstriktion. Gut belüftete Lungenbe-

LITERATUR

Griese M (1992) Surfactanthomöostase – Grundlagen für die Surfactantsubstitutionstherapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 140:F2–F12

Griese M, Dietrich P, Reinhardt D (1995) Pharmacokinetics of bovine surfactant in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 152:1050–1054

Griese M, Dietrich P, Potz C, Westerburg B, Bals R, Reinhardt D (1996) Surfactant subfractions during nosocomial infection in ventilated preterm human neonates. *Am J Resp Crit Care Med* 153:398–403

Griese M, Birrer P, Demirsoy A (1997a) Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 10:1983–1988

Griese M, Bufler P, Teller J, Reinhardt D (1997b) Nebulization of a bovine surfactant in cystic fibrosis: a pilot study. *Eur Respir J* 10:1989–1994

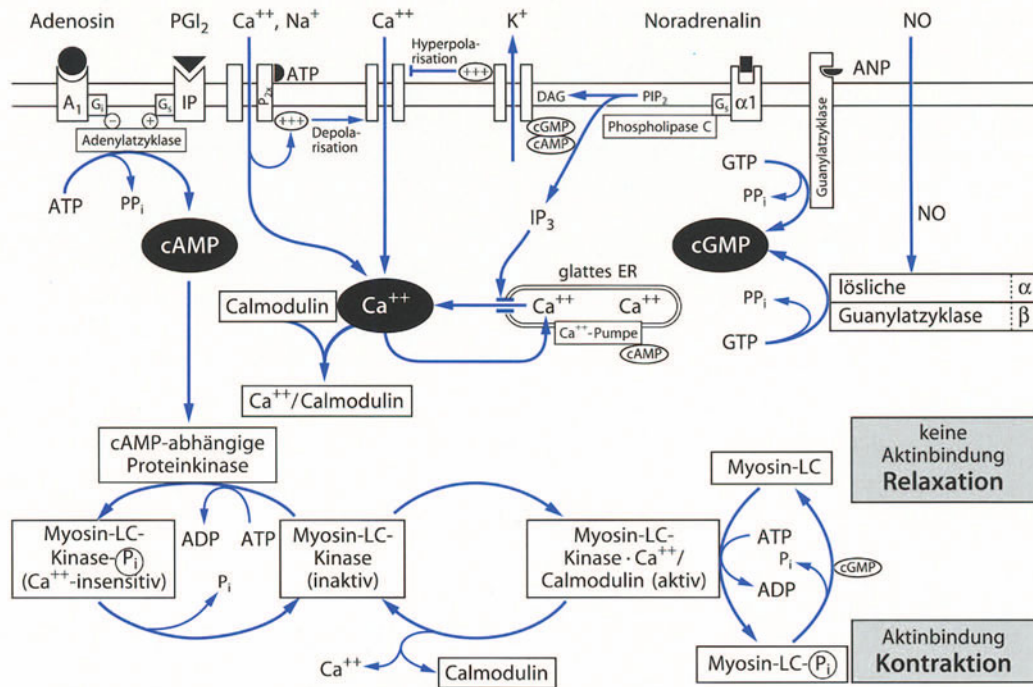


Abb. 1.47. Signalwege der Kontraktionskontrolle in der glatten Muskelzelle. Essentiell für die Kontraktion ist die Phosphorylierung der Myosinleichtkette (LC). Diese Phosphorylierung wird entscheidend beeinflusst durch die Konzentrationen von Ca^{++} , cAMP und cGMP: Ca^{++} wirkt kontrahierend, cAMP und cGMP relaxierend. Pharmaka, die den Abbau von cAMP und cGMP durch Phosphodiesterasen hemmen, wirken daher auch relaxierend. Wegen der Beteiligung spannungsabhängiger Ca^{++} -Kanäle in der Zellmembran führt eine Depolarisation zur Kontraktion, eine

Hyperpolarisation zur Relaxation. Natürlich vorkommende Substanzen binden an Rezeptoren in der Zellmembran und bewirken so unmittelbar eine Kationenkanalöffnung (ATP am P_{2x} -Rezeptor) oder regulieren die Bildung der „second messenger“; nur NO dringt in die Zelle ein. DAG Diacylglycerol, G_i/G_s inhibitorisches/stimulierendes G-Protein, IP_3 Inositoltriphosphat, P_i anorganisches Phosphat, PIP_2 Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, PGI_2 Prostazyklin, ANP atriales natriuretisches Peptid, IP Prostazyklinrezeptor, ER endoplasmatisches Retikulum

zirke werden daher gut durchblutet, schlecht belüftete Bereiche weniger (Euler-Liljestrand-Reflex).

Durch diesen sehr nützlichen Mechanismus der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) wird die Sauerstoffaufsättigung des Blutes während der Lungenpassage gefördert, da die Perfusion selektiv durch gut ventilierte Lungenbereiche geleitet wird. Für die lokale Verteilung des Blutflusses innerhalb der Lunge ist dieser Mechanismus der wichtigste Faktor.

Der Angriffspunkt ist direkt die glatte Muskelzelle: Sogar isoliert in Zellkultur reagiert sie auf O_2 mit Relaxation, auf Hypoxie mit Konstriktion. Als Sensor für O_2 benutzt sie aller Wahrscheinlichkeit nach ein Hämoprotein, das Zytocrom b_{558} . Was nach Bindung des Sauerstoffs an dieses Zytocrom in der Zelle geschieht, ist nicht geklärt. Zytocrom b_{558} ist besonders reichlich in den Myozyten der kleinen Lungenarterien vorhan-

den und kommt nur wenig in den Muskelzellen des Pulmonalarterienstamms und der Körperarterien vor. Entsprechend ist dieser O_2 -abhängige Mechanismus der Gefäßregulation für die kleinen Lungenarterien spezifisch und die große Besonderheit der Regulation der Lungenperfusion schlechthin.

Lokale Regulationsmechanismen in der Gefäßwand

Praktisch jede Zelle in der Gefäßwand kann vasoaktive Substanzen bilden. Unter normalen Bedingungen sind das Endothel und die Gefäßnerven dafür zuständig; bei – insbesondere entzündlichen – Erkrankungen kommen Zellen der Abwehr hinzu, und auch die Muskelzellen selbst können dann vasoaktive Substanzen bilden. Wie die HPV sind diese Mechanismen zunächst lokal wirksam und regeln daher die Blutverteilung innerhalb der Lunge. Sind große Gefäßareale oder der Pulmonalarterienstamm einbezogen, werden der Gesamtfluß und der Perfusionsdruck verändert.

Endothelzellen

Diese unscheinbar platten Zellen sind die bedeutendste zelluläre Quelle vasoaktiver Substanzen in den Lungenarterien.

Sie sezernieren Stickstoffmonoxid (NO), Lipidmediatoren und Peptide (Tabelle 1.7). Für alle relaxierenden Substanzen gemeinsam wurde zunächst der Begriff „endothelium derived relaxing factor“ (EDRF) geprägt, inzwischen sind Einzelsubstanzen identifiziert.

■ **Stickstoffmonoxid (NO).** Stickstoffmonoxid ist ein extrem potenter Vasodilatator der Lungenstrombahn. Es stimuliert die lösliche Guanylatzyklase glatter Muskelzellen und bewirkt somit einen cGMP-Anstieg und Relaxation (s. Abb. 1.47). Es wird von der membranständigen NO-Synthetase III aus der leicht verfügbaren Aminosäure L-Arginin gebildet. Dieses Enzym wird durch den Ca^{++} -Calmodulin-Schalter aktiviert. Die mechanische Reizung der Endothelzelle durch Scherstreß bzw. Wanddehnung ist ein besonders wichtiger Stimulus zur NO-Bildung. NO wird somit auch Bestandteil eines lokalen Regulationsmechanismus zur Feinabstimmung der Gefäßweite: Jede Kontraktion führt über den resultierenden mechanischen Reiz zur NO-Freisetzung und damit wiederum teils zu einer Relaxation. Die bereits besprochene HPV wird zwar auf diese Weise auch durch NO-Freisetzung moduliert, aber nicht aufgehoben. Unter physiologischen Bedingungen

erfolgt eine stete Basisfreisetzung von NO, die ganz wesentlich zum geringen Ruhetonus der Pulmonalarterien beiträgt.

Neben mechanischer Reizung können auch zirkulierende Hormone oder Neuromediatoren die Endothelzelle zur NO-Bildung stimulieren. Im Organbadversuch gilt dies beispielsweise für Acetylcholin, Noradrenalin, Bradykinin und Substanz P. Über entsprechende Rezeptoren führen diese zum Anstieg von $[\text{Ca}^{++}]$ in der Endothelzelle und so zur Aktivierung der NO-Synthetase. Bemerkenswerterweise wirken die gleichen Substanzen über die gleichen Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen konstriktorisch ($[\text{Ca}^{++}]$ -Anstieg!). Der Nettoeffekt auf die Gefäßwand ist also abhängig vom Wirkort, von der relativen Rezeptordichte und von weiteren Faktoren. Quantitativ erscheint diese humorale/neuronale Regulation der endothelialen NO-Freisetzung im Vergleich zur lokal-mechanischen Regulation zweitrangig.

■ **Lipidmediatoren.** Bei den Lipidmediatoren ist v.a. die essentielle Fettsäure *Arachidonsäure* zu nennen. Sie wird durch die Lipoxygenase zu Leukotrienen metabolisiert (LTA_4 , LTB_4 , LTC_4 , LTD_4), durch die Zyklooxygenase zu Thromboxanen sowie Prostaglandinen (PGD_2 , PGE_2 , PGF_2 , PGI_2) und durch die Zytochrom- p_{450} -Monooxygenase (= Epoxygenase) zu Epoxyeikosatriensäuren (EET). Überwiegend konstriktorisch wirkende Leukotriene (z.B. LTC_4) und Prostaglandine (z.B. PGF_2) sowie der parallel zu den Eikosanoiden entstehende plättchenaktivierende Faktor (PAF) werden insbesondere bei Entzündungsvorgängen von Abwehrzellen freigesetzt.

Tabelle 1.7. Direkte Beeinflussung der glatten Gefäßmuskulatur durch lokal in der Gefäßwand gebildete vasoaktive Substanzen

Sekretionsprodukt	Rezeptortyp	Subzellulärer Effekt	Zellantwort
Endotheliale Sekretionsprodukte			
NO	Lösliche Guanylatzyklase	cGMP, K^+ -Kanal \uparrow	Relaxation, Proliferation \downarrow
Prostazyklin (PGI_2)	Prostazyklinrezeptor (IP)	cAMP, K^+ -Kanal \uparrow	Relaxation, Proliferation \downarrow
11,12-EET (Epoxyeikosatriensäuren)	?	K^+ -Kanal \uparrow	Relaxation
Endothelin-1	ET_A	$\text{Ca}^{++} \uparrow$, cAMP \downarrow [?]	Kontraktion, Proliferation \uparrow
Adrenomedullin	AM-Rezeptor ^a	cAMP \uparrow	Relaxation
Neuronale Sekretionsprodukte			
Noradrenalin	α_1	$\text{Ca}^{++} \uparrow$	Kontraktion
ATP	P_{2x}	Kationenkanal	Kontraktion, Proliferation \uparrow
NO	Lösliche Guanylatzyklase	cGMP \uparrow , K^+ -Kanal \uparrow	Relaxation, Proliferation \uparrow
Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)	VIP-Rezeptor ^a	cAMP \uparrow	Relaxation
Calcitonin-gene-related-Peptide (CGRP)	CGRP-Rezeptor ^a	cAMP \uparrow	Relaxation

^a Hier sind spezifische Peptidrezeptoren bekannt und kloniert; der an der pulmonalen Vasorelaxation beteiligte *Subtyp* ist jedoch noch nicht eindeutig identifiziert.

Schon im Normalzustand hingegen führt mechanische Stimulation der Endothelzellen neben der NO-Freisetzung auch zur Synthese und Abgabe von Prostazyklin (PGI_2) und den Zytochrom- p_{450} -Produkten. Diese sind – wie NO – potente Vasodilatoren (s. Tabelle 1.7). Insbesondere die EET wirken hyperpolarisierend über die Öffnung eines Kaliumkanals.

■ **Peptide der Endothelinfamilie.** Im Gegensatz zu den bisher genannten Sekretionsprodukten der Endothelzellen wirken die Peptide der Endothelinfamilie auf Lungenarterien im Ruhezustand (geringer Tonus) konstriktorisch. Hierbei wirkt insbesondere ET-1 auf ET_A -Rezeptoren der glatten Muskulatur. Auf ein vor-kontrahiertes Gefäß kann die Wirkung hingegen relaxierend sein. Diesen dualen Effekt – Tonuserhöhung eines relaxierten Gefäßes, Tonusverminderung eines kontrahierten Gefäßes – teilt sich ET-1 mit einer Vielzahl, meist humoraler, Substanzen. Dies ist zumeist ein Hinweis auf das gemischte Vorliegen direkt und indirekt vermittelter Effekte; so kann die direkte konstriktorische Wirkung von ET-1 auf die glatte Muskelzelle durch eine ET-1-vermittelte NO-Freisetzung aus Endothelzellen überlagert werden.

Nervenfasern

Für die akute Regulation der Gefäßweite in der Lunge spielen die Nervenfasern eine geringere Rolle als in den meisten anderen Organen. Funktionell und strukturell sind 3 verschiedene Nervenfasertypen zu unterscheiden; allen ist gemeinsam, daß sie jeweils mehr als eine vasoaktive Substanz enthalten und gleichzeitig als Gemisch abgeben können.

- **Sympathische Nervenfasern:**
Sympathische Nervenfasern aus dem Ganglion stellatum und oberen thorakalen Grenzstrangganglien innervieren die Lungenarterien bis zu den kleinsten intraparenchymalen Arteriolen, in geringerem Maße auch die Venen. Sie setzen ATP, Noradrenalin und Neuropeptid Y frei. Insbesondere ATP und Noradrenalin wirken direkt konstriktorisch auf die Muskelzelle. Die Nervenfasern selbst tragen ebenfalls entsprechende Rezeptoren, die rückkoppelnd die Freisetzung dieser Neuromediatoren regulieren. Die sympathischen Fasern tragen über eine basale Entladungsfrequenz zum Ruhetonus der Lungengefäße bei.
- **Sensible perivaskuläre Nervenfasern:**
Sensible perivaskuläre Nervenfasern enthalten die Neuropeptide Substanz P, Neurokinin A und das „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP), die auf Reizung der Endigung direkt abgegeben werden („lokal-effektorische Funktion sensibler Nerven-

fasern“). CGRP bewirkt direkt eine Relaxation, während Substanz P mit seiner Koppelung an einen intrazellulären Kalziumanstieg allenfalls über Endothelzellen mit nachfolgender NO-Freisetzung gefäßerweiternd wirken kann (s. Tabellen 1.7 und 1.8). Wichtiger erscheint bei Substanz P die Erhöhung der Permeabilität kleiner Venolen über endotheliale Rezeptoren; dies kann beispielsweise in der Schleimhaut der großen Atemwege zu einem Ödem führen (z.B. durch Inhalation von Zigarettenrauch). Die Bronchialgefäße werden v.a. über solche Nervenfasern reguliert; an den Pulmonalarterien scheinen sie allerdings eine geringere Rolle bei der akuten Regulation der Gefäßweite zu spielen.

- **Parasympathische perivaskuläre Nervenfasern:**
Parasympathische perivaskuläre Nervenfasern sind wesentlich spärlicher als sympathische. Sie setzen Acetylcholin (ACh), NO und das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) frei. Hier erfolgt die NO-Synthese über eine andere Isoform als in den Endothelien; die NO-Synthetase I. VIP wirkt direkt relaxierend. Die Wirkung von ACh ist letztlich nicht verstanden: Exogen appliziertes ACh bewirkt eine Gefäßerweiterung, die auf einer Stimulation der Endothelzellen und einer dortigen NO-Freisetzung beruht. Insbesondere hinsichtlich der großen Gefäßstämmen wird aber stark bezweifelt, daß das Acetylcholin aus den Nervenfasern bis zum Endothel vordringen kann. Weiterhin finden sich muskarinerge Rezeptoren an kleinen Gefäßen, an denen keine cholinergen Nervenfasern nachweisbar sind. Diese Widersprüche bedürfen noch der Klärung.

Mastzellen

Ihre volle Bedeutung entfalten Mastzellen wohl unter pathologischen Bedingungen; als residente Zellen der Gefäßwand sollen sie hier aber berücksichtigt werden. Neben der Synthese konstriktorisch wirkender Lipidmediatoren (PG, Thromboxan A_2 , LTC_4) ist die Histaminfreisetzung wichtig. Wie ET-1 zeigt Histamin einen „dualen Effekt“: über H_1 -Rezeptoren wird der Muskel kontrahiert, über H_2 -Rezeptoren relaxiert, und die Stimulation von H_1 -Rezeptoren auf dem Endothel führt zur Relaxation durch NO und Prostazyklin.

Humorale Faktoren

Zirkulierende vasoaktive Substanzen sind zahlreich (Tabelle 1.8). Für die meisten gilt, daß sie auf verschiedene Rezeptoren wirken und ihr Effekt auf die Lungengefäße vom aktuell herrschenden Kontrak-

Tabelle 1.8. Humorale Faktoren und ihre Angriffsorte in der pulmonalen Gefäßregulation

Faktor	Rezeptor	Muskelzelle		Endothelzelle
		Subzellulärer Effekt	Zellantwort	Freisetzung relaxierender Produkte
Acetylcholin, Amine und Purine				
Acetylcholin ^a	m3	Ca ⁺⁺ ↑	Kontraktion	Ja, über m3-Rezeptor
Adenosin	A1 A2	cAMP ↓ cAMP ↑	Kontraktion, Proliferation ↑, Relaxation	Nein
ATP	P _{2x}	Ca ⁺⁺ ↑	Kontraktion, Proliferation ↑	Ja, über P _{2γ} -Rezeptor
Adrenalin	α1 β2	Ca ⁺⁺ ↑ cAMP ↑	Kontraktion, Relaxation	Ja, über α2-Rezeptor
Serotonin	5-HT _{1,2}	Ca ⁺⁺ ↑	Kontraktion, Proliferation ↑↓	Ja, über 5-HT ₁ -Rezeptor
Peptide				
Angiotensin II	AT _{1A,2B}	Ca ⁺⁺ ↑	Kontraktion, Proliferation ↑	Nein
ANP (atriales natriuretisches Peptid)	GC-A,B	cGMP ↑	Relaxation, Proliferation ↓	Nein
Bradykinin	–	–	–	Ja, über B _{1,2} -Rezeptoren
Tachykinine (Substanz P, Neurokinin A) ^a	NK-1?, 2	Ca ⁺⁺ ↑	Kontraktion, Proliferation ↑	Ja, über NK-1-Rezeptor
Vasopressin	–	–	–	Ja, über V ₁ -Rezeptor

^a Wirkung als humoraler Faktor fraglich, natürliches Vorkommen in der Gefäßwand sind Nervenfasern. Im Organbadversuch überwiegt die endothelvermittelte Relaxation.

tionszustand abhängig ist. Keine der aufgeführten Substanzen ist alleine für die Gefäßregulation in der gesunden Lunge essentiell. Die generelle Bedeutung jeder einzelnen Substanz für sich wird für die akute Gefäßregulation als gering angesehen. Dies schließt aber nicht aus, daß das Zusammenspiel mehrerer Substanzen eine wichtige Rolle spielt. Alternativ kann die wesentliche Bedeutung auch in trophischen Effekten (Proliferation der Muskelzellen, Sekretion von Matrix) liegen, wie auch bei der pulmonalen Hypertension der Wandumbau der Arterien eine entscheidende Rolle spielt.

Hervorzuheben sind nach derzeitiger Einschätzung 2 Substanzen:

- Das relaxierend wirkende *atriale natriuretische Peptid* (ANP) gelangt nach Freisetzung aus den Herzmuskelzellen des rechten Vorhofs rasch in die Lungenstrombahn. Die pulmonale Gefäßmuskulatur trägt viele ANP-Rezeptoren, d.h. membranständige Guanylatzyklasen (GC). Die Zahl der identifizierten membranständigen Guanylatzyklasen und aktivierender Peptide steigt noch ständig, auch in der Lunge.
- *Angiotensin II* wird auf der luminalen Seite der Endothelien der Lunge durch das „angiotensin converting enzyme“ (ACE) aus der zirkulierenden

Vorstufe Angiotensin I abgespalten. ACE spaltet auch andere Peptide, generell kommt es zur Generation mehrerer konstriktorisch wirkender Peptide und zur Inaktivierung relaxierender Peptide. Einerseits entsteht so mit Angiotensin II der wohl wichtigste konstriktorische humorale Faktor für die Lungengefäße, andererseits übernimmt die Lunge hiermit auch eine extrem wichtige metabolische Funktion für den Gesamtkreislauf.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Grundtonus der Lungengefäße ist niedrig und wird in geringem Maße über sympathische Nervenfasern aufrechterhalten. Für die lokale Regulation des Blutflusses spielt der alveoläre Sauerstoff die wichtigste Rolle: gut belüftete Bereiche werden gut, schlecht belüftete gering durchblutet („hypoxische pulmonale Vasokonstriktion“). Bedeutend sind weiterhin von den Endothelzellen freigesetzte relaxierende Substanzen – insbesondere NO, aber auch Lipidmediatoren (z.B. Prostazyklin) –, die den geringen Grundtonus bestimmen und jeder Vasokonstriktion entgegensteuern. Eine Vielzahl weiterer lokal gebildeter, nervös freigesetzter und humoraler Faktoren dient der Feinabstimmung.

LITERATUR

- Barnes PJ, Liu SF (1995) Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev* 47: 87–131
- Marshall C, Marmay AJ, Verhoeven AJ, Marshall BE (1996) Pulmonary artery NADPH-oxidase is activated in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 15: 633–644
- Steudel W, Ichinose F, Huang PL et al. (1997) Pulmonary vasoconstriction and hypertension in mice with targeted disruption of the endothelial nitric oxide synthase (NOS 3) gene. *Circ Res* 81: 34–41

1.4.3**Neuropeptide im Respirationstrakt**

H. L. HAHN

Nervale Mechanismen, klassische Reflexe

Bei der Diskussion nervaler Mechanismen des Respirationstrakts sind zunächst die *klassischen Reflexe* zu nennen. Ein Reiz trifft auf sensorische Neurorezeptoren, ein afferentes Signal geht zum Zentralnervensystem, als Reaktion geht ein efferentes Signal zu den Erfolgsorganen. Neuropeptide spielen auf der afferenten und der efferenten Seite eine wichtige Rolle, z. B. kommen Tachykinine (Substanz P, Neurokinine) in afferenten Nerven, v. a. in afferenten C-Fasern vor. Sie führen zur Impulspropagation in sensorischen Fasern. Andere Peptide sind vorwiegend in efferenten Nerven lokalisiert und wirken bei der Umsetzung efferenter neuraler Impulse mit.

Ausgangs- und Zielorgan variieren je nach Reflex. Ein Beispiel für einen *pulmonal-pulmonalen Reflex* ist für Histamin beschrieben. In Experimenten, in denen die rechte und linke Lunge über einen Carlens-Tubus getrennt beatmet wurden, führte Histaminapplikation in nur eine Lungenhälfte zur Bronchokonstriktion auch der Gegenseite, die durch Vagusblockade ausschließlich der ipsilateralen Seite (d. h. der Seite, die Histamin erhielt) verhindert werden konnte. Ein pulmonal-pulmonaler Reflex war somit bewiesen. Pulmonal-pulmonale Reflexe sind auch der plötzliche Bronchospasmus nach Einatmung kalter Luft oder nach Einatmung von Zigarettenrauch. Die gleiche efferente Route nehmen auch psychogene Reize. Hierzu zählt z. B. die Angst.

BEISPIEL

Ein Beispiel ist der junge Mann, der ohne jegliche Atemnotbeschwerden in der Disko tanzt, plötzlich aber merkt, daß er sein Dosieraerosol zu Hause vergessen hat und sich nicht helfen könnte, wenn er jetzt plötzlich Atemnot bekäme. Schon im nächsten Moment bekommt er schwere Atemnot und muß von Freunden in die Klinik gebracht werden.

Psychogene Faktoren wirken häufig als Verstärkermechanismen, auch wenn andere (z. B. allergene Reize, Kälte) die primäre Ursache einer Bronchokonstriktion waren. Spürt ein Patient mit Asthma bronchiale, daß ein Anfall im Kommen ist, setzt immer gleich die Angst ein, die aus früherer Erfahrung ähnlicher Zustände herrührt und deren Verstärkerwirkung um so schwerer wiegt – bis hin zur Panik –, wenn die frühere Erfahrung negativ war.

Während bei pulmonal-pulmonalen Reflexen Ausgangs- und Endpunkt des Reflexes im Bronchialsystem liegen, führt die Reizung bronchialer sensorischer Rezeptoren in vielen Fällen auch zu *Änderungen der Atemregulation*, z. B. zu schneller, flacher Atmung bei Reizung von C-Faser-Enden und zu verlangsamerter Atmung bei Reizung myelinhaltiger Dehnungsrezeptoren. SO₂ verursacht neben reflektorischer Bronchokonstriktion und Hypersekretion eine rasche flache Atmung, die durch Vagusblockade vollständig behebbar ist. Das Erfolgsorgan liegt hier extrapulmonal (*pulmonal-extrapulmonaler Reflex*), da efferente Impulse vom Zentralnervensystem nicht über den N. vagus zurück in die Bronchien, sondern über den N. phrenicus zur (quergestreiften) Atemmuskulatur, v. a. zum Zwerchfell laufen. Auch der auf viele bronchiale Reize folgende *Husten* beruht auf diesem sehr sensitiven Mechanismus.

Während in den bisherigen Beispielen der Ausgangsort des Reflexes immer die Lunge (oder das ZNS) war, gibt es auch viele *extrapulmonal-pulmonale Reflexe*, d. h. Reflexe mit Ausgangspunkt in extrapulmonalen peripheren Organen und Wirkung auf die Bronchien.

So modulieren Barorezeptoren im Karotissinus auf dem Reflexweg den Tonus der glatten Muskulatur in den Bronchien. Hypoxie löst durch eine Stimulation der Chemorezeptoren im Karotissinus reflektorisch eine vermehrte Schleimsekretion in den Bronchien aus. Reflektorische Verbindungen bestehen auch zwischen Lunge und Gastrointestinaltrakt. Eine Magenreizung führt reflektorisch zu vermehrter Schleimsekretion – ein therapeutisch genutzter Mechanismus. Eine Reihe von Expektoranzien wirkt magen- (d. h. vagus-)reizend und führt reflektorisch zur Sekretionssteigerung in den Bron-

chien. Andererseits führt eine Ösophagusreizung durch Säure und durch mechanische Dilatation zur Bronchokonstriktion. Eng sind auch reflektorische Verbindungen zum Herzen. Die Reizung pulmonaler C-Faser-Enden führt zur Koronarerweiterung. Umgekehrt ist der Reflexweg bei der Bronchokonstriktion nach Injektion kalten Kontrastmittels in die Koronarien. Auch die Haut kann Ausgangspunkt von Reflexen sein, die sich auf das respiratorische System auswirken. So führt die morgendliche Dusche mit kaltem Wasser zu einer maximalen inspiratorischen Anstrengung, die aufrechterhalten wird, solange das kalte Wasser läuft – Beispiel für einen extrapulmonal-extrapulmonalen Reflex.

Reflexe können zwar längerdauernde Verschlechterungen des Befundes über andere Mechanismen einleiten, ihre eigene Wirkung aber ist in aller Regel von kurzer Dauer.

Neurohumorale Mechanismen im klassischen autonomen Nervensystem

Das chronische Asthma, z. B. eine über Monate oder Jahre bestehende Bronchokonstriktion, kann über Reflexe kaum erklärt werden. Dennoch sind auch hier neurale Mechanismen beteiligt und sehr verbreitet.

Bei den neurohumoralen Mechanismen sind zunächst Interaktionen zwischen einer ganzen Reihe chemischer Mediatoren/Zytokine und dem efferenten Vagus aufzuführen. Mediatoren werden bei Entzündungsreaktionen laufend freigesetzt, wirken langfristig auf Nervenenden und können daher auch chronische, neural vermittelte Mechanismen unterhalten. Die Interaktionen gehen in beide Richtungen: *verstärkend* und *hemmend*.

Serotonin, Substanz P (SP), Neurokinin A (NKA), die Prostaglandine $\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGD_2 , IgE u. a. verstärken die vagusinduzierte Bronchokonstriktion (Abb. 1.48). Die Interaktion findet mit Sicherheit auf der Ebene des cholinergen Nerven statt, nicht auf der Ebene des Endorgans, da mit exogen appliziertem Acetylcholin keine Interaktion besteht. Abbildung 1.48 zeigt den typischen experimentellen Befund.

Neben einer verstärkenden Interaktion gibt es auch eine abschwächende, z. B. durch Prostaglandin E_2 und die Peptidgruppe der Enkephaline; die Wirkung ist durch Opiatantagonisten hemmbar. Die Neuropeptide VIP (vasoaktives intestinales Peptid), das mit VIP im gleichen Nervenende vorkommende Stickstoffmonoxid (NO), das Neuropeptid Y (NPY) und weitere Mediatoren hemmen ebenfalls die cholinerge Neurotransmission.

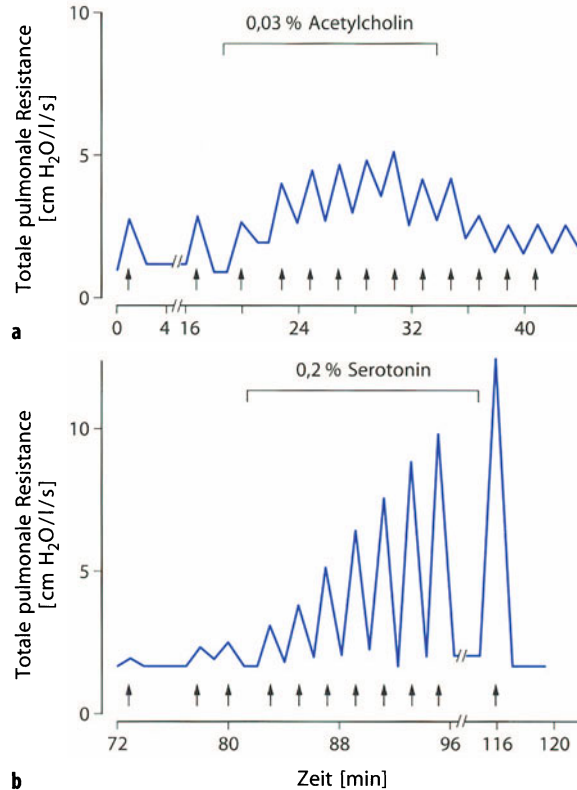


Abb. 1.48 a, b. Wirkung kontinuierlicher Inhalation von Acetylcholin (a) und Serotonin (b) auf die bronchokonstriktorische Wirkung kurzer wiederholter Vagusreize (senkrechte Pfeile) am narkotisierten Hund. Nur Serotonin, nicht aber Acetylcholin verstärkte die vagusinduzierte Bronchokonstriktion. Serotonin hatte keine Wirkung auf die acetylcholininduzierte Bronchokonstriktion (nicht gezeigt). (Nach Hahn et al. 1978)

Die Interaktion zwischen Mediator und N. vagus findet nicht immer am postganglionären Nervenende statt, sondern kann höher liegen, z. B. auf ganglionärer Ebene; so erleichtern z. B. Neurokinine durch Senkung der Erregungsschwelle die ganglionäre Impulsübertragung.

Man kann die bisher geschilderten Mechanismen auch so unterscheiden:

- Die Reflexe beruhen auf einer Reizung afferenter sensorischer Rezeptoren.
- Die Interaktionen beziehen sich auf den efferenten Übertragungsweg. Sie spielen sich im traditionellen adrenergen/cholinergen System ab.

Neurohumorale Mechanismen in peptidergen Nervensystemen

Es gibt 2 weitere Gruppen von Mechanismen, bei denen erneut afferente und efferente Nervenfasern beteiligt sind. Hier haben wir es aber nicht mit den

klassischen Transmittern des autonomen Nervensystems zu tun, die Transmitter sind vielmehr Neuropeptide. Diese peptidergen Nervensysteme haben eine Reihe von Bezeichnungen, am gebräuchlichsten ist heute die Bezeichnung NANC (nicht adrenerges und nicht cholinerges Nervensystem). Die in diesem System wirksamen Neuropeptide vermitteln Bronchokonstriktion oder Bronchodilatation. Daher unterscheidet man

- *e-NANC* (exzitatorisch, bronchokonstringierend, in afferenten Nervenfasern lokalisiert) und
- *i-NANC* (inhibitorisch, bronchodilatierend, meist in efferenten Nervenfasern lokalisiert).

Während die beiden Systeme an der glatten Atemwegsmuskulatur entgegengesetzt wirken, woraus die Namensgebung resultiert, ist die Wirkung auf die pulmonalen Gefäße in beiden Fällen dilatierend, die Wirkung auf die submukösen Drüsen meist sekretionssteigernd, wenn auch die intrazellulären Mittlersysteme („second messengers“) meist verschieden sind.

Afferente peptiderge Systeme (e-NANC)

Die Neuropeptidmediatoren, die in afferenten Nervenendigungen, v.a. in C-Faser-Endigungen lokalisiert sind und auf sensorische Reize hin lokal freigesetzt werden, sind im wesentlichen die *Neurokinine*, auch *Tachykinine* genannt. Hauptvertreter dieser Mediatoren sind Substanz P (SP), Neurokinin A (NKA), in geringem Umfang auch Neurokinin B (NKB). Hinzu kommt in Kolokalisation die *Calcitonin-gene-related - Peptid-(CGRP-)Gruppe*, also CGRP und die mit CGRP verwandten Peptide Adrenomedullin und Amylin, schließlich die *Gruppe der bombesinähnlichen Peptide*, nämlich Gastrin-releasing-Peptid (GRP), Neuromedin B (NMB) und vermutlich weitere Bombesinanaloga. GRP und NMB sind Säugetieranaloga des zuerst bei Amphibien isolierten Bombesins. Bombesin, GRP und CGRP werden außer in afferenten Neuronen in neuroendokrinen Zellen synthetisiert.

■ **Peptide und Peptidrezeptoren in afferenten Nerven.** Hierbei handelt es sich um Gruppen von Substanzen, die auf Gruppen von Rezeptoren wirken.

Neurokinine, Synonym: Tachykinine. Sie umfassen Substanz P (SP), Neurokinin A (NKA) und Neurokinin B (NKB). Bei den Neurokininen wurden bisher 3 Rezeptorsubtypen identifiziert und kloniert: NK1, NK2 und NK3, entsprechend den Überträgersubstanzen SP (NK1), NKA (NK2) und NKB (NK3). Diese Zuordnung bezieht sich aber immer nur auf die jeweils

am Rezeptor wirksamste Substanz: prinzipiell können alle Neurokinine mit allen NK-Rezeptoren interagieren.

Die Identifizierung spezifischer Rezeptoren und ihrer funktionalen Zuordnung ist relevant für die Entwicklung spezifischer Antagonisten (Tabellen 1.9 und 1.10), deren Anwendung bei menschlichen Krankheitszuständen Rückschlüsse auf die Bedeutung des betreffenden Nerven-/Rezeptorsystems für die betreffende Krankheit geben kann. SP- und CGRP-haltige Nervenfasern wurden in den örtlichen Ganglien, in der glatten Atemwegsmuskulatur, im Epithel der Atemwege, in der Lamina propria und in den tracheobronchialen Blutgefäßen gefunden, aber nur in geringer Menge in der Umgebung von Drüsen. Mit Rezeptorantikörpern wurden auch die zugehörigen Rezeptoren identifiziert: in der glatten Muskulatur, den submukösen Drüsen, im Atemwegsepithel v. a. an der Lumenseite und in den Gefäßen (Tabelle 1.9).

CGRP-Gruppe. Hierzu gehören CGRP und CGRP-verwandte Neuropeptide: Adrenomedullin und Amylin. CGRP wurde als extrem potenter Vasodilatator entdeckt; zusätzlich wirkt es auf den Kreislauf, wirkt proinflammatorisch und wirkt metabolisch in Form einer Reduktion der Glykogensynthese und einer Steigerung der Glykolyse, womit CGRP dem Insulin entgegenwirkt.

Für CGRP gibt es vermutlich 2 Rezeptoren. Der CGRP-1-Rezeptor ist der „Standard“-CGRP-Rezeptor. Er besitzt eine hohe Affinität für CGRP, kommt in hohen Konzentrationen in der Lunge, im Gefäßendothel und in vielen anderen Organen vor und übt seine Hauptwirkung (Vasodilatation) über eine Stimulierung von cAMP aus. Die relaxierende Wirkung von CGRP (und Amylin) auf den vorkontrahierten Trachealmuskel wird vermutlich durch den CGRP-2-Rezeptor vermittelt. Die Wirkung von CGRP auf den nicht vorkontrahierten Trachealmuskel ist eine Kontraktion, die am Meerschweinchen in Gegenwart des Epithels in 2facher Weise moduliert wird: Verstärkung durch die CGRP-induzierte Freisetzung von Endothelin-1 aus Epithelzellen und Abschwächung durch CGRP-induzierte Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO).

Adrenomedullin ist ein aus 52 Aminosäuren bestehendes, zuerst in Phäochromozytomen entdecktes Peptid, das eine weitgehende Strukturhomologie mit CGRP hat. Adrenomedullin hat mehrere Funktionen, die mit denen von CGRP überlappen und von denen einzelne über den CGRP-1-Rezeptor laufen. In manchen Spezies hat es eine höhere Affinität zu den pulmonalen Rezeptoren als Amylin und CGRP. Die Hauptwirkung ist wie bei CGRP eine Vasodilatation mit Hypotension. Die Stärke der vasodilatierenden Wirkung ähnelt der von CGRP. Die Vasodilatation kann wie bei CGRP speziesabhängig durch die

Tabelle 1.9. Agonisten und Antagonisten von Neurokininrezeptoren. Die in Tabelle 1.10 aufgeführten Neurokininwirkungen wurden mit Hilfe der im folgenden aufgeführten Agonisten und Antagonisten spezifischen Neurokininrezeptoren zugeordnet. In gleicher Weise werden die Bedeutung der Tachykinine beim Menschen ermittelt und therapeutisch verwendbare Substanzen entwickelt

Rezeptor	Agonist	Antagonist
Neurokinin-1	Sar9MetO2(11)SP	SR-140333
	Ac[Arg6Sar9Met(O2)11]SP(6-11)	FK-888
	GR-73632	FK-224 (NK1 + NNK2)
	[Beta Ala4, Sar9, Met(O2)11]-SP-(4-11)	CP-96,345 CP-99,994
	Substanz-P-Methylester (SPOMe)	LY-29,7911
	[Sar9] SP-Sulfon	RP-67580
	Septide	S-18523 MDL-105,212 (NK1 + NK2) MDL-105,172A (NK1 + NK2)
	Neurokinin-2	Nle10-Neurokinin-A(4-10)
[BetaAla8]NKA (4-10)		SR-48212A
[Lys5, MeLeu9, Nle10] NKA (4-10)		GR-159897 (NK2A, human) R-396
		FK-224 (NK1 + NK2)
		MDL-29913
		MDL-105,212 (NK1 + NK2)
		MDL-105,172A (NK1 + NK2)
		MEN-10,207
		MEN-10,376
		MEN-Antagonisten mit monozyklischem vs. bizeyklischem Pseudopeptid
		MEN-10,508 MEN-10,627
		MEN-10,573 MEN-10,692
		MEN-10,612 MEN-10,771
		MEN-10,619 MEN-10,882
		MEN-10,677 MEN-10,993
Neurokinin-3	[MePhe7]Neurokinin-B	SB-223412
	Senktide	SB-142801

Freisetzung von NO verstärkt werden. Wie CGRP dilatiert es die vorkontrahierte Bronchialmuskulatur, hemmt z.B. schon im nanomolaren Bereich den histamin- und acetylcholininduzierten Bronchospasmus. Adrenomedullin wird in vielen normalen Zellen des Respirationstrakts synthetisiert, z.B. im Zylinderepithel (dort in den Basalzellen), Typ-II-Pneumozyten, einigen Drüsen, Nerven des parasympathischen Nervensystems, Endothelzellen, Chondrozyten, Alveolarmakrophagen und glatten Muskelzellen. In Zellen des kleinzelligen wie auch des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms wird Adrenomedullin intensiv exprimiert. Obwohl einige Wirkungen von Adrenomedullin über CGRP-Rezeptoren laufen, hat die Substanz zusätzlich mindestens einen eigenen Rezeptor, der auch bereits kloniert wurde. Die Gegenwart in Basalzellen, Typ-2-Pneumozyten und Tumorzellen läßt eine Rolle bei Vor-

gängen der epithelialen Regeneration, der Wundheilung, aber auch bei der Tumorgenese vermuten.

Inselzell-Amyloid-Polypeptid (IAPP), abgekürzt *Amylin*, gehört zur gleichen Peptidfamilie und hat wie Adrenomedullin Wirkungen, die mit denen von CGRP überlappen, z. T. über CGRP-Rezeptoren laufen und durch CGRP-Antikörper gehemmt werden. Trotz des Namens, der auf die zuerst entdeckte Lokalisation in den Inselzellen des Pankreas hinweist, wird Amylin hochaffin (z. T. stärker als CGRP) von pulmonalen Rezeptoren gebunden, hat dort CGRP-ähnliche Wirkungen und relaxiert z. B. wie CGRP und Adrenomedullin die vorher kontrahierte Trachealmuskulatur. Die vermutlich primäre Wirkung ist die Hemmung der insulinvermittelten Inkorporierung von Glukose in Glykogen. Wegen hoher Strukturhomologie zwischen CGRP und Amylin und ähnlicher Wirkprofile dachte man anfangs an einen gemeinsamen CGRP-

und Amylin- (evtl. auch Adrenomedullin-)Rezeptor, insbesondere weil vieles für eine Wirkung von Amylin über den CGRP-1-Rezeptor spricht. Vermutlich hat Amylin aber mindestens einen „eigenen“ Rezeptor, der evtl. auch die metabolischen (Anti-Insulin-) Wirkungen des CGRP vermittelt.

Gastrin-releasing Peptid (GRP), Neuromedin B (NMB), Bombesin, bombesinähnliche Peptide. Auch hier handelt es sich um eine Gruppe verwandter Neuropeptide. Im Humanbereich sind dies Gastrin-releasing-Peptid (GRP) und Neuromedin B (NMB). Von Bombesin gibt es beim Frosch *Bombina orientalis* 3 unterschiedliche Formen: [Leu13]-Bombesin, [Phe13]-Bombesin und [Ser3, Arg10, Phe13]-Bombesin (= SAP-Bombesin), für die 3 unterschiedliche Gene kodieren. Es gibt auch eine ganze Familie von Bombesinrezeptoren, die kloniert sind (BRS-1 bis BRS-3). Zwar gibt es im Säugtierbereich bisher nur 2 einschlägige Rezeptoren: den GRP-Rezeptor (GRP-R) und den NMB-Rezeptor (NMB-R). Alle 3 angeführten Bombesinanaloga wirken aber auch auf die beiden humanen Rezeptoren (GRP-R und NMB-R), z. T. mit höherer Affinität als zu den BRS-Rezeptoren. Daher vermutet man, daß es auch beim Menschen weitere, bisher unentdeckte bombesinartige Peptide außer GRP und NMB gibt. Außer in C-Fasern und Neuroepithelzellen finden sich bombesinähnliche Peptide in mononukleären Blutzellen und im Alveolarbereich in Monozyten und Makrophagen. Wichtig sind neben der Bronchokonstriktion wachstumsfördernde Wirkungen.

■ **Mechanismen der Wirkung afferenter Peptide.** Hier lassen sich 4 Wirkmechanismen unterscheiden.

Axonreflex (afferent → afferent). Das initiale Ereignis ist eine Reizung afferenter Nervenenden im Epithel oder an anderen Stellen im Gewebe. Das Epithel kann dabei (z. B. durch eosinophile Zellen) geschädigt oder durch bestimmte Viren sogar abgetragen sein, wodurch die Nervenenden leichter zugänglich sind. Die Reizung kann durch Mediatorenfreisetzung auch unter der Grenzfläche im Gewebe ablaufen, denn neurokinin- und CGRP-haltige Nervenfasern finden sich auch in der Submukosa. Nach Reizung afferenter sensorischer Neurorezeptoren gibt es mehrere Impulswege. Bereits erwähnt wurde die Weiterleitung der Impulse zum ZNS (klassischer Reflex).

Der Mechanismus beim Axonreflex ist die retrograde Leitung des Reizes in die umliegenden Organellen, und zwar in deren afferente Verbindungen hinein, und die Freisetzung von Neuropeptiden aus den retrograd erregten afferenten Nervenenden (Abb. 1.49).

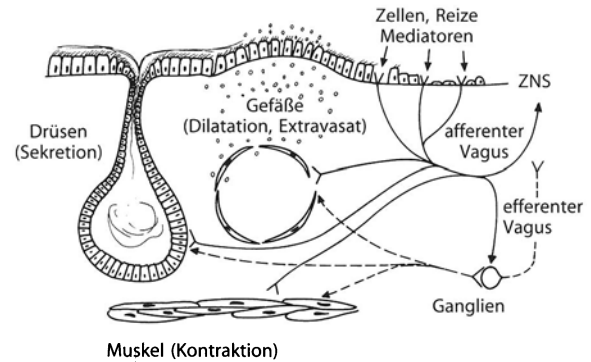


Abb. 1.49. Schematische Darstellung des postulierten Wirkmechanismus von Reizen, die über einen Axonreflex mit Freisetzung von Tachykininen, CGRP und GRP wirken. Nach Einwirkung auf C-Faser-Enden setzen Irritantien wie Zigarettenrauch und Mediatoren (z. B. aus dem Epithel) 2 Ereignisketten in Bewegung. Die Impulse wirken einmal reflexogen, d. h., sie werden zum ZNS weitergeleitet (Afferenter Vagus, ZNS). Sie werden aber auch im „Kurzschluß“ retrograd in die afferenten Nervenenden umliegender Organe geleitet (*durchgezogene Linien*) und setzen aus diesen Neuropeptide frei: Tachykinine, CGRP-Gruppe und GRP/Bombesin-Gruppe. Gefäße reagieren mit Dilatation, Permeabilitätserhöhung und Plasmaextravasatbildung. Es resultiert ein epitheliales Ödem und dadurch Bronchialverengung, die durch Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur verstärkt wird. Submuköse Drüsen und epitheliale Becherzellen sezernieren Schleim, migrierende Zellen (z. B. Makrophagen) und Lymphozyten setzen Mediatoren, Zytokine und Sauerstoffradikale frei. An Ganglien wird die Erregungsschwelle herabgesetzt (s. Abb. 1.50). Während dieses Nervensystem in Assoziation mit afferenten Nervenenden gefunden wird, werden andere Neuropeptide, v. a. vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und VIP-verwandte Peptide in Verbindung mit efferenten, vorwiegend cholinergen parasympathischen Nerven gefunden (*gestrichelte Linien*). Sie wirken broncho- und vasodilatierend, sekretionsverstärkend und generell antiinflammatorisch. VIP und VIP-analoge Neuropeptide könnten Mediatoren des i-NANC-Nervensystems sein, vermutlich in Kombination mit Stickstoffmonoxid

Um zu prüfen, ob eine gegebene Wirkung unter Mitwirkung von Tachykininen zustandekommt, behandelt man Versuchstiere mit spezifischen pharmakologischen Agonisten, blockiert die Wirkung mit spezifischen Antagonisten (s. Tabellen 1.9 und 1.10) oder behandelt die Tiere in den ersten Lebenstagen mit Capsaicin. Während dieser Eingriff im Erwachsenenalter afferente Neuropeptide aus Nervenenden vorübergehend entleert, führt er bei Applikation in den ersten Lebenstagen zur endgültigen Entfernung der Neuropeptide aus peptidergen Nerven und zu deren Atrophie. Die Tiere wachsen mit einem Nervensystem auf, das weder Tachykinine noch CGRP oder GRP enthält. Der Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe läßt dann erkennen, welche Eingriffe über neurokininhaltige Nervenfasern verlaufen. Dazu

gehören Vagusreizung, die Applikation von Zigarettenrauch, SO₂ u. a. Irritantien und Mediatoren. Beim Meerschweinchen ist dieser Weg für die Auslösung eines Tracheobronchialödems bei Reizung der Ösophagusschleimhaut durch vermehrte Magensäure bewiesen. Hier haben wir das typische Beispiel einer retrograden Impulsleitung aus afferenten Nervenenden (Ösophagus) in die Afferenzen eines Nachbarorgans (Trachea). Die Freisetzung afferenter Neuropeptide ist auch meßbar. So werden SP, Neurokinin A und CGRP nach Vagusreizung isolierter Lungen freigesetzt, und auch bei nur kurzer Dauer der Reizung hält die Freisetzung lange an. Dabei ist der elektrische Vagusreiz unter diesen experimentellen Bedingungen (isolierte Lunge in vitro) ein „Artefakt“, da der Reiz nicht, wie für afferente Nerven normal, von der Peripherie in das ZNS geleitet wird, sondern *retrograd* verläuft, vom freigelegten Nervenende zurück in die afferenten Enden, wo dann die Tachykinine freigesetzt werden. Die experimentelle Anordnung imitiert somit den retrograden Reizverlauf des Axonreflexes. Zur lang anhaltenden Freisetzung afferenter Neuropeptide kommt es auch nach Applikation von Mediatoren, Zytokinen und Irritantien.

Immunhistochemische Studien haben gezeigt, daß afferente Fasern aus den Bronchien nicht nur im N. vagus, sondern auch in (somatischen) Spinalnerven verlaufen, so daß sich das die Lunge versorgende peptiderge afferente System nicht auf autonome Nervenfasern beschränkt. Es handelt sich dabei nicht um einen kleinen, irrelevanten „Nebenweg“ der Reizleitung. 30–60% der in den Atemwegen identifizierten afferenten Fasern gehören zu somatischen Afferenzen in den Hinterhörnern. Viele dieser Fasern erreichen das Rückenmark über sympathische Ganglien, z. B. über das Ganglion stellatum.

Lokale Reflexe (afferent → efferent). Neurokininhaltige afferente Nervenfasern haben *enge Verbindungen zu den Ganglien des Vagus wie auch des Sympathikus mit Wirkung auf die Ganglien selbst wie auch das jeweilige efferente System.*

Hier setzen Neuropeptide die Erregungsschwelle herab oder erregen efferente Fasern. Es handelt sich um örtliche Reflexbögen, die weit unterhalb der Ebene des ZNS ablaufen. Die Existenz SP-haltiger Fasern in Kontakt mit Ganglien in Form körbchenartiger Geflechte ist morphologisch ebenso gesichert (Abb. 1.50) wie der Kontakt solcher Fasern mit anderen peripheren Nerven (außerhalb von Ganglien), was die Möglichkeit eröffnet, daß nicht nur Axonreflexe, sondern afferent-efferente reflexartige Vorgänge sogar unterhalb der Ebene der Ganglien ablaufen.

Direkte Freisetzung afferenter Neuropeptide. Außer der Freisetzung von Neuropeptiden über den Axonreflex

und der Erregung efferenter Fasern über einen lokalen Reflexbogen ist auch die direkte Freisetzung möglich: Ein einlaufender Reiz setzt Neuropeptide direkt am betroffenen afferenten Nervenende frei, wirkt also nicht an einem entfernten Nerven über den Axonreflex oder an einem entfernten Erfolgsorgan über einen örtlichen (z. B. ganglionären) Reflex. Das experimentelle Korrelat eines solchen Mechanismus ist eine Wirkung, die nicht durch Tetrodotoxin blockierbar ist, während die über einen Axonreflex laufenden Wirkungen durch Nervengifte wie Tetrodotoxin, ganglionäre Wirkungen darüber hinaus durch Hexamethonium blockierbar sind.

Freisetzung aus neuroendokrinen Zellen des Respirationstrakts. Zu diesem System gehören nicht innervierte solitäre und in Gruppen angeordnete, feingranulierte Zellen wie auch die innervierten Neuroepithelkörperchen („neuroepithelial bodies“ NEB). Sie enthalten die Neuropeptide CGRP, GRP und Kalzitonin, ferner beim Menschen Cholezystokinin und Serotonin, wobei in den gleichen Granula kolokalisiert vorkommen die „Paare“ GRP und Kalzitonin, CGRP und Kalzitonin, GRP und CGRP und Cholezystokinin und Serotonin. Diese Paare werden somit auch gleichzeitig durch Exozytose freigesetzt.

Die neuroendokrinen Zellen leiten sich von undifferenzierten Vorläuferzellen des endodermalen pulmonalen Epithels ab. Sehr früh in der Ontogenese differenzieren diese Zellen zu feingranulierten neuroendokrinen Zellen, beginnend in Larynx und oberer Trachea mit rascher zentrifugaler Ausbreitung praktisch gleichzeitig mit dem Auswachsen der Atemwege. Gruppen feingranulierter Zellen werden zunächst von Ganglienzellen pulmonaler Neuroblasten erreicht, später von somatischen sensorischen Nerven, womit Information auch zum ZNS weitergeleitet werden kann. Die Struktur der Zellen legt einmal eine Funktion als Sauerstoffsensoren nahe, v. a. gilt dies für die innervierten Zellgruppen. Insbesondere aber werden die neurotropen und regenerativproliferativen Funktionen der Neuropeptide mit den neuroendokrinen Zellen assoziiert, sind aber nicht auf sie beschränkt.

■ **Proinflammatorische Wirkungen am Respirationstrakt, Rezeptoren.** Tachykinine bewirken an den submukösen Drüsen eine deutliche *Hypersekretion*. Auch aus Becherzellen werden Schleimsubstanzen freigesetzt, und hier sind die Neurokinine mit die stärksten Reize überhaupt. In den Blutgefäßen kommt es zur *Gefäßerweiterung, Permeabilitätserhöhung* und *Extravasatbildung*. Die schon durch Gefäßerweiterung und Schleimhautödem engen Bronchien werden durch *Muskelkontraktion* weiter verengt. Außer direkten Wirkungen auf Endorgane gibt es indirekte Wirkun-

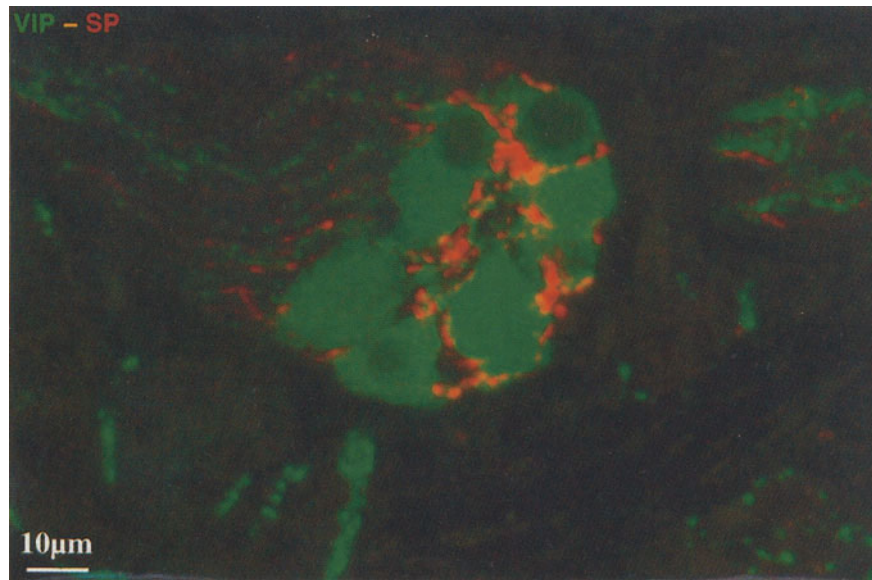


Abb. 1.50. Kontakt Substanz-P-(SP-)haltiger afferenter Nervenfasern (rote Immunfluoreszenz) mit efferenten Nervenzellkörpern, die vasoaktives intestinales Peptid (VIP, grüne Immunfluoreszenz) enthalten. Die SP-haltigen Fasern enthalten auch CGRP und umgeben Nervenzellkörper und Ganglien körbchenartig – morphologische Voraussetzung für ganglionäre und subganglionäre

Reflexvorgänge. Die VIP-haltigen Fasern innervieren submuköse Schleimdrüsen. Es handelt sich hier um das Ergebnis einer Kombination von Immunzytochemie und konfokaler Lasermikroskopie; das vorliegende Bild stellt die Superimposition 5 optischer Schnitte dar, die im Abstand von je 0,95 μm aufgenommen wurden. (Nach Adriaensen et al. 1977)

gen durch Freisetzung weiterer Mediatoren im Rahmen sog. Kaskaden. Bekannt ist z. B. die hyperventilationsinduzierte Bronchokonstriktion, die über eine tachykinininduzierte Freisetzung von Leukotrienen abläuft und daher durch den LTD4-Antagonisten MK-571 ebenso hemmbar ist wie durch NK1- und NK2-Antagonisten. Analoges gilt für die tachykinininduzierte Freisetzung von Thromboxan B_2 bei der durch Zigarettenrauch verursachten bronchialen Hyperreagibilität. Umgekehrt wirken Bradykinine und andere Kinine bronchokonstriktorisch, weil sie Tachykinine freisetzen. Vermutlich gelangen Tachykinine auch in die Nähe migrierender Zellen (z. B. Mastzellen, in deren Nachbarschaft oft Nervenenden gefunden werden), die daraufhin Mediatoren freisetzen, dies gilt auch für Makrophagen und eosinophile Granulozyten. Es werden nicht nur Mediatoren freigesetzt, sondern auch Sauerstoffradikale, z. B. aus Alveolarmakrophagen. Weitere proinflammatorische Wirkungen sind die Proliferation von T-Lymphozyten mit Sekretion von Zytokinen und die Chemoattraktion von Eosinophilen und Neutrophilen. Wesentliche und bezüglich der vermittelnden Rezeptoren untersuchte Wirkungen sind in der Tabelle 1.10 dargestellt.

Daraus ergibt sich, daß nicht alle Tachykinine die geschilderten Wirkungen in gleich starker Form zeigen. Während NKA als hochaffiner NK2-Agonist die stärkste Bronchokonstriktion verursacht, gefolgt von SP, ist SP als NK1-Agonist in vielen Spezies die wirksamste Substanz zur Auslösung einer Schleimsekretion und eines Epithelödems, deutlich stärker als NKA und NKB. Bei CGRP ist die Vasodilatation dominant, die Chemoattraktion mittel, die Bronchokonstriktion schwach.

■ **Neurotrope und proliferative Funktionen afferenter Neuropeptide.** Die lokale Freisetzung von Neurokininen und Funktionen im Rahmen zentralnervöser und örtlicher Reflexe bei Entzündungsreaktionen ist nicht die einzige Funktion afferenter Neuropeptide.

Zu den Wirkungen von GRP gehört neben Bronchokonstriktion, Vasodilatation und Schleimsekretion die Wachstumssteigerung (Mitogenese) von Fibroblasten, von Epithelzellen und von Zellen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Tabelle 1.10. Wirkungen extern zugeführter Neurokinine, über die auch Studien zum vermittelnden Rezeptor vorliegen. Bei Beteiligung mehrerer Rezeptoren wird in der letzten Spalte der Grund für die Rezeptorvariabilität angegeben (NK1 Rezeptor für Substanz P, NK2 Rezeptor für Neurokinin A, NK3 Rezeptor für Neurokinin B)

Wirkungen von Neurokininen	Rezeptorzuordnung	Rezeptorvariabilität
Bronchokonstriktion	NK2	–
Induktion bronchialer Hyperreagibilität	NK2	–
Husten	NK2, NK2 + NK1, NK2 + NK3	Spezies, Reizstoff
Schleimsekretion	NK1, selten NK2	Spezies, Schleimquelle
Ionen-transport	NK1, selten NK2	Spezies
Erhöhung der Zilienfrequenz	NK1, selten NK2	Spezies
Plasmaextravasation und Ödembildung in den Atemwegen	NK1	–
Plasmaextravasation in Gastrointestinaltrakt und Pankreas	NK1	–
Zentrale Wirkung auf Atemrhythmus	NK1 + NK3	–
Aktivierung humaner Makrophagen mit O ₂ -Radikalenproduktion	NK2	–
Adhäsion von Neutrophilen an Epithelzellen	NK1	–
IL-5-induzierte bronchiale Hyperreagibilität	NK2	–

Der GRP-Rezeptorantagonist BW 1023U90 ist bei Nacktmäusen ein starker Hemmstoff des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Bombesin induziert Wachstum und Reifung menschlicher fetaler Lungenzellen in Organkultur, ein Bombesinantikörper hemmt die spontane Reifung. Ähnlich wirken NMB, CGRP und andere afferente Neuropeptide. Wenn tracheale Epithelzellen mit afferenten Neuronen aus den Hinterhörnern kokultiviert werden, setzen die Nervenzellen erhöhte Konzentrationen von CGRP, NKA und SP frei, und die Inkorporierung von Bromodesoxyuridin durch die Epithelzellen steigt steil an (verglichen mit Monokulturen von Epithelzellen). Eine Kombination von Antikörpern gegen CGRP, NKA und SP hemmt die Wirkung.

■ **Experimentelle Krankheitszustände mit Beteiligung afferenter Neuropeptide.** NO₂-Exposition führt an Meerschweinchen zur Verminderung CGRP- und tachykininhaltiger Nerven in den peripheren Atemwegen, vermutlich durch die NO₂-induzierte Entleerung von Neuropeptiden aus afferenten Nervenenden. 24 h nach Ovalbuminprovokation sen-

sibilisierter Meerschweinchen war die Zahl tachykininhaltiger Nerven im Ganglion nodosum des Meerschweinchens um 25% gestiegen. Nach 4 Wochen täglicher Inhalation von Ovalbumin – beginnend 3 Wochen nach Sensibilisierung – fanden sich signifikant höhere Spiegel von SP in der Lavageflüssigkeit, die Bronchokonstriktion in vivo und die Rekrutierung von CD4-positiven T-Lymphozyten war stärker, und exzidierte Bronchien reagierten mit stärkerer Kontraktion auf elektrische Feldreizung als bei Kontrolltieren. In einem Mäusemodell einer immunologischen Entzündungsreaktion wurden sensibilisierten Mäusen Schafserythrozyten intratracheal appliziert: die Zytokine IL-2, IL-4, IL-6 und IL-10, die Neuropeptide SP und VIP und die Leukozyten stiegen in der bronchoalveolären Lavage rasch an. NK1-, VIP-1- und VIP-2-Rezeptoren (oder Anstiege ihrer m-RNA) waren in vielen Zellarten um Gefäße, Bronchiolen und Alveolen nachweisbar. Vorbehandlung mit einem NK1-Antagonisten reduzierte den Zellanstieg von Leuko- und Lymphozyten signifikant. Somit werden Neuropeptide bei dieser pulmonalen Immunreaktion sezerniert, von den Zellen auch erkannt, und diese Interaktion bestimmt

wesentlich die Rekrutierung von Entzündungszellen im Lungenparenchym. Das durch *TDI* (*Toluol-Diisocyanat*) induzierte Asthma mehrerer Spezies erfordert ein intaktes System afferenter Neuropeptide. Nach Entfernung der Peptide mit Capsaicin ist TDI wirkungslos. Bei der durch SO_2 induzierten akuten Entzündungsreaktion (nicht aber der chronischen Exposition im Bronchitismodell) wirkt die Freisetzung von Tachykininen reaktionsverstärkend.

Während die geschilderten experimentellen Zustände unter dem Begriff der proinflammatorischen Wirkungen der Neuropeptide subsumiert und bei Nagern und Meerschweinchen nahezu beliebig erweitert werden können, gibt es auch experimentelle Beispiele für die neurotrope und proliferative Wirkung von Neuropeptiden. Viele Zustände, die über eine Epithelzellschädigung eine Epithelzellproliferation auslösen, führen auch zu einer Hyperplasie neuroepithelialer (neuroendokriner) Zellen, dazu gehören z.B. Hypoxie, Zigarettenrauchexposition, Nitrosaminexposition und Naphthalin, das in bestimmten Konzentrationen gezielt Clara-Zellen zerstört und binnen 5 Tagen zu einer Hyperplasie von Neuroepithelkörperchen führt. Auch eine Partikelsuspension aus städtischer Umgebungsluft (Tokio) hatte eine ähnliche Wirkung.

■ **Inaktivierung freigesetzter afferenter Neuropeptide.** Überträgersubstanzen werden im allgemeinen sehr rasch inaktiviert. Das gilt auch für die Tachykinine. Die Tachykinine werden effizient inaktiviert durch bestimmte Proteasen, an erster Stelle durch das Enzym *neutrale Endopeptidase* (*Synonyme: Enkephalinase, Neprilysin, NEP*). Erst wenn man dieses abbauende Enzym durch bestimmte Hemmstoffe, v.a. *Phosphoramidon* oder *Leucin-Thiorphan* in seiner Aktivität begrenzt, gelingt es, Tachykinine in größeren Mengen nachzuweisen oder (in funktionellen Studien) ihre Wirkungen zu beobachten. Obwohl auch andere Proteaseinhibitoren eine gewisse Hemmwirkung auf Neprilysin besitzen, ist Phosphoramidon der spezifischste Hemmstoff. Leucin-Thiorphan ist etwa gleich stark. Eine krankheitsbedingte Hemmung von Neprilysin wurde bei viralen Infekten und nach TDI-Exposition nachgewiesen, gentechnologisch hergestelltes inhaliertes Neprilysin hemmte Tachykininwirkungen wie den exzessiven Husten.

Efferente peptiderge Systeme (i-NANC)

Auch im efferenten System finden sich Neuropeptide. In *parasympathischen* Nervenfasern handelt es sich hierbei um Neuropeptide, die im Gegensatz zu den afferenten Neuropeptiden bronchodilatatorisch, aber wie diese gefäßerweiternd und in der Regel sekretionssteigernd wirken (i-NANC). Wenn man also das adrenerge Nervensystem durch β -Rezeptorenblocker daran hindert, eine Muskelrelaxation zu induzieren, den Muskel zur Kontraktion bringt und die Präparation dann elektrisch reizt, kommt es trotz β -Rezeptorenblockade zu einer Relaxation der Muskulatur, die nicht adrenerg verursacht sein kann. Im Bereich des *Sympathikus* findet sich eine zweite Gruppe von Neuropeptiden, nämlich Neuropeptid Y, Peptid YY und pankreatisches Polypeptid, denen bisher als vornehmliche Funktion eine Vasokonstriktion zugeschrieben worden war, die aber auch eine neuromodulierende Wirkung mit Hemmung der Bronchokonstriktion haben dürften.

■ **Inhibitorische Neuropeptide und Rezeptoren, parasympathische Neurone.** Eine mögliche Überträgersubstanz ist das *vasoaktive intestinale Peptid (VIP)*, das bei der beschriebenen i-NANC-Reaktion freigesetzt wird und dessen Freisetzung auch proportional der Wirkung am Erfolgsorgan ist (z.B. dem Ausmaß der Muskelentspannung). Verwandt ist das *Peptid Histidin-Methionin PHM* oder beim Schwein Peptid Histidin-Isoleuzin (PHI). VIP und PHM kommen zusammen vor und haben die gleiche Vorläufersubstanz. Ein weiteres Peptid, das häufig mit VIP zusammen vorkommt, ist *Galanin*. Neu entdeckt wurden weitere Peptide, die chemisch eng mit VIP verwandt sind, ähnliche Funktionen haben, in der Regel in Lokalisation mit VIP vorkommen und z.T. sogar über die VIP-Rezeptoren wirken. Dazu gehören v.a. *Helospectin (HS)* und das „*pituitary adenylate cyclase activating peptide*“ (*PACAP*). PACAP und HS wurden u.a. im oberen Respirationstrakt und in der Lunge des Menschen gefunden. Inzwischen wurden verschiedene Rezeptoren kloniert, mit denen VIP und PACAP reagieren, und ein gemeinsames System von Rezeptoren für PACAP und VIP wurde entwickelt, das sich derzeit wie folgt darstellt:

Man unterscheidet 2 Hauptklassen von Rezeptoren: PACAP-I (hohe Affinität für PACAP, niedrige für VIP) und PACAP-II (hohe Affinität für PACAP und VIP). Vom Typ PACAP-I gibt es 5 Unterformen – in Abhängigkeit von unterschiedlicher Aufspaltung der m-RNA –, und vom Typ PACAP-II gibt es 2 Unterformen, nämlich die Rezeptoren VIP-1-R und VIP-2-R. VIP-1-R ist der hochaffine „klassische“ VIP-Rezeptor, der z. B. in der Lunge exprimiert wird

und dort die VIP-Wirkungen ausübt wie Vasodilatation, Bronchodilatation und Schleimsekretion. VIP-1-R erkennt auch PHI/PHM, wobei Speziesunterschiede von nur 3 nicht nebeneinanderliegenden Aminosäuren abhängen. VIP-2-R kommt u. a. in Milz, T-Lymphozyten und -Lymphoblasten vor und ist relevant für die Zytokinproduktion, z. B. induziert VIP IL-6 und IL-8. Möglicherweise existiert ein weiterer PACAP-Rezeptor PACAP-III, der auch in der Lunge exprimiert wird, v. a. aber in insulinsezernierenden Geweben die durch PACAP und VIP stimulierte Insulinausschüttung vermittelt.

Trotz enger Verwandtschaft gibt es speziesabhängige Unterschiede zwischen den Wirkungsmechanismen von PACAP und VIP. Beide relaxieren menschliche Pulmonalarterien *in vitro* mit etwa gleicher Stärke und sind hierin deutlich wirksamer als Acetylcholin. Während die durch PACAP induzierte Relaxation durch NO vermittelt wird – da durch einen Hemmstoff der NO-Synthetase und durch Entfernung des Endothels blockierbar –, ist die VIP-induzierte Relaxation von NO unabhängig.

Genauere morphologische Studien über die neu entdeckten Peptide gibt es vom oberen Respirationstrakt. Immunhistochemisch wurden PACAP- und HS-positive Nerven in der Schleimhaut der menschlichen Nase, des Larynx, der Zunge und des weichen Gaumens gefunden, meist in enger Nachbarschaft zu Blutgefäßen und zu submukösen Drüsen; in der Regel waren HS, PACAP und VIP kolokalisiert, nur einzelne Nervenfasern schienen ausschließlich HS zu enthalten. Die Lokalisation wäre vereinbar mit einer Rolle dieser Peptide bei der Schleimsekretion und der lokalen Gewebsperfusion.

VIP und VIP-verwandte Substanzen können aber nicht die einzigen „zuständigen“ Mittlersubstanzen im i-NANC-System sein, denn ihr enzymatischer Abbau oder die Applikation von VIP-Antagonisten blockiert nur einen Teil der Wirkung. Ein zweiter Mediator ist NO (s. unten).

Obwohl VIP bronchodilatierend wirkt, wird es nur selten in Nervenfasern des sympathischen Nervensystems gefunden. VIP kommt in der Regel in Kolokalisation mit NO und häufig auch mit dem acetylcholin synthetisierenden Enzym Cholinacetylase in parasympathischen Nerven vor; es gibt aber auch parasympathische Nerven nur mit VIP/NO (d. h. parasympathische, aber nicht cholinerge Nerven). Dem entspricht auch die longitudinale Verteilung entlang dem Bronchialbaum: Das nichtadrenerge inhibitorische (dilatierende) Nervensystem dominiert

in den zentralen Atemwegen (was auch für parasympathische Nerven gilt), das „klassische“ adrenerge in den peripheren. VIP kommt in „klassischen“ noradrenergen sympathischen Nerven jedenfalls ausgesprochen selten vor, was auch für das NO-synthetisierende Enzym NO-Synthetase (NOS) gilt. Nur etwa 3% der sympathischen Fasern, die die Trachea innervieren, sind immunhistochemisch auf NOS positiv, alle vom nicht catecholaminergen Phänotyp.

■ **Neuropeptide in sympathischen Nerven.** Das Neuropeptid *Neuropeptid Y (NPY)*, auch Neuropeptid Tyrosin genannt, ist überwiegend mit sympathischen Nerven assoziiert. NPY ist Mitglied einer Gruppe verwandter Neuropeptide, die auf die gleiche Gruppe von Rezeptoren wirken (Y1 bis Y5). Neben NPY gehören Peptid YY (PYY) und das pankreatische Polypeptid (PP) zu dieser Gruppe. NPY wurde eine überwiegend vaskuläre Rolle als Vasokonstriktor zugeschrieben. Neuere Studien aber haben gezeigt, daß NPY-haltige Nervenfasern bis zum Alter von 3¹/₂ Jahren der Peptidfasertyp mit der höchsten Dichte in menschlichen Atemwegen sind – höher konzentriert als VIP – und auch im späteren Alter dem VIP nicht wesentlich nachstehen. Da sich NPY- wie VIP-haltige Nerven auf submuköse Drüsen und die Atemwegsmuskulatur konzentrieren, während Submukosa, Knorpel und pulmonale Gefäße geringer versorgt werden, ist es unsicher, ob die Rolle von NPY wirklich auf die Gefäße beschränkt ist. Eine neuromodulatorische Wirkung auf die cholinerge und e-NANC-induzierte Bronchokonstriktion wird durch den Y2-Rezeptor vermittelt.

■ **Neurotrope Funktionen inhibitorischer Neuropeptide.** Auch Neuropeptide dieser „inhibitorischen“ Gruppe haben neurotrope und proliferative Funktionen während der Ontogenese, nach Zellschädigungen und bei der Tumorgenese. Zellen des Ganglion cervicale superius z. B. exprimieren normalerweise weder VIP- noch Galanin-mRNA; sie tun das aber prompt (30- bis 300fache Steigerung der Expression) nach chirurgischer Axotomie oder nach chemischer Zerstörung sympathischer Nervenenden mit dem Neurotoxin-6-Hydroxydopamin. VIP und PACAP regeln die Neurogenese im ZNS der Ratte regionenabhängig. VIP stimuliert das Wachstum von Mäuseembryonen in Kultur, wirkt im ZNS als Mitogen für das Wachstum der Glia und ist notwendig für das Überleben von Neuronen. Ein weiteres Beispiel ist die Expression von VIP durch menschliche Tumorzellen.

So hat sich herausgestellt, daß VIP ein autokriner Wachstumsfaktor für Zellen des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms ist und daß ein VIP-Rezeptorantagonist (Neurotensin [6–11] VIP [7–28]) das Wachstum dieser Karzinomzellen hemmt. Mit ^{123}I -VIP gelang es zudem, Adenokarzinome, Insulinome und Karzinoidtumoren des Gastrointestinaltrakts wie auch ihre Metastasen in anderen Organen in sehr guter Auflösung szintigraphisch darzustellen, ein Hinweis auf die hohe Dichte von VIP-Rezeptoren. Auch Galanin stimuliert das Tumorwachstum.

■ **i-NANC-Funktion inhibitorischer Neuropeptide, Interaktion mit Stickstoffmonoxid (NO).** Aus funktionellen Studien weiß man, daß die Rolle der nicht adrenergen bronchodilatierenden Transmittersubstanz nicht allein Substanzen aus der VIP-Gruppe zukommen kann, sondern daß hier auch NO wirksam ist, evtl. sogar dominiert. NO entsteht durch Abspaltung und Oxydation eines Stickstoffatoms von L-Arginin in Endothel- und Nervenzellen. Diese Reaktion wird durch die NO-Synthetase (NOS) katalysiert. Wirkungen von NO kann man durch Analogsubstanzen von L-Arginin, z.B. die Substanz L-N^G-Nitroarginin (L-NA) dosisabhängig inhibieren.

Derzeit werden zwei konstitutive (physiologischerweise vorhandene) und eine induzierbare NO-Synthetase unterschieden, die kloniert und sequenziert worden sind. Die physiologischerweise vorhandenen konstitutiven NO-Synthetasen c-NOS (NOS₁ in Nervenzellen, NOS₃ in Endothelzellen) haben physiologische Regulationsaufgaben für Blutfluß, Plättchenfunktion (NOS₃) und Signalübertragung im Nervensystem (NOS₁). Im Gegensatz zu den konstitutiven NO-Synthetasen wird die induzierbare NO-Synthetase i-NOS (NOS₂) nur auf Stimulation hin exprimiert. Zu dieser Expression befähigt sind praktisch alle Körperzellen.

Die nach Induktion der NO-Synthetase gebildeten hohen lokalen NO-Konzentrationen wirken proinflammatorisch und können insbesondere zu Plasmaexsudaten führen.

Im Gegensatz zu den von der induzierbaren NO-Synthetase produzierten hohen lokalen proinflammatorischen Konzentrationen werden von den physiologischerweise vorhandenen konstitutiven NO-Synthetasen geringe Mengen NO gebildet, die nicht pro-, sondern *antiinflammatorisch* wirken. So supprimiert NO die T-Zellproliferation und T-Zellaktivität, inhibiert die Synthese von IL-6, Prosta-

glandin E₂ und Thromboxan in Makrophagen sowie die Freisetzung von plättchenaktivierendem Faktor (PAF) und Histamin aus Mastzellen; außerdem hemmt NO die Adhäsion und Migration neutrophiler Granulozyten. Durch seine aggregationshemmenden und vasodilatierenden Eigenschaften hält NO auch die Gewebepерfusion aufrecht. NO dilatiert die Bronchien.

Relevant für die hier diskutierte Funktion der Neuropeptide ist die Rolle der konstitutiven neuronalen NO-Synthetase, da enge Interaktionen mit den in den gleichen oder benachbarten Neuronen gefundenen Neuropeptiden bestehen.

Die Inhibition der NO-Synthetase mit dem falschen Substrat N-Nitro-L-Arginin-Methylester (L-NAME) verstärkt die Wirkung einer cholinergen Reizung des Trachealmuskels. NO hat somit neben einer direkten Muskelwirkung eine indirekte modulierende Wirkung auf die cholinerge Neurotransmission, wie sie auch von VIP bekannt ist. Eine „Zusammenarbeit“ von NO und VIP wird auch durch die erwähnte Kollokalisierung NO/VIP in Nervenfasern gestützt, die in hoher Dichte in der menschlichen glatten Atemwegsmuskulatur, aber auch in Drüsen und um bronchiale Blutgefäße, wenn auch selten in der Submukosa des Epithels gefunden wurden. Dagegen wurde eine Kollokalisierung von NOS mit SP im Respirationstrakt nicht gefunden, obwohl es (in geringem Umfang) NOS-haltige (und, getrennt davon, SP-haltige) afferente Fasern gibt. Die Funktion von NO in afferenten Fasern ist unklar. Auch in sympathischen Ganglien des Meerschweinchens wurde NOS gefunden. Es hemmt z.B. die Hyperreagibilität gegenüber Histamin.

Eine *Interaktion zwischen VIP und NO* ist nicht nur bei der Inhibition der cholinerg vermittelten Bronchokonstriktion, sondern auch bei den übrigen Wirkungen der beiden Substanzen (direkte Muskelrelaxation, Schleimsekretion, Gefäßerweiterung, Hemmung proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren) möglich, obwohl sie über verschiedene Effektorsysteme wirken. NO wirkt durch Stimulation der löslichen Guanylzyklase und führt zum Anstieg des zyklischen GMP. VIP wirkt durch Stimulation der Adenylzyklase und führt zum Anstieg von cAMP. Viele Reize (im Experiment z.B. die elektrische Feldreizung glatter Muskeln) bewirken eine Freisetzung *beider* Mediatoren: NO und VIP. Es gibt Hinweise, daß beide an der Hemmung der jeweiligen Kontraktion beteiligt sind. Der Beitrag von NO ergibt sich aus der Hemmwirkung von Inhibitoren der NO-Synthetase, durch Oxyhämoglobin (das NO

bindet) oder durch Methylenblau, das die lösliche Guanylylzyklase hemmt und aus der verstärkenden Wirkung der NO-Vorstufe L-Arginin und Superoxid-dismutase (die den Abbau von NO hemmt). Daß auch VIP beteiligt ist, dafür spricht die Proportionalität zwischen der freigesetzten VIP-Menge und der bronchialen Relaxation und die Hemmung dieser Relaxation durch Inkubation mit VIP-Antikörpern, VIP-Antagonisten oder Proteasen. Die Frage, welcher Transmitter für die Muskelrelaxation beim Menschen wichtiger ist, muß offen bleiben, denn gerade in den menschlichen Atemwegen übersteigt die Zahl VIP-positiver Nervenfasern weit die Zahl NOS-positiver Neurone. VIP ist beim Erwachsenen das in den Atemwegen am häufigsten vorkommende Peptid. Nicht nur die Präsenz von VIP in Nervenfasern ist ausgeprägt, es wurden immunhistochemisch auch in hoher Konzentration VIP-Rezeptoren nachgewiesen.

Peptiderge Nervensysteme beim Menschen

Gerade in der Ausprägung peptiderger Nervensysteme gibt es große Speziesunterschiede. Wie wichtig sind solche Systeme beim Menschen?

Morphologischer und funktioneller Nachweis peptiderger Systeme

Die Beweise für die Existenz peptiderger Systeme im Menschen sind lückenlos. Morphologisch ist die Verteilung peptiderger Nervenfasern in der menschlichen Lunge etabliert. Alle Komponenten der beschriebenen Systeme wurden in menschlichem Gewebe morphologisch nachgewiesen, meist sogar in engerer Nachbarschaft (meist Kolo-kalisation im gleichen Neuron) als bei anderen Spezies, allerdings in geringerer Ausprägung als bei Meerschweinchen und Nagern. Auch die Rezeptoren sind vorhanden, und die Freisetzung der Transmitter wurde chemisch bewiesen, z. B. nach elektrischer Feldreizung operativ entnommener Gewebe oder durch Bestimmung von Neuropeptiden in der Lavageflüssigkeit aus Nase oder Bronchien. Das Enzym neutrale Endopeptidase (NEP, Neprilysin) findet sich im gesamten Respirationstrakt des Menschen, auch in den Nasenschleimhäuten. Die durch inhaliertes NKA induzierte Bronchokonstriktion wurde durch die Inhalation von NEP-Inhibitoren verstärkt, allerdings bei Asthmatikern nicht stärker als bei Normalpersonen. Analoge Ergebnisse fanden sich für die nasale Widerstandserhöhung nach SP. NEP verstärkte auch die Wirkung von SP, aber auch hier gab es keine Unterschiede

zwischen Patienten mit allergischer Rhinitis und dem normalen Vergleichskollektiv. Daß Neuropeptide auch andere relevante Symptome respiratorischer Erkrankungen reproduzieren oder hemmen, wurde beschrieben.

Altersabhängigkeit peptiderger Systeme

Die Dichte peptiderger Nerven sinkt mit dem Alter und ist am höchsten in der Altersgruppe bis zu 3 1/2 Jahren. In dieser Gruppe wurden Neuropeptid Tyrosin (NPY)-positive Nerven am häufigsten nachgewiesen, und zwar in der glatten Bronchialmuskulatur, den submukösen Schleimdrüsen, in Nervengeflechten um Knorpel und in der Submukosa. Die gleiche Verteilung fand sich in sympathischen Nerven, erkennbar am Nachweis von Tyrosinhydroxylase. Am wenigsten dicht waren SP- und CGRP-haltige Neurone. Die Präsenz verschiedener Neuropeptide in den Epithelzellen von Bronchien und Bronchiolen wurde bereits erwähnt, ebenso der Inhalt neuroepithelialer Zellen.

Mit fortschreitendem Alter kommt es zu 2 Änderungen: Peptidhaltige Nerven sind insgesamt weniger häufig, und die relative Dichte VIP-haltiger Nerven in der glatten Atemwegsmuskulatur von Bronchien und Bronchiolen nimmt zu.

Waren NPY-haltige Neurone in der niedrigsten Altersgruppe häufiger als VIP-haltige, so kamen sie im späteren Alter zumindest gleich oft vor.

Neurotrope und proliferative Funktionen der Neuropeptide

Die beschriebene Altersabhängigkeit beim Vorkommen peptiderger Nerven wird u. a. im Zusammenhang mit der neurotrophen Funktion der Neuropeptide im Verlauf der Entwicklung gesehen. Für eine solche reifungs- und differenzierungsfördernde Funktion wurden viele experimentelle Befunde genannt. Eine Hyperplasie neuroendokriner Zellen mit Erhöhung aller in ihnen enthaltener Mediatoren wird bei bestimmten pädiatrischen Lungenerkrankungen gefunden, v. a. bei der *bronchopulmonalen Dysplasie*. Auch beim Erwachsenen treten Krankheiten mit einer Vermehrung GRP-positiver Zellen auf. Beim *eosinophilen Granulom* findet man eine Verzehnfachung der Häufigkeit bombesin/GRP-positiver neuroendokriner Zellen. In Lavagestudien an asymptomatischen *Rauchern* wurde eine Korrelation

zwischen dem Vorkommen von Bombesin/GRP in Monozyten/Makrophagen und dem Zigarettenkonsum festgestellt. Möglicherweise kommt es in allen Situationen, in denen Epithel nach einer Schädigung proliferiert, zu einer besonders starken Ausprägung neuroendokriner Zellen. Auf die Assoziation vieler Neuropeptide mit *malignen Tumoren* wurde ausführlich hingewiesen.

Asthma bronchiale

Von klinischem Interesse sind Fallbeschreibungen, in denen die Gabe des Proteasen- (ACE-)hemmers Captopril ein Asthma bronchiale oder schweren Husten auslöste. Das Angiotensinkonversionsenzym (ACE) baut auch SP ab; eine Blockade des Enzyms durch Captopril kann entsprechend die verfügbare Konzentration von SP erhöhen. Die Erhöhung ist zwar geringer als die nach Hemmung von Nephilysin, und am normalen Bronchialsystem kommt es nicht zu negativen Auswirkungen. Anders im entzündeten Gewebe, nach viralen Infekten und bei Individuen mit bronchialer Hyperreagibilität. Hier genügen therapeutische Dosen von ACE-Hemmern, um Husten und Bronchospasmus auszulösen.

In ersten Studien zur Rolle afferenter und efferenter Neuropeptide beim Asthma bronchiale wurde eine Vermehrung SP-haltiger und eine Verminderung (bis zum völligen Fehlen) VIP-haltiger Nervenfasern in Atemwegen von Asthmapatienten beschrieben. Beide Befunde konnten zwar nicht reproduziert werden, beim Asthmaanfall fanden sich jedoch erhöhte Plasmaspiegel von VIP und erniedrigte von CGRP, SP und NPY. Untersuchungen zur mRNA von Neurokininrezeptoren waren widersprüchlich.

Die Freisetzung von Neuropeptiden aus afferenten Nerven bei Atemwegserkrankungen wie Asthma und allergischer Rhinitis wurde experimentell bewiesen durch Analyse der Lavageflüssigkeit aus der Nase nach Allergenprovokation (Anstieg von SP, CGRP und VIP), ferner nach Bronchoprovokation mit hypertoner Kochsalzlösung (SP-Erhöpfung in der bronchoalveolären Lavage bei Patienten mit Asthma und Bronchitis). Das dem CGRP ähnliche Neuropeptid Adrenomedullin wurde beim akuten Asthmaanfall im Serum erhöht gefunden, nicht aber bei Asthmatikern im Intervall. Bei idiopathischem Husten war die intraepitheliale Dichte CGRP-, aber nicht SP-haltiger Nerven in bronchialen Biopsien signifikant erhöht.

Am wichtigsten wäre zweifellos die therapeutische Wirksamkeit von Antagonisten e-NANC- oder Agonisten i-NANC-wirksamer Neuropeptide: Hier verkürzte der NK1-Antagonist FK-888 durch Blocka-

de der Neurokininwirkung signifikant die Erholungszeit nach belastungsinduziertem Asthma. Da aber in einer anderen Studie die gleiche Wirkung durch das Gegenteil, eine (thiorphaninduzierte) Verstärkung der Neurokininwirkung, erzielt wurde, bleibt eine kausale Rolle afferenter Neuropeptide beim Asthma unbewiesen.

Die Rolle von NO bei Atemwegserkrankungen ist unklar. Auf der Gefäßseite hat NO eine eindeutige, gefäßdilatierende Rolle, die in Studien über den pulmonalen Hochdruck bereits therapeutisch genutzt wird (inhalative Applikation). Möglicherweise liegt die wesentliche Bedeutung des NO auf der Gefäßseite, weniger auf der „Luftseite“ der Lunge. Weniger klar ist die Situation bei den eigentlichen Atemwegserkrankungen. Patienten mit akut exazerbiertem Asthma bronchiale, mit Bronchiektasen und mit einer allergischen Spätreaktion haben erhöhte NO-Konzentrationen in der Ausatemluft. Die Konzentration von NO in der Atemluft des Asthmatikers korreliert aber nicht gut mit der Schwere der Erkrankung und auch nicht mit der bronchialen Hyperreagibilität. Das mag mit der Multiplizität der Quellen von NO oder der dualen Rolle von NO (pro- und antiinflammatorisch) zusammenhängen, der Beteiligung vieler anderer Zytokine und Mediatoren, sicher auch damit, daß es enorme Unterschiede in der longitudinalen Distribution der NO-Produktion in den Atemwegen gibt. Unter normalen Bedingungen stammt der überwiegende Teil des ausgeatmeten NO aus den paranasalen Sinus. Erst bei Entzündungsprozessen kommt eine wesentliche bronchiale Produktion hinzu – vermutlich ohne Erhöhung der sinusoidalen Produktion –, so daß sich die longitudinale Distribution verschiebt, was Korrelationen mit der Krankheitsintensität erschwert.

Chronische Bronchitis

In Operationspräparaten fand sich bei Bronchitikern eine wesentlich höhere Dichte VIP-haltiger Nervenfasern um die submukösen Drüsen als bei Normalpersonen, und es bestand eine positive Korrelation zwischen der Dichte VIP-haltiger Nervenfasern und dem Zigarettenkonsum.

NK1-Rezeptor-mRNA war bei Rauchern zwar doppelt so hoch wie bei Nichtrauchern, bei Patienten mit obstruktiver Bronchitis aber signifikant niedriger als bei Rauchern ohne Bronchitis – eine schwer interpretierbare Kombination. Nach Ozonexposition normaler Probanden fiel nach 6 h die Immunreaktivität für SP (nicht CGRP) in bronchialen Biopsien signifikant ab, vermutlich durch die Entleerung afferenter Nervenenden.

In 2 übereinstimmenden Studien waren die Konzentrationen bombesinähnlicher Peptide in mononukleären Zellen von Patienten mit chronischer Bronchitis deutlich erhöht und korrelierten mit dem Zigarettenkonsum. Auch in Zellen des Alveolarraums fanden sich vielfach höhere Konzentrationen als in mononukleären Blutzellen.

Beweisende Therapiestudien mit spezifischen Antagonisten fehlen derzeit.

Mukoviszidose (zystische Fibrose)

Im Vergleich zu den VIP-Befunden bei der chronischen Bronchitis ist unklar, warum bei der Mukoviszidose, bei der die Schleimsekretion ebenfalls eine wichtige Rolle spielt, die Zahl VIP-positiver Fasern in den Acini und Ausführungsgängen von Schweißdrüsen signifikant *verringert* ist. Es ist unklar, ob die Minderung VIP-positiver Nerven bei der Mukoviszidose Ursache oder Mitursache der Erkrankung ist oder eine Folge exzessiver Erschöpfung von VIP durch maximale Entleerung, z. B. im Rahmen der bei der Mukoviszidose bestehenden chronischen respiratorischen Infektionen. Es ist interessant, daß auch die Synthese von NO, das normalerweise in großen Mengen in den Nasennebenhöhlen produziert wird, bei Kindern mit Mukoviszidose (auch bei Kindern mit dem Kartagener-Syndrom) stark verringert ist. Was für die Häufigkeit VIP-haltiger Nervenfasern gilt, trifft auch für die Häufigkeit von VIP-Rezeptoren zu. Auch die Rezeptordichte ist signifikant reduziert bei der Mukoviszidose und (nicht signifikant) bei Bronchiektasen.

nicht um Einzelsubstanzen handelt, sondern um Gruppen ähnlich wirkender Neuropeptide.

Afferente Neuropeptide sind die Tachykinine (Substanz P, Neurokinine A und B), die Gruppe CGRP („calcitonin generelated peptide“, Adrenomedullin und Amylin) und die Gruppe GRP (Gastrin-releasing-Peptid, Neuromedin B und Bombesin). Entzündungsreize führen über verschiedene Mechanismen (z. B. Axonreflexe) zur Freisetzung dieser Peptide mit Auslösung einer sog. *neurogenen Entzündung*: einer örtlich begrenzten Antwort mit Vasodilatation, vermehrter Gefäßdurchlässigkeit, Ödem, Bronchospasmus, Hypersekretion von Schleim und Chemoattraktion von Entzündungszellen mit allen Folgen.

Efferente Neuropeptide: Ein mit efferenten Vagusfasern assoziiertes inhibitorisches, d. h. broncho- und vasodilatierendes Nervensystem besitzt als Neurotransmitter Stickstoffmonoxid (NO) und eine Gruppe von Neuropeptiden, nämlich vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und VIP-ähnliche Peptide: Galanin, Peptid-Histidin-Methionin, PACAP („pituitary adenylate cyclase activating peptide“) und HS (Helospectin), wobei NO und die VIP-Gruppe miteinander in Interaktion stehen und auch meist gemeinsam in cholinergen Nervenfasern vorkommen (Kokolisation). Trotz einiger pathologischer Neuropeptidbefunde ist deren kausale Rolle bei Atemwegserkrankungen noch unbewiesen. Die wesentliche Bedeutung von Neuropeptiden mag in ihrer neurotrogenen und wachstumsfördernden Wirkung liegen (Ontogenese, Reparationsvorgänge nach Zellschädigung, Tumorstadium).

ZUSAMMENFASSUNG

Der Name Neuropeptide weist auf das Vorkommen dieser Peptidgruppe in Neuronen und auf ihre Funktionen im Zusammenhang mit neuronalen Mechanismen hin. Sie sind in kaskadenartige Abläufe eingebaut, bei denen viele Mediatoren und Zytokine beteiligt sind.

Nervale Mechanismen umfassen die sog. klassischen Reflexe, die in der Regel kurzdauernd sind. Relevant für chronische Entzündungsvorgänge sind neurohumorale Abläufe. Hier gibt es Interaktionen zwischen *efferenten* Nervenenden und Mediatoren (u. a. Neuropeptiden), die in einer Modulation von Bronchospasmus, bronchialer Schleimsekretion oder pulmonaler Gefäßerweiterung resultieren. Zusätzlich zu diesen Interaktionen mit dem adrenergen/cholinergen System gibt es *peptidhaltige Nervensysteme*. Wir unterscheiden Neuropeptide mit Lokalisation im afferenten von solchen im efferenten System, wobei es sich

LITERATUR

- Adriaensen D, Timmermans JP, Scheuermann DW (1997) Neuroepithelial bodies in vertebrate lungs. In: Korf HW, Usadel KH (eds) Neuroendocrinology: Retrospect and perspectives. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 227–240
- Davidson A, Moody TW, Gozes I (1996) Regulation of VIP gene expression in general. Human lung cancer cells in particular. *J Mol Neurosci* 7: 99–110
- Fischer A, Hoffmann B (1996) Nitric oxide synthase in neurons and nerve fibers of lower airway and in vagal sensory ganglia of man. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 209–216
- Fischer A, Canning BJ, Kummer W (1996) Correlation of vasoactive intestinal peptide and nitric oxide synthase with choline acetyltransferase in the airway innervation. *Ann NY Acad Sci* 805: 717–722
- Hahn HL, Wilson AG, Graf PD et al. (1978) Interaction between serotonin and efferent vagus nerves in dog lungs. *J Appl Physiol* 44: 144–149

- Hauser-Kronberger C, Hacker GW, Albegger K et al. (1996) Distribution of two VIP-related peptides, helospectin and pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP), in the human upper respiratory system. *Regul Pept* 65:203–209
- Ichinose M, Miura M, Yamauchi H et al. (1996) A neurokinin 1-receptor antagonist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153:936–941
- Kohno M, Hanehira T, Hirata K et al. (1996) An accelerated increase of plasma adrenomedullin in acute asthma. *Metabolism* 45:1323–1325
- Luccini RE, Facchini F, Turato G et al. (1997) Increased VIP-positive nerve fibers in the mucous glands of subjects with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1963–1968
- Meloni F, Bertolotti R, Corsico D et al. (1992) Bombesin/gastrin releasing peptide levels of peripheral mononuclear cells, monocytes and alveolar macrophages in chronic bronchitis. *Int J Tissue React* 14:195–201
- Poyner D (1995) Pharmacology of receptors for calcitonin gene-related peptide and amylin. *Trends Pharmac Sci* 16:424–428

1.5.1

Lokalisation von organisiertem lymphatischem Gewebe im Kehlkopf (LALT) und in der Lunge (BALT) bei Kindern

R. PABST, T. TSCHERNIG

Eine Besonderheit des Schleimhautimmunsystems ist das Vorkommen von organisiertem lymphatischem Gewebe in der Schleimhaut der verschiedenen Organe. Am besten untersucht sind das mukosaassoziierte lymphatische Gewebe („mucosa-associated lymphoid tissue“, MALT) im Dünndarm und die Peyer-Plaques, die als darmassoziiertes lymphatisches Gewebe („gut-associated lymphoid tissue“, GALT) zusammengefaßt werden.

Eine gewisse Verwirrung hat oft die unklare Verwendung des Begriffs MALT ausgelöst. Folgende Kriterien sollten erfüllt sein: follikuläre Ansammlung von Lymphozyten in der Lamina propria mit einer eindeutigen Kompartimentalisierung, die durch das bevorzugte Vorkommen von Lymphozytensubpopulationen und speziellen dendritischen Zellen charakterisiert ist. In den Peyer-Plaques sind in den Follikeln und der sie umgebenden Corona bevorzugt B-Lymphozyten, nur wenige CD4⁺-T-Lymphozyten und follikulär-dendritische Zellen zu finden. In der Interfollikularzone befinden sich bevorzugt T-Lymphozyten, wobei CD4⁺-Lymphozyten häufiger zu finden sind als CD8⁺-Lymphozyten. Hier sind interdigitierende dendritische Zellen lokalisiert. Außerdem zeichnen sich die Venulen in diesem Areal durch ein hohes Endothel aus. In diesen hochendothelialen Venulen (HEV) verlassen Lymphozyten die Blutbahn und wandern in die Peyer-Plaques ein. Ein weiteres Kompartiment ist das Domareal zum Darmlumen hin, das sich durch eine Mischung von T- und B-Lymphozyten auszeichnet.

Ein weiteres Kriterium für ein MALT ist die Infiltration des diese Region bedeckenden Epithels durch zahlreiche Lymphozyten und die Spezialisierung von Epithelzellen zu M-Zellen, die als bevorzugte Eintrittspforte für virale, bakterielle und andere partikuläre Antigene dienen. Ein isolierter Lymphfollikel

ohne Kontakt zum Epithel sollte genauso wenig als MALT bezeichnet werden wie die verstreut im Epithel liegenden Lymphozyten (intraepitheliale Lymphozyten) oder die Lymphozyten in der Lamina propria.

Lange Zeit war vom Vorkommen organisierten lymphatischen Gewebes im Atemtrakt von Tieren auf den Menschen geschlossen worden. Neben großen Speziesunterschieden muß auch die ausgeprägte Altersabhängigkeit des MALT berücksichtigt werden.

Larynxassoziiertes lymphatisches Gewebe

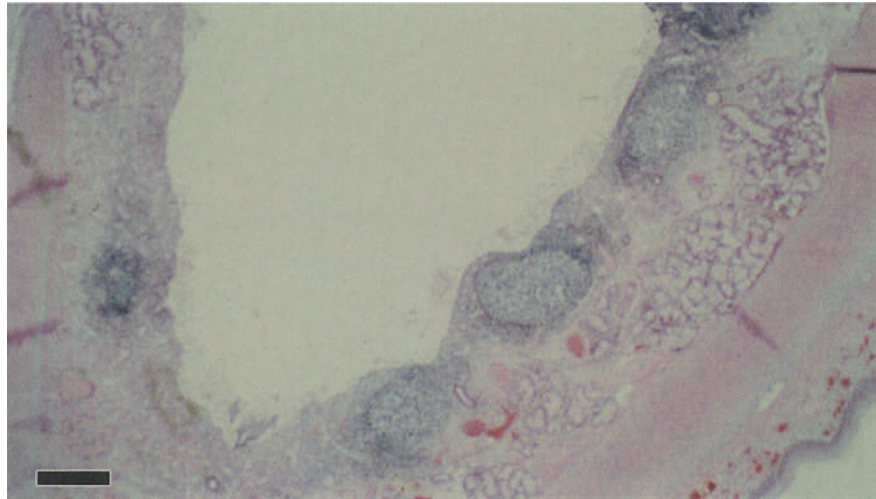
Der Kehlkopf ist hinsichtlich des Vorkommens von Zellen des Immunsystems vernachlässigt worden. Jecker et al. (1996) konnten eine deutliche Etagegliederung im Vorkommen von dendritischen Zellen, Makrophagen und Lymphozytensubpopulationen in der Larynxschleimhaut der Ratte nachweisen und eine für verschiedene Zellarten unterschiedliche postnatale Entwicklung dokumentieren. Vergleichbare Untersuchungen zum menschlichen Kehlkopf liegen bisher nicht vor. Ansammlungen von Lymphozyten in der Epiglottis waren bisher meist als pathologische Veränderungen gedeutet worden.

Das systematische Studium der Epiglottis von Kindern, die in einem Alter von wenigen Tagen bis zu etwa 2 Jahren durch ein Trauma oder Fehlbildungen verstorben waren, ergab, daß in ca. 80% der Fälle perlschnurartige Lymphfollikel in der Schleimhaut der Epiglottis mit einer bevorzugten zentralen Ansammlung von B-Lymphozyten und einer Mischung von T- und B-Lymphozyten um die HEV herum in der Interfollikularzone zu finden waren (Abb. 1.51a). Es waren die Kriterien für ein mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe gegeben, so daß der Begriff larynxassoziiertes lymphatisches Gewebe („larynx-associated lymphoid tissue“, LALT) von uns vorgeschlagen wurde. Eine Spezialisierung des Epithels konnte ultrastrukturell an diesem Untersuchungsmaterial aus der Rechtsmedizin wegen der postmor-

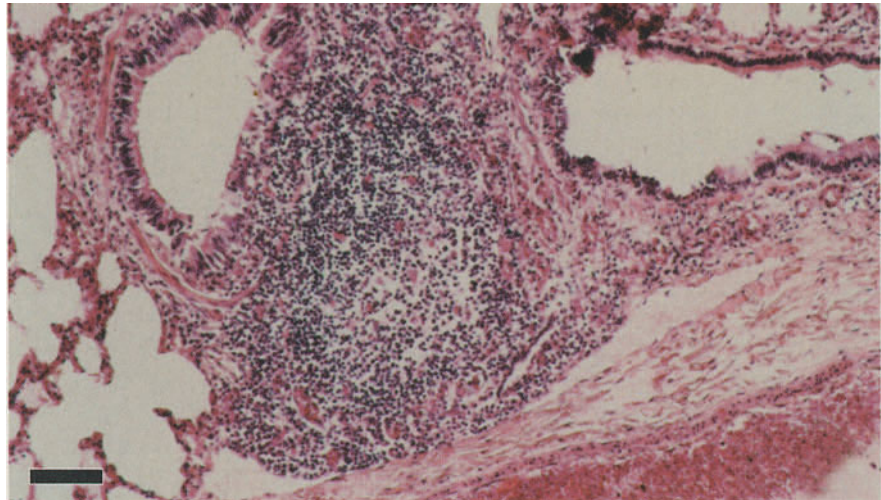
Abb. 1.51a-c. a LALT.

In diesem Medianschnitt durch die Epiglottis eines Säuglings sind in der Lamina propria der Larynxschleimhaut mehrere Lymphfollikel mit Keimzentren zu sehen (HE-Färbung, Balken = 450 μm).

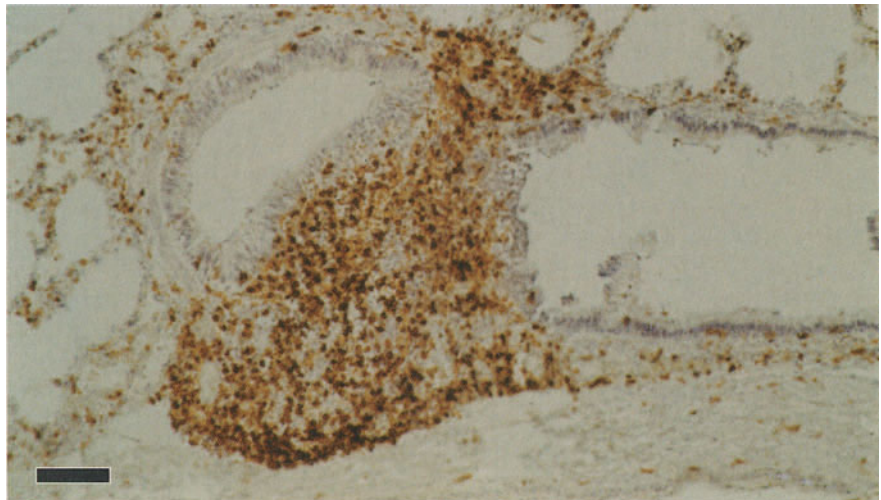
b BALT. Dieses bronchus-assoziierte lymphatische Gewebe aus der Lunge eines Säuglings liegt typischerweise an einer Bronchialaufzweigung (HE-Färbung, Balken = 100 μm). **c** In diesem Parallelschnitt von **b** sind T-Lymphozyten immunhistochemisch gefärbt. Sie sind die vorherrschenden Zellen außerhalb des Keimzentrums (Balken = 100 μm)



a



b



c

talen Veränderungen nicht nachgewiesen werden. Eine vergleichbare Häufigkeit von LALT ergab sich bei Kindern, die am plötzlichen Kindstod („sudden infant death syndrome“; SIDS) verstorben waren.

Bisher ist nicht geklärt, ob im LALT einige Bakterien und Viren oder andere partikuläre Antigene aufgenommen werden und welche Typen von Immunreaktionen hier ausgelöst werden. Es gibt zu diesen Fragen bisher auch keine Tierversuche. Ebenfalls ist unbekannt, wann und warum sich LALT beim Menschen im weiteren Leben zurückbildet, denn beim Erwachsenen ist LALT in ca. 50% vorhanden. Man könnte LALT als einen Teil des Waldeyer-Rachenrings auffassen, der auch eine ausgeprägte Altersabhängigkeit zeigt, z.B. die maximale Größe der Rachenmandel ist im Kindergartenalter und die der Gaumenmandeln im Grundschulalter. Im Erwachsenenalter ist bekanntermaßen die Rachenmandel kaum auffindbar.

Bronchusassoziiertes lymphatisches Gewebe

Vor über 20 Jahren beschrieben Bienenstock et al. (1994) organisiertes lymphatisches Gewebe mit Infiltration von Lymphozyten im Bronchusepithel von Kaninchen, das ebenfalls M-Zellen enthält. Dafür wurde der Begriff bronchusassoziiertes lymphatisches Gewebe („bronchus-associated lymphoid tissue“, BALT) eingeführt. BALT wurde bevorzugt an den Aufzweigungen der Bronchien beobachtet. Das Vorkommen und die Funktion von BALT wurden auch für andere Säugetiere und den Menschen angenommen. In systematischen Studien an Lungen erwachsener Menschen ohne bekannte chronische Lungenerkrankung konnte aber kein BALT gefunden werden. In Lungen von Kindern (Alter zwischen 7 Tagen und 22 Monaten) ließ sich dagegen in 44% BALT nachweisen (Abb. 1.51b). Bei Kindern, die an SIDS verstorben waren, ergab sich eine vergleichbare Häufigkeit von BALT.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von BALT steigt etwa 3 Monate nach der Geburt steil an. Dies könnte durch eine vermehrte Exposition von Antigenen in der Einatemluft bedingt sein, wenn die Kinder nicht mehr nur im Bettchen und Kinderwagen liegen. Im Zentrum der Follikel waren Mitosen und aktivierte Makrophagen zu sehen, wie es sonst für Keimzentren typisch ist. B-Lymphozyten sind bevorzugt im Follikel lokalisiert und T-Lymphozyten in den Interfollikularregionen (Abb. 1.51c). Im Vergleich zu Befunden bei Versuchstieren wie Kaninchen ist das BALT bei Kindern meist viel geringer ausgeprägt und enthält nur kleine Follikel. Noch ungeklärt ist, welche Antigene die Entwicklung des BALT auslösen und stimulieren und warum sich

BALT später zurückbildet. Nur nach chronischer Stimulation durch verschiedene, z.T. noch ungeklärte Reize, kann sich BALT in der Lunge des Erwachsenen erneut entwickeln. Unbekannt ist ebenfalls, ob bei Kindern mit chronischen Infekten BALT länger bestehen bleibt. Wenn geklärt wäre, welche mikrobiellen Antigene bevorzugt durch BALT aufgenommen, prozessiert und Lymphozyten präsentiert werden, könnte gezielt über Aerosole immunisiert werden.

In Tierversuchen ließ sich nachweisen, daß B- und T-Lymphozyten in einer Stelle des MALT stimuliert werden können und daß diese Zellen eine bevorzugte Wanderung in die Schleimhaut anderer Organe zeigen. Deshalb wird auch vom „integrierten Schleimhautimmunsystem“ gesprochen. Der bisher oft verwendete Begriff „gemeinsames Schleimhautimmunsystem“ („common mucosal immune system“) sollte verlassen werden, da doch deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Organen bestehen, die Verbindung untereinander durch wandernde Lymphozyten aber eindeutig besteht. Es muß berücksichtigt werden, daß im Bronchialtrakt Antigene nicht nur über das BALT, sondern auch auf anderem Weg sehr effektiv aufgenommen werden können, um eine Immunantwort auszulösen. Die Gruppe um Holt (1993) konnte zeigen, daß in der Schleimhaut der Trachea des Menschen eine große Anzahl von dendritischen Zellen vorkommt. Im Tierversuch ließen sich nach einer Infektion mit Bakterien und Viren eine Vervielfachung der dendritischen Zellen nach wenigen Stunden und ein Transport des Antigens in die drainierenden bronchialen Lymphknoten nachweisen. Andererseits konnte die topische oder systemische Gabe von Steroiden die Zahl dendritischer Zellen vermindern. Ob die Anzahl und die Aktivität von dendritischen Zellen im Bronchialepithel von Kindern geringer ist als beim Erwachsenen und ob diese Funktion vielleicht zunächst von BALT übernommen wird, muß noch untersucht werden.

Während LALT bis ins hohe Alter in ca. 50% nachweisbar ist, findet man BALT beim gesunden Erwachsenen nach dem 20. Lebensjahr nur noch in Ausnahmefällen.

Da der Respirationstrakt mit den unterschiedlichen Abschnitten und lokalisierten Ansammlungen von Zellen des Immunsystems (Abb. 1.52) viel besser zugänglich ist als andere Organsysteme, sollten viele der angesprochenen Fragen in Zukunft auch beim Kind untersuchbar sein und helfen, die Auslösung von physiologischen Immunreaktionen und die Beeinflussung pathologischer Reaktionen zu verstehen.

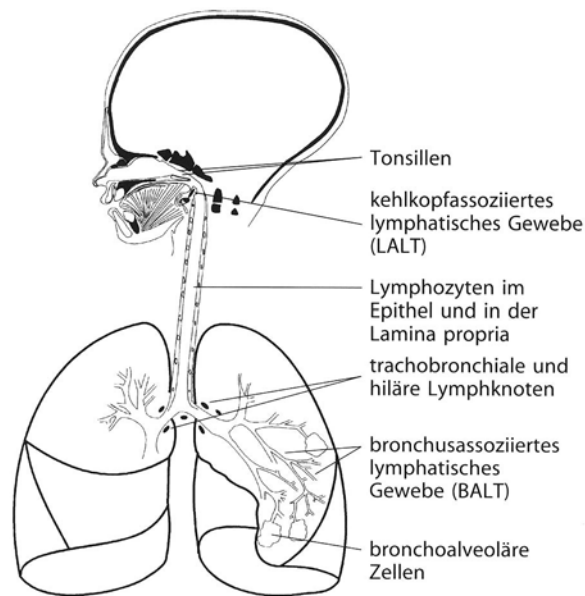


Abb. 1.52. Mit endoskopischen Methoden sind Zellen des Immunsystems im Respirationstrakt für diagnostische Zwecke gut einsehbar und ggf. für Biopsien oder die bronchoalveoläre Lavage auch beim Kind zugänglich

LITERATUR

- Bienenstock J, Clancy R (1994) Bronchial mucosal lymphoid tissue. In: Ogra PL, Mestecky J et al. (eds) Handbook of mucosal immunology. Academic Press, San Diego, pp 529–538
- Brandtzaeg P (1992) Human immune response patterns of human mucosae: induction and relation to bacterial respiratory tract infections. *J Infect Dis* 165 (Suppl 1): 167–176
- Dunkley M, Pabst R, Cripps A (1995) An important role for intestinally derived T cells in respiratory defence. *Immunol Today* 16: 231–236
- Hiller AS, Kracke A, Tschernig T, Kasper M, Kleemann WJ, Tröger HD, Pabst R (1997) Comparison of the immunohistology of mucosa-associated lymphoid tissue in the larynx and lungs in cases of sudden infant death and controls. *Int J Legal Med* 110: 316–322
- Hiller AS, Tschernig T, Kleemann WJ, Pabst R (1998) Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) and larynx-associated lymphoid tissue (LALT) are found at different frequencies in children, adolescents and adults. *Scand J Immunol* 47: 159–162
- Holt PG (1993) Regulation of antigen-presenting cell function(s) in lung and airway tissues. *Eur Respir J* 6: 120–129
- Jecker P, Ptok M, Pabst R, Westermann J (1996) Age dependency of the composition of immunocompetent cells and the expression of adhesion molecules in rat laryngeal mucosa. *Laryngoscope* 106: 733–738
- Kracke A, Hiller AS, Tschernig T, Kasper M, Kleemann WJ, Tröger HD, Pabst R (1997) Larynx-associated lymphoid tissue (LALT) in young children. *Anat Rec* 248: 413–420
- Pabst R (1992) Is BALT a major component of the human lung immune system? *Immunol Today* 13: 119–122

- Pabst R, Tschernig T (1995) Lymphocytes in the lung: an often neglected cell. Numbers, characterization and compartmentalization. *Anat Embryol* 192: 293–299
- Tschernig T, Kleemann WJ, Pabst R (1995) Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in the lungs of children who had died from sudden infant death syndrome and other causes. *Thorax* 50: 658–660

1.5.2

Funktion des pulmonalen Abwehrsystems

C. RIEGER

Die Atemluft ist mit mikrobiellen Erregern, Allergenen, Schmutzpartikeln und Fremdgasen belastet, die die Integrität der Atemwege und der Lunge bedrohen. Je nach Partikelgröße werden feste Substanzen in der Nase oder in den Atemwegen abgefangen, zum Pharynx transportiert und ggf. durch das lymphatische System des Darmes als Antigene verarbeitet. Partikel, die kleiner sind als 1 µm, verhalten sich in der Regel wie Fremdgase und werden nicht deponiert, sondern wieder ausgeatmet.

Die Nase hat nicht nur eine mechanische Filterfunktion, sondern reichert auch die Atemluft auf 100% Feuchtigkeitsgehalt an und umhüllt Fremdpartikel mit Wasser, so daß sie größer werden und mechanisch leichter auszufiltern sind. Der Schleim der Nase und des Bronchialsystems wirkt als mechanische Falle und enthält außerdem auch antibakterielle Substanzen unterschiedlicher Wirkweise. Oligosaccharide im Muzin z.B. inaktivieren Bakterien durch Bindung an ihre Oberfläche, Laktoferrin bindet Eisen, auf das der Bakterienstoffwechsel angewiesen ist. Defensin, ein zytotoxisches Peptid aus neutrophilen Leukozyten und alveolären Makrophagen, permeabilisiert die bakterielle Zellmembran und wirkt dadurch bakterizid. Die unspezifischen nichtzellulären Komponenten der unspezifischen Abwehr sind in Tabelle 1.11 aufgeführt.

Spezifische Abwehrmechanismen

■ **Sekretorische Immunglobuline.** Die subepithelial gelegenen Plasmazellen produzieren IgA, IgM, IgG, IgE und unter pathologischen Bedingungen auch IgD. Nur IgA und IgM können allerdings mit einem Sekretionsstück (SC-Stück) verbunden und durch die Epithelzellen der Schleimdrüsen aktiv ins Lumen sezerniert werden, während IgG und IgE passiv diffundieren (Tabelle 1.12). Beim Neugeborenen finden sich bereits reichliche Mengen von sekretorischem IgM (SIgM) und sekretorischem IgA (SIgA) gegen virale und bakterielle Erreger (Anti-RSV, Anti-Polio, Anti-E.-coli) so-

Tabelle 1.11. Unspezifische nichtzelluläre Komponenten der unspezifischen Abwehr

Komponente	Funktion	Angriffsziel
Nasenhärchen (Fibrissen)	Mechanisch	Partikel > 10 µm
Schleimhautoberfläche	Mechanisch	Partikel > 0,5–3 µm
Husten, Niesen	Mechanisch	Partikel, Schleim, Fremdgase
Schleim	Mechanisch, chemisch, bakteriell	Feste Partikel, Schadstoffe wie SO ₂ , Bakterien
Zilien (200/Zelle)	12–14 Schläge/s Transportgeschwindigkeit 100 µm/s	Feste Partikel Schleim
Laktoferrin	Bakterizid	Mikrobielle Erreger
Muzin	Antiadhäsiv	Mikrobielle Erreger
Lysozym	Bakterizid	Mikrobielle Erreger
Peptide (Andropin, Magainin, tracheales antimikrobielles Peptid, Pr39)	Bakterizid	Mikrobielle Erreger
Surfactant	Opsonisierung	Mikrobielle Erreger
Fibronektin	Opsonisierung	Mikrobielle Erreger

Tabelle 1.12. Spezifische nichtzelluläre Komponenten der spezifischen Abwehr

Komponente	Hauptvorkommen
SIgA	Oberer Respirationstrakt
SIgM	Neugeborenes und bei SIgA-Mangel
IgG	Unterer Respirationstrakt
IgE	Oberer und unterer Respirationstrakt
IgD	Chronische Infektion bei SIgA-Mangel

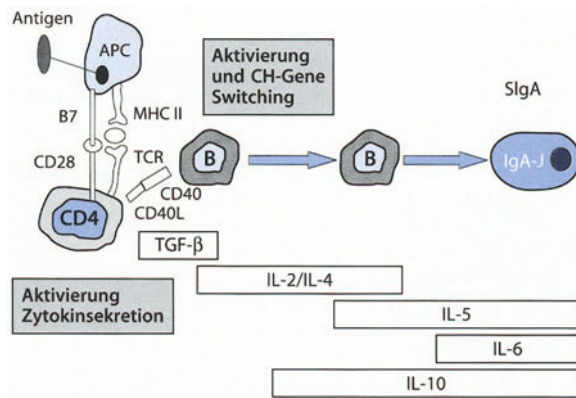


Abb. 1.53. Ausdifferenzierung von SIgA produzierenden Plasmazellen: Antigenproduzierende Zellen präsentieren naiven CD4-positiven T-Zellen in Verbindung mit MHC-Klasse-II-Molekülen (MHC II) das Antigen; hierfür ist die Kostimulation durch B7 und CD28 erforderlich. Aktivierte T-Zellen und andere Zellen bilden Zytokine, die die weitere Differenzierung induzieren. Die kostimulatorischen Moleküle CD40L und CD40 sind erforderlich für die Differenzierung von Immunglobulinen der konstanten Region der schweren Ketten (CH) in IgM-tragenden Zellen zu IgA-tragenden Zellen. Die gleichzeitige Aktivierung der J-Kette-Gene scheint von IL-2, IL-5 und IL-6 abzuhängen, während IL-4 einen gegenläufigen Effekt zu haben scheint. (Nach Brandtzaeg 1995a)

wie gegen nichtreplizierende Antigene (z. B. Antilaktoglobulin, Antikasein). Da IgA und IgM nicht transplazentar übergehen, muß also eine Sensibilisierung gegen diese Antigene in utero erfolgen und zu einem aktiven Schleimhautschutz führen, der bereits bei der Geburt vorhanden ist. Später tritt beim Gesunden die Produktion von SIgM zurück, und sekretorisches IgA ist das vorherrschende Schleimhaut-Immunglobulin des Respirationstraktes.

IgA bindet Antigene, ohne daß Komplement fixiert und damit eine Entzündungskaskade in Gang gesetzt wird. Dies kann bereits in der Schleimhaut, also subepithelial und nach Verbindung mit dem SC-Stück als SIgA in den glandulären Epithelzellen geschehen, vorwiegend natürlich nach seiner Sekretion im Schleim. Inwieweit experimentelle Hinweise auf eine mögliche Komplementfixierung durch IgA von praktischer Bedeutung sind, ist derzeit nicht klar (Abb. 1.53 und 1.54).

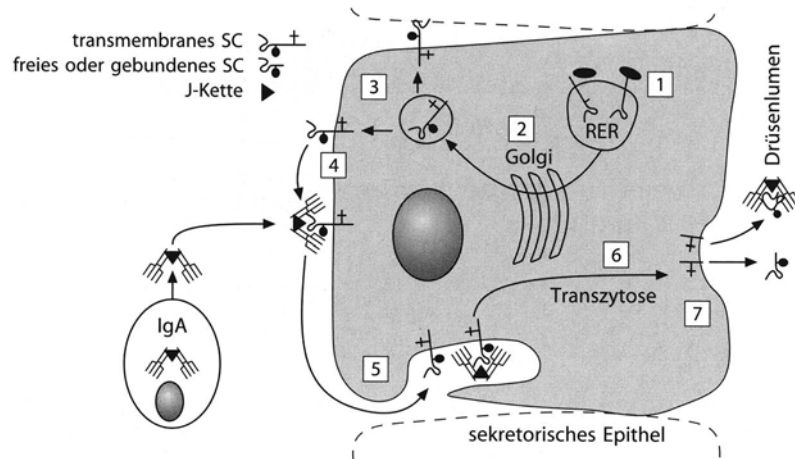


Abb. 1.54. Lokale Bildung von sekretorischem IgA: Plasmazellen produzieren dimeres IgA, das bereits durch eine J-Kette verbunden ist. Das Sekretionsstück wird im endoplasmatischen Retikulum (RER) sekretorischer Epithelzellen gebildet und wandert durch den Golgi-Apparat, in dem eine terminale Glykosylierung stattfindet. Es erreicht die

basolaterale Zellmembran und komplexiert nichtkovalent mit dimerem IgA. SC-IgA-Komplexe und freies SC werden durch Endozytose aufgenommen. Die endozytotischen Vesikel werden zum Lumen transportiert. SIgA und ungebundene SC-Stücke werden freigesetzt. (Nach Brandtzaeg 1995)

IgA hat 2 Subklassen. IgA₁ macht etwa 80% des respiratorischen IgA aus. Diese Subklasse ist empfindlich gegen Proteasen aus Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* oder *Streptococcus pneumoniae* (Tabelle 1.13).

epithelial Antigen binden und über Komplementfixation zu einer lokalen Entzündung führen, die zu einer vermehrten lokalen Ansammlung von IgG und anderen Abwehrsubstanzen führen kann. IgG gelangt auch ins Bronchiallumen und macht zum unteren Teil des Bronchialbaumes hin einen zunehmend größeren Teil der lokalen Immunglobuline aus.

IgG wird lokal produziert und stammt aus dem Extravasat der pulmonalen Blutgefäße. Es kann sub-

Tabelle 1.13. Eigenschaften des sekretorischen IgA

Struktur	2 IgA Moleküle 1 Sekretionsstück 1 J-Kette	
Molekulargewicht	160000	
Vorkommen	Gesamter Respirationstrakt (Sekrete und subepitheliale Schleimhaut)	
Produktion	IgA und J-Ketten in Plasmazellen SC-Stück in Epithelzellen 40 mg SIgA/kg/Tag	
Subklasse	Vorwiegend IgA ₁ (empfindlich gegen Proteasen, z. B. aus <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>) IgA ₂	
Funktion	Verhindert Adhäsion von Bakterien Antitoxisch Opsonin Komplementfixation?	

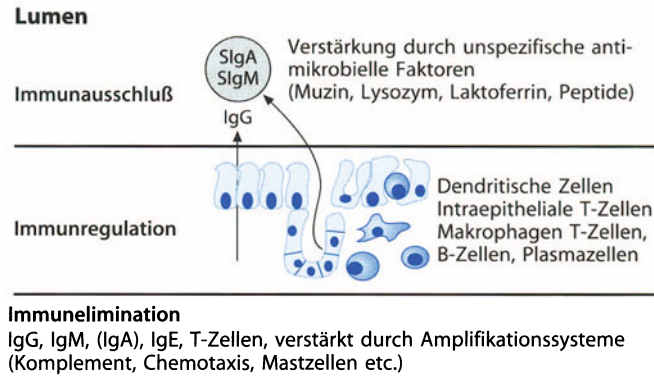


Abb. 1.55. Organisation der Schleimhautabwehr: SIgA und SIgM werden von sekretorischem Epithel ins Lumen sezerniert und können dort Antigene spezifisch binden, ohne daß es zu einer Aktivierung von Komplement oder anderen Entzündungsfaktoren kommt. IgG diffundiert passiv durch die Schleimhaut. Die Antikörperproduktion und die Anti-

genverarbeitung vollziehen sich in der Schleimhaut (Immunregulation). Antigene, die das Epithel penetrieren, werden durch Immunglobuline aller Klassen und durch T-Zellen gebunden. Es kommt zu Entzündungsreaktionen, da auch Komplement und Zellen der nichtadaptiven Immunität aktiviert werden. (Nach Brandtzaeg 1995a)

■ Funktionelle Organisation der Schleimhautbarriere. Brandtzaeg (1995b) hat ein überzeugendes Modell zum besseren Verständnis der funktionellen Organisation lokaler Abwehrmechanismen im Respirationstrakt entwickelt (Abb. 1.55).

- Die erste Verteidigungslinie ist das Stadium des *Immunausschlusses*: Neben Husten, Niesen, Schleim und Zilienaktivität sowie den unspezifischen oben beschriebenen Immulfaktoren bindet sekretorisches IgA Antigene und verhindert damit deren Adhäsion und Penetration durch die Schleimhaut. Auf diese Weise wird Antigen neutralisiert, ohne daß eine Entzündungsreaktion provoziert wird. IgG leckt durch das Oberflächenepithel v.a. dort, wo keine Drüsen sind, und zwar in den unteren Atemwegen stärker als in den oberen Atemwegen.
- Die zweite Verteidigungslinie ist die sog. *Immunelimination*. Sie findet im subepithelialen Gewebe statt und bezweckt die Neutralisation und Elimination von pathogenen Organismen und Antigenen, die das Epithel durchbrochen haben. Dieser Prozeß wird durch unspezifische Amplifikationsmechanismen unterstützt. Komplement sowie Zytokine aus NK-Zellen und aktivierten T-Zellen spielen hier eine wesentliche Rolle.
- Reguliert werden diese Vorgänge durch HLA-DR-positive Antigene wie Makrophagen, dendritische Zellen und intraepitheliale T-Lymphozyten: Ebene der *Immunregulation*.

■ Sensibilisierung und Wanderung von B-Lymphozyten. Obleich die Frage der lokalen Immunisierung bzw. der Sensibilisierung von B- und T-Zellen im schleimhautassoziierten lymphatischen Gewebe noch nicht restlos geklärt ist, spricht doch alles dafür, daß unter normalen Bedingungen Schleimhautantigene im

Pharynx landen, verschluckt und im lymphatischen System des Darmes verarbeitet werden. Die Antigenaufnahme erfolgt im Bereich der Peyer-Plaques durch sog. M-Zellen (M = Membran). Antigen-spezifische B-Zellen proliferieren und wandern über die regionalen Lymphknoten, den Ductus thoracicus und das periphere Blut in die lokale Schleimhaut des Respirationstraktes. Die Proliferation und die Ausdifferenzierung zur polymeres IgA produzierenden Plasmazelle finden dort unter dem Einfluß von Zytokinen aus T-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen statt (Abb. 1.56).

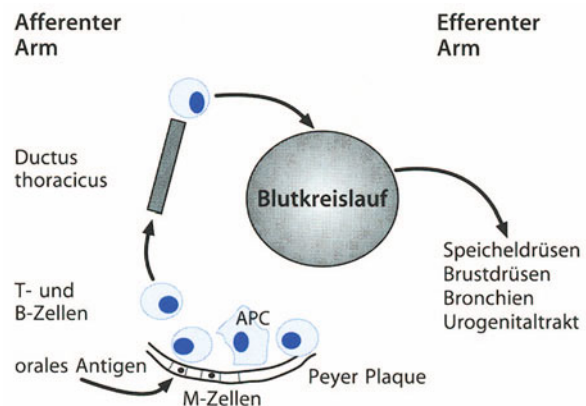


Abb. 1.56. Sensibilisierung und Wanderung von T- und B-Lymphozyten. Antigen gelangt durch M-Zellen im Bereich der Peyer-Plaques in das lokale lymphatische Gewebe des Darmes. Dort präsentieren antigenproduzierende Zellen (APC) das Antigen den T- und B-Lymphozyten. Sensibilisierte T- und B-Lymphozyten wandern durch den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf und verlassen das Kapillarnetz in den Speicheldrüsen, Brustdrüsen, Bronchien und im Genitaltrakt, um dort Regulations- oder Effektorfunktionen zu übernehmen bzw. um zu Plasmazellen auszureifen

■ **Funktion der T-Zellen.** Während die Sensibilisierung und die Wanderung von B-Zellen im Detail bekannt sind, ist die funktionelle Rolle der T-Zelle im Rahmen der lokalen Immunität weniger klar. Der Übergang von der IgM-B-Zelle zur IgA-B-Zelle ist T-Zell-abhängig und fordert ein initiales Signal durch Zellkontakt und ein sekundäres Signal durch den „transforming growth factor β “ (TGF- β). Die T-Zell-Zytokine IL-5 und IL-6 sind für die Enddifferenzierung zur Plasmazelle erforderlich. Es ist jedoch nicht klar, ob T-Zellen diese Hilfe nur im Darm oder auch in der Lunge ausüben. Sicher scheint jedoch, daß T-Zellen, die im Darm sensibilisiert wurden, in den Atemtrakt wandern und dort nicht nur regulierend, sondern auch in direkter Schutzfunktion tätig werden können. Ein Modell dafür, wie diese Funktion möglicherweise stattfindet, wurde von Dunkley et al. (1995) angegeben (Abb. 1.57).

■ **Spezifische Abwehrmechanismen gegen unterschiedliche Organismen.** Die meisten bakteriellen Erreger auf der Schleimhaut sind nicht pathogen, nicht einmal für Patienten mit Immunmangelkrankheiten. Pathogen sind v. a. die pyogenen Keime, die eine Kapsel besitzen wie *Streptococcus pneumoniae* oder *Staphylococcus aureus*, nicht typisierbare Stämme von *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*, Mykobakterien und Chlamydien. Bei Patienten mit Mukoviszidose (CF) oder dem immotilen Ziliensyndrom und bei Immunmangelpatienten spielt *Pseudomonas aeruginosa* eine wichtige Rolle.

Obgleich die Grundsätze der Antigenstimulation und der lokalen Abwehr des Respirationstraktes alle diese Organismen betreffen, besitzt der Körper ganz unterschiedliche Abwehrstrategien gegen die verschiedenen Organismen.

Im allgemeinen gilt: Pyogene Bakterien werden durch humorale Mechanismen wie Opsonisierung und Phagozytose bekämpft; Mykobakterien, *Pneumocystis carinii* oder Mykoplasmen dagegen benötigen zellvermittelte Immunmechanismen.

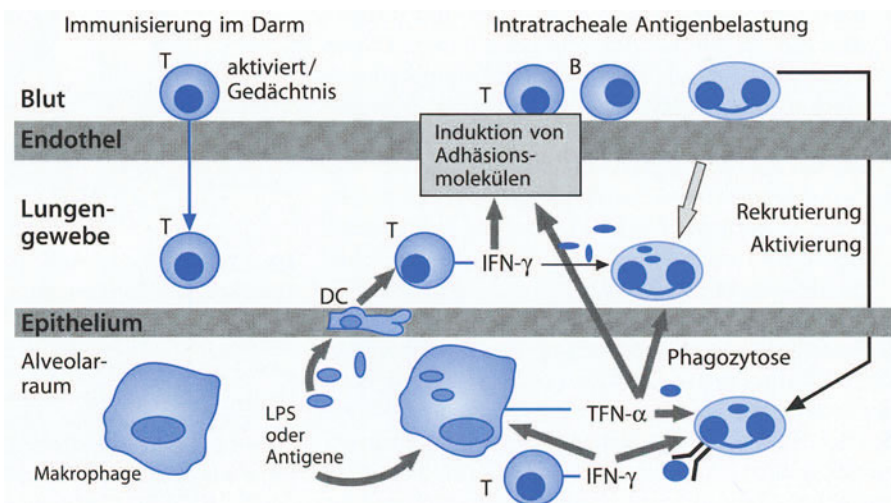
Daß diese Einteilung allerdings nur grob ist, zeigt sich daran, daß Mykoplasmen z. B. auch für Patienten mit Agammaglobulinämie unter Substitution eine erhebliche Rolle spielen und daß *Pneumocystis*-Pneumonien bei diesen Patienten vor Beginn der Substitution durchaus gefährlich sein können.

Die Abwehr von Pneumokokken und anderen kapselhaltigen Organismen hängt von der Opsonisierung durch Antikörper gegen ihre Kapselpolysaccharide ab. Diese Antikörper gehören im wesentlichen zur IgG₂-Subklasse, die Komplement besonders gut aktiviert und dabei das besonders potente Opsonin C₃B an die Bakterienkapsel fixiert.

Polysaccharidantikörper können sich ohne funktionelle T-Zellen entwickeln und werden deshalb auch als T-Zell-unabhängig bezeichnet. Die Höhe der Antikörperantwort ist jedoch durchaus nicht T-Zell-unabhängig, sondern hängt von der Funktion regulierender T-Zellen ab. Antikörper der IgG₂-Klasse sind bei Kindern unter 1½ bis 2 Jahren und manchmal auch bei älteren Kindern nicht oder nur in ungenügender Menge vorhanden. Dieser funktionelle IgG₂-Mangel ist häufig auch bei Patienten mit IgA-Mangel vorhanden, unabhängig davon, ob IgG₂ als Subklasse nachweisbar ist oder nicht.

Die Opsonisierung von Antikörpern durch Neutrophile hängt von einem Fc- γ -Rezeptor auf Neutrophilen ab, der alleliche Varianten hat. Eine Variante, der sog. HRFc- γ -R₂A-Rezeptor, ist trotz einer nor-

Abb. 1.57. Funktion der sensibilisierten T-Zelle in der Lunge. Sensibilisierte T-Zellen (T) wandern vom Darm ins Lungengewebe. Nach Antigenkontakt, z. B. durch Präsentation aus Makrophagen, produziert die T-Zelle Zytokine, die zur Induktion von Adhäsionsmolekülen an der Kapillarwand und damit zur Rekrutierung von Granulozyten führen, die Granulozyten aktivieren und zur Aktivierung von Makrophagen führen. LPS Lipopolysaccharid; DC Idendritische Zelle. (Nach Dunkley et al. 1995)



malen Anitkörperantwort mit einer wesentlich höheren Infektanfälligkeit gegenüber kapselhaltigen Bakterien verquickt.

Die Abwehr von *Pseudomonas aeruginosa* hängt ebenfalls von humoralen Abwehrmechanismen ab. Es ist nicht vollständig klar, warum manche CF-Patienten *Pseudomonas* früh und manche erst sehr spät erwerben. Eine wichtige Rolle hierbei scheint jedoch die Fähigkeit zu spielen, spezifische Antikörper gegen das mukoide Exopolysaccharid-Antigen zu bilden, das ein wesentlicher Mechanismus dieses Organismus ist, der Phagozytose zu entgehen.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Gegensatz zu den humoralen Mechanismen ist die zellvermittelte Immunität, v. a. eine intakte Kooperation zwischen T-Zellen und Makrophagen, wichtig für die Abwehr von Mykobakterien und anderen intrazellulären Organismen. Die Pathogenität von Mykobakterien scheint direkt mit ihrer Fähigkeit zu korrelieren, in Makrophagen zu überleben. Die Produktion ungenügender Mengen von proinflammatorischen Zytokinen durch T-Zellen scheint eine wesentliche Rolle in der Infektanfälligkeit von Patienten mit zellulären Immunmangelzuständen gegenüber Mykobakterien und Protozoen zu spielen.

LITERATUR

Brandtzaeg P (1992) Humoral immune response patterns of human mucosae: Induction and relation to bacterial respiratory tract infections. *J Infect Dis* 165 (Suppl): 167–176

Brandtzaeg P (1995a) The role of humoral mucosal immunity in the induction and maintenance of chronic airway infections. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 2081–2087

Brandtzaeg P (1995b) Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *APMIS* 103:1–9

Buret A, Cripps AW (1993) The immunoevasive activities of *pseudomonas aeruginosa*. *Am Rev Respir Dis* 148:793–805

Dunkley M, Pabst R, Cripps A (1995) An important role for intestinally derived T cells in respiratory defence. *Immunol Today* 16/5: 231–236

Gelfand EW (1993) Unique susceptibility of patients with antibody deficiency to mycoplasma infection. *Clin Infect Dis* 17 (Suppl 1): 250–253

Musher DM, Groover JE, Rowland JM et al. (1993) Antibody to capsular polysaccharides of streptococcus pneumoniae: Prevalence, persistence and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 17:66–73

Toews GB (1993) Pulmonary defense mechanisms. *Semin Respir Infect* 8/3:160–167

1.5.3 Nichtadaptive Immunität

H. SCHROTEN

Je nach Umgebung ist die Atemluft mit 10^3 – 10^7 /m³ mikrobiellen Erregern belastet. Hinzu kommen Keime aus dem Nasopharyngealraum. Außerdem bedrohen organische und anorganische Partikel sowie toxische Gase die Integrität des Respirationstraktes. Dennoch ist die Lunge zumindest ab der ersten Bronchialverzweigung steril. Dies wird durch eine Vielzahl effizienter Abwehrmechanismen erreicht. Die erste Barriere stellt dabei die nicht-adaptive Abwehr dar. Sie kann in nichtzelluläre und in zelluläre Komponenten aufgliedert werden (Tabelle 1.14).

Nichtzelluläre Komponenten

In der gesunden Lunge stellt die Schleimschicht über den Zilien des Flimmerepithels den ersten Berührungspunkt des Abwehrsystems mit Mikroorganismen dar. Auf die tracheobronchialen Reinigungsmechanismen wird in Kap. 1.6 näher eingegangen. Hier soll die Fähigkeit der *Muzine*, des Hauptbestandteiles des die Luftwege auskleidenden Schleims, pathogene Mikroorganismen „spezifisch“ zu binden, ausführlicher dargestellt werden. Atemwegsmuzine sind von Schleimhautzellen produzierte hochmolekulare Glykoproteine mit einem Molekulargewicht von 250000–600000 Dalton und einem Kohlenhydratanteil von über 70%. An eine zentrale Proteinkette sind ca. 200 Kohlenhydratketten mit bis zu 50 verschiedenen Strukturen ausschließlich O-glykosidisch über N-Acetylgalaktosamin mit den Aminosäuren Serin oder Threonin verknüpft.

Tabelle 1.14. Komponenten der unspezifischen Abwehr

Nichtzellulär	Zellulär
Mechanische Abwehr Nasenhärchen (Filtration) Mukoziliärer Transport Husten, Niesen Epithelbarriere	Lungenmakrophagen Neutrophile Granulozyten NK-Zellen
Sezernierte Faktoren Muzin Lysozym Laktoferrin Fibronektin Defensine Surfactant	

Viele Mikroorganismen exprimieren auf ihrer Oberfläche Moleküle, sog. Adhäsine oder Lektine, die spezifisch Kohlenhydratstrukturen auf ihren Zielzellen erkennen (Tabelle 1.15). Dies ist die Voraussetzung für die Anheftung an epitheliale oder endotheliale Zellen. Erst danach kann eine Kolonisierung oder eine systemische Infektion erfolgen. Durch die Vielzahl der vorkommenden Strukturvariationen des Kohlenhydratanteils der Atemwegsmuzine entstehen Rezeptoranaloge Strukturen für verschiedene Bakterien und Viren (Abb. 1.58). Die gebundenen Keime werden dann über das mukoziliäre Reinigungssystem abtransportiert. Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß bei bestimmten Krankheitsbildern, bei denen die Schleimzusammensetzung verändert ist, wie z. B. bei der zystischen Fibrose, ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen dieser Veränderung und der bakteriellen Besiedlung besteht. In Tabelle 1.15 sind die auf Atemwegsmuzinen exprimier-

ten Rezeptorspezifitäten einiger für Infektionen des Respirationstraktes relevanter Bakterien und Viren dargestellt.

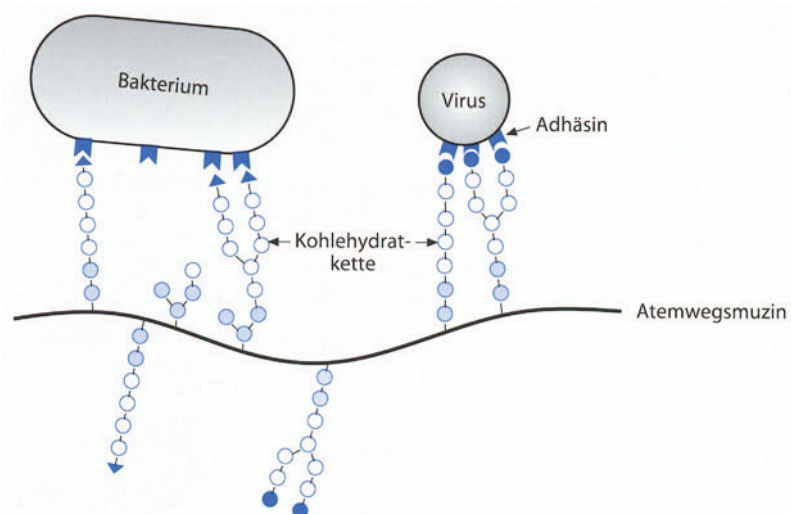
Lysozym

Lysozym wird durch Alveolarmakrophagen und epitheliale Zellen gebildet und lysiert lysozymempfindliche Bakterien durch Hydrolyse der 1-4-Bindungen zwischen N-Acetylmuraminsäure und N-Acetylglucosamin in Mukopolysacchariden der Bakterienzellewände (s. Tabelle 1.17). Bakterien, wie z. B. gramnegative Enterobacteriaceae, die aufgrund ihres Zellwandaufbaus an sich unempfindlich gegenüber Lysozym sind, werden durch andere Faktoren, z. B. durch von Alveolarmakrophagen gebildeten H₂O₂, für die Lysozymwirkung angreifbar. Die Lysekapazität des Enzyms wird durch sekretorisches IgA verstärkt.

Tabelle 1.15. Kohlenhydratstrukturen auf Atemwegsmuzinen, die Mikroorganismen als Rezeptordienen. (Mod. nach Lamblin u. Roussel 1993)

Mikroorganismen	Kohlenhydratrezeptoren
<i>Haemophilus influenzae</i>	NeuAc α2-3 Gal-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	NeuAc α2-3 Gal β1-4 GlcNAc...
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gal β1-4 GlcNAc β1-3 Gal β1-4 Glc Gal β1-3 GlcNAc β1-3 Gal β1-4 Glc NeuAc α2-3 Gal β1-3 GlcNAc
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gal β1-4 GlcNAc β1-3 Gal β1-4 Glc Gal β1-3 GlcNAc β1-3 Gal β1-4 Glc
Influenzavirus (H1N1)	NeuAc α2-3 Gal...
Influenzavirus (H3N2)	NeuAc α2-6 Gal...

Abb. 1.58. Interaktion eines Atemwegsmuzinmoleküls mit bakteriellen und viralen Adhäsinen



Laktoferrin

Laktoferrin ist ein eisenbindendes Protein, das ebenfalls von Alveolarmakrophagen, neutrophilen Granulozyten und epithelialen Zellen gebildet wird (s. Tabelle 1.17). In Anwesenheit von Bicarbonationen bindet 1 mol Apolaktoferrin 2 mol Eisenionen. Durch fehlendes Eisen werden Bakterien an ihrer Vermehrung gehindert. Laktoferrin ist relativ resistent gegenüber bakteriellen Proteasen.

Fibronektin

Fibronektin wird u. a. von Alveolarmakrophagen und Fibroblasten produziert und wirkt als unspezifisches Opsonin und trägt durch Stimulation des mesenchymalen Wachstums zur Erhaltung der strukturellen Integrität der Lunge bei. Weitere für die unspezifische Abwehr relevante Komponenten, die ebenfalls von Alveolarmakrophagen sezerniert werden (α_1 -Antitrypsin, Komplementfaktoren u. a.), sind auf S. 109 und in Tabelle 1.17 dargestellt.

Defensine

Defensine sind kleine kationische Proteine, bestehend aus 29–35 Aminosäuren, die vorwiegend von neutrophilen Granulozyten und Epithelien gebildet werden. Sie wirken toxisch gegenüber einem breiten Spektrum grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie gegen Pilze und Viren, indem sie in deren Zellmembran inserieren und diese dadurch permeabel machen. Aufgrund ihres breiten Wirkungsbereiches wird diesen Molekülen zunehmende Bedeutung beigemessen.

Bisher wurde beim Menschen nur die Gruppe der α -Defensine (HNP1 und HNP3) gefunden, die von neutrophilen Granulozyten gebildet und in deren azurophilen Granula gespeichert werden. In der normalen menschlichen Lunge spielen sie – aufgrund der äußerst geringen Anzahl dort vorkommender neutrophiler Granulozyten – keine relevante Rolle. Erst vor kurzem wurde erstmals in der menschlichen Lunge ein von epithelialen Zellen gebildetes und nicht in Granula gespeichertes Defensin entdeckt. Dabei handelt es sich um ein Peptid aus der Gruppe der β -Defensine, die bisher noch nicht beim Menschen gefunden worden waren. Es unterscheidet sich in der Tertiärstruktur von α -Defensinen und weist eine Strukturhomologie zum beim Rind beschriebenen „trachealen antimikrobiellen Peptid“ auf. Seine Bildung wird durch inflammatorische Zytokine wie TNF- α verstärkt. Im Gegensatz zum α -Defensin konnte β -Defensin mRNA mittels PCR-Technik auch

in menschlichen Alveolarmakrophagen nachgewiesen werden.

Interessanterweise scheint die antimikrobielle Wirksamkeit des β -Defensins, von der *Salzkonzentration des Umgebungsmileus* abhängig zu sein. Bei höheren NaCl-Konzentrationen, wie sie bei der zystischen Fibrose (CF) vorkommen, wird die Aktivität z. B. gegen *Pseudomonas-aeruginosa*-Bakterien entscheidend gehemmt. Dies könnte bei der Besiedlung des Bronchialsystems von CF-Patienten mit diesen Bakterien eine wesentliche Rolle spielen.

Surfactant

In Kap. 1.4.1 wurde ausführlich auf den biochemischen Aufbau und die biophysikalischen Funktionen des Surfactant eingegangen. Surfactantprotein A (SP-A) und Surfactantprotein D (SP-D) spielen aber auch eine wichtige Rolle bei der unspezifischen Abwehr von für respiratorische Infektionen relevanten Mikroorganismen. Dies erklärt sich durch den Aufbau der Moleküle, die mit ihrem Kohlenhydrat-erkennenden Lektinanteil Oberflächenstrukturen von Bakterien, Pilzen und Viren binden können. Interessanterweise werden nur *unbekapselte Haemophili influenzae* gebunden. Dies ist teleologisch gesehen äußerst sinnvoll, da gerade diese Bakterien für einen großen Anteil bakterieller respiratorischer Infektionen verantwortlich sind. Die im Impfkalender empfohlene Impfung gegen *Haemophilus influenzae b* schützt nicht gegen diese Infektionen. Außerdem verstärkt SP-A die antimikrobiellen Funktionen von Alveolarmakrophagen. SP-D bindet an Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien, führt aber nicht zur Phagozytosesteigerung durch Alveolarmakrophagen. In Tabelle 1.16 sind bei der unspezifischen Abwehr wichtige Charakteristika der Surfactantproteine A und D zusammengefaßt.

Zelluläre Komponenten

Lungenmakrophagen

Eine herausragende Bedeutung bei den unspezifischen Abwehrmechanismen der Lunge kommt den Lungenmakrophagen zu. Gleichzeitig stellen diese Zellen ein Bindeglied zwischen nichtadaptiver und antigenspezifischer adaptiver Immunantwort dar. Von den verschiedenen Makrophagenpopulationen sind die *Alveolarmakrophagen* am besten erforscht. Dies erklärt sich v. a. dadurch, daß diese Zellen relativ leicht durch bronchoalveoläre Lavage (BAL) mittels flexibler Bronchoskopie zu gewinnen sind.

Tabelle 1.16. Für die unspezifische Abwehr relevante Charakteristika der Surfactantproteine A und D. (Mod. nach Epstein et al. 1996)

	SP-A	SP-D
Spezies	Maus, Ratte, Kaninchen, Hund, Rind, Mensch	Maus, Ratte, Rind, Mensch
Kohlenhydratspezifität	ManNAc, Fukose	Maltose, Glukose
Komplementaktivierung	Nein	Nein
Gebundener Organismus		
Bakterien		
gramnegative	Escherichia coli Haemophilus influenzae (unbekapselt)	Klebsiella pneumoniae Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa
grampositive	Staphylokokken Pneumokokken A-Streptokokken	–
Mykobakterien	Mycobacterium tuberculosis	
Hefen	Cryptococcus neoformans	Cryptococcus neoformans
Viren	Influenza A Herpes simplex Typ 1	Influenza A
Protozoen	Pneumocystis carinii	Pneumocystis carinii

Alveolarmakrophagen machen 85–90% der Gesamtzellen ($10,3 \cdot 10^3$) einer BAL aus.

Neutrophile Granulozyten, nur 2–3% des zellulären Anteils einer BAL, spielen dagegen in der Lunge gesunder Kinder nur eine untergeordnete Rolle. Im folgenden soll daher besonders auf die Alveolarmakrophagen eingegangen werden.

Als Knochenmarksendstufe der mononukleären Phagozytenzelllinie werden Monozyten in die Zirkulation entlassen. Nach 2–3 Tagen wandern diese in die Lunge und gelangen aus dem Gefäßbett zunächst in das Interstitium. Dort können sie mehrere Wochen verweilen und sich auch noch teilen. Sie differenzieren sich auf dem Weg in die Alveolen zu reifen, nicht mehr teilungsfähigen Gewebsmakrophagen, deren Lebensdauer mehrere Monate beträgt. Dies geht mit Zunahme von Größe, Enzymaktivität (Ausnahme: Verlust der Myeloperoxidaseaktivität) und Rezeptorexpression einher. Es entsteht eine morphologisch und funktionell heterogene Zellpopulation. Charakteristisch für Alveolarmakrophagen ist eine maximale Stoffwechselleistung unter aeroben Bedingungen und die Fähigkeit, schnell größere Mengen körperfremden oder auch körpereigenen Materials, wie z. B. Zelltrümmer, mittels Pinozytose (flüssige Substanzen) bzw. Phagozytose (partikuläre Substanzen) aufzunehmen und mit Hilfe ihrer Enzymsysteme in den Phago lysosomen abzubauen. Sie sind äußerst deformierbar, mo-

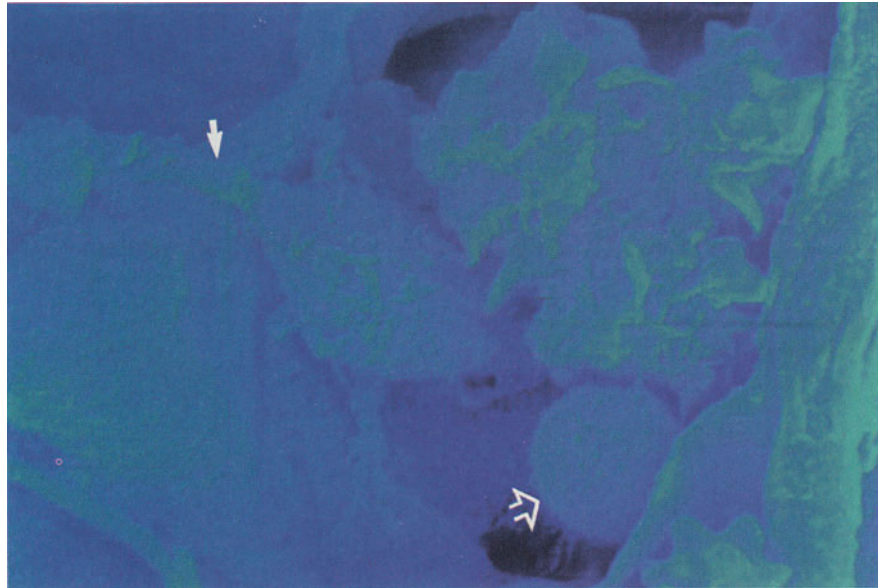
bil und imponieren durch eine große Anzahl füschenartiger Ausläufer (Abb. 1.59). Sie besitzen eine Vielzahl von Rezeptoren, deren Expression im aktivierten Zustand gesteigert wird. Die wichtigsten sind:

- die Rezeptoren für den Fc-Teil der Immunglobuline G, A und E,
- CR1 für den Komplementfaktor C3b,
- CR3 (Leukozytenintegrin MAC-1) für C3b-Spaltprodukte,
- Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor α , IL-1, Interferon γ , Granulocyte-monocyte-colony-stimulating-Faktor),
- Lektine,
- Enzyme und
- Surfactantproteine A und D.

Über die Bindung der entsprechenden Liganden an diese Rezeptoren kommt es zur Aktivierung der Makrophagen. Aktivierte Alveolarmakrophagen synthetisieren über 100 verschiedene Substanzen. Auf einige wichtige wird im folgenden ausführlicher eingegangen, weitere sind in den Tabellen 1.17 und 1.18 genannt.

■ **Reaktive Sauerstoffmetaboliten.** Das Multikomponentenzym NADPH-(Nicotinamidadenindinucleotidphosphat)Oxydase, das auch als Phagozytenoxyda-

Abb. 1.59. Zwei in der Alveolarlichtung liegende Makrophagen. Einer der Makrophagen ragt mit einem Ausläufer durch eine Kohn-Pore in die benachbarte Alveole (*schmaler Pfeil*). Der zweite Makrophage ist mit einem Lymphozyten (*breiter Pfeil*) in Kontakt. (Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung 3500:1; freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Priv.-Doz. Dr. S. Philippou, Abt. für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum)



se (abgekürzt „phox“) bezeichnet wird, katalysiert die Elektronenübertragung von NADPH auf Sauerstoff, so daß Superoxydationen entstehen. Superoxydationen sind, ebenso wie die aus ihnen abgeleiteten Peroxydationen, Hydroxylradikale und Sauerstoff im Singuletzustand, wichtige mikrobizide Sauerstoffmetaboliten, die von aktivierten Lungenmakrophagen gebildet werden. Die Aktivierung erfolgt am effizientesten durch über Fc-Rezeptoren bzw. Komplementrezeptoren gebundene und daraufhin phagozytierte Immunkomplexe. Die Makrophagen besitzen aber auch Rezeptoren für bakterielle Adhäsine (Lektine), über die opsoninunabhängig die Anheftung und Phagozytose von Mikroorganismen mit anschließender Abtötung durch reaktive Sauerstoffmetaboliten erfolgen kann. Man bezeichnet diesen Vorgang im Gegensatz zur Opsonophagozytose als *Lektinophagozytose*.

Auch durch Zytokine wie TNF- α , IL-1 und Interferon γ können Alveolarmakrophagen z.T. auch autokrin aktiviert werden. Dabei kommt dem von aktivierten CD4⁺-T-Lymphozyten produzierten Interferon γ eine besondere Bedeutung zu, da erst durch dessen Wirkung Alveolarmakrophagen in die Lage versetzt werden, obligat interzelluläre Bakterien wie z.B. *Mycobacterium tuberculosis* oder auch Tumorzellen abzutöten.

Eine überschießende Produktion von Oxydanzien im Rahmen chronischer Infektionen, z.B. der zystischen Fibrose, kann zu schweren Schäden des Lungparenchyms führen.

■ **Enzyme.** Zur Abtötung aufgenommener Mikroorganismen stehen den Makrophagen nicht nur oxydative Mechanismen zur Verfügung, sondern auch eine

ganze Reihe von intrazellulären, in die Phagolysosomen sezernierte, Proteasen und anderen Enzymen (s. Tabelle 1.17) zur Verfügung. Extrazellulär sezernierte Proteasen (Elastase, Plasminogenaktivator u.a.) wirken auf das Gerinnungssystem und die extrazelluläre Matrix. Eine weitere wichtige Gruppe sind schützende Enzyme wie z.B. die Katalase und die Superoxyddismutase, die reaktive Sauerstoffmetaboliten spalten und dadurch unschädlich machen, sowie die Antiproteasen wie z.B. das α_1 -Antitrypsin (α_1 -Protease-Inhibitor).

■ **Bioaktive Lipide.** Aktivierte Lungenmakrophagen produzieren Prostaglandin E₂ als wichtigen Mediator, der supprimierend auf verschiedene Zellpopulationen (Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, Fibroblasten) wirkt, und Prostaglandin D₂ mit bronchokonstriktorischer Wirkung. Auch andere Arachidonsäureabkömmlinge, wie z.B. das proinflammatorische Leukotrien B₄, werden synthetisiert (Tabelle 1.17).

■ **Zytokine.** Alveolarmakrophagen sind auch ein bedeutendes Bindeglied zwischen nichtadaptiver und spezifischer Immunität der menschlichen Lunge. Ihre Fähigkeit, eine große Anzahl von Zytokinen zu produzieren, trägt zu dieser Stellung wesentlich bei. Diese Mediatoren wirken auf verschiedene Zelltypen des spezifischen Immunsystems aktivierend bzw. supprimierend und sind damit am Aufbau des komplizierten immunologischen Netzwerkes beteiligt. Einige von Alveolarmakrophagen produzierte Zytokine und deren Funktion sind in Tabelle 1.18 dargestellt.

Tabelle 1.17. Sekretionsprodukte von Lungenmakrophagen. (Mod. nach Moss 1993)

<i>Unspezifische Abwehrfaktoren und Mediatoren</i>	
Komplementfaktoren	C1, C4, C2, C3, C5, B, D, Properdin, C3b-Inaktivator
Leukotriene	B4, C, D, E
Prostaglandine	E ₂ , F _{2α} , Prostazyklin, Thromboxan
Sauerstoffmetabolite	Superoxydanionen, Peroxydanionen, Hydroxylradikale, Singuletsauerstoff
Thrombozytenaktivierungsfaktor	
Proteaseinhibitoren	α ₁ -Proteaseinhibitor, α ₂ -Makroglobulin, Plasminogenaktivatorinhibitor, Kollagenaseinhibitor, Phospholipaseinhibitor
Laktoferrin	
<i>Enzyme</i>	
Lysozym	
Saure Hydrolasen	Proteasen, Lipase, DNase, Phosphatase, Glykosidase, Sulfatase
Neutrale Proteasen	Elastase, Kollagenase, Angiotensinkonvertase, Plasminogenaktivator
Superoxyddismutase	
Katalase	
Esterase	
Lipasen	Lipoproteinlipase, Phospholipase A ₂
<i>Gerinnungsfaktoren</i>	
Faktor V, IX, X, VII	
Prothrombin	
Plasminogenaktivator	
<i>Wachstums- und Differenzierungsfaktoren</i>	
Fibroblastenwachstums- und -aktivierungsfaktor	
Erythropoetin	
Insulinähnlicher Faktor	
Transforming-growth-Faktor β (TGF-β)	
Granulocyte-colony-stimulating-Faktor (G-CSF)	

Tabelle 1.18. Von Alveolarmakrophagen synthetisierte Zytokine und deren Funktion

Zytokin	Funktion
IL-1	Autokrine Stimulation von Makrophagen Stimulation und Expression von hochaffinem IL-2-Rezeptor auf CD4 ⁺ -T-Lymphozyten Reifung von B-Zellen Induktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber
TNF-α	Induziert Adhäsionsmolekülexpression auf Endothelzellen (z. B. ICAM-1) und Phagozyten (z. B. MAC-1; LFA-1) Stimuliert Makrophagen autokrin
IL-6	Stimuliert Wachstum und Differenzierung von B-Zellen Induziert Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber
IL-8	Aktivierung (Chemotaxis) von neutrophilen Granulozyten
Interferon α	Hemmung der Virusreplikation

■ **Komplementfaktoren.** Aufgrund der klinischen Beobachtung, daß einige Komplementdefekte (z. B. die C2-Defizienz) mit vermehrten Infektionen des Respirationstraktes einhergehen, kann man annehmen, daß auch den durch Alveolarmakrophagen

sezernierten Komplementkomponenten eine gewisse Bedeutung bei der unspezifischen Abwehr zukommt, obwohl nur geringe Mengen dieser Komponenten in der bronchoalveolären Lavage meßbar sind.

■ **Wachstumsfaktoren.** Alveolarmakrophagen synthetisieren eine Reihe von mesenchymalen Wachstumsfaktoren (s. Tabelle 1.17) die helfen, die strukturelle Integrität der Lunge auch während Infektionen aufrechtzuerhalten und damit zur nichtadaptiven Immunität beitragen.

Lungenmakrophagen übernehmen aber auch 2 wichtige Funktionen im Rahmen der spezifischen Immunität. Die eine besteht in der über sezernierte Zytokine und Mediatoren gesteuerten *regulatorischen* Funktion. Dadurch werden Proliferation, Differenzierung und Effektorfunktionen von Lymphozyten induziert. Dabei überwiegt meist die supprimierende Funktion um überschießende Entzündungsreaktionen zu vermeiden.

Die zweite wichtige Funktion besteht in der Antigenpräsentation. Antigene werden nach Pino/Phagozytose prozessiert und zusammen mit Klasse-II/I-Histokompatibilitätsantigenen über den T-Zellrezeptor CD4⁺-T-Lymphozyten präsentiert. Diese werden aktiviert, produzieren ihrerseits Zytokine und interagieren z. B. mit B-Lymphozyten, wodurch letztendlich die Produktion spezifischer Immunglobuline induziert wird.

■ **Andere Lungenmakrophagen.** Auf und unter der Mukusschicht der Atemwege finden sich *Atemwegsmakrophagen*, die dort Mikroorganismen phagozytieren und abtöten können. In Kooperation mit den mukoziliären Reinigungsmechanismen sind diese Zellen ein wichtiger Faktor der unspezifischen Abwehr. Diese Makrophagen werden in anatomischen Präparaten häufig nicht gefunden, wenn die Lunge über die Atemwege fixiert wurde.

Gewebsmakrophagen finden sich im interstitiellen Lungengewebe. Ihre Anzahl ist dort wahrscheinlich ebenso hoch wie die der Alveolarmakrophagen in den Alveolen. Es besteht ein direkter Kontakt zwischen der Bindegewebsmatrix und anderen Zellen. Dieser läßt einige Effektormechanismen evtl. noch wirksamer werden als bei Alveolarmakrophagen. Auch Gewebsmakrophagen sind in der Lage, Zytokine und Mediatoren zu sezernieren und Mikroorganismen abzutöten.

Pulmonale *intravaskuläre Makrophagen* sind große, 20–80 µm messende, reife Gewebsmakrophagen, die u. a. das Leukozytenintegrin LFA-1 („leucocyte function associated 1“) Antigen exprimieren und über dieses Molekül an das endotheliale Adhäsionsmolekül ICAM-1 („intracellular adhesion molecule 1“) binden. Sie phagozytieren Mikroorganismen im pulmonalen Gefäßbett.

Als letzte Gruppe sind die *Pleuramakrophagen* zu nennen. Sie sind u. a. durch die weniger aeroben Umgebungsbedingungen eher den peritonealen Makrophagen ähnlich, wobei nur wenige Studien zu dieser Population vorliegen.

NK-Zellen

NK-Zellen („natural killer cells“) sind lymphozytoide Zellen, die aber weder den T-Zellrezeptor noch Oberflächenimmunglobuline exprimieren. Morphologisch imponieren sie als große granuläre Lymphozyten mit hellem Plasma und groben azurophilen Kerngranula. Während ihr Anteil ca. 10% der peripheren Blutlymphozyten ausmacht, weisen nur weniger als 2% der Lymphozyten in der normalen Lunge den NK-Zellphänotyp (CD3⁻, CT16⁺, NKH1⁺) auf. Obwohl über ihre Funktion in der Lunge wenige gesicherte Daten vorliegen, wird ihnen im Rahmen der unspezifischen Abwehr eine Rolle bei der anti-körperunabhängigen nicht-MHC-restringierten Zytotoxizität gegenüber virusinfizierten Zellen beigemessen. Nach Aktivierung über von CD4-positiven Lymphozyten (T-Helferzellen) sezerniertes IL-2 können NK-Zellen eine Reihe von Mediatoren (Interferon γ, Tumor-Nekrose-Faktor, Granulocyte-monocyte-colony-stimulating-Faktor und Chemokine) produzieren und stellen damit ein weiteres Bindeglied zwischen unspezifischer und spezifischer Immunität der Lunge dar.

ZUSAMMENFASSUNG

Die nichtadaptive Immunität stellt die erste Barriere für Mikroorganismen und andere organische und anorganische Substanzen dar, die die Integrität des Respirationstraktes bedrohen. Sie läßt sich in nichtzelluläre und in zelluläre *Komponenten* aufgliedern. Zu den ersteren zählen die mechanische Abwehr und in erster Linie von epithelialen Zellen sezernierte Faktoren, die in der Lage sind, mikrobielle Erreger zu binden. Unter den zellulären Komponenten kommt den Lungenmakrophagen die größte Bedeutung zu. Sie sind zum einen effiziente Effektorzellen, indem sie Mikroorganismen phagozytieren und abtöten. Zum anderen übernehmen sie aber auch – durch ihre Fähigkeit der Antigenpräsentation und der Sekretion immunregulatorischer Zytokine und Mediatoren – die Funktion eines Bindegliedes zur spezifischen Immunität.

LITERATUR

- Brain JD (1992) Mechanisms, measurement, and significance of lung macrophage function. *Environ Health Perspect* 97: 5–10
- Epstein J, Eichbaum Q, Sheriff S, Ezekowitz RAB (1996) The collectins in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 8: 29–35

Lamblin G, Roussel P (1993) Airway mucins and their role in defence against micro-organisms. *Respir Med* 87: 421–426

Lehrer RI, Lichtenstein AK, Ganz T (1993) Defensins: Antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu Rev Immunol* 11:105–128

McCray PB jr., Bentley L (1997) Human airway epithelia express a β -defensin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 16: 343–349

Moss RB (1993) Pulmonary defenses. In: Hilman BC (ed) *Pediatric respiratory diseases*. Saunders, Philadelphia, pp 12–36

Ochiai K, Kagami M, Umemiya K, Matsumura R, Kawashima T, Tomioka H (1996) Expression of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on human alveolar macrophages from atopic and non-atopic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 111 (Suppl 1): 55–58

Ratjen F, Bredendiek M, Brendel M, Meltzer S, Constabel U (1994) Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children. *Eur Respir J* 7:1865–1870

Schauble TL, Boom WH, Finegan CK, Rich EA (1993) Characterization of suppressor function of human alveolar macrophages for T lymphocyte responses to phytohemagglutinin: cellular selectivity, reversibility, and early events in T cell activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 8 (1): 89–97

Wilson R, Dowling RB, Jackson AD (1996) The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *Eur Respir J* 9:1523–1530

zeitlichen Verhältnis dar. Hierbei steht am Anfang die allergische Sensibilisierung, also die primäre Auseinandersetzung des Immunsystems mit den Allergenen. In der vertikalen Achse sind die verschiedenen Bausteine des Immunsystems grob skizziert, die im Mittelpunkt der jeweiligen Reaktionsabläufe stehen. Die immunologische Reaktionskaskade nimmt ihren Ausgang mit der Ausbildung einer spezifischen Immunantwort gegen Allergene. Je chronischer der Verlauf wird, je länger und schwerer sich die Symptomatik also entwickelt, desto mehr treten unspezifische Immunantworten in den Mittelpunkt der Pathogenese. Im folgenden sollen die Eckpfeiler dieses dynamischen Prozesses näher analysiert werden.

Allergische Sensibilisierung

Ausgangspunkt der allergischen Immunantwort ist die Entwicklung einer allergischen Sensibilisierung. Ziel dieses ersten Komplexes ist es, eine allergenspezifische Immunantwort zu induzieren. Hierbei umfaßt die spezifische Immunantwort die Aktivierung von allergenspezifischen T-Zellen und B-Zellen, die schließlich allergenspezifische IgE-Antikörper (und Antikörper anderer Immunglobulin-Isotypen und Subklassen) produzieren.

Die Entwicklung einer allergenspezifischen T-Zell-Antwort setzt eine Allergenexposition voraus. Bei erfolgtem Allergenkontakt kommt es zur Aufnahme und immunologischen Verarbeitung durch allergenpräsentierende Zellen (APZ). Diese sind dem phagozytierenden Zellkompartiment zuzuordnen.

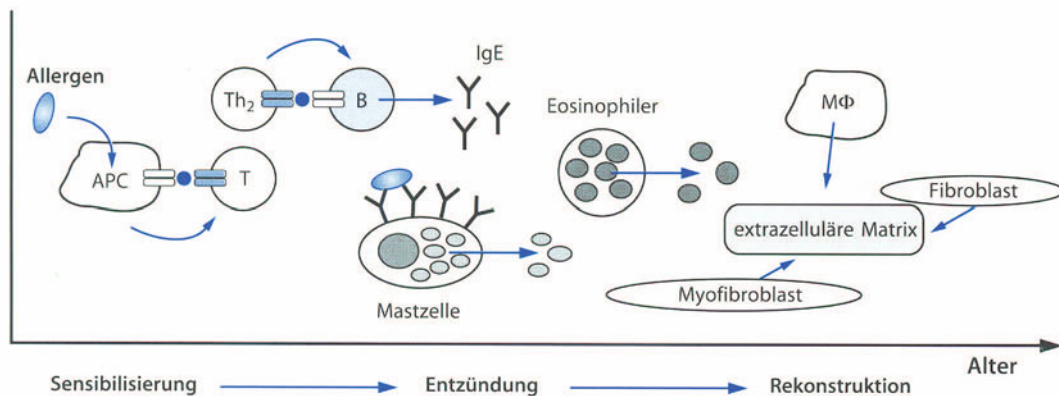
Ziel dieses Vorgangs ist es, einerseits Allergene zu eliminieren und andererseits eine spezifische Immunantwort gegen diese Moleküle in Gang zu setzen. Hierbei werden im Rahmen eines hochkom-

1.5.4 Immunologische Grundlagen der Allergie

H. RENZ

Immunologische Prozesse bei allergischen Erkrankungen werden heute als dynamische molekularzelluläre Interaktionen verstanden, bei denen alle Komponenten des Immunsystems in einem engen Netzwerk miteinander verschaltet werden. Schematisch betrachtet (Abb. 1.60) hat dieses Netzwerk 2 Achsen. Die Zeitachse stellt den Ablauf verschiedener Phasen der immunologischen Reaktion im

Abb. 1.60. Kaskade der allergischen Entzündungsreaktion. APC antigenpräsentierende Zelle; MΦ Makrophage



plexen intrazytoplasmatischen enzymgesteuerten Abbauprozesses Allergene in kleine Peptide zerlegt, die daraufhin an Moleküle des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) gebunden und auf die Oberfläche der Zelle zurücktransportiert werden. Auf diese Weise präsentiert die APZ Allergenfragmente den T-Zellen. Daher werden diese Allergenfragmente auch „T-Zell-Epitope“ genannt, sie haben eine Länge von 12–18 Aminosäuren und schmiegen sich perfekt in die Bindungsgrube auf der Oberfläche der MHC-Klasse-II-Moleküle.

Der Prozeß der Allergenaufnahme findet am Ort der *Allergenexposition* statt. Für Allergie-Typ-I-Erkrankungen am Respirationstrakt sind dies der obere Respirationstrakt sowie die großen bis mittleren Atemwege. Intraepithelial gelegene dendritische Zellen spielen offensichtlich in der Allergenverarbeitung in diesen Organabschnitten eine entscheidende Rolle. In Tierexperimenten konnte belegt werden, daß die intraepithelialen dendritischen Zellen nach Allergenaufnahme in lokal drainierende Lymphknoten wandern können und dort Allergene den T-Zellen präsentieren.

■ **Induktion der immunologischen Kaskade.** Wann findet dieser erste Schritt in der Induktion der immunologischen Kaskaden statt? Zunächst muß davon ausgegangen werden, daß beim erstmaligen Allergenkontakt das „naive“ Immunsystem gar keine andere Wahl hat, als über die unspezifischen phagozytierenden Zellen das Allergen zu verarbeiten. Somit ist es nicht verwunderlich, daß Patienten in der ersten Pollenflugsaison noch keine allergischen Symptome entwickeln. Hier findet die allergische Sensibilisierung statt, die letztlich das Immunsystem in einen Gedächtniszustand versetzt, der dann in der darauffolgenden Pollenflugsaison das Anschalten einer allergischen Immunantwort in rascher zeitlicher Folge ermöglicht.

Hieraus läßt sich unschwer ableiten, daß die frühkindlichen Lebensabschnitte eine entscheidende Schaltstelle für die Ausbildung einer allergischen Immunantwort darstellen.

In jüngster Zeit mehren sich zudem Hinweise, daß bereits im Nabelschnurblut allergenspezifische T-Zellen nachgewiesen werden können. Dies reflektiert den Umstand, daß möglicherweise bereits während der Intrauterinentwicklung dieser erste Schritt der Induktion einer Immunantwort ablaufen kann. Hieraus wird deutlich, daß der maternofetalen immunologischen Interaktion eine möglicherweise entscheidende Bedeutung zukommt. Einen weiteren indirekten Hinweis hierfür

bieten Tierexperimente, wie z.B. ein Infektionsmodell, in dem gezeigt werden konnte, daß während der Schwangerschaft die Immunitätslage einem Wandel unterliegt, der die Ausbildung einer Typ-II-Immunantwort (proallergisch) begünstigt. Dies könnte auch erklären, warum der allergische Phänotyp der Mutter für die Ausbildung der Allergikerkarriere des Kindes von so großer Wichtigkeit ist. Doch muß an dieser Stelle ebenfalls betont werden, daß dieser Zweig der Forschung erst am Anfang steht und es noch einige Jahre dauern wird, bis sich die vorliegenden Fragmente zu einem geschlossenen Bild summieren werden.

Ausbildung der allergenspezifischen T-Zell-Antwort

Im lokal drainierenden Lymphknoten präsentieren die APZ die T-Zell-Epitope den T-Zellen, die diese mit einem hochspezifischen Erkennungsmolekül, dem T-Zell Rezeptor, wahrnehmen. Zwei verschiedene T-Zell-Rezeptorpopulationen können unterschieden werden. Zum einen die $\alpha\beta$ -T-Zell-Rezeptoren, zum anderen die $\gamma\delta$ -T-Zell-Rezeptoren. Im Unterschied zu den $\gamma\delta$ -T-Zell-Rezeptoren weisen $\alpha\beta$ -T-Zell-Rezeptoren eine enorme Heterogenität auf. Diese ist darin begründet, daß der Rezeptor aus unterschiedlichen Komponenten zusammengesetzt ist, für die jeweils aus einer Vielzahl von Genen in einem komplexen Rearrangierungsprozeß für jede T-Zelle eine individuelle Komposition zusammengestellt wird. Details dieses Prozesses sind der immunologischen Spezialliteratur zu entnehmen. Dieser Selektionsprozeß läuft im Thymus ab und formt hier im Rahmen von positiver und negativer Selektion solche T-Zellen, die schließlich in der Lage sind, körperfremdes Antigenmaterial zu erkennen, ohne hierbei mit körpereigenen Gewebestrukturen zu interagieren. Solche T-Zellen werden dann als reife „naive“ T-Zellen aus dem Thymus entlassen und besiedeln die lymphatischen Organe.

Hier verharren die T-Zellen dann so lange inaktiviert, bis der T-Zell-Rezeptor der individuellen T-Zelle ein T-Zell-Epitop von APZ dargeboten bekommt. Dabei bildet sich nun eine 3molekulare Konfiguration, bestehend aus MHC, T-Zell-Epitop und T-Zell-Rezeptor. Diese enge molekulare Interaktion ist der erste Schritt der T-Zell-Aktivierung. Um eine solche T-Zelle aber aus ihrem Ruhezustand in den aktivierten Zustand zu überführen, bedarf es weiterer Interaktionssignale, die zwischen den beiden beteiligten Zellpopulationen ausgetauscht werden müssen. Einige dieser Signale sind auf molekularer und funktioneller Ebene charakterisiert worden. Hierzu zählt die Heraufregulation des CD28-Moleküls auf der aktivierten T-Zelle, welches

dann mit dem B7-Molekül auf der APZ interagiert. Neben Rezeptor-Ligand-Interaktionen spielen aber auch lösliche Faktoren in der T-Zell-Aktivierung eine entscheidende Rolle. Das erste auf molekularer Basis charakterisierte Zytokin (IL-1) spielt in der globalen T-Zell-Aktivierung eine wichtige Rolle. Andere Zytokine wie IL-12 und IFN- α sind ebenfalls an der Ausbildung einer speziellen T-Zell-Antwort beteiligt.

Das Resultat dieser komplexen Interaktion ist die Überführung der naiven T-Zelle in eine Effektor-T-Zelle. Ein wesentliches Merkmal von Effektor-T-Zellen ist deren Fähigkeit, lösliche Botenstoffe, sog. Interleukine (IL), zu sezernieren. Beginnend mit IL-2, das Anfang der 80er Jahre charakterisiert wurde, sind zwischenzeitlich über 20 Moleküle identifiziert worden, die an der Funktionsausübung von T-Zellen beteiligt sind. Ende der 80er Jahre wurde die zentrale Beobachtung gemacht, daß eine aktivierte CD4-positive (Helfer-)T-Zelle nicht ein unselektiertes Spektrum an Interleukinen sezerniert, sondern sich durch ein individuelles Zytokinmuster auszeichnet. Untersuchungen an T-Zell-Klonen führten dann zur Charakterisierung von 2 Extremvarianten der Effektor-T-Zellen. T-Helfer-1-Zellen sind charakterisiert durch die selektive Produktion von IL-2- und IFN- γ . Diese Botenstoffe spielen eine zentrale Rolle in der Infektabwehr und entfalten ihre Funktion insbesondere bei zellulären Immunantworten.

Am anderen Ende des Spektrums liegen T-Helfer-2-Zellen, die sich durch selektive Produktion von IL-4 und IL-5 auszeichnen. Diese beiden Zytokine spielen eine wichtige Vermittlerfunktion im Rahmen der allergischen Entzündung. Die Entwicklung der letzten Jahre hat nun wesentliche und neue Einblicke in die Ausbildung der Effektor-T-Zellen erlaubt. Zum einen wurde deutlich, daß zwischen diesen beiden Polen auch eine Reihe von fließenden Übergängen existiert, so daß T-Helfer-1- und T-Helfer-2-Zellen als Extremvarianten von vielen verschiedenen Effektor-T-Zell-Populationen angesehen werden können. Des weiteren konnte gezeigt werden, daß nicht nur CD4-T-Zellen, die ursprünglich als klassische Helferzellpopulationen angesehen wurden, zu einer solchen Differenzierung in verschiedene Effektoren befähigt sind, sondern daß auch andere T-Zell-Populationen eine ähnliche Differenzierung durchlaufen können. Hierzu zählen insbesondere CD8-T-Zellen, die ursprünglich als reine Suppressor-T-Zellen beschrieben wurden. Aber auch $\gamma\delta$ -T-Zellen, die v.a. hochkonservierte Antigenanteile (wie z.B. Heatshock-Proteine und Proteine von Mykobakterien) erkennen können, sind zu einer Differenzierung in verschiedene Effektorpopulationen in der Lage. Somit sprechen wir heute nicht mehr von T-Helfer-1- und T-Helfer-2-Zellen, sondern von Typ-1- und Typ-2-Effektoren.

Die verschiedenen Effektor-T-Zell-Populationen spielen unterschiedliche positive Rollen im Rahmen von verschiedenen immunologischen Reaktionsabläufen; darüber hinaus sind die Effektor-T-Zellen auch in der Lage, sich gegenseitig negativ zu regulieren. Hierbei spielen ebenfalls die von ihnen sezernierten Interleukine eine entscheidende Rolle. So ist IFN- γ nicht nur ein wichtiger Vermittler der zytotoxischen, antiinfektiösen, antiviralen und antitumorvermittelten Immunreaktion, sondern es inhibiert auch das Wachstum von Typ-2-T-Zellen. Umgekehrt ist IL-4 als einer der Prototypen der Typ-2-Zytokine ein wichtiger Inhibitor des Wachstums von Typ-1-T-Zellen.

Eine der großen ungelösten Fragen besteht heute darin, welche Signale denn für die Differenzierung einer T-Zelle in verschiedene Effektorpopulationen verantwortlich sind. Es ist davon auszugehen, daß grundsätzlich jede naive T-Zelle in der Lage ist, sämtliche möglichen Zytokine zu produzieren und damit sowohl in eine Typ-1- als auch Typ-2-T-Zelle zu differenzieren. Die Entscheidung für die Entwicklung des jeweiligen Typs einer Effektor-T-Zelle wird also im Rahmen der T-Zell-Aktivierung getroffen. Es ist bekannt, daß die Art der Interaktion zwischen MHC-T-Zell-Epitop und T-Zell-Rezeptor hier eine wichtige Rolle spielt. Des weiteren sind Zytokine identifiziert worden, die die Differenzierung in den einen bzw. anderen Effektorzelltyp bevorzugen. IFN- α und IL-12 sind hierbei wichtige Induktoren einer Typ-1-T-Zell-Antwort.

Andererseits spielt IL-4 eine wichtige Rolle in der Induktion von Typ-2-T-Zellen. Kontrovers wird gegenwärtig diskutiert, ob IL-4 eine unabdingbare Voraussetzung für die Entwicklung von Typ-2-T-Zellen darstellt oder ob eine Typ-2-T-Zellantwort auch IL-4 unabhängig aufgebaut werden kann. In diesem Zusammenhang stellt sich ferner die Frage, welche Zellen denn in der Lage sind, IL-4 bereitzustellen, damit eine naive, noch nicht IL-4 produzierende T-Zelle sich in eine Typ-2-Zelle differenzieren kann.

Kürzlich wurde eine T-Zell-Population identifiziert, die „per se“ IL-4 sezernieren kann. Diese ist charakterisiert durch die Expression des Markers NK 1.1. Andererseits ist auch bekannt, daß z.B. basophile Granulozyten IL-4 bereitstellen können. Doch ist nicht klar, wie diese IgE-unabhängig IL-4 sezernieren sollen. Zusätzlich scheinen bestimmte Populationen von allergenpräsentierenden Zellen besser als andere in der Lage zu sein, eine allergische T-Zellantwort zu induzieren. Der klassische Typ der Makrophagen scheint eine schwächere Eigenschaft in diesem Sinne zu besitzen als die dendritischen Zellen oder B-Zellen, die neben der Sekretion von Immunglobulinen auch selbst als Allergenpräsentierer fungieren können.

T-Zell-Epitopmuster

Allergene bestehen aus großen Proteinbausteinen mit in der Regel hohem Molekulargewicht. Eine immer größer werdende Zahl von Allergenen wurde und wird bezüglich ihrer molekularen Struktur immer besser charakterisiert. Diese Fortschritte der Charakterisierung der Allergenstruktur und -zusammensetzung sind im wesentlichen auf Fortschritte in der biochemischen und molekularen Methodenentwicklung zurückzuführen. Ist einmal die Aminosäuresequenz von Allergenen entschlüsselt, so können diese auch synthetisch im Labor hergestellt werden. Mit diesen Hilfsmitteln ist es möglich, diejenigen Allergenanteile zu identifizieren, die tatsächlich von T-Zellen erkannt und somit diesen Zellen als T-Zell-Epitope dargeboten werden. Durch den Einsatz von sog. überlappenden Peptiden, die in der Regel eine Länge von ca. 20–30 Aminosäuren haben und sich in den letzten Aminosäuren jeweils mit dem nächsten Peptid überlappen, können nun sog. Major- und Minorepitope identifiziert und charakterisiert werden.

Diese auch als „*epitop mapping*“ bezeichnete Technik hat dazu geführt, daß wir heute über die molekularen Zusammenhänge der T-Zell-Aktivierung bei allergischen Erkrankungen sehr viel besser Bescheid wissen. Major-Epitope sind dabei solche Proteinabschnitte, die von T-Zellen vieler allergischer Patienten erkannt werden. Als Minor-Epitope bezeichnet man Regionen, die nur bei wenigen Patienten im Rahmen der T-Zell-Aktivierung von Bedeutung sind. Vergleicht man nun das Epitopmuster bei Patienten, die gegen dasselbe Allergen (z. B. Gräserpollen) sensibilisiert sind, so fällt eine enorme Heterogenität auf. Obwohl Major-Allergene vorhanden sind, die bei einem großen Teil der Patienten als T-Zell-aktivierende Allergieabschnitte identifiziert werden können, hat jeder Patient sein individuelles Epitopmuster. Dies kann für dasselbe Allergen variieren zwischen einigen wenigen Epitopen (im Extremfall ein einziges) bis hin zu 10 oder gar 20 verschiedenen Epitopen, die bei einem anderen Patienten als T-Zell-aktivierende Regionen agieren. Hieraus resultiert ein „allergischer Fingerabdruck“, der das individuelle Reaktionsmuster eines jeden Patienten definiert.

Daher ist es durchaus vorstellbar, daß – ähnlich wie wir heute die spezifischen IgE-Antikörper bei Patienten im Rahmen der Allergiediagnostik messen – es immer wichtiger werden könnte, auch auf der Seite der T-Zellen das Reaktionsmuster zu identifizieren und charakterisieren. Die Bedeutung eines solchen Vorgehens liegt darin, daß es gegenwärtig Entwicklungen gibt, eine spezifische Immuntherapie nicht mehr mit gereinigtem Allergengesamtextrakt

durchzuführen, sondern spezifisch und selektiv mit denjenigen Allergenanteilen zu therapieren, die für den Patienten von immunologischer Relevanz sind.

Regulation der IgE-Produktion

Die IgE-Antikörper sind zentrale Moleküle in der allergischen Reaktion vom Soforttyp. Die direkte (In-vitro-Allergiediagnostik) oder indirekte (allergische Soforttypreaktion im Hauttest) qualitative und quantitative Messung der IgE-Antikörper stellt nicht nur nach wie vor eine essentielle Säule in der Allergiediagnostik dar, sondern diese Antikörper sind auch zentrale Vermittler zwischen verschiedenen Zellkomponenten in der immunologischen Allergisierung- und Entzündungskaskade. Sezerniert werden IgE-Antikörper (wie andere Immunglobuline auch) von B-Zellen. Es ist von besonderer Bedeutung, daß die B-Zellen im Sinne einer Antikörperproduktionsfabrik agieren, die zur Ausübung dieser Funktion durch T-Zellen gesteuert werden. In den letzten Jahren ist eine Reihe von wichtigen Signalen identifiziert worden, die zwischen T- und B-Zellen ausgetauscht werden und die IgE-Produktion steuern.

Eine wichtige Voraussetzung für die Induktion der Antikörperproduktion ist ein physikalischer Kontakt zwischen T- und B-Zellen. Diese Ebene der Interaktion kann in 2 Komplexe unterteilt werden, die kognitiven und die nichtkognitiven Signale. Unter *kognitiven* Signalen versteht man die allergenabhängige Kommunikation zwischen diesen beiden Zellen. Hierbei agiert die ruhende B-Zelle selbst als allergenpräsentierende Zelle. Sie kann über Oberflächenimmunglobuline (die in der Regel der IgM- und IgD-Spezifität angehören) Allergene abfangen. Hierbei werden von den Antikörpern auf der Oberfläche der Allergenmoleküle gelegene Regionen erkannt, an die die Antikörper binden. Diese spezifischen Bindungsstellen werden als B-Zell-Epitope bezeichnet. Gebundene Immunglobuline werden dann internalisiert, in der B-Zelle prozessiert, und – ähnlich wie für die klassischen APZ beschrieben – es kommt zur Präsentation von T-Zell-Epitopen auf MHC-Klasse-II-Molekülen, die wieder zurück auf die Oberfläche der B-Zellen transportiert werden. Hier erfolgt die Präsentation an T-Zellen. Das Resultat ist die spezifische Interaktion und Aktivierung von allergenspezifischen T- und B-Zellen.

Eine derartige aktivierte T-Zelle vermittelt nun weitere Signale, z. B. über IL-4, das an den IL-4-Rezeptor auf B-Zellen bindet. Dieses Signal scheint von besonderer Wichtigkeit zu sein, um nun einen Immunglobulinklassenwechsel („switch“) im Kern der B-Zelle zu initiieren, der die B-Zelle umprogram-

miert weg von der Produktion der IgM-Antikörper hin zur Produktion der IgE-Antikörper.

Ein weiteres drittes Signal ist allerdings in jedem Fall erforderlich, um in der aktivierten B-Zelle das Switchprogramm anzuschalten. Die hierbei wichtigen Moleküle sind erst in den letzten Jahren identifiziert worden. Die aktivierte T-Zelle exprimiert auf ihrer Oberfläche ein Molekül, das als CD40-Ligand bezeichnet wird. Der CD40-L bindet an den CD40-Rezeptor, der konstitutiv auf der Oberfläche der B-Zellen exprimiert wird. Nun erst ist die B-Zelle in der Lage, funktionell aktive IgE-Antikörper zu sezernieren. Ein wichtiger Gegenspieler in dieser Reaktionskaskade ist das T-Zellprodukt IFN- γ . Somit entscheidet das Zytokin-Mikromilieu letztlich mit darüber, ob IgE-Antikörper produziert werden oder nicht.

IgE-Antikörper binden an mindestens 2 verschiedene Klassen von IgE-Rezeptoren. Der hochaffine IgE-Rezeptor läßt sich an der Oberfläche von Effektorzellen wie den basophilen Granulozyten und Mastzellen nachweisen. Aber auch bestimmte APZ wie die Langerhans-Zellen der Haut sind zumindest bei Patienten mit atopischer Dermatitis IgE-Rezeptor-positiv. Die „virginale“ Mastzelle erhält also erst durch die Bindung von IgE-Antikörpern ihre Allergenspezifität. Jetzt kann sie sich, wie andere Effektorzellen auch, bei Allergenexposition mit dem Allergen auseinandersetzen, und über Kreuzvernetzung zwischen mehreren IgE-Antikörpern kommt es dann zur Mastzelldegranulation und zur Auslösung der allergischen Immunantwort. Der niedrigaffine IgE-Rezeptor (CD23) wird auf einer Vielzahl von aktivierten Immunzellen exprimiert; hierzu zählen aktivierte T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen. Seine Rolle und Funktion wird allerdings nach wie vor kontrovers diskutiert. Ob – und wenn ja, wie – zellgebundenes bzw. lösliches CD23 in die IgE-Regulation eingreift, ist nicht sicher geklärt.

Allergische Entzündungsreaktion

Die immunhistologische Aufbereitung von Biopsien aus der Atemwegsmukosa und anderen Orten der allergischen Reaktion zeigt eine für die allergische Entzündung charakteristische Akkumulation von bestimmten Zelltypen. Im Mittelpunkt steht die Invasion von aktivierten T-Zellen, die zum überwiegenden Teil den Gedächtnismarker CD45RO tragen. Die Zytokinanalyse zeigt, daß diese Zellen v.a. IL-4 und IL-5 produzieren. Ferner finden sich am Ort der allergischen Reaktion eosinophile Granulozyten. Diesen Zellen kommt eine entscheidende Bedeutung bei jeder – also auch bei der allergischen Entzündung – beobachteten Gewebeerstörung zu. Eosinophile Granulozyten sezernieren eine Reihe von hoch-

toxischen Proteinen wie das eosinophile kationische Protein (ECP) und andere.

Das ECP ist heute der allergologischen Labor Diagnostik zugänglich und kann im Serum sowie in biologischen Flüssigkeiten nachgewiesen werden. Dabei korrelieren ECP-Titer nicht unbedingt mit der Zahl an Eosinophilen, sondern sind eher Ausdruck der eosinophilen Aktivierung. Obwohl heute vieles über die eosinophilen Funktionen bekannt ist, bleibt nach wie vor unklar, welche Signale die eosinophilen Granulozyten zur Degranulation bringen können. Unter physiologischen Umständen haben Eosinophile eine kurze Halbwertszeit von nur wenigen Stunden. Diese wird aber unter dem Einfluß verschiedener Zytokine (allen voran IL-5) um ein Vielfaches verlängert. Eingehende molekularbiologische und biochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Funktion von IL-5 in diesem Zusammenhang im wesentlichen auf einer Verhinderung der Apoptose, also des suizidalen Zelltods beruht. Eine weitere wichtige Zellpopulation am Ort der allergischen Entzündungsreaktion sind die Mastzellen, die, mit entsprechenden IgG-Antikörpern bestückt, nach Allergenkontakt degranulieren und präformierte (z.B. Histamin, Serotonin und PAF) und neusynthetisierte (z.B. Prostaglandin und Leukotriene) Mediatoren freisetzen.

Im Rahmen der allergischen Entzündungsreaktion kommt es nicht nur zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die unmittelbar an der Klinik und Symptomatologie der Soforttypreaktion beteiligt sind, sondern die Effektorzellen sezernieren auch die regulatorischen Zytokine IL-4 und IL-5. Diese in jüngster Zeit gewonnenen Ergebnisse sublimieren damit das Konzept eines positiven Regulationskreises zwischen Effektorzellen und TB-Zellen. Nicht nur, daß T-Zellen IL-4 sezernieren, das sie für ihre eigene Proliferation benötigen; sie erhalten diesen Botenstoff eben auch von Effektorzellen im Rahmen der Mediatorfreisetzung. Dieses von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten sezernierte IL-4 steht damit wiederum den Mastzellen selbst zur Verfügung, um ihre Reagibilität gegenüber Allergenen heraufzusetzen und ihren Aktivitätszustand zu steigern. Parallel könnte das von Eosinophilen selbst freigesetzte IL-5 ihr Überleben verlängern und die Apoptose verhindern.

Chronisch destruktive Entzündungsphase

Die positive Interaktion zwischen Effektorzellen auf der einen und TB-Zellen auf der anderen Seite belegt die Tendenz zur Perpetuierung der Entzündungskaskade bei allergischen Erkrankungen. Bei fortbestehendem Allergenkontakt kommt es damit zur

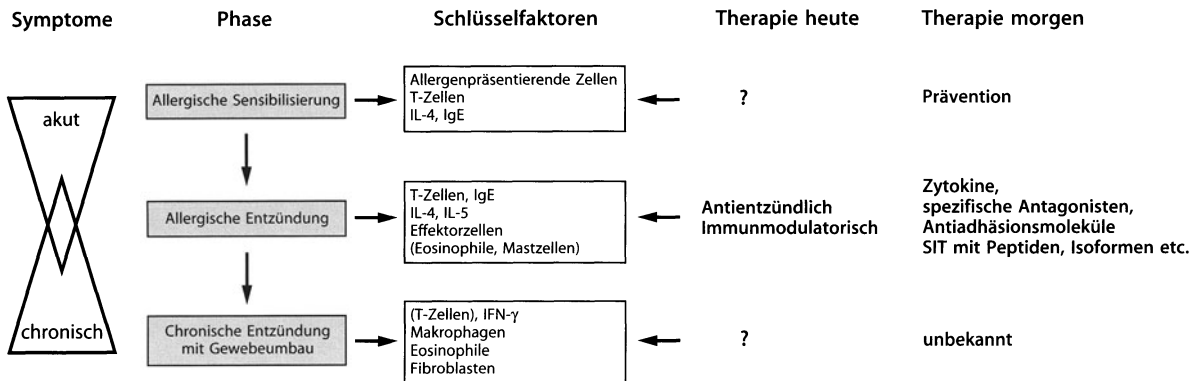


Abb. 1.61. Gegenwärtige und zukünftige Therapiekonzepte zur immunologischen Intervention bei Bronchialasthma

Aggravierung der Entzündungsreaktion. Diese bei fortwährendem Allergenreiz sich ausbildende Chronifizierung unterliegt nach gegenwärtigem Kenntnisstand keinem selbst limitierenden Einfluß. Das immunpathologische Korrelat der chronisch exazerbierenden Entzündungsreaktion findet sich insbesondere im Bereich des Abbaus und Umbaus der extrazellulären Matrixproteine. An diesem Prozeß sind insbesondere Effektorzellen einschließlich der eosinophilen Granulozyten der Mastzellen und Makrophagen beteiligt. Die von diesen ausgeschütteten Mediatoren können unter funktionellen Gesichtspunkten in 3 Kategorien eingeteilt werden:

- Mediatoren mit allgemeinem proinflammatorischem Potential, wie z. B. IL-1, TNF- α , Prostaglandine, Leukotriene und andere;
- Proteasen, die am enzymatischen Abbau der extrazellulären Matrixproteine beteiligt sind;
- Wachstumsfaktoren, die auf der Ebene der Fibroblasten, Myofibroblasten und anderer Matrixproteine sezernierender Zellen eingreifen.

Unter dem Einfluß dieser 3 Mediatorgruppen wird die allgemeine Entzündungsreaktion gefördert, die sich durch Ausbildung von Hyperämien, erhöhte vaskuläre Permeabilität und Ausbildung eines Ödems manifestiert. Über diese und andere Prozesse kommt es zum vermehrten Einstrom der Entzündungszellen an den Ort der Reaktion. Die neuro- und zytotoxischen Proteine fördern zusammen mit den Proteasen den Abbau der extrazellulären Matrix, die dann durch Makrophagen abgeräumt wird. Ersetzt wird das zugrundegegangene Gewebe insbesondere durch Narbengewebe, das sich in der Deposition von Kollagenfibrillen im Bereich der Basalmembran und der Hypertrophie und Hyperplasie der Fibroblasten, Myofibroblasten und Myozyten widerspiegelt.

Das Resultat dieses komplexen Prozesses besteht nicht unbedingt in der Reparation zugrundegegangenen Gewebes und der Restitution der damit zumindest temporär verlorengegangenen Organfunktionen, sondern insbesondere in dem Gewebersatz, bei dem funktionstüchtiges Gewebe durch Narben- und Bindegewebe ersetzt wird. Damit besteht die ultimative Konsequenz des chronisch exazerbierenden Entzündungsprozesses im Verlust von Organfunktionen, die sich z. B. durch eine entsprechend veränderte Lungenfunktion qualitativ und quantitativ erfassen läßt.

Es ist besonders darauf hinzuweisen, daß es für diese letzte Phase der Entzündungsreaktion gegenwärtig keine immuntherapeutischen Interventionsmöglichkeiten gibt. Daraus leitet sich zwangsläufig ab, daß mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden spezifischen und unspezifischen antiinflammatorischen Therapiestrategien eine solche Chronifizierung verhindert werden muß, um letztlich irreversiblen Schaden vom Erfolgsorgan abzuwenden.

LITERATUR

- Bluestone JA (1995) New perspectives of CD28-B7-mediated T cell costimulation. *Immunity* 2:555–559
- Daser A, Meissner N, Herz U, Renz H (1995) Role and modulation of T-cell cytokines in allergy. *Curr Opin Immunol* 7:762–770
- Duncan DD, Swain SL (1994) Role of antigen-presenting cells in the polarized development of helper T cell subsets: Evidence for differential cytokine production by Th0 cells in response to antigen presentation by B cells and macrophages. *Eur J Immunol* 24:2506–2514
- Hamid Q, Boguniewicz, Leung DYM (1994) Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 94:870–876
- McMenamin C, Pimm C, McKersey M, Holt PG (1994) Regulation of IgE responses in mice by antigen-specific $\gamma\delta$ T cells. *Science* 265:1869–1871

- Paul WE, Seder RA (1994) Lymphocyte, responses and cytokines. *Cell* 76:241–251
- Pfeiffer C, Stein J, Southwood S, Ketelaar H, Sette A, Bottomly K (1995) Altered peptide ligands can control CD4 T lymphocyte differentiation in vivo. *J Exp Med* 181:1569–1574
- Santamaria LF, Bheekha R, Van Reijsen FC, Perez-Soler MT, Suter M, Bruijnzeel-Koomen CA, Mudde GC (1993) Antigen focusing by specific monomeric immunoglobulin E bound to CD23 on Epstein-Barr virus-transformed B cells. *Hum Immunol* 37:23–30
- Schmitz J, Assenmacher M, Radbruch A (1993) Regulation of T helper cytokine expression: Functional dichotomy of antigen presenting cells. *Eur J Immunol* 23:191–199
- Schroeder JT, MacGlashan DW, Kagey-Sobotka A, White JM, Lichtenstein LM (1994) IgE-dependent IL-4 secretion by human basophils. IgE-dependent IL-4 secretion by human basophils. *J Immunol* 153:1808–1817
- Tang MLK, Kemp AS, Thorburn J, Hill DJ (1994) Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 344:983–985
- Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC jr. (1992) Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 146:109–115

1.6.1

Mukoziliäre Clearance

V. IM HOF, P. GEHR

Inhalierete und in den Lungen abgelagerte Partikel spielen in der Pneumologie sowohl ätiologisch als auch therapeutisch eine entscheidende Rolle. Tatsächlich werden verschiedenste Lungenkrankheiten bereits bei Kindern und Jugendlichen durch Inhalation und Deposition von pathogenen Keimen oder partikulären Noxen (z. B. Viren, Bakterien, Pilzsporen, Pollen etc.) ausgelöst. Beim Erwachsenen führt die Inhalation der Ruß- und Rauchpartikel von verbranntem Tabak und Papier zur häufigsten Lungenkrankheit schlechthin.

Das Inhalieren von Pharmakapartikeln in Form von Aerosolen (z. B. Bronchodilatoren, Entzündungshemmer, Antibiotika, DNase, Elastaseinhibitoren etc.) ist heute die häufigste Therapiemodalität bei Lungenkrankheiten. Gesundheitspolitisch aktuell ist zudem die Diskussion um das Verhältnis zwischen zunehmender Schadstoffbelastung unserer Umgebungsluft und Lungenschädigungen. Neben den Gasen SO_2 , NO_2 und O_3 steht auch hier die Inhalation und Deposition von Partikeln, v. a. den sog. PM_{10} -Partikeln, d. h. Partikeln mit einem aerodynamischen Durchmesser von $< 10 \mu\text{m}$ (Ruß, biogene Partikel oder an Schwebstaub gebundenes Blei, Cadmium, Zink, Thallium etc.), im Zentrum des Interesses.

Damit die Partikel ihre schädigende bzw. therapeutische Wirkung entfalten können, müssen sie zuerst im Respirationstrakt abgelagert (deponiert) werden. Sofern sich dann ein Partikel nach seiner Deposition nicht sofort auflöst, ist seine Verweildauer auf der Alveolar- bzw. auf der Atemwegsoberfläche (Retention) direkt abhängig von den *Abtransport- bzw. Reinigungsmechanismen* (Clearance). In den luftleitenden Atemwegsabschnitten Trachea, Bronchien, Bronchiolen (s. Kap. 1.2.1) ist der wichtigste und auch effizienteste Reinigungsmechanis-

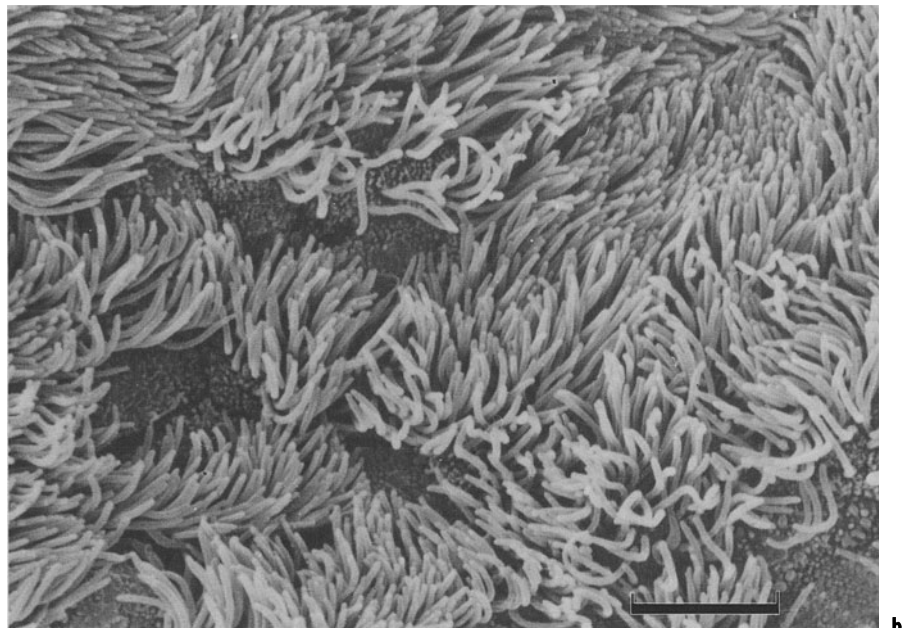
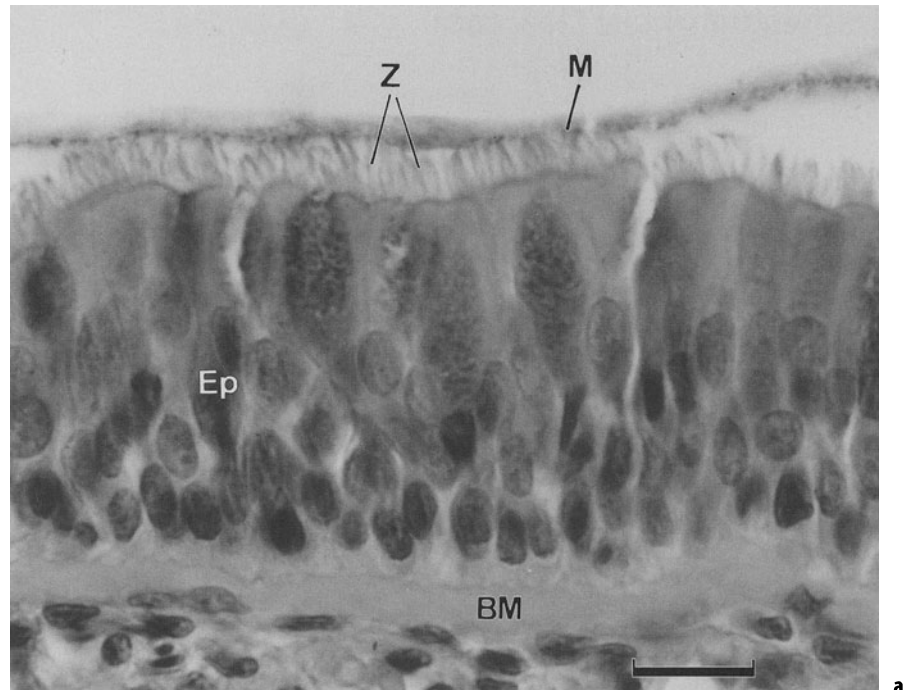
mus die mukoziliäre Clearance des respiratorischen Epithels. Der kontinuierliche Abtransport von mit Partikeln und Zelldetritus beladenem Mukus in Richtung Larynx kann in den großen Bronchien und in der Trachea durch *Husten* beschleunigt werden. Eine chronisch beeinträchtigte mukoziliäre Clearance führt schon im Kindesalter zu erheblichen, irreversiblen Schäden mit in der Regel schlechter Prognose. Beispiele dafür sind die Mukoviszidose (s. Kap. 11.1) und die ziliären Dyskinesien (s. Kap. 11.2).

In diesem Kapitel werden Struktur und Funktion des mukoziliären Apparates (Zilien und extrazelluläre Flüssigkeits- bzw. Mukusschicht) beschrieben. Das Schwergewicht liegt dabei auf der extrazellulären Flüssigkeit und dem flächendeckenden Surfaktant an der Luft-Flüssigkeits-Grenze.

Struktur des mukoziliären Apparates

■ **Extrazelluläre Flüssigkeit, Zilien.** Die intrathorakalen luftleitenden Atemwege (Oberfläche ca. $1-2 \text{ m}^2$) sind von einem respiratorischen Epithel (s. Kap. 1.2.1) ausgekleidet. Je nach Lokalisation handelt es sich mit fließenden Übergängen um ein mehrreihiges hochprismatisches Epithel in der Trachea und in den Bronchien oder um ein einschichtiges, zylindrisches Epithel in den Bronchiolen mit wechselnden Anteilen an Basal-, Flimmer-, Becher- und Clara-Zellen. Gegen das Atemwegslumen hin werden die Epithelzellen durch eine unterschiedlich visköse Flüssigkeitsschicht bedeckt. Neben dem Hauptanteil Wasser ($> 90\%$) enthält diese in den Drüsenzellen des Epithels und der submukösen Drüsen gebildete, extrazelluläre Flüssigkeit Ionen, Proteine, Proteoglykane, Glykoproteine (Muzine) und Lipide. Die Dicke der extrazellulären Flüssigkeitsschicht ist wechselnd: Einerseits nimmt sie generell von einigen μm in der Trachea auf $< 1 \mu\text{m}$ in den periphersten Bronchiolen ab; andererseits bestehen in den röhrenförmigen Bronchien und Bronchiolen zusätzliche Variationen der Flüssigkeitsdicke sowohl in zirkulärer als auch in longitudinaler Richtung.

Abb. 1.62. **a** Lichtmikroskopische Aufnahme eines (respiratorischen) mehrreihigen Flimmerepithels (*Ep*) aus einer menschlichen Trachea mit dem mukoziliären Apparat, der aus der Solphase mit den Zilien (*Z*) und dem darüberliegenden Mukus (*M*), d.h. der Gelphase, besteht; deutliche Basalmembran (*BM*). (Balken: 10 μm ; Aufnahme: E. R. Weibel). **b** Rasterelektronenmikroskopisches Bild von Zilien aus einem proximalen menschlichen Luftwegsabschnitt. (Balken: 5 μm) (Aus Gehr et al. 1991)



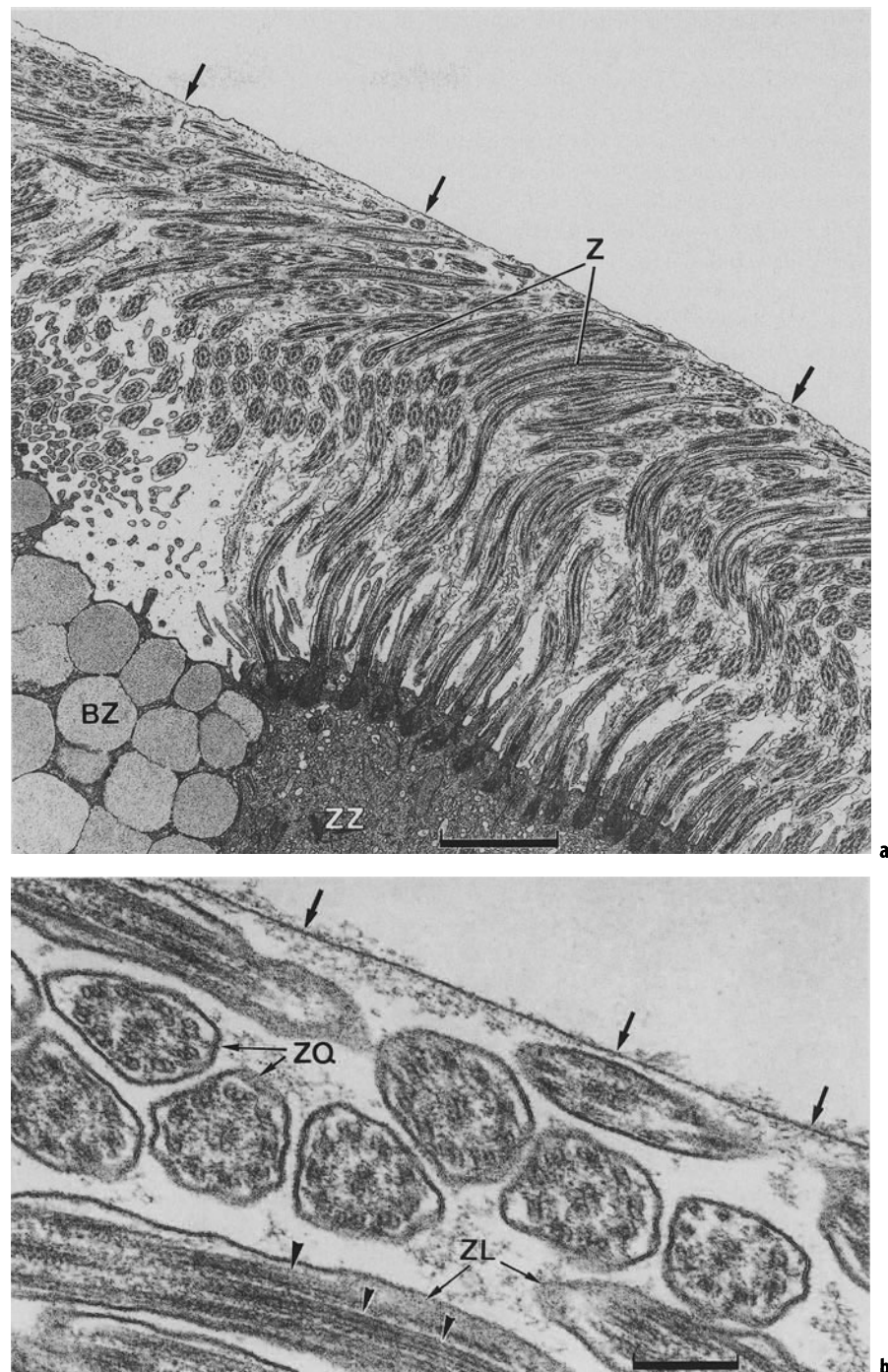
Die extrazelluläre Flüssigkeit läßt sich in 2 Schichten unterteilen:

- Periziliär, den Epithelzellen anliegend befindet sich die ca. 5 μm dicke (etwas weniger als Zilienlänge), wäßrige Sol- oder Hypophase.
- Darüber liegt die höher visköse Gel- oder Epiphase. Diese entspricht dem eigentlichen *Mukus* (Abb. 1.62a, b).

- Der Mukus ist wahrscheinlich diskontinuierlich, d.h., er besteht stellenweise lediglich aus Inseln oder Straßen. Diesbezüglich herrscht in der Literatur jedoch noch Uneinigkeit. Das gilt auch für die Dicke des Mukus, die nur etwa einen bis wenige μm betragen dürfte.

In beiden Phasen, der Sol- und der Gelphase, finden sich freie Zellen wie Granulozyten, Lymphozyten

Abb. 1.63. **a** Transmissions-
elektronenmikroskopisches
Bild einer Pferdetrachea,
das die Zilien (*Z*) in der
Solphase und den Surfactant
(*Pfeile*) an der Luft-
Flüssigkeits-Grenze zeigt;
links unten im Bild ist eine
Becherzelle (*BZ*), rechts
daneben eine zilientragen-
de Zelle (*ZZ*) angeschnit-
ten; eine deutliche Mukus-
schicht fehlt; Balken: 2 μm
(Aus Geiser et al. 1998).
b Zilien bei stärkerer Ver-
größerung längs (*ZL*) und
quergeschnitten (*ZQ*); man
beachte die Mikrotubuli
(*Pfeilspitzen*) und ihre
"9 · 2 + 2-Anordnung" in
den quergeschnittenen
Zilien; *Pfeile*: Surfactant an
der Luft-Flüssigkeits-
Grenze. (Balken: 0,2 μm ;
Aufnahme: M. Geiser/
V. Gerber)



und v.a. Makrophagen. Letztere gehören zu einer residenten Makrophagenpopulation der luftleitenden Atemwege.

Zilien sind mikroskopisch kleine, haarähnliche Zellfortsätze von ca. 5–6 μm Länge und 0,25 μm Durchmesser (Abb. 1.62a, b und 1.63a, b). Auf einer zilientragenden Flimmerepithelzelle sitzen ca. 2000 Zilien. Dies ergibt rund 10^9 Zilien pro cm^2 Epithel-

oberfläche! Die durch eine Plasmamembran eingefassten Zilien zeigen elektronenmikroskopisch eine typische Querschnittstruktur: 9 Doppelmikrotubuli (A-Tubulus vollständig, B-Tubulus unvollständig) sind ringförmig um ein zentrales Mikrotubuluspaar angeordnet (sog. „9 · 2 + 2-Anordnung“, Abb. 1.63b). Die sich über die ganze Länge der Zilien erstreckenden Mikrotubuli können aneinander entlanggleiten

und sind durch Zubehörproteine untereinander quer verbunden. Das wichtigste derartige Zubehörprotein, nämlich das Ziliendynein, erzeugt die Kraft für die Krümmungsbewegung der Zilien.

Jede Zilie bewegt sich wie eine dünne Peitsche hin und her: Auf einen aktiven Schlag vorwärts, bei dem die Zilien vollständig aufgerichtet (gestreckt) sind, folgt eine Rückwärtsbewegung in die Ausgangslage. Der Rückwärtsschlag erfolgt in einer Art Aufrollbewegung, womit der visköse Widerstand in der wäßrigen Solphase noch verringert wird. Die Schlagzyklen benachbarter Zilien verlaufen beinahe, jedoch nicht vollständig, synchron und erzeugen so ein wellenförmiges Bewegungsmuster (Metachronizität). Die durchschnittliche Zilienschlagfrequenz beträgt 10–30 Hz (Schläge/s). Während dem aktiven Vorwärtsschlag ragen die Zilienspitzen aus der wäßrigen Solphase hinaus und greifen in die darüberliegende Gelphase (Mucus). Damit wird der Mucus kontinuierlich larynxwärts transportiert und schließlich verschluckt bzw. ausgehustet. Die Mukustransportgeschwindigkeit beträgt in den größeren zentralen Atemwegen (Trachea, Hauptbronchien) durchschnittlich 5–7 mm/min, in den terminalen Bronchioli 100–600 $\mu\text{m}/\text{min}$.

Kürzlich wurde die Existenz eines deutlich unterscheidbaren Zweiphasensystems, bestehend aus der periziliären niederviskösen Flüssigkeit (Solphase) mit den schlagenden Zilien und dem darüberliegenden hochviskösen Mukusteppich (Gelphase), der durch die schlagenden Zilien rachenwärts bewegt wird, in Frage gestellt. Als Alternative wurde ein Modell vorgeschlagen, in dem die Phasen nicht klar voneinander getrennt sind. Muzine sollen in der gesamten Oberflächenflüssigkeit der Atemwege ein vernetztes Gel bilden, das gegen die Oberfläche hin in konzentrierterer und gegen das Epithel hin durch epithelialen Ionen- und Wassertransport in verdünnter Form vorliegt.

Mucus ist eine nichtnewtonsche Flüssigkeit mit langer Relaxationszeit (bis 30 s), die ihn befähigt, sich partikuläres Material einzuverleiben (s. S. 123 u. 125). Beste rheologische Bedingungen bei optimaler Konstellation zwischen Elastizität und Viskosität des Mucus erlauben höchste Transportgeschwindigkeiten. Zur Aufrechterhaltung optimaler Bedingungen für die Bewegung des Mukusteppichs wurde deshalb vermutet, daß eine Kommunikation zwischen zilienträgenden und sezernierenden Zellen besteht.

Die Abnahme zilienträger Zellen, kürzere Zilien, langsames Schlagen der Zilien sowie weniger und auch andere sekretorische Zellen und damit ein anders zusammengesetztes Sekret haben eine Verlangsamung der Mukustransportgeschwindigkeit von zentral gegen peripher zur Folge. Diese unterschiedlichen morphologischen und funktionellen

Verhältnisse in den peripheren Atemwegen (Bronchiolen) zusammen mit einer möglichen Flüssigkeitsabsorption entlang der Atemwege könnten dafür verantwortlich sein, daß es nicht zu einer Mucusanhäufung in den zentralen Atemwegen (z. B. in der Trachea) kommt.

■ **Surfactant.** In bezug auf Retention und mukoziliäre Clearance von besonderem Interesse ist die *Luft-Flüssigkeits-Grenze*. Analog dem Alveolarraum sind auch die Bronchiolen, die Bronchien und die Trachea von Surfactant („surface active agent“) vollständig bedeckt (s. Abb. 1.63). Diese osmiophile Grenzschicht wurde bereits vor über 20 Jahren elektronenmikroskopisch gezeigt. Der aus Phospholipiden und Phosphatidylcholin bestehende Film führt auch in den luftleitenden Atemwegen zu einer substanziellen Reduktion der *Oberflächenspannung*. In-vivo-Messungen in der Pferdetrachea ergaben eine Oberflächenspannung von rund 30 mN/m. Wasser hat im Vergleich dazu bei 37 °C eine Oberflächenspannung von 70 mN/m, Mucus und andere biologische Polymere eine solche von 40–50 mN/m. Der Atemwegssurfactant scheint nur z. T. aus dem Alveolarbereich zu stammen („Herauftransport“). Es gibt Hinweise, daß er auch von Epithel- und Drüsenzellen in den luftleitenden Atemwegen produziert wird.

In der Sol- und in der Gelphase, besonders im Grenzbereich, ist Surfactant in Form „aufgewickelter“ osmiophiler Membranen zu finden. In den luftleitenden Atemwegen verschiedener Tiere konnte Surfactant zwischen den beiden Phasen auch als Bilayer beobachtet werden. Momentan existiert jedoch keine Information darüber, ob ein solcher Bilayer als kontinuierliche Struktur vorkommt, noch ist etwas Genaueres über dessen Funktion bekannt. Gelegentlich sind diese Surfactantstrukturen als „Gleitmittel“ bezeichnet worden, welche den Transport des Mukusteppichs über die Solphase erleichtern sollen.

Sowohl elektronenmikroskopisch als auch mittels Messungen der Oberflächenspannung konnte ein kontinuierlicher Surfactantfilm an der Luft-Mucus-Grenze beobachtet werden, der in unregelmäßigen Abständen aus mehreren, aber nicht immer gleich vielen Schichten zu bestehen scheint. Über die Bedeutung eines Mehrfachfilms ist bisher nichts bekannt.

Funktion des mukoziliären Apparates

■ **Mukoziliärtransport.** Die Atemwege können als effizienter aerodynamischer *Filter* für inhalede Partikel und der mukoziliäre Apparat als Selbstreinigungseinrichtung dieses Filters angesehen werden.

Ein Großteil der unlöslichen partikulären Materialien, die auf der Wand der luftleitenden Atemwege abgelagert wurde, wird mittels Mukoziliärtransport innerhalb 24 h aus dem Respirationstrakt hinaus befördert (schnelle Clearance). Längere Clearancezeiten von Wochen bis Monaten betreffen v.a. Partikel, die im Alveolarbereich abgelagert wurden (langsame Clearance). Die mukoziliäre Clearance scheint durch *physische Aktivität* leicht beschleunigt werden zu können. Der Mechanismus dafür ist unbekannt. Es scheint aber, daß grundsätzlich die mukoziliäre Funktion nicht vom autonomen Nervensystem abhängt. Autonome Reflexe haben aber sehr wohl einen stimulierenden Einfluß auf die Sekretion in den Atemwegen und damit indirekt auf die Clearance.

Zellen und Zellbestandteile aus der Lunge sowie inhalede organische und anorganische Partikel, die auf dem Mukusteppich (Gelphase) abgelagert wurden, werden in diesen aufgenommen und mittels Mukoziliärtätigkeit rachenwärts transportiert. Ein Teil der Partikel durchdringt aber den Mukus und wird in der Solphase abgelagert (Abb. 1.64). Diese Partikel können länger als 24 h in den Atemwegen verweilen und zu Clearancezeiten, soweit bisher bekannt, von Tagen bis Wochen führen. Dies hängt in einer interessanten Art und Weise von der geometrischen Partikelgröße ab, indem kleinere Partikel in größerer Menge über längere Zeit in den Luftwegen zu bleiben scheinen. Entscheidend ist die Clearance-

rate während der ersten 24 h (Initialclearance). Während Partikel mit einem Durchmesser von einem oder $< 1 \mu\text{m}$ nur zu etwa 10% in dieser Zeit aus der Lunge hinaus transportiert werden, sind es bei Partikeln von ca. $6-8 \mu\text{m}$ 90%. Von noch größeren Partikeln sind nach 24 h keine mehr in der Lunge zu finden. Es ist noch nicht bekannt, wie lange der nicht hinaus transportierte Anteil der Partikel tatsächlich in den Atemwegen liegen bleibt. Bisherige Experimente sprechen von Tagen bis Wochen. Über das Schicksal dieser Partikel ist ebenfalls noch nichts bekannt. Somit existiert auch in den luftleitenden Atemwegen, und nicht nur in den Alveolen, eine langsame Clearance. Allerdings betrifft dies wahrscheinlich nur etwa 10% der in den Atemwegen abgelagerten Partikel. Quantitative Analysen dazu fehlen aber noch.

Das Zusammenwirken von epithelialen Wasserströmen und Mukusekretion auf der einen sowie Zilienschlag auf der andern Seite ist für physikalische, chemische und biologische Abwehrmechanismen in den Atemwegen verantwortlich.

Der Mukusteppich stellt z.B. eine physikalische Barriere dar, werden doch inhalede Partikel, die auf ihm abgelagert und in ihn aufgenommen wurden, rachenwärts wegtransportiert. Gykokonjugate, die in der Extrazellulärflüssigkeit enthalten sind, besitzen

Abb. 1.64. Transmissions-elektronenmikroskopisches Bild zweier $6 \mu\text{m}$ großer Polystyrolpartikel (P) eines inhalierten Testaerosols, die auf dem Atemwegsepithel abgelagert wurden (Hamsterlunge). Man beachte die Eindellungen (Pfeile), die die Partikel in den Epithelzellen (EZ) verursachen, sowie die Zilien (Z), die sie umgeben. Pfeilspitzen: Surfactantbedeckung. Der Mukus wurde bei der Präparation wegwaschen. (Balken: $1 \mu\text{m}$) (Aus Geiser et al. 1990)

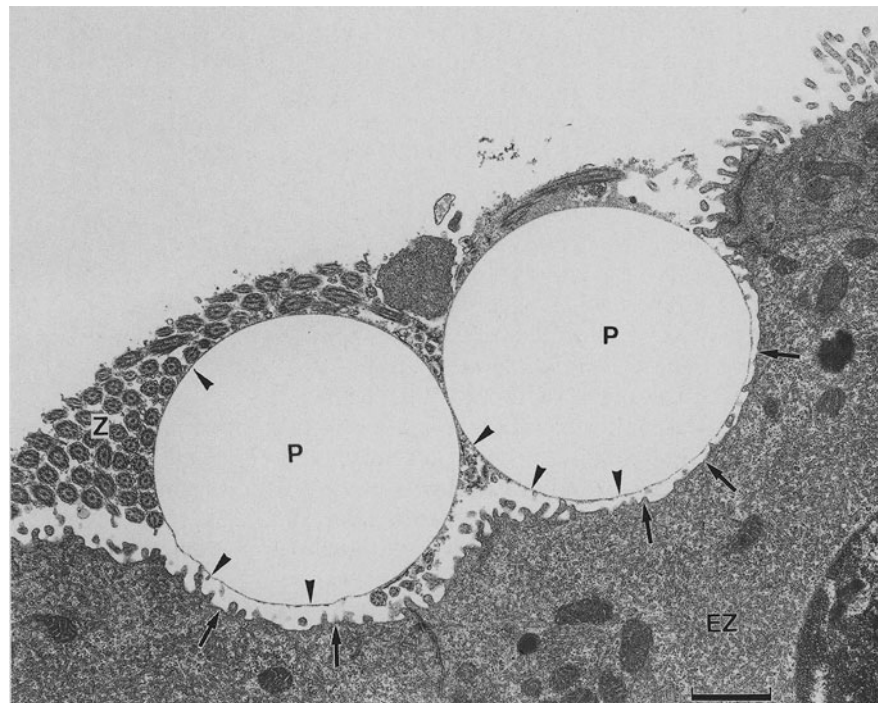
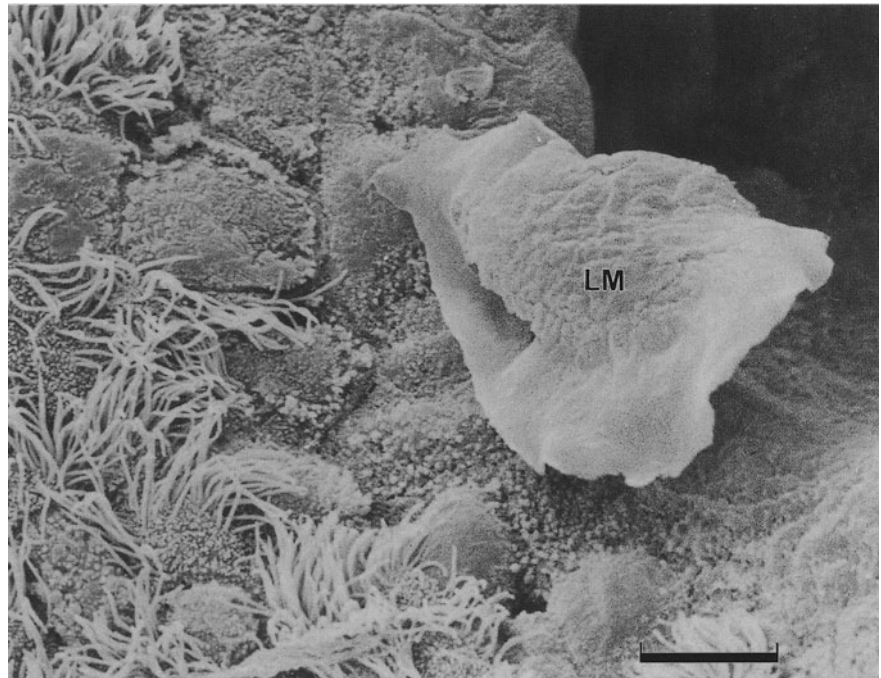
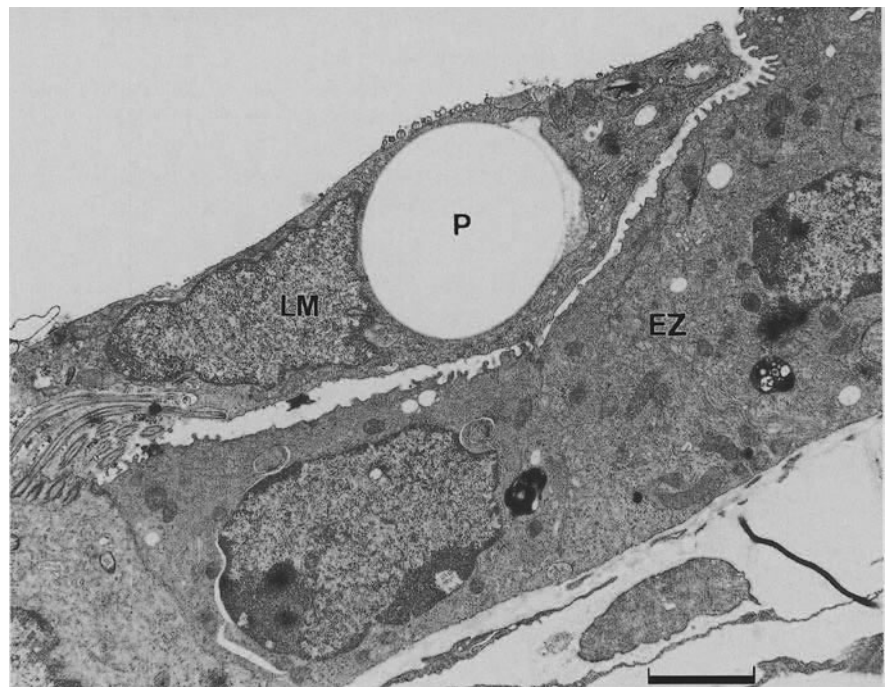


Abb. 1.65 a, b. Elektronenmikroskopische Bilder von Atemwegsmakrophagen. **a** Rasterelektronenmikroskopisches Bild eines Atemwegsmakrophagen (*LM*); die extrazelluläre Flüssigkeit wurde bei der Präparation gewegewaschen. (Balken: 5 μm) (Aus Gehr et al. 1991) **b** Transmissionselektronenmikroskopisches Bild eines Atemwegsmakrophagen (*LM*), der einen Polystyrolpartikel (*P*) phagozytiert hat; die extrazelluläre Flüssigkeit wurde bei der Präparation gewegewaschen; Epithelzellen (*EZ*). (Balken: 2 μm) (Aus Geiser et al. 1990)



a



b

eine biologische Barrierenfunktion, indem sie antibakteriell wirken. Des Weiteren übt die Extrazellulärflüssigkeit mit ihrer antioxidanten Wirkung auch eine chemische Barrierenfunktion aus.

■ **Wirkung des Surfactants.** Surfactant bildet einen kontinuierlichen Film an der Luft-Flüssigkeits-Grenze (s. Abb. 1.63 a, b). Inhalierete Partikel von der Größe

von $< 1 \mu\text{m}$ bis ca. $10 \mu\text{m}$, die auf der Luftwegswand abgelagert werden, treffen folglich als erstes auf den Surfactantfilm.

● **Oberflächenkräfte,** die durch diesen Film auf solche Partikel ausgeübt werden, führen zu ihrer Dislokation in den Mukus hinein. Damit verbunden ist vermutlich eine Bedeckung dieser Partikel mit

Surfactant. Je nach Größe, Form und Oberfläche der Partikel ist dieser Dislokationsvorgang unterschiedlich. Die Partikel werden dann im Mukus eingeschlossen wegtransportiert. Es ist aber auch möglich, daß sie bis in die periziliäre Flüssigkeit (Solphase) disloziert werden. Dabei zeigte sich, daß die Oberflächenkräfte so groß sind, daß sie in den Epithelzellen eine Eindellung verursachen (s. Abb. 1.64). Die Partikel schwimmen also nicht auf dem Mukus, wie dies bisher angenommen wurde, sondern sie „tauchen“ (durch Oberflächenkräfte des Surfactants) in diesen und allenfalls auch in die Solphase ein.

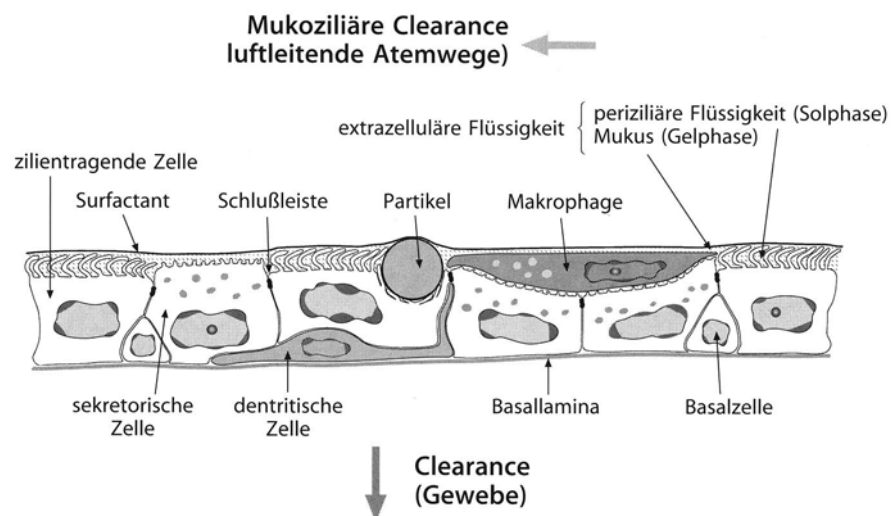
Aus dieser Lage, umgeben von Zilien (s. Abb. 1.62a, b und 1.63a, b), scheinen die Partikel nur noch mittels Phagozytose und Abtransport durch Luftwegsmakrophagen wegzukommen (Abb. 1.65a, b). Kleinste Partikel, im Nanometerbereich, können auch durch Epithelzellen aufgenommen und in das darunterliegende Bindegewebe der Lamina propria mucosae weitergereicht werden. Erst kürzlich wurde eine weitere wichtige Zellpopulation beschrieben, die *dendritischen Zellen*, die die wichtigsten antigenpräsentierenden Zellen der Atemwege zu repräsentieren scheinen. Ihr Zellkörper befindet sich an der Basis des Atemwegsepithels, und sie bilden mit langen zytoplasmatischen Ausläufern ein Netzwerk, das das ganze Epithel durchzieht. Mit einigen dieser Zellausläufer gelangen die dendritischen Zellen bis unter die Schlußleisten, d.h. sehr nahe an die Oberfläche (Abb. 1.66). Auch sie sind in der Lage, Partikel aufzunehmen. Über die Mechanismen, wie diese Zellen an die Partikel gelangen oder die Partikel zu den Zellen und in welcher Form, ist im Moment nichts bekannt.

Der Vorgang der Dislokation der Partikel in die Solphase ist insofern von Bedeutung, als die Par-

tikel erst dadurch in enge nachbarschaftliche Beziehung mit Zellen des Abwehrsystems (z.B. Makrophagen, dendritischen Zellen) sowie mit Epithelzellen gelangen und mit diesen interagieren können.

- Partikel, die auf der Wand der Atemwege abgelagert wurden, stimulieren nichtspezifische wie spezifische *Abwehrmechanismen*. Dabei spielen phagozytierende Zellen und Lymphozyten, von Makrophagen und Lymphozyten gebildete Zytokine, Komplement und Antikörper eine Rolle. Zudem scheint in der Lunge der Surfactant auch immunologische Aufgaben zu besitzen. Das komplexe, aber noch nicht vollständig verstandene Zusammenwirken dieser Komponenten ist für die Integrität und Sterilität der Atemwege und des Gasaustauschbereichs der Lunge verantwortlich. Seine hauptsächliche Rolle spielt der Surfactant in der Mikromechanik der Lunge. Er übt dabei eine Stabilisationsfunktion in den Alveolen und den kleinen Atemwegen sowie eine mögliche Ausgleichsfunktion für den Flüssigkeitsbelag in den Atemwegen aus. Mit zunehmenden Kenntnissen über die Biologie des Surfactantsystems hat er darüber hinaus mehr und mehr Bedeutung auch in den Abwehrvorgängen in der Lunge erlangt. So scheinen die Phospholipide immunmodulierende Eigenschaften zu besitzen und z. B. die Surfactantproteine A und D (SP-A, SP-D) für ganz spezifische Abwehrvorgänge verantwortlich zu sein. SP-A wirkt wahrscheinlich als Opsonin für die Phagozytose durch Makrophagen und zusammen mit SP-D vermutlich als sog. Collectin, womit selektiv bestimmte Konfigurationen von Kohlehydraten und Lipopolysacchariden auf virale und bakterielle Pathogene gebunden werden und so deren Phagozytose verbessert wird.

Abb. 1.66. Schematische Darstellung des Atemwegsepithels. Postulierte Verhältnisse eines retinierten Partikels auf dem Epithel. Man beachte die äußerst enge nachbarschaftliche Beziehung des Partikels zu Epithelzellen, Makrophagen und dendritischen Zellen, sowie die beiden verschiedenen Clearancewege. (Nach einer Skizze von P. Gehr, in: McWilliam et al. 1998)



■ **Besondere Bedeutung des Surfactants.** Die durch Surfactant verursachte Dislokation (Retention) von Partikeln in den Mukusteppich hinein kann als *initialer Schritt* in einer komplexen Kaskade von Abwehrvorgängen in der Lunge angesehen werden. Durch allfällige Opsonisierung dieser Partikel mit Surfactant mittels Benetzung während des Retentionsvorganges verlieren diese an Toxizität und gewinnen an „Schmackhaftigkeit“ für phagozytierende Zellen. Damit dirigiert der Surfactant die Partikel auf jenen Clearanceweg, der für die Erhaltung unserer Gesundheit am vorteilhaftesten ist.

Der Surfactant kann somit als *primäre Immunbarriere* bezeichnet werden.

Durch die Partikel-Surfactant-Interaktion wird möglicherweise entschieden, ob die Partikel frei oder in Makrophagen entlang der Atemwege aus der Lunge hinausbefördert werden (mukoziliäre Clearance) oder ob sie mittels dendritischen Zellen, hauptamtlichen Antigenpräsentationszellen, ins Gewebe hineintransportiert und dem spezifischen Abwehrsystem präsentiert werden (Auslösung einer Immunreaktion) (s. Abb. 1.66). In dieser Funktion wurden die dendritischen Zellen in der Lunge auch als „Schildwachen“ der Immunüberwachung bezeichnet; sie scheinen in der Abwehrdisposition der Lunge eine Schlüsselrolle zu spielen.

Durch die erweiterten Erkenntnisse der letzten 10 Jahre über die Funktion des Surfactants – und über seine physikalische Bedeutung bei der Retention und seine immunologische Bedeutung bei der Behandlung und Clearance von Partikeln – hat der *Mukoziliärtransport* als Bestandteil des gesamten Clearancemechanismus selber eine umfassendere Bedeutung erlangt. Einerseits haben wir nun Kenntnis, wie inhalede und auf der inneren Wandoberfläche der Lunge abgelagerte partikuläre Materialien zurückbehalten (retiniert) und abtransportiert werden können. Andererseits wissen wir auch, daß seine Funktion nicht einfach aus simplem Abtransportieren partikulärer oder flüssiger Stoffe besteht, sondern daß sich im nächsten Umgebungsfeld des mukoziliären Systems unspezifische wie spezifische *Abwehrvorgänge* abspielen, bei denen Partikel-Zell-Interaktionen von zentraler Bedeutung sind. Bei beiden Funktionen scheint der Surfactant eine wichtige Rolle zu spielen.

ZUSAMMENFASSUNG

Inhalede und in den Lungen abgelagerte Partikel spielen in der Pneumologie sowohl ätiologisch wie auch therapeutisch eine entscheidende Rolle. Damit Partikel ihre schädigende, bzw. therapeu-

tische Wirkung entfalten können, müssen sie zuerst im Respirationstrakt abgelagert werden. Dort treffen sie als erstes auf den die Luftwege und Alveolen auskleidenden Surfactant. Durch die durch den Surfactant auf die Partikel ausgeübten Oberflächenkräfte werden diese in die Flüssigphase disloziert und vermutlich mit Surfactant bedeckt (initialer Schritt einer Kaskade von Abwehrvorgängen). Im Mukus (Gelphase) eingeschlossen werden sie aus der Lunge hinaus transportiert. Bei einer weiteren Dislokation in die darunterliegende periziliäre Flüssigkeit (Solphase) werden die Partikel Interaktionen mit verschiedenen Zellen – des Atemwegsepithels oder des Abwehrsystems – ausgesetzt. Bei diesen Interaktionen spielt der Surfactant eine wichtige Rolle, indem die mögliche Bedeckung der Partikel mit Surfactant darüber entscheiden kann, ob diese mittels Mukoziliärtransport durch die Atemwege aus der Lunge hinausbefördert oder mittels Makrophagen, v.a. aber mittels dendritischer Zellen in das Gewebe transportiert und dem Immunsystem präsentiert werden. Der Surfactant übt als solcher immunologische Funktionen aus. Die für den Transport des Mukus verantwortlichen Zilien – Milliarden an der Zahl – von proximal nach distal abnehmend, schlagen in der periziliären Flüssigkeit mit 10–30 Hz und bewegen den Mukus mit einer Geschwindigkeit von 5–7 mm/min in der Trachea, nach distal (terminale Bronchioli) auf 100–600 µm/min abnehmend. Dadurch findet eine initiale, in 24 h ablaufende Clearance statt, die in ihrem Ausmaß u. a. von der geometrischen Partikelgröße abhängt.

LITERATUR

- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD (1995) Molekularbiologie der Zelle. VCH, Weinheim
- Boucher RC (1994) Human airway ion transport. Part one. Am J Respir Crit Care Med 150:271–281
- Gehr P, Im Hof V, Geiser M, Schürch S (1991) The fate of particles deposited in the intrapulmonary conducting airways. J Aerosol Med 4:349–361
- Gehr P, Green FHY, Geiser M, Im Hof V, Lee MM, Schürch S (1996) Airway surfactant, a primary defense barrier: Mechanical and immunological aspects. J Aerosol Med 9:163–181
- Geiser M, Im Hof V, Gehr P, Cruz-Orive LM (1990) Histological and stereological analysis of particle retention in the conducting airways of hamster lungs. J Aerosol Med 3:131–145
- Geiser M, Schürch S, Im Hof V, Gehr P (1999) Retention of particles: structural and interfacial aspects. In: Gehr P, Heyder J (eds) Particle-lung interaction. Dekker, New York, pp 291–321 (Lung biology in health and disease)

- Holt PG, Schon-Hegrad MA, Oliver J, Holt BJ, McMenamin PG (1990) A contiguous network of dendritic antigen-presenting cells within the respiratory epithelium. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 91:155–159
- Im Hof V, Gehr P, Gerber V, Lee MM, Schürch S (1997) In vivo determination of tracheal surface tension in the horse and in vitro control studies. *Respir Physiol* 109:81–93
- Lee MM, Schürch S, Roth S, Karkhanis A, Schürch S (1995) Effects of acid aerosol exposure on the surface properties of airway mucus. *Exp Lung Res* 23:835–851
- McWilliam AS, Holt P, Gehr P (1998) Antigen presentation in the airways: Dendritic cells as sentinels of immune surveillance. In: Gehr P, Heyder J (eds) *Particle-lung interaction*. Dekker, New York (Lung biology in health and disease)
- Pison U, Max M, Neuendank A, Weissbach S, Petschmann S (1994) Host defense capacities of pulmonary surfactant: Evidence for „non-surfactant“ functions of the surfactant system. *Eur J Clin Invest* 24:586–599
- Scheuch G, Stahlhofen W, Heyder J (1996) An approach to deposition and clearance measurements in human airways. *J Aerosol Med* 9:35–41
- Schürch S, Gehr P, Im Hof V, Geiser M, Green FHY (1990) Surfactant displaces particles toward the epithelium in airways and alveoli. *Respir Physiol* 80:17–32

1.6.2 Hustenclearance

G. KUSENBACH

In Abhängigkeit von Körpergröße und körperlicher Aktivität wird die menschliche Lunge pro Tag mit etwa 300–21000 l Luft ventiliert. Mit der Atemluft dringen ständig organische und anorganische Partikel in die Atemwege und die Lunge ein, werden dort z. T. abgelagert und müssen laufend wieder entfernt werden. Partikel mit einem Durchmesser über 5–7 µm werden bereits effektiv in der Nase und im Pharynx abgefangen. Infolge der turbulenten Strömungsverhältnisse werden sie vorwiegend durch Impaktion auf der Schleimhaut abgelagert. Partikel, die kleiner als 5 µm sind, gelangen über den Larynx in die tieferen Atemwege, wo die Atemflußgeschwindigkeit bei rasch zunehmendem Querschnitt der Atemwege entsprechend schnell sinkt. Im Bronchialsystem führt die Impaktion infolge der Massenträgheit vorwiegend zu Ablagerungen im Bereich der größeren Bifurkationen. In den respiratorischen Bronchioli und weiter distal findet der Luftaustausch im wesentlichen nicht mehr durch Ventilation, sondern aufgrund der molekularen Diffusion statt. In diesem Bereich sedimentieren Partikel zwischen 0,2 und 5 µm Größe infolge der Schwerkraft auf der Schleimhaut. Partikel unter 0,2 µm, die von der

Braunschen Molekularbewegung in der Schwebelagehalten werden, lagern sich nur noch zu einem geringeren Prozentsatz von etwa 10% in der Lunge ab.

Bei der Mundatmung ist die Filterwirkung im Bereich der oberen Luftwege wesentlich geringer, so daß auch ein höherer Anteil an größeren Partikeln in die tieferen Atemwege eindringen kann. Neben der Atemstromstärke und der Partikelgröße beeinflussen auch Materialeigenschaften wie das spezifische Gewicht und die Hygroskopie die Ablagerung von Partikeln in den Atemwegen. So können stark hydroroskopische Partikel durch Anfeuchtung in den Atemwegen an Größe zunehmen und deshalb verstärkt abgefangen werden.

Beim Gesunden werden die eingeatmeten Partikel durch die mukoziliäre Clearance ständig effektiv aus der Lunge entfernt. Mit einer Halbwertszeit von etwa 4 h werden sie im Bronchialschleim in Richtung Kehlkopf abtransportiert, wo sie normalerweise verschluckt und über den Magen-Darm-Trakt endgültig aus dem Körper entsorgt werden. Gelangen Partikel jenseits der Bronchioli in die Alveolen, so müssen sie von Phagozyten aufgenommen und über die Lymphwege abtransportiert werden. Dies beansprucht wesentlich längere Zeit und geschieht langsam über Wochen bis Monate.

Husten als Schutzreflex und sekundärer bronchialer Reinigungsmechanismus

Ist die *mukoziliäre Clearance gestört oder überfordert*, treten die sekundären Reinigungsmechanismen und Schutzreflexe der Atemwege in Funktion. Neben dem Niesreflex und der Bronchokonstriktion ist für die tiefen Atemwege v. a. der Husten von Bedeutung. Die häufigste Ursache für eine vermehrte Schleimretention in den Bronchien ist die Hypersekretion im Rahmen von entzündlichen Atemwegserkrankungen. Neben der Quantität ändern sich auch die physikalischen Eigenschaften des Sekretes wie Viskosität, Elastizität und Adhäsivität. Dies führt zu einer weiteren Beeinträchtigung der mukoziliären Funktion.

Neben akuten und chronischen Infektionen sind im Kindesalter das Asthma bronchiale, die zystische Fibrose und angeborene Ziliendysmorphien als wichtigste Erkrankungen zu nennen, die zur Störung oder Überforderung der primären Reinigungsmechanismen in der Lunge führen.

Unter diesen Bedingungen tritt die Hustenclearance in Funktion und kann zum wichtigsten Reinigungs-

mechanismus werden. Darüber hinaus ist der Husten als primärer Abwehrmechanismus bei Aspiration von größeren Partikeln bzw. Fremdkörpern und bei Inhalation von Reizstoffen von Bedeutung.

■ **Hustenreflex.** Der afferente Schenkel des Hustenreflexes beginnt bei sensiblen Rezeptoren – den „irritant receptors“ –, die auf der gesamten Strecke zwischen Pharynx und respiratorischen Bronchioli intraepithelial gelegen sind, deren Dichte aber nach peripher hin abnimmt. Die Erregungsimpulse der Rezeptoren werden über den N. vagus oder den N. glossopharyngeus dem *Hustenzentrum* im oberen Hirnstamm und in der Pons zugeleitet. Die efferenten Bahnen verlaufen über den N. vagus und den N. phrenicus sowie spinale Motoneuronen. Sie enden im Larynx und in den Muskeln des Zwerchfells, der Brustwand, der Bauchdecke und des Beckenbodens. Der Reflexbogen unterliegt volontären kortikalen Einflüssen, die sowohl fördernd als auch unterdrückend wirken können.

Neben Reizen aus den Atemwegen können auch sensible Impulse aus dem Lungenparenchym und extrapulmonale Afferenzen den Hustenreflex auslösen. Letztere können aus dem Bereich der Pleura, des Diaphragmas, des Perikards und des äußeren Gehörgangs stammen.

Die auslösenden *Stimuli des Hustenreflexes* kann man in 3 Kategorien unterteilen: mechanisch, inflammatorisch und psychogen. Die mechanische Irritation kann außer durch inhalierte Partikel, Fremdkörper und Schleimretention auch durch Distorsion der Atemwege bei Atelektasen oder bei fibrotischem Umbau der Lunge ausgelöst werden. Fehlbildungen wie bronchiale Zysten und aberrierende Gefäße können von außen Druck auf die Bronchialwände ausüben, ebenso vergrößerte Lymphknoten und maligne Neubildungen. Größere Pleuraergüsse und die pulmonale Kongestion bei Herzfehlern können mechanisch und inflammatorisch zum Hustenreiz führen. Bei Fehlen einer intrathorakalen Ursache sollte auch an einen Fremdkörper im äußeren Gehörgang gedacht werden.

Auch beim unproduktivem Reizhusten sind meist entzündliche Mechanismen für den Hustenreiz von entscheidender Bedeutung. Verschiedene Entzündungsmediatoren wirken stimulierend auf die Irritant-Rezeptoren in der Schleimhaut. *Kortikale Einflüsse* stehen beim psychogenen Husten im Vordergrund; dieser ist meist unproduktiv, nimmt bei psychischer Anspannung zu und sistiert im Schlaf. Eine organische Ursache muß in jedem Fall sorgfältig ausgeschlossen werden, da auch bei organisch be-

dingtem Husten eine psychische Überlagerung möglich ist.

■ **Hustenmechanismus.** Die Clearancewirkung des Hustens beruht auf einer *Interaktion* zwischen *Atemfluß* und *Schleimschicht*, bzw. auf Scherkräften, die an der Grenzfläche zwischen den beiden Aggregatzuständen wirken. Die Größe der Kräfte verhält sich proportional zur kinetischen Energie der Luft, d. h., sie ist abhängig von Dichte und Flußgeschwindigkeit. Mit Hilfe der Scherkräfte müssen der visköse Widerstand des Schleimes und die auf den Schleim wirkende Schwerkraft überwunden werden. In Abhängigkeit von der Flußgeschwindigkeit der Luft und den physikalischen Eigenschaften des Schleimes kann der Mukus auf verschiedene Weise während des Hustenstoßes transportiert werden (Abb. 1.67a–d). Ist der Bronchus komplett von Schleim verlegt, so kann Luft durch den Schleim in Form von Bläschen oder größeren Blasen gepreßt werden, die den Schleim langsam oralwärts mitführen (*Bläschen-* bzw. *Schneckenfluß*). Erreichen der distale Druck und die Flußgeschwindigkeit eine

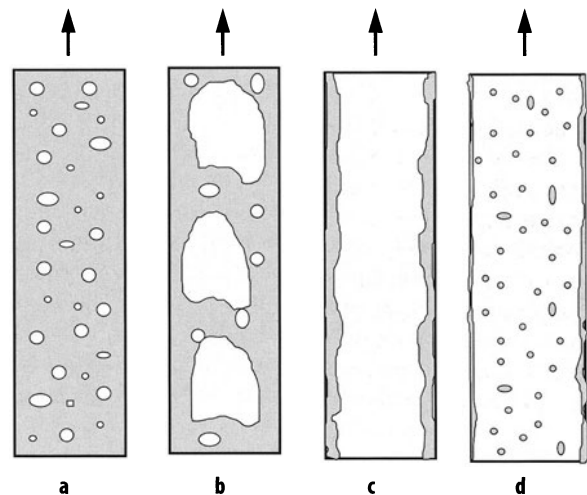


Abb. 1.67a–d. Interaktion zwischen Luft und Schleim während des Hustens in den Atemwegen (Schema). Wird das Bronchiallumen durch Schleim komplett verlegt, kann die in Bläschen oder größeren Blasen hindurchgedrückte Luft den Mukus nur langsam in Richtung Kehlkopf mitführen (**a, b**). Diese Transporttypen sind in der Lunge von untergeordneter Bedeutung. Nur wenn zentral noch ein Restlumen besteht oder beim Husten der Schleimpfropf zunächst ausgepreßt wurde, kann die beim nächsten Hustenstoß schnell strömende Luft den ringförmigen Schleimfilm effektiv nach oral mitbewegen (**c**). Bei sehr hoher Atemflußgeschwindigkeit und in Abhängigkeit von den Eigenschaften des Mukus werden Teile des Schleimes losgerissen und tropfenförmig im Luftstrom mitgeführt (**d**). Weitere Erläuterungen im Text. (Mod. nach Wanner et al. 1991)

ausreichende Höhe, so bildet sich zentral in der Schleimsäule ein Luftkanal (*annulärer Fluß*). Die schnell fließende Luft ist dann wesentlich besser in der Lage, den röhrenförmig angrenzenden Schleim über die größere Grenzfläche durch Reibung mitzunehmen. Bei sehr hohen Atemflußgeschwindigkeiten werden Tröpfchen aus der Schleimoberfläche losgerissen und im Atemstrom mitgeführt (*Nebelfluß*). Durch den zuletzt geschilderten Mechanismus entstehen in der Trachea schließlich größere Schleimtropfen bzw. Schleimfetzen, die als Sputum abgehustet werden.

Aufgrund der oft hohen Viskosität des Bronchialschleims bei Atemwegserkrankungen sind der Bläschenfluß und der Schneckenfluß in den peripheren Atemwegen für die Hustenclearance von geringerer Bedeutung. Es ist vielmehr anzunehmen, daß in den kleineren Atemwegen Schleimpfröpfe direkt ausgepreßt werden. In den größeren, zentraler gelegenen Bronchien sind im Gegensatz dazu der annulläre Fluß und der Nebelfluß für den Schleimtransport maßgebend. Deren Effektivität ist ebenfalls von der Viskosität des Schleims abhängig, für den Transport niedrig viskösen Schleims sind relativ höhere Flußraten über 10 m/s erforderlich. Außerdem ist die Wirkung des Hustens abhängig von der *Dicke der Schleimschicht*. Die minimal erforderliche Dicke steigt mit der Zunahme von Viskosität und Elastizität des Schleimes und sinkt bei Zunahme der Atemflußgeschwindigkeit.

Die geschilderten Abhängigkeiten haben durchaus praktisch relevante Konsequenzen. Es kann daraus abgeleitet werden, daß eine Senkung der Viskosität des Schleimes therapeutisch grundsätzlich sinnvoll sein kann. Bei zu niedriger Viskosität überwiegt aber der Rückfluß des Schleimes in die tieferen Atemwege infolge der Schwerkraft; die peripher erreichte Atemflußgeschwindigkeit reicht dann nicht aus, um den dünnflüssigen Mukus mitzuführen.

Eine zu rasche oder zu starke Senkung der Viskosität kann deshalb bei stark verschleimten Patienten zu einer Überflutung der tiefen Atemwege führen.

Dies kann z. B. bei zystischer Fibrose im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium unter Behandlung mit DNase beobachtet werden. Die ideale Viskosität und Elastizität des Schleimes in Hinblick auf den Hustenmechanismus sind darüber hinaus auch abhängig von Größe und Position der Atemwege, so daß die Effizienz und die Nebenwirkungen einer mukolytischen Therapie im Einzelfall schwer überschaubar und berechenbar sind. Hierauf beruht auch möglicherweise die enttäuschende klinische Wirksamkeit

vieler Mukolytika. Bei Gesunden kann der Hustenmechanismus grundsätzlich nicht wirksam werden, da die Schleimschicht die erforderliche minimale Dicke nicht erreicht.

Der zeitliche *Ablauf des Hustens* kann in 3 Phasen unterteilt werden:

- Zunächst erfolgt eine kurze und *tiefe Inspiration*. Die damit einhergehende Erweiterung der Atemwege kann bereits zu einer Schleimmobilisation durch Ablösung von den Bronchialwänden führen.
- Es folgt die *Anspannungsphase* von etwa 0,2 s Dauer, während der die Stimmritze verschlossen ist. Bei relaxiertem Zwerchfell kommt es zu einer plötzlichen starken Kontraktion der gesamten expiratorischen Muskulatur im Bereich von Thorax und Abdomen. Dies führt zu einem intrathorakalen Druckanstieg auf Werte über 50 bis maximal 300 mmHg.
- In der dritten Phase erfolgt eine „*explosive Expiration*“. Durch plötzliches Öffnen der Glottis werden innerhalb von 30–50 ms supramaximale Spitzenflüsse – d.h. Flußraten oberhalb der im Tiffeneau-Manöver willkürlich erzielbaren Maximalwerte – erreicht. Der Atemfluß übersteigt am Mund oft 10 l/s, speziell in der Trachea wurden Spitzengeschwindigkeiten bis zu 280 m/s gemessen. Dies macht verständlich, daß nahezu jegliches Material aus der Trachea abgehustet werden kann.

Zur Peripherie hin nimmt die Atemflußgeschwindigkeit rasch ab, so daß eine direkte Expektoration von Schleim aus den tieferen Atemwegen nicht möglich ist. Eine hohe Effektivität der Hustenclearance ist deshalb nur oralwärts vom sog. „*equal pressure point*“ (EPP) zu erwarten (Abb. 1.68). Dies entspricht dem Abschnitt der Atemwege, in dem der von außen wirkende Druck auf die Bronchien den Luftdruck innerhalb der Atemwege übersteigt, so daß die Atemwege komprimiert werden. Infolgedessen steigt auch die Atemflußgeschwindigkeit, die für die Effektivität der Hustenclearance entscheidend ist, in diesem Abschnitt an. Die Lage des EPP im Bronchialsystem ist vom intrathorakalen Gasvolumen bzw. von der Ausgangslage des Hustenstoßes abhängig. Während einer Serie von Hustenstößen sinkt das intrathorakale Gasvolumen, und der EPP verschiebt sich nach peripher. Auf diese Weise können auch tiefere Atemwege jenseits der Lappenbronchien durch den Hustenmechanismus gereinigt werden.

Die genaue anatomische Lokalisation des EPP während eines realen Hustenstoßes ist schwierig zu bestimmen, denn neben den intra- und extrabronchialen Druckverhältnissen ist auch die *Kompressibilität der Atemwege* von Bedeutung. So führt z. B.

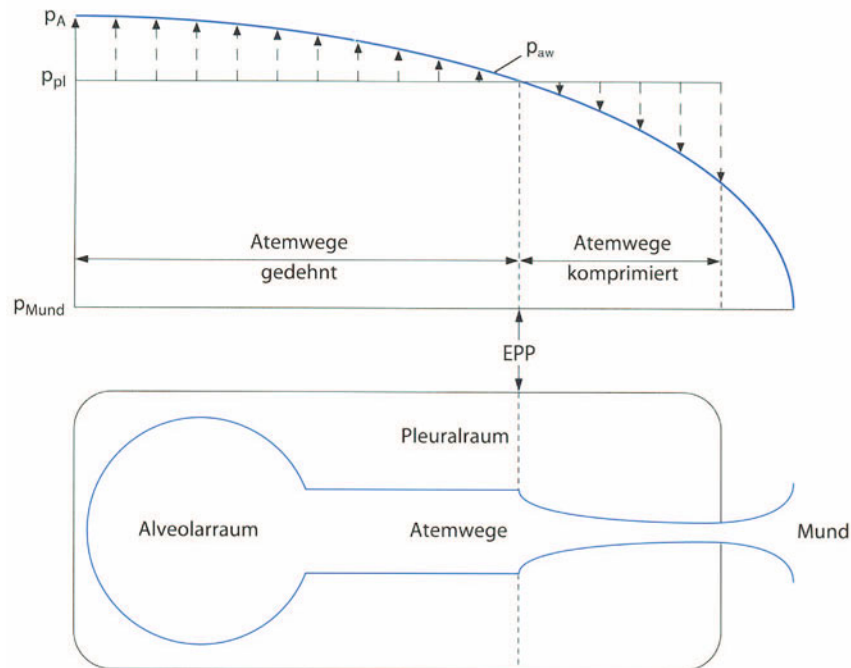


Abb. 1.68. Druckverhältnisse im Brustraum und in den Atemwegen während eines Hustenstoßes (Schema). Der intraalveoläre Druck (p_A) ist aufgrund der elastischen Eigenschaften der Lunge größer als der intrapleurale Druck (p_{pl}). Entlang der Atemwege bis zum Mund fällt der intraluminaler Druck in den Atemwegen (p_{aw}) infolge des zu überwindenden Widerstandes ab. Der Punkt, an dem p_{aw} und p_{pl} gleich groß sind, wird als „equal pressure point“ (EPP) bezeichnet. Zwischen Alveolen und EPP werden die Atemwege aufgrund des Druckgradienten ge-

dehnt (Pfeile nach oben), vom EPP bis zur oberen Thoraxapertur komprimiert (Pfeile nach unten). Dies führt zu einer Verkleinerung des Querschnitts der oralwärts vom EPP gelegenen Atemwege und damit zu einer erhöhten Atemflußgeschwindigkeit in diesem Abschnitt. Da der Schleimtransport durch den Hustenmechanismus direkt von der Höhe der expiratorischen Atemflußgeschwindigkeit abhängt, ist eine effektive Hustenclearance nur stromabwärts vom EPP zu erwarten. (Mod. nach Macklem 1974)

die Instabilität der Bronchialwände bei zystischer Fibrose zu einer verstärkten Kompression der kranken Atemwege. Dies erhöht theoretisch die Effektivität der Hustenclearance, solange der gleichzeitig ansteigende Atemwegwiderstand nicht zu einer kritischen Abnahme der Flußgeschwindigkeit führt. Diese Situation kann z. B. auch bei einer ausgeprägten Tracheomalazie mit einem subtotalen expiratorischen Kollaps des Tracheallumens auftreten.

Die maximal erreichbare Atemflußgeschwindigkeit hängt auch von der Atemlage ab, aus der der Hustenstoß erfolgt; aus einer höheren Atemlage können höhere Flußwerte erzielt werden. Deshalb führt nur ein optimaler Kompromiß zwischen niedriger Atemlage zwecks Verengung der Atemwege und hoher Atemlage zwecks hohem Atemfluß zu einem Wirkungsoptimum der Hustenclearance. Dem entspricht bei Atemwegen mit normaler Stabilität der Bronchialwände wahrscheinlich ein Ausgangsvolumen etwas oberhalb der funktionellen Residualkapazität.

Nur bei einer zentralen Okklusion – z. B. durch einen Fremdkörper in der Trachea – kann ein einzel-

ner Hustenstoß die Atemwege wieder freimachen. Die Entfernung von Schleim aus den tiefen Atemwegen hingegen erfolgt beim Husten *stufenweise*. Zunächst wird der Mukus aus der Peripherie in die zentralen Atemwege bei relativ niedriger Atemmittellage mobilisiert. Die Entfernung des Schleims aus der Trachea folgt in der zweiten Stufe bei einem Hustenstoß aus höherer Atemlage. Diese zweite Stufe ist meistens der quantitativ begrenzende Schritt. Gestört oder ineffektiv ist der Hustenmechanismus bei Glottisdysfunktion, neuromuskulären Erkrankungen oder bei tracheotomierten Patienten. Husten tritt beim Gesunden in der Regel nicht auf und ist deshalb grundsätzlich als *Krankheitssymptom* zu werten.

■ **Husten als Symptom.** Husten zählt zu den häufigsten Symptomen, mit denen der Kinderarzt konfrontiert wird. Oft ist er das erste Zeichen einer beginnenden bronchopulmonalen Erkrankung, er kann auch über lange Zeit das einzige Symptom einer chronischen Atemwegserkrankung, wie z. B. des Asthma bronchiale, bleiben. Am Beginn ist der

Husten oft trocken und wird als Reizhusten beschrieben. Bei fortgeschrittenen oder gravierenden Erkrankungen wird daraus meist ein produktiver Husten, ältere Kinder und Jugendliche können in diesem Fall das Sputum expektorieren.

Die erweiterte diagnostische Abklärung eines Hustens ist indiziert, wenn er länger als 3 Wochen anhält oder mehr als 4 Episoden pro Jahr auftreten.

Differentialdiagnostisch wichtig sind neben der Dauer des Hustens

- der Klangcharakter (trocken, produktiv, tönend, bellend, ziehend),
- die tageszeitliche Verteilung (z. B. nächtlicher Husten bei sinobronchiale Syndrom, morgendlicher produktiver Husten bei Bronchiektasie, Assoziation zu den Mahlzeiten bei Aspiration) und
- die auslösenden Faktoren (z. B. Anstrengung oder kalte Luft),

Bei Asthmatikern ist auch gezielt nach Allergenexposition und einem giemenden/pfeifenden Atemgeräusch zu fragen. Auch im Kindesalter sollte die meist passive Rauchexposition nicht vergessen werden. In komplizierten Fällen kann das Führen eines Tagebuches oder eine apparative Aufzeichnung des Hustens (Tussigraphie) hilfreich sein.

■ **Therapie des Hustens/Husten als Therapie.** Husten wird von den betroffenen Patienten und ihren Angehörigen primär nicht als hilfreicher Schutzreflex betrachtet, sondern als therapiewürdiges Symptom gewertet. Entsprechend wird erwartet, daß der Arzt entweder medikamentös oder auf anderem Wege den Husten stoppt. Dies ist aber nur bedingt sinnvoll – nämlich dann, wenn der Husten Ursache von Komplikationen ist. So kann anhaltender Husten zur Erschöpfung des Patienten und zu einer sekundären Epithelschädigung führen. Als gravierende *Komplikationen* können Pneumothorax, vasovagale Synkopen, neurologische Störungen, Sehstörungen, Schmerzen, Drehschwindel und Parästhesien sowie Tremor auftreten. In diesen Situationen kann die gezielte Unterdrückung des Hustenreflexes erforderlich sein, z. B. mit zentral wirksamen *Antitussiva* wie Clobutinol und Kodein. Deren Wirksamkeit ist aber nicht sehr zuverlässig, und Nebenwirkungen sind v. a. im Säuglingsalter nicht unerheblich. Auch die Wirksamkeit zahlreicher pflanzlicher *Antitussiva* ist umstritten.

Sinnvoller erscheint schon die Anwendung von Schleimlösern, die zumindest theoretisch die Hustenclearance verbessern und indirekt durch Schleimentfernung den Hustenreiz mildern können. Aber

auch die Wirksamkeit und die Indikation für die klassischen *Mukolytika* wie Ambroxol und Acetylcystein sind nach wie vor umstritten.

Als gesichert gilt die schleimlösende Wirkung von inhalativ verabreichtem Kochsalz. Insbesondere bei zystischer Fibrose konnten neuere Untersuchungen zeigen, daß eine *hypertone Kochsalzlösung* die Hustenclearance verbessert und in der Wirkung vergleichbar ist mit dem Amilorid. Die Inhalation von Kochsalz kann aber bei hyperreagiblen Bronchialsystem auch Husten und einen Bronchospasmus auslösen. Hochwirksam kann bei zystischer Fibrose und anderen Erkrankungen mit hyperviskösem und purulentem Sputum die *Inhalation von DNase* sein. Hierbei ist jedoch darauf zu achten, daß die schleimverdünnende Wirkung nicht zu plötzlich und zu stark einsetzt. Bei Verlegung der Nasenatmung ist die Anwendung von abschwellenden Nasentropfen sinnvoll, um eine Austrocknung und vermehrte Belastung der tiefen Atemwege durch inhalierte Partikel bei Mundatmung zu vermeiden. Eine reichliche orale Flüssigkeitszufuhr wird als sinnvolle Maßnahme zur Unterstützung der Sekretolyse angesehen.

Wenn möglich sollte stets die Ursache für die Verschleimung der Atemwege und damit für den Husten gezielt bekämpft werden, z. B. bei bakteriellen Infektionen mit Antibiotika, bei Asthma bronchiale mit antiphlogistischen topischen Kortikoiden oder inhalativen β_2 -Mimetika. Präventive Maßnahmen wie die Meidung von Allergenen bei Allergikern oder von unspezifischen inhalativen Noxen – v. a. Tabakrauch – sollten an erster Stelle des therapeutischen Konzeptes bei chronischem Husten stehen.

Als gezielte therapeutische Nutzung des Hustenmechanismus kann die *forcierte Expiration* betrachtet werden. Dabei erfolgt willkürlich eine schnelle Ausatmung von einem mittleren zu einem niedrigen Lungenvolumen. Auch bei diesem Manöver ist der EPP von Bedeutung. Durch Variation der Atemlage, aus der die forcierte Expiration erfolgt, können gezielt und nacheinander verschiedene Abschnitte des Bronchialsystems von Schleim befreit werden. Supramaximale Flußraten werden bei der forcierten Expiration nicht erreicht, da kein expiratorischer Glottisverschluß erfolgt. Die Sekretmobilisation in peripheren Lungenabschnitten ist im Vergleich zum Husten weniger effektiv, dafür aber ist auch die traumatische Wirkung auf die Schleimhaut, v. a. bei längerfristigem Einsatz, geringer. Die forcierte Expiration ist quasi als „*therapeutisches Husten*“ seit langem Bestandteil der Physiotherapie bei chronischen Atemwegserkrankungen.

LITERATUR

- App EM, King M, Helfesrieder R, Köhler D, Matthys H (1990) Acute and longterm amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. *Am Rev Respir Dis* 141: 605–612
- Chernick V, Kendig EL (1990) Disorders of the respiratory tract in children. Saunders, Philadelphia
- Hasani A, Pavia D, Agnew JE, Clarke SW (1994) Regional mucus transport following unproductive cough and forced expiration technique in patients with airways obstruction. *Chest* 105:1420–1425
- King M, Brock G, Lundell C (1985) Clearance of mucus by simulated cough. *J Appl Physiol* 58 (6): 1776–1782
- Leith RE (1977) Cough. In: Brain JD, Proctor DI, Reid LM (eds) *Respiratory defense mechanisms*. Dekker, New York, pp 545–592
- Macklem PT (1974) Physiology of cough. *Ann Otol* 83: 761–768
- Oldenburg FA jr., Dolovich MB, Montgomery JM, Newhouse MT (1979) Effects of postdural drainage, exercise, and cough on mucus clearance in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 120:739–745
- Phelan PD, Olinsky A, Robertson CF (1994) Respiratory illness in children. Blackwell, Oxford, pp 285–305
- Robinson M, Regnis JA, Bailey DA, King M, Bautovich GJ, Beye PT (1996) Effect of hypertonic saline, amiloride and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1503–1509
- Salathe M, O’Riordan TG, Wanner A (1996) Treatment of mucociliary dysfunction. *Chest* 110:1048–1057
- Seidenberg J (1993) Husten im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilk* 141:893–906
- Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranasinha C, Hodson ME (1996) In vivo effect of recombinant human DNase on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 51:119–125
- Szidon PJ, Fishman AP (1988) Approach to the pulmonary patient with respiratory signs and symptoms. In: Fishman AP (ed) *Pulmonary diseases and disorders*, vol 1. McGraw-Hill, New York, pp 342–345
- Tomkiewicz RP, App EM, Zayas JG, Ramirez O, Church N, Boucher RC, Knowles MR, King M (1993) Amiloride inhalation therapy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 148:1002–1007
- Wanner A, Phipps RJ, Kim CS (1991) Mucus clearance: Cilia and cough. In: Chernick V, Mellins RB (eds) *Basic mechanisms of pediatric respiratory disease: Cellular and integrative*. Decker, Philadelphia, pp 361–382