

Neue wissenschaftliche Konzepte Infektionen und Exazerbationen



Exazerbationen (akute Verschlechterungen) der COPD sind in der Mehrzahl der Fälle, aber keineswegs immer, durch virale oder/und bakterielle Infektionen ausgelöst. Rhinoviren, Adenoviren, Inflenzaviren und RS (respiratory syncytial) Viren stellen die viralen Hauptverursacher dar. Bei den Bakterien haben die Pneumokokken, *Hämophilus influenzae* und *Pseudomonaden* die Führungsrollen inne.

Bei etwa einem Viertel der Erkrankten finden sich Viren und Bakterien gleichsam im Sputum (Auswurf) oder der Bronchiallavage (hierbei wird Material über eine Spülung der Bronchien mittels Lungenspiegelung gewonnen), sodass sich die Frage stellt, ob das eine das andere begünstigt.

Interessanterweise kann man aber auch bei 25 % der Fälle diese Erreger während stabiler Phasen der Erkrankung nachweisen. Schadstoffe, in vorderster Front Zigarettenrauch, aber auch Luftverunreinigungen der Umwelt, begünstigen in noch nicht überschaubarem Zusammenhang Infektionen (beachten Sie hierzu auch die Beiträge in der Rubrik „Luftqualität“).

Direkt im Zusammenhang mit Exazerbationen lassen sich zudem erhöhte Konzentrationen von Entzündungsbotenstoffen (Cytokine wie IL-6, IL-8) messen, die entweder als Antwort auf oder Folge einer vorausgegangenen Infektion bestimmbar sind.

Derzeit gibt es außer Antibiotika keine Erfolg versprechenden Behandlungsmöglichkeiten gegen bakterielle Infektionen, weshalb intensive Anstrengungen unternommen werden, dies zu verbessern und auch das Zusammenwirken von Bakterien und Viren besser zu verstehen.

Gegen Bakterien ohne Antibiotika?

In der Entstehung von bakteriellen Infektionen scheinen spezielle Bindungsstellen (=Rezeptoren) auf der Schleimhaut (=Epithel) der Atemwege bedeutsam zu sein. Diese Rezeptoren (=PAF-Rezeptoren), finden sich im Epithel großer und kleiner Atemwege und sind bei Patienten mit COPD und bei Rauchern vermehrt ausgeprägt. An diese Bindungsstellen können sich sowohl Pneumokokken als

auch *H. influenzae* Bakterien als sogenannte Agonisten binden. Das funktioniert über spezielle Kontaktstellen (=ChoP), die diese Bakterien in ihrer Zellwand aufweisen.

Der Beeinflussung dieser PAF-Rezeptoren durch Schadstoffe oder durch eine bakterielle Infektion gingen Mitarbeiter der Arbeitsgruppe von S. Shukla aus Australien nach. Man benutzte hierfür gut erprobte Zellen von Atemwegsepithel und setzte sie vier Stunden Zigarettenrauch aus. Im Anschluss daran bestimmte man die Anzahl der PAF-Rezeptoren im Vergleich zu Zellen, die nicht „beraucht“ worden waren. Dabei konnte man sehr schön zeigen, dass die Auseinandersetzung mit Rauch bei den Zellen dazu geführt hat, dass wesentlich mehr der PAF-Rezeptoren auf den Atemwegszellen messbar waren.

In weiteren Experimenten überprüfte man die PAF-Rezeptoren vor und nachdem man sie mit Pneumokokken oder *H. influenzae* infiziert hatte. Auch dieser Reiz, wurde durch die Zellen mit einer Vermehrung der PAF-Rezeptoren beantwortet. Damit konnte gezeigt werden, dass sich Bakterien selbst - bereits durch ihre Anwesenheit - in den Atemwegen gute Voraussetzungen schaffen, um an den Zellen angreifen zu können und in deren Zellinneres zu gelangen. Raucher leben dabei nochmals gefährlicher, da sowohl durch Zigarettenrauch/Schadstoffe als auch durch Bakterien PAF-Rezeptoren ausgebildet werden und damit eine Infektion bei Rauchern noch intensiver ablaufen kann, als bei alleiniger Bakterienbesiedelung.

Diese Ergebnisse passen sehr gut zu den Erfahrungen aus der ärztlichen Praxis. Hier sind auch die besonders schwer verlaufenden Lungenentzündungen in erster Linie bei Rauchern zu beobachten.

Nachdem es bereits Substanzen gibt, die verhindern, dass Agonisten an die PAF-Rezeptoren binden, sogenannte PAF-Antagonisten, wollten die Forscher mit dieser Arbeit überprüfen, ob diese in der Lage sind, die Bindung von Pneumokokken und *H. influenzae* an die Atemwegszellen zu verhindern. Bei den Versuchen zeigten sich sehr ermutigende Ergebnisse. So konnte durch die Zugabe des PAF-Antagonisten (WEB-2086) eine deutliche Hemmung der Bakterienbindung an die Zellen erzielt werden. Nachdem es bereits experimentell Anwendungen von WEB-2086 beim Menschen gibt, die ohne relevante Nebenwirkungen geblieben sind, ist evtl. auf diese Weise ein neuer, nicht-antibiotischer Wirkansatz in der Bekämpfung bakterieller Infektionen an den Atemwegen gegeben.



Viren an der genetischen Festplatte

Die Antwort von Atemwegszellen auf Entzündungssignale ist außerordentlich komplex und nur teilweise verstanden. Ein umfassendes „Orchester“ ist an der Ausgestaltung beteiligt und dazu noch mit verschiedenen „Dirigenten“.

Die sehr häufig (>50 %) mit Exazerbationen der COPD vergesellschafteten Viren können dabei Steuerungsfunktionen übernehmen, die sich insbesondere gegen Stellgrößen richten, die für die Entzündungskontrolle zuständig sind.

Wesentlich kommt während Entzündungen auch sogenannter oxidativer und nitrosativer Stress (= O+N-Stress) zum Tragen, dessen Rolle für die akute Exazerbation noch unklar ist. Jedenfalls können diese Reaktionsprodukte leicht in die Zelle eindringen und dort erhebliche funktionelle Störungen z. B. an Mitochondrien, Enzymen und Ionenkanälen verursachen.

Vermeehrt nachweisbar ist der O+N-Stress im Gefolge von viralen Infektionen. Eine wichtige Kenngröße zur Kontrolle von Entzündungsreaktionen ist die sog. HDAC (Histondeacetylase). Sie ist in der Lage, den Nachschub von Entzündungsvermittlern (Cytokine, Chemokine) durch Hemmung ihrer Genexpression im Zellkern zu dämpfen. Möglicherweise als Folge von chronisch entzündlichen Veränderungen ist ihre Aktivität bei COPD Patienten, je nach Schweregrad, gedämpft.

In einer aktuellen Studie von Footitt et al. wurden COPD Patienten sowie Raucher und Nichtraucher mit Rhinoviren infiziert. Anschließend wurde geprüft, was eine solche programmierte und damit gut steuerbare Infektion für Auswirkungen auf entzündliche und antientzündlich wirkende Zellbestandteile ausübt. Hierzu wurde Sputum und BAL (bronchoalveoläre Spülflüssigkeit) vor und in gewissen Zeitabständen nach der Virusinfektion abgenommen und auf Viruslast, Entzündungsreaktionen (HDAC) und entzündliche Marker untersucht. Dabei zeigte sich am 9. Tag nach der Infektion der Gipfel der

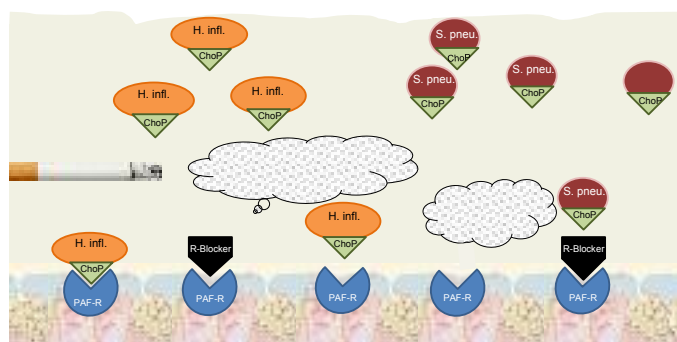
Virusmenge, mit einem eindeutigen (signifikant) höheren Nachweis von Viren, Reaktionsprodukten des O+NS-Stoffwechsels, Entzündungszellen und Entzündungsmarkern bei den COPD-Patienten, nicht dagegen bei Nichtrauchern und gesunden Probanden. Bei ihnen war im Trend eine Steigerung der HDAC-Aktivität als Reaktion auf die Virusinfektion feststellbar.

Dies deutet auf eine wichtige regulatorische Rolle der HDAC in der Entzündungssteuerung bei der COPD hin. Wie diese Erkenntnisse in klinische Behandlungskonzepte umzusetzen sind, kann derzeit noch nicht beurteilt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt kann man nur erwähnen, dass Acetylcystein (abgekürzt ACC), Vitamin B12, und hier besonders das Hydroxycobalamin, als effektive O+NO-Fänger gelten und sowohl Cortison als auch Theophyllin potente Wirkstoffe darstellen, um die HDAC-Aktivität zu steigern.

Professor Dr. Rainer Willy Hauck
 Internist, Pneumologe, Kardiologe, Allergologe
 Chefarzt Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin
 Klinikum Altötting



Anhaftung von Bakterien an Atemwegsepithel via PAF-Rezeptoren



Anhaftung von Bakterien an die Schleimhaut der Atemwege. Diese kann durch eine Phosphorylcholin-Bindungsstelle (ChoP) auf der Bakterienwand an PAF-Rezeptoren (PAF-R) im Atemwegsepithel erfolgen. Die Bindung kann durch einen spezifischen PAF-Rezeptor Antagonisten (R-Blocker) gehemmt werden. H. inf. - Hämophilus influenzae; S. pneu. - Streptococcus pneumoniae