

Internist 2007 · 48:459–467
 DOI 10.1007/s00108-007-1837-6
 Online publiziert: 12. April 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007

Schwerpunktherausgeber

M. Battagay, Basel/Schweiz
 B. Zabel, Borstel

S. Hippenstiel · M. Witzenrath · B. Opitz · H. Schütte · S. Rosseau · N. Suttrop
 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und
 Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Neues zur Pathophysiologie der Pneumonie

In der vorantibiotischen Ära lag die Sterblichkeit durch Pneumonie zwischen 30 und 40%. Frühzeitiger und resistenzgerechter Antibiotikaeinsatz konnte die Sterblichkeit um sagenhafte, aber auch begrenzte 20% verbessern. Daraus wird schnell erkennbar, dass der Pathogen-Wirt-Interaktion die Schlüsselrolle für das Entstehen, den Verlauf und die Prognose der Pneumonie zukommt. Um die Pneumoniesterblichkeit noch weiter zu senken, ist es elementar, das Verständnis dieser Wechselbeziehung und die Kenntnis der lungenspezifischen Abwehrmechanismen zu verbessern und in neue Pneumonietherapiestrategien umzusetzen.

Pneumonien werden durch pathogene Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze) hervorgerufen. Der Verlauf der Erkrankung wird einerseits durch Art, Anzahl und Pathogenitätsfaktoren der Erreger und andererseits durch Faktoren der Immunität des Wirtes bestimmt. Die Reaktion des Immunsystems kann nicht nur protektiv wirken, sondern durch eine überschießende Entzündungsreaktion wesentlich zu fatalen Krankheitsverläufen mit Lungenversagen beitragen. Über die Entwicklung neuer antibiotischer Substanzen hinaus müssen innovative Therapieansätze zur Pneumoniebehandlung antimikrobielle Faktoren unterstützen bei gleichzeitiger Limitierung überschießender schädlicher Entzündung. Oberstes Ziel ist der Erhalt der pulmonalen Gasaustauschfunktion. Die Kenntnis der pathophysiologischen Mechanismen pulmonaler Wirtsabwehr legt dabei die notwendigen rationalen Grundlagen für neue Therapieansätze.

Angeborene Abwehrmechanismen im oberen und unteren Respirationstrakt

Im Nasen-Rachen-Raum tragen die spezifische Anatomie, sinunasale mukoziliäre Reinigung, Mukus und darin enthaltene antimikrobielle Faktoren ebenso wie die epitheliale Zellbarriere zur Elimination eindringender Erreger bei. Hustenreflex und Glottisschluss bilden wichtige Abwehrmechanismen (▣ **Abb. 1**).

Im unteren Respirationstrakt führt die dichotome Aufteilung des Bronchialbaums zur Deposition größerer inhalierter Partikel durch Verwirbelung der Atemluft. Trachea und Bronchien sind mit einem 3-schichtigen Flüssigkeitsfilm (superfizielle mazinreiche Schicht, Surfactantfilm, periziliäre Flüssigkeit) überzogen. Oral gerichteter Schleimtransport und Expektoration tragen zur Beförderung von Mikroorganismen aus dem unteren Respirationstrakt bei. Eine wichtige Rolle spielen im Schleim enthaltene antimikrobielle Peptide (AMP; [3]). Beim Menschen sezernieren Neutrophile, Makrophagen und pulmonale Epithelzellen α - und β -Defensine sowie Cathelicidin (LL-37/hCAP-18) in den Mukus. Neben ihrer direkten antimikrobiellen Funktion nehmen AMP Einfluss auf die Regulation der pulmonalen Entzündungsreaktion (Zytokinfreisetzung, Chemotaxis, Proliferation, Proteasen-Antiproteasen-Balance; [3]). Darüber hinaus tragen niedriger pH des Schleimfilms, Lactoferrin, Lysozym sowie konstitutiv sezerniertes IgA zur Erregerelimination im Tracheobronchialsystem bei [29].

Angeborene Immunität im Alveolarraum

Das alveoläre Oberflächensekret besteht aus einem chemisch-physikalisch komplexen Gemisch, dessen Faktoren zur pulmonalen Immunantwort beitragen. Alveoläres IgG, Transferrin, Lipopolysaccharid (LPS) bindendes Protein, Fibronectin oder Komplement spielen ebenso eine Rolle in der alveolären Immunabwehr wie AMP [2, 3, 28]. Neben seiner biophysikalischen Aktivität übernimmt Surfactant wichtige immunologische Funktionen im Alveolarraum [24, 26]. Experimente mit u. a. gendefizienten Mäusen ergaben, dass die Surfactantproteine (SP) SP-A und SP-D zur angeborenen Immunität in der Lunge beitragen. Neben der direkten Bindung an mikrobielle Strukturen stimulieren SP-A und -D die Chemotaxis von Entzündungszellen und verstärken mikrobizide Aktivitäten von Leukozyten [24, 26].

Zelluläre Mechanismen der angeborenen Immunität bei Pneumonie

Obgleich sich invadierende Erreger einer Vielzahl von konstitutiv aktiven azellulären Abwehrmechanismen gegenübersehen, ist die direkte Interaktion der Pathogene bzw. ihrer Produkte mit pulmonalen Gewebezellen und klassischen Immunzellen (Alveolarmakrophagen, polymorphkernige Leukozyten) von zentraler Bedeutung für die Initiierung einer suffizienten Immunabwehr und prägt den Krankheitsverlauf [2, 8, 17, 20, 21, 29].

Die Erreger-Wirtszell-Interaktion wird durch die große Vielfalt der auf das pul-

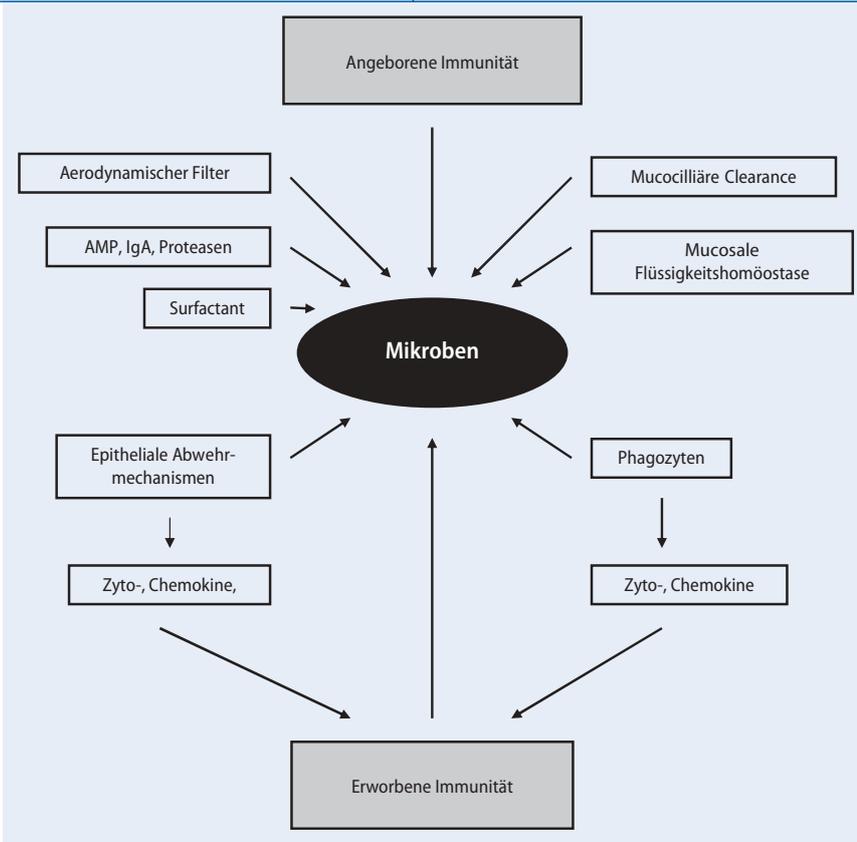


Abb. 1 Die angeborene Immunität der Lunge besteht aus einem komplexen Zusammenwirken mechanischer, humoraler und zellulärer Faktoren. Dabei sind Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Faktoren zu beobachten. So können Mikroben die mukoziliäre Clearance reduzieren. Von Epithelzellen freigesetzte Immunmodulatoren wirken auf Phagozyten ein und verändern deren Aktivität und vice versa. Das angeborene Immunsystem dominiert die initiale Verteidigung; erst im Verlauf wird ggf. das spezifische Immunsystem in den Abwehrprozess mit einbezogen (AMP antimikrobielle Peptide)

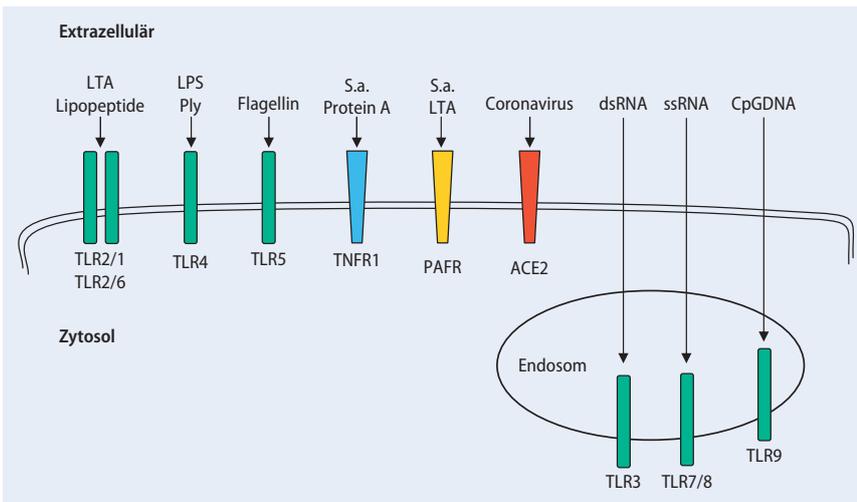


Abb. 2 Transmembranäre mustererkennende Rezeptoren aktivieren durch die Erkennung von hoch konservierten pathogenassoziierten molekularen Mustern pulmonale Epithel- und Entzündungszellen. Zellwandbestandteile von Pathogenen, Flagellen oder bakterielle Toxine sowie mikrobielle RNA oder DNA werden von Rezeptoren der äußeren Wirtszellmembran oder durch Rezeptoren in der Endosomenmembran erkannt und aktivieren die Wirtsantwort (LTA Lipoteichonsäure; LPS Lipopolysaccharid; Ply Pneumokokkenpneumolysin, S.a. *Staphylokokkus aureus*; TLR „Toll-like“-Rezeptor; TNFR1 Tumornekrosefaktorrezeptor 1; PAFR Plättchenaktivierender-Faktor-Rezeptor; ACE2 „angiotensin-converting enzyme 2“)

monale Gewebe einwirkenden Pathogenitätsfaktoren einerseits und die Wirtszellantwort andererseits geprägt. In die Umgebung freigesetzte Moleküle (z. B. Proteasen der Krankheitserreger, bakterielle Toxine) inaktivieren Wirtsabwehrmechanismen und/oder führen zu direkter und indirekter Zellschädigung [11, 17]. Über Injektionsapparate injizieren Bakterien (z. B. Typ-IV-Sekretionssystem bei Legionellen, Pseudomonaden) direkt Effektormoleküle in das Zytosol pulmonaler Wirtszellen [4, 11].

Die Initiierung der Immunantwort erfolgt im wesentlichen durch Erkennung von hoch konservierten Erregerstrukturen (pathogenassoziierte molekulare Muster, PAMPs) wie z. B. Bakterienzellwandbestandteilen (LPS, Peptidoglykan, Lipoteichonsäure) sowie von RNA- oder DNA-Motiven durch keimbahnkodierte mustererkennende Rezeptoren (PRRs) der Wirtszellen (Abb. 2; [14, 22]). Diese Rezeptoren werden sowohl von klassischen Entzündungszellen (Makrophagen, Granulozyten) als auch von pulmonalen Epithelzellen exprimiert. Zu ihnen zählen transmembranäre „Toll-like“-Rezeptoren (TLR), zytosolische „Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like“-Rezeptoren (NLRs) sowie „retinoid acid-inducible gene-1 (RIG)-like helicasen“ (RLHs; [14, 22]).

Die Detektion verschiedener PAMPs eines einzigen Erregertyps durch verschiedene TLRs und zytosolische Rezeptoren führt zur komplexen Expression inflammatorischer Mediatoren, welche nachfolgend die Immunantwort entscheidend steuern [14, 22].

Transmembranäre Rezeptoren

Die humanen TLR1–10 exponieren leuzinreiche Strukturen in extrazelluläre oder luminale (z. B. Phagosomen) Kompartimente (Abb. 2). Nach Erkennung ihrer spezifischen „Liganden“ (z. B. erkennt TLR4 LPS oder TLR2 Lipoteichonsäure) stimulieren TLRs über zytosolische Rezeptordomänen intrazelluläre Signalkaskaden, welche schließlich die Wirtsantwort initiieren [22].

An der Erkennung von Pneumokokken sind offenbar TLR1/2- und TLR2/6-Heterodimere (Lipoteichonsäure/Pepti-

Hier steht eine Anzeige.



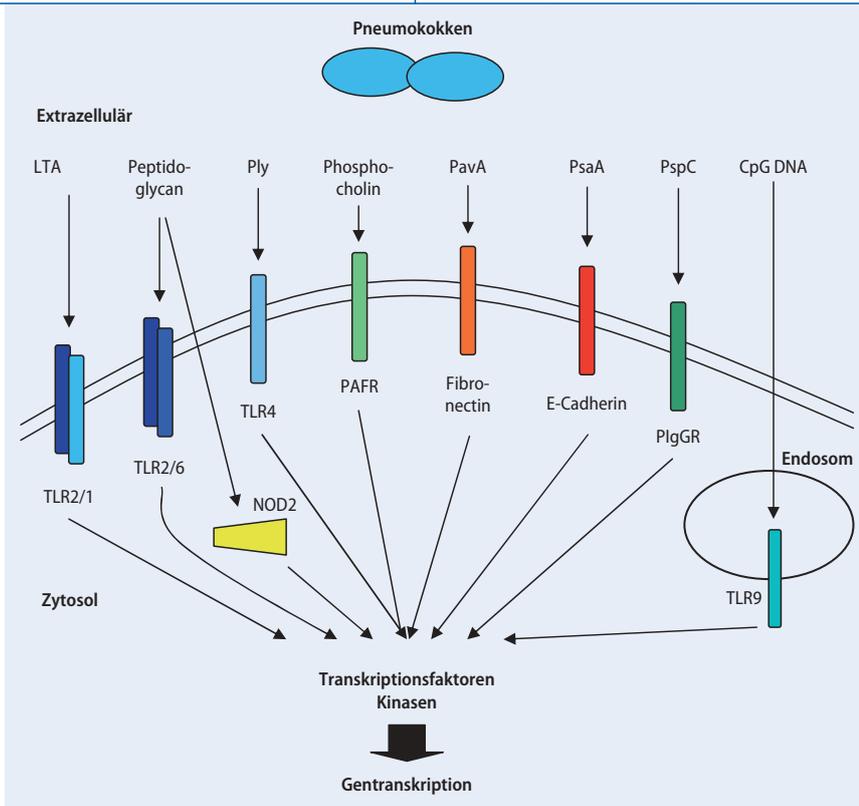


Abb. 3 ▲ Die Komplexität der Interaktion von pathogenassoziierten Molekülen mit Wirtszellrezeptoren wird am Beispiel der Pneumokokkeninfektion deutlich. Eine Vielzahl weiterer Moleküle ist wichtig für den Infektionsverlauf, jedoch sind hier die interagierenden Partner noch unbekannt

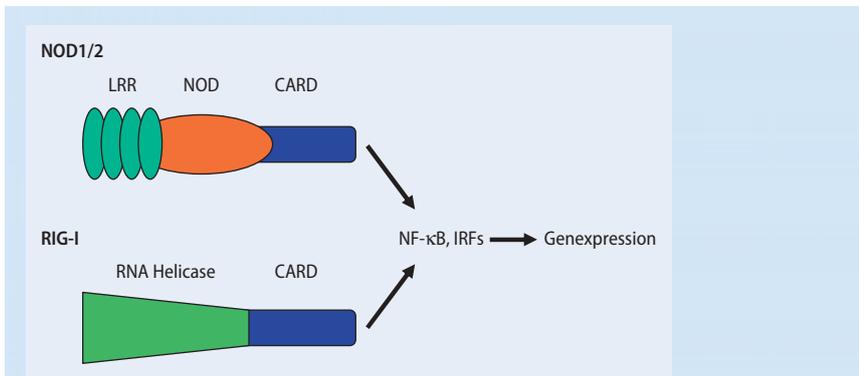


Abb. 4 ▲ Zytosomatische Rezeptoren erkennen invadierende Erreger oder ihre Produkte und stimulieren die Wirtsabwehr. Während *NOD1/2* bakterielles Peptidoglycan detektieren (z. B. von Pneumokokken, Chlamydien), erkennt die RNA-Helicase *RIG-I* virale RNA von z. B. Influenza-A-Virus. Über *CARD*-Domänen aktivieren die Moleküle Transkriptionsfaktoren und die Expression von Entzündungsmediatoren (*LRR* „leucine-rich repeats“; *NOD* „nucleotide-binding oligomerization domain“; *CARD* „caspase recruitment domain“; *NF-κB* Nukleärer Faktor κB; *IRF* interferonregulierender Faktor)

doglycan), TLR4 (Pneumolysin) ebenso wie TLR9 (unmethylierte CpG-Dinukleotide) beteiligt (■ **Abb. 3**; [1, 2, 5, 8, 29]).

— **In-vivo-Experimente an Mäusen zeigten, dass TLR4 und TLR9 wesentlich zur Resistenz gegenüber Pneumokokkeninfektionen beitragen.**

Allerdings bleiben viele Fragen ungeklärt. So liegen noch keine richtungsweisenden Erkenntnisse für die kombinierte Funktion verschiedener TLRs in Infektionsmodellen vor. Auch fehlen Informationen zur Rolle der TLRs bei vielfach fatalen Koinfektionen mit Influenzavirus und Pneumokokken. Obgleich ähnliche Befunde auf eine wesentliche Rolle der TLRs für Infek-

tionen mit anderen bakteriellen Pneumonieerregern, z. B. *Legionella pneumophila* (TLR2,-4,-5; [19]) und *Hämophilus influenzae* (TLR2,-4,-5,-9; [15]), Pilzen (*Candida albicans* TLR2,-4; [12]) oder Viren (Influenza TLR3,-7; [7, 13]) hinweisen, liegen nur wenige Informationen zur Rolle dieser Rezeptoren in der Pneumonie vor.

Über die TLRs hinaus scheinen bei Pneumonie auch andere membranständige Rezeptoren an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt zu sein (■ **Abb. 2**). Neben dem Rezeptor des plättchenaktivierenden Faktors (PAF, für Pneumokokken; [2, 17]) wurden der Tumornekrosefaktorrezeptor 1 (*Staphylococcus aureus*; [6]) und pulmonal exprimiertes „angiotensin-converting enzyme-2“ („severe acute respiratory syndrome“; Coronavirus; [10]) als potenziell wichtige PRRs beschrieben.

Die hohe Redundanz bei der Erregererkennung lässt daran zweifeln, dass z. B. die singuläre Blockade eines TLRs bei der Pneumokokkenpneumonie zur effektiven Modulation der angeborenen humanen Immunantwort führt.

Zytosomatische Rezeptoren

Bedeutende Pneumonieerreger können pulmonale Immunzellen und Gewebezellen invadieren und diese zur Replikation nutzen. Während Legionellen und Chlamydien in Alveolarmakrophagen replizieren, scheinen Pneumokokken Epithelzellen transient zu invadieren. Darüber hinaus können Bakterien Toxine oder Nucleinsäuren über Sekretionssysteme in das Zytosol von Wirtszellen injizieren. Auch Viren wie Influenza-A-Viren oder „respiratory syncytial virus“ replizieren effizient in Lungenparenchymzellen.

Zytosolische Rezeptoren der NLR- und RLH-Familie erkennen zytosomatisch lokalisierte Pathogene bzw. deren PAMPs (z. B. erkennen NOD1 und NOD2 bakterielles Peptidoglycan, RIG-I erkennt virale RNA; ■ **Abb. 4**; [14]). Neben der Detektion von „fremd“ (bakterielle oder virale Komponenten) führt offenbar auch die Erkennung endogener „Warnmoleküle“ aus sterbenden oder geschädigten Zellen durch NLRs zur Zellaktivierung. Aktuelle In-vitro-Untersuchungen demonstrieren, dass z. B. intrazelluläre Pneumokokken (NOD2; ■ **Abb. 3**), Moraxellen

(NOD₁), *Chlamydia pneumoniae* (NOD₁) und Mykobakterien (NOD₂) über NODs erkannt werden und eine proentzündliche Zellantwort induzieren [14].

Während viraler Replikation kommt es zur Bildung einsträngiger (ss) und doppelsträngiger (ds) RNA. Neben der Detektion viraler RNA durch Mitglieder der TLR-Familie spielen die RLHs offenbar eine wichtige Rolle in der Erkennung viraler RNA und somit einer Virusinfektion (■ **Abb. 4**). Das zytosolische Rezeptormolekül RIG-I ist bei Influenza-A-Virusinfektion wesentlich zur Ausbildung der antiviralen Typ-I-Interferon (IFN α / β)-Antwort [9, 16]. Interessanterweise interferiert das NS1-Protein des Virus negativ mit der RIG-I-induzierten Signalkaskade und Genexpression und unterminiert somit Wirtsabwehrreaktionen [16]. In aktuellen Studien wird untersucht, inwieweit die Blockade des Influenza-NS1-Moleküls die antivirale Potenz der Wirtsantwort bei Influenza-A-Virusinfektionen stärkt.

Intrazelluläre Signalmechanismen und Konsequenzen pulmonaler Zellaktivierung durch Rezeptoren

Die Erkennung von PAMPs bzw. mikrobiellen Toxinen aktiviert PRR-vermittelte Signalpfade. Wichtig ist dabei die Erkenntnis, dass Signalwege unterschiedlicher Rezeptoren auf der Ebene intrazellulärer Schlüssel-moleküle konvergieren.

► Signalwege unterschiedlicher Rezeptoren konvergieren auf der Ebene intrazellulärer Schlüssel-moleküle

Die gezielte Blockade solcher Schlüssel-moleküle verhindert die Zellaktivierung durch ganze Gruppen von PRRs. Als Beispiele seien das zytosolische Adaptormolekül MyD88 (TLRs) oder der Transkriptionsfaktor NF- κ B (allg. proinflammatorische Zytokine, Adhäsionsmoleküle) und interferonregulierende Faktoren (IRFs) genannt [2, 8, 22, 23].

Auch scheint der p38-Mitogen-aktivierten Proteinkinase integrative Bedeutung für proentzündliche Genexpression zuzukommen. Es bleibt abzuwarten, ob sich die Blockade solcher Regulatoren positiv auf den Verlauf schwerer Pneu-

Zusammenfassung · Abstract

Internist 2007 · 48:459–467 DOI 10.1007/s00108-007-1837-6
© Springer Medizin Verlag 2007

S. Hippenstiel · M. Witzernath · B. Opitz · H. Schütte · S. Rosseau · N. Suttrop
Neues zur Pathophysiologie der Pneumonie

Zusammenfassung

Pneumonien können zu vital bedrohlichen Störungen der Gasaustauschfunktion der Lunge führen. Bedingt durch die große Vielfalt der Pneumonieerreger wirken unterschiedliche Virulenzfaktoren auf die Lunge ein. Es ist von besonderer Bedeutung, dass neben den direkt pathogenassoziierten Schädigungen eine überschießende Entzündungsreaktion zu Versagen von pulmonaler Barriere und Gasaustauschfunktion führen kann. Neben unspezifischen Abwehrmechanismen kommt rezeptorvermittelter Aktivierung zellgebundener angeborener Immunität eine zentrale Rolle für die pulmonale Immunantwort zu. Pathogenassoziierte Mole-

küle werden durch transmembranäre und zytosolische Rezeptoren des Wirtes erkannt. Diese Interaktion führt über Signalkaskaden zur Expression immunmodulatorischer Moleküle. Über die adäquate Antibiotikatherapie hinaus müssen innovative Therapieansätze zur Pneumoniebehandlung überschießende Entzündungsreaktionen begrenzen unter gleichzeitiger Unterstützung pulmonaler Abwehrkapazität.

Schlüsselwörter

Pneumonie · Entzündung · Pathogene · Angeborene Immunität · Wirtsabwehr

New aspects of the pathophysiology of pneumonia

Abstract

Pneumonia can lead to the critical impairment of gas exchange in the lung. Due to the great variability of pneumonia causing pathogens, a large variety of diverse virulence factors act on the lung. Besides stimulation of unspecific defense mechanisms, activation of receptor-dependent cell-mediated innate immune defense mechanisms are critical for the pulmonary immune defense. Pathogen-associated molecules are detected via transmembraneous and cytosolic receptors of the host. This interaction stimulates the expression of immunomodulatory molecules via signal cascades. Of particular impor-

tance, in addition to direct pathogen-caused lung damage, is the overwhelming activation of the inflammatory response which can result in lung barrier failure and impairment of pulmonary gas exchange. In addition to the design of new antibiotics, innovative therapeutic strategies should therefore concentrate on the enhancement of antimicrobial mechanisms by concurrent limitation of inflammation.

Keywords

Pneumonia · Inflammation · Pathogens · Innate immunity · Host defense

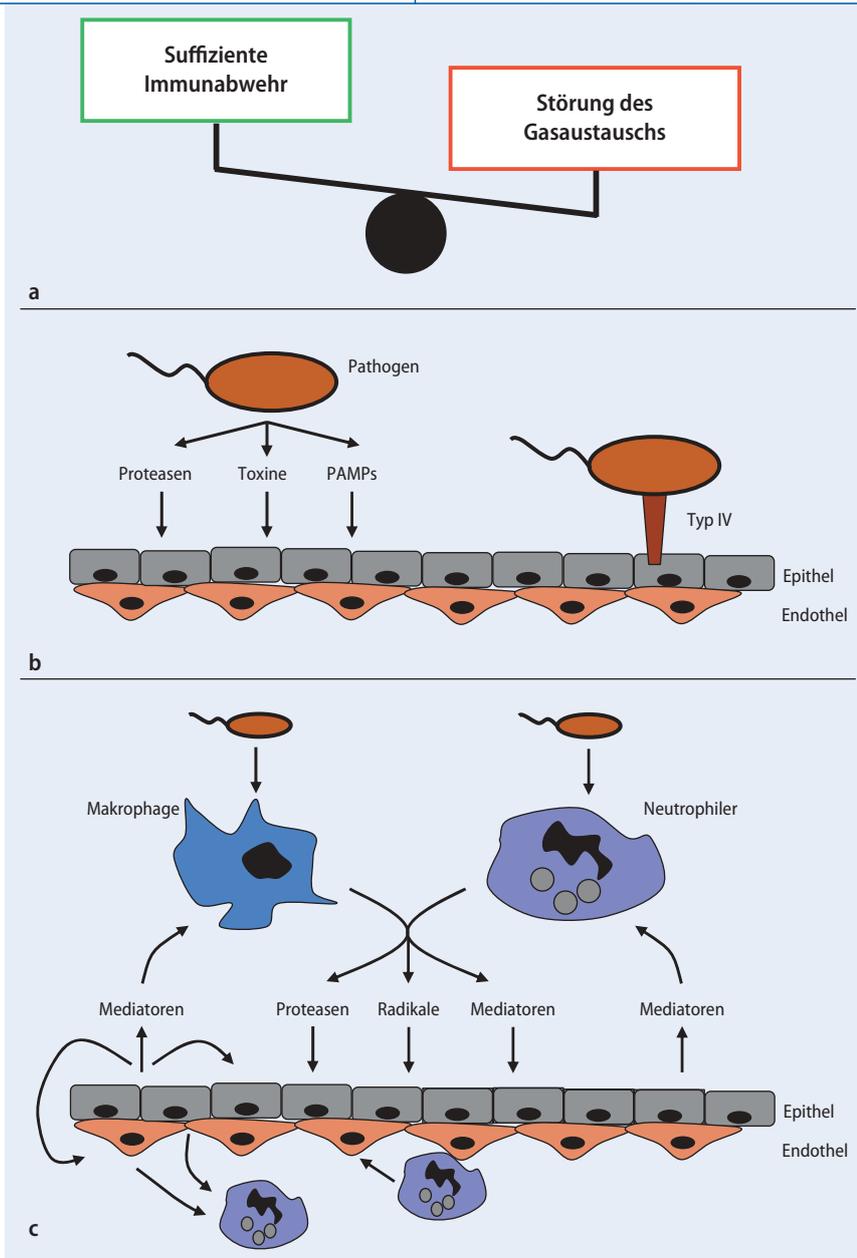


Abb. 5 **a** Eine effiziente pulmonale Immunabwehr kann im Verlauf der Entzündung die Gasaustauschfunktion der Lunge beeinträchtigen. **b** Die Pathogene schädigen direkt durch z. B. Proteasen und Toxine oder Injektion von Effektormolekülen über Injektionssysteme die pulmonale epitheliale Barriere. **c** Neben der direkten Einwirkung der Erreger führt die Aktivierung von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und der Epithel- und kapillären Endothelzellen selbst zur Freisetzung proentzündlicher und aggressiver Moleküle, welche Schädigungen der alveolokapillären Funktion zur Folge haben. Dabei ist wenig über die Mechanismen der pulmonalen Entzündungsbegrenzung oder die Initiierung von Reparaturprozessen bekannt

monien mit der Gefahr eines ARDS oder pneumogener Sepsis auswirkt.

Aktivierung pulmonaler Epithel- und Endothelzellen

Durch die Freisetzung von Chemo- und Zytokinen tragen Lungenepithelzellen zur Rekrutierung und Aktivierung von klas-

sischen Immunzellen bei (Abb. 5; [2, 8]). Die vermehrte Freisetzung von AMPs durch Epithelzellen kann direkt die lokale Abwehrpotenz stärken. Gleichzeitig kann das entstehende hoch entzündliche Mikromilieu wichtige Funktionen wie den Erhalt der mechanischen Barriere stören mit der Folge von Lungenödembildung und erleichterter Erregertranslokation in

die systemische Zirkulation. Dieser Effekt wird durch die gleichzeitige proentzündliche „Mitaktivierung“ des pulmonalen Endothels verstärkt, welches sich in direkter anatomischer Beziehung zum pulmonalen Epithel befindet [2, 8].

Alveolarmakrophagen

Bedingt durch ihre hohe Phagozytosefähigkeit sind Alveolarmakrophagen die wohl bedeutendsten primären Abwehrzellen des Alveolarraums (Abb. 5). Es besteht die Hypothese, dass geringe Erregermengen direkt durch Alveolarmakrophagen eliminiert werden und es erst bei höherem Infektionsdosis zur massiven Entzündungsreaktion kommt. Dies geschieht durch die Freisetzung zahlreicher immunmodulatorischer Zyto- und Chemokine [20, 21].

Neutrophile Granulozyten

Schwere Pneumonien sind häufig durch massiven Einstrom von Granulozyten in das alveoläre Kompartiment charakterisiert (Abb. 5). Neutrophile Granulozyten entfalten ihre hohe mikrobizide Kompetenz durch Phagozytose, Produktion toxischer Radikale und digestiver Enzyme sowie Freisetzung von AMP [3, 21]. Obgleich diese Zellen eine herausragende Rolle im unspezifischen Abwehrsystem der Lunge spielen, geht von ihnen eine beträchtliche Gefahr einer pulmonalen Gewebsschädigung aus (Abb. 6).

Auswirkungen auf die pulmonale Organfunktion

Störungen der pulmonalen Organfunktion ergeben sich aus den organschädigenden direkten Effekten der Pathogene und aus den Folgen der inflammatorischen Abwehrreaktion des Wirtes (Abb. 5). Zusätzlich zum entzündlichen zellulären Infiltrat können Hyperpermeabilität der alveolokapillären Barriere mit Ödembildung, pulmonaler arterieller Vasokonstriktion und Störungen der Ventilations-/Perfusionsverteilung die pulmonale Gasaustauschfunktion erheblich beeinträchtigen.

Bereits kleine Mengen bakterieller Toxine wie das Pneumolysin von Pneumokokken [25] oder Exotoxine von *Pseudomonas aeruginosa* sind in der Lage, eine ausgeprägte alveolokapilläre Schranken-

Hier steht eine Anzeige.



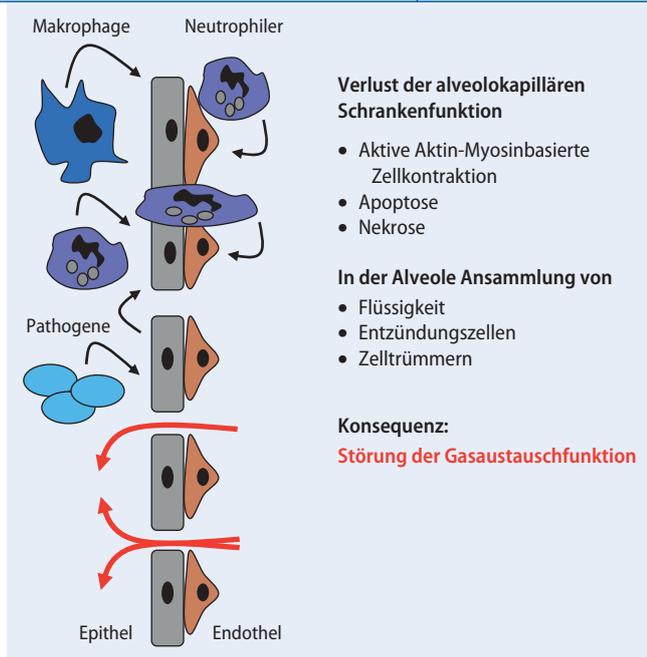


Abb. 6 Die Einwirkung von Produkten der Wirtsabwehr sowie von Pathogenitätsfaktoren der Pathogene führt zu interzellulärer Lückenbildung. Die folgende erhöhte parazelluläre Flüssigkeitsfiltration führt mit der Ansammlung von Entzündungszellen und der Akkumulation von Zelldebris in der Alveole zur Verlängerung der Diffusionsstrecke und damit zur Störung der Gasaustauschfunktion

störung mit Ödembildung auszulösen. Pneumolysin führt bereits in subzytolytischen Dosen zu interzellulärer Lückenbildung, zu Stressfaserbildung und zum Abbau interzellulärer Junctionsproteine [25]. Darüber hinaus kommt es vermutlich über PRR-abhängige Signalwege zu einer Beeinträchtigung der alveolokapillären Barrierefunktion. Die Freisetzung endogener Mediatoren der Entzündung (Zyto- und Chemokine, Sauerstoffradikale, Proteasen) kann ihrerseits ebenfalls zur Barriestörung beitragen (Abb. 6; [18]). Derzeit ist unklar, wann und in welchem Ausmaß die exogenen oder die endogenen Faktoren das Krankheitsgeschehen der Pneumonie dominieren.

► **Bereits kleine Mengen bakterieller Toxine können eine ausgeprägte alveolokapilläre Schrankenstörung mit Ödembildung auszulösen**

Nicht nur durch die lokale Schädigung des Lungenparenchyms, sondern auch durch die Ausbildung einer systemischen inflammatorischen Reaktion kann es zu einem respiratorischen Versagen kommen. Dieser sekundäre Lungenschaden kann durch mikrobielle Translokation mit konsekutiver Freisetzung mikrobieller toxischer Substanzen in die systemische Zirkulation, aber auch durch die Liberation proinflammatorischer Mediatoren aus der

Lunge in das vaskuläre Kompartiment initiiert werden.

Ausblick

Das Wissen um die molekulare Interaktion von Pathogenen mit Wirtszellrezeptoren kann wichtige Grundlagen für neue diagnostische und therapeutische Entwicklungen legen: Trotz einiger aktueller Fortschritte reichen die Erkenntnisse zur Pathogen-Wirt-Interaktion bei der Pneumonie noch nicht aus, um hieraus neue Therapiekonzepte zu entwickeln. Dabei erschweren die lungenspezifischen Besonderheiten die Entwicklung von In-vitro- und In-vivo-Modellen. Interdisziplinäre Forschungsansätze unter Beteiligung von klinisch tätigen Pneumologen und Grundlagenwissenschaftlern können hierbei neue Perspektiven eröffnen. Ebenso müssen nationale und internationale Netzwerke zur Schaffung von Materialbanken geschaffen werden. So können neuartige Versuchsansätze wie die Kurzzeitkultur von humanem Lungengewebe aus Operationsmaterial zu Ex-vivo-Untersuchungen beitragen. Neben der Fokussierung auf den Start der Immunantwort sollte versucht werden, die Mechanismen der Inflammationskontrolle in pulmonalem Gewebe zu verstehen. Dazu muss die Funktion der beteiligten Pathogenitätsfaktoren, Rezeptoren und Signalwege erforscht werden. Nur so wird

es möglich, durch gezielte Blockade von Schlüsselmolekülen schädliche Effekte mit Störung des pulmonalen Gasaustauschs oder Initiierung einer pneumogenen Sepsis zu begrenzen. Dabei bietet sich die relativ leichte Zugänglichkeit des Lungengewebes durch Inhalation von Nanopartikeln und inhibitorischen kleinen RNA-Fragmenten (RNAi) an, um die Funktion von Rezeptoren und Signalwegen zu erproben und innovative Therapiestrategien bei Pneumonie zu entwickeln.

Fazit für die Praxis

Obgleich die Pneumonie eine der häufigsten Todesursachen weltweit darstellt, liegen nur unzureichende Erkenntnisse über zugrunde liegende Pathomechanismen vor. Neben der direkten Schädigung des Wirtes durch die Pathogene stellt offenbar eine zu starke Aktivierung der angeborenen Immunität im Rahmen der Entzündungsreaktion einen erheblichen Risikofaktor für das Versagen der vitalen Gasaustauschfunktion der Lunge und der Ausbildung einer pneumogenen Sepsis dar. Dabei kommt der rezeptorvermittelten Aktivierung zellgebundener angeborener Immunität eine wesentliche Rolle zu. Die Bedeutung der Antibiotika für diesen Aspekt ist limitiert. Daher müssen innovative Therapiestrategien die bedrohlichen Auswirkungen der pulmonalen Entzündungsreaktion unter gleichzeitiger Stärkung antimikrobieller Mechanismen begrenzen. Derartige Konzepte können nur auf der Grundlage einer genauen Kenntnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen entwickelt werden.

Korrespondierender Autor

S. Hippenstiel

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
stefan.hippenstiel@charite.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Albiger B, Dahlberg S, Sandgren A et al. (2006) Toll-like receptor 9 acts at an early stage in host defense against pneumococcal infection. *Cell Microbiol* 9: 633–644
2. Bals R, Hiemstra PS (2004) Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J* 23: 327–333
3. Beisswenger C, Bals R (2005) Antimicrobial peptides in lung inflammation. *Chem Immunol Allergy* 86: 55–71
4. Cambronne ED, Roy CR (2006) Recognition and delivery of effector proteins into eukaryotic cells by bacterial secretion systems. *Traffic* 7: 929–939
5. Curtis JL (2005) Cell-mediated adaptive immune defense of the lungs. *Proc Am Thorac Soc* 2: 412–416
6. Gomez MI, Lee A, Reddy B et al. (2004) Staphylococcus aureus protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1. *Nat Med* 10: 842–848
7. Guillot L, Le Goffic R, Bloch S et al. (2005) Involvement of toll-like receptor 3 in the immune response of lung epithelial cells to double-stranded RNA and influenza A virus. *J Biol Chem* 280: 5571–5580
8. Hippenstiel S, Opitz B, Schmeck B et al. (2006) Lung epithelium as a sentinel and effector system in pneumonia – molecular mechanisms of pathogen recognition and signal transduction. *Respir Res* 7: 97
9. Kato H, Takeuchi O, Sato S et al. (2006) Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 441: 101–105
10. Kuba K, Imai Y, Rao S et al. (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 11: 875–879
11. Lau GW, Hassett DJ, Britigan BE (2005) Modulation of lung epithelial functions by *Pseudomonas aeruginosa*. *Trends Microbiol* 13: 389–397
12. Levitz SM (2004) Interactions of Toll-like receptors with fungi. *Microbes Infect* 6: 1351–1355
13. Lund JM, Alexopoulou L, Sato A et al. (2004) Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 5598–5603
14. Meylan E, Tschopp J, Karin M (2006) Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* 442: 39–44
15. Mogensen TH, Paludan SR, Kilian M et al. (2006) Live *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* activate the inflammatory response through Toll-like receptors 2, 4, and 9 in species-specific patterns. *J Leukoc Biol* 80: 267–277
16. Opitz B, Rejaibi A, Dauber B et al. (2006) IFNbeta induction by influenza A virus is mediated by RIG-I which is regulated by the viral NS1 protein. *Cell Microbiol* DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00841.x
17. Paterson GK, Mitchell TJ (2006) Innate immunity and the pneumococcus. *Microbiology* 152: 285–293
18. Patterson CE, Lum H (2001) Update on pulmonary edema: the role and regulation of endothelial barrier function. *Endothelium* 8: 75–105
19. Sporri R, Joller N, Albers U et al. (2006) MyD88-dependent IFN-gamma production by NK cells is key for control of *Legionella pneumophila* infection. *J Immunol* 176: 6162–6171
20. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP (2002) Cytokines in innate host defense in the lung. *J Clin Invest* 109: 699–705
21. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP (2003) Host innate defenses in the lung: the role of cytokines. *Curr Opin Infect Dis* 16: 193–198
22. Takeda K, Kaisho T, Akira S (2003) Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 21: 335–376
23. Takeuchi O, Akira S (2002) MyD88 as a bottle neck in Toll/IL-1 signaling. *Curr Top Microbiol Immunol* 270: 155–167
24. Whitsett JA (2005) Surfactant proteins in innate host defense of the lung. *Biol Neonate* 88: 175–180
25. Witznath M, Gutbier B, Hocke AC et al. (2006) Role of pneumolysin for the development of acute lung injury in pneumococcal pneumonia. *Crit Care Med* 34: 1947–1954
26. Wright JR (2004) Host defense functions of pulmonary surfactant. *Biol Neonate* 85: 326–332
27. Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T et al. (2006) Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature* 444: 378–382
28. Zaas AK, Schwartz DA (2005) Innate immunity and the lung: defense at the interface between host and environment. *Trends Cardiovasc Med* 15: 195–202
29. Zhang P, Summer WR, Bagby GJ et al. (2000) Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol Rev* 173: 39–51

Arztbesuch online

Jeder dritte Deutsche sucht bei gesundheitlichen Problemen mittlerweile online medizinische Hilfe. Eine Erhebung des europäischen Statistikamtes Eurostat zeigte, dass europaweit nur in den Niederlanden und in Finnland ein noch größeres Interesse an Gesundheitsportalen besteht.

Patienten, die online medizinische Hilfe suchen, interessieren sich vor allem für Hintergrundinformationen zu bestimmten Krankheiten, alternative Heilmethoden und Selbsthilfegruppen, oder sie nutzen Suchmaschinen für die Arzt- und Praxensuche. Viele Besucher von Online-Portalen wollen auch nach dem Arztbesuch eine „zweite Meinung“ einholen.

Mittlerweile weisen viele Portale ausdrücklich darauf hin, dass die Informationen nicht als Ersatz für professionelle Beratung und Behandlung durch ausgebildete Ärzte dienen sollen und dass der Inhalt der Seiten nicht dazu verwendet werden darf, eigene Diagnosen zu stellen oder Behandlungen anzufangen.

Quelle: Deutsches Grünes Kreuz e.V. (Marburg)