

## MALT im Respirationstrakt domestizierter Tiere

E. M. Liebler-Tenorio

Institut für molekulare Pathogenese im Friedrich-Loeffler-Institut (Standort Jena)

Organisiertes Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe (Mucosa-assoziiertes Lymphgewebe, MALT) stellt einen wichtigen Teil des Schleimhautimmunsystems dar. Nur organisiertes Lymphgewebe mit strukturierten Kompartimenten und spezialisiertem Lymphepithel, die in engem Kontakt zur Schleimhautoberfläche liegen, sollten als MALT bezeichnet werden [1]. Im Respirationstrakt ist MALT als Nasopharynx-assoziiertes Lymphgewebe (NALT), Lymphgewebe des Waldeyerschen Rachenrings (WR), Larynx- u. Trachea-assoziiertes Lymphgewebe (LTALT) und Bronchus-assoziiertes Lymphgewebe (BALT) beschrieben. Im Folgenden soll der Stand des Wissens zu Struktur, Funktion und Veränderungen von MALT im Respirationstrakt von Rind, Schaf, Schwein und Pferd vergleichend dargestellt werden (☉ Abb. 1).

### NALT (Nasopharynx-assoziiertes Lymphgewebe)

Paarige Ansammlungen von MALT sind bei Labornagern auf dem Boden der Nasenhöhle beschrieben [2]. Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Pferd sowie Menschen besitzen kein vergleichbares NALT. Beim Schaf und besonders beim Pferd sind jedoch isolierte Lymphfollikel (ILFs) gehäuft in definierten Bereichen der Nase vorhanden [3,4].

### Lymphgewebe des Waldeyerschen Rachenrings (WR)

Im Gegensatz zu den Labornagern sind die Lymphgewebe des WR bei Rind, Schaf, Schwein und Pferd sowie beim Menschen sehr gut entwickelt und finden sich konstitutiv an definierten Lokalisationen als Tonsillen [5–8]. Am oralen Zugang zum Pharynx liegen die Tonsilla (Tons.) lingualis, Tons. veli palatinae und Tons. palatina, am nasalen Zugang die Tons. pharyngea (Rachenmandel) und an der Öffnung des Gehörgangs die Tons. tubaria [9]. Die Tonsillen spielen bei Rind, Schaf, Schwein und Pferd

eine wichtige Rolle in der Pathogenese verschiedenster Infektionen [10,11]. Sie sind nicht nur für die Diagnose erkrankter Tiere von Bedeutung, sondern erlauben auch das Auffinden klinisch inapparenter Träger. Beim Schaf werden die Tonsillen für die präklinische Testung auf Scrapie herangezogen [12]. Aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit sind sie ein interessantes Ziel für Impfstoffe [6,13].

### LTALT (Larynx- und Trachea-assoziiertes Lymphgewebe)

Bei Rind, Schaf, Schwein und Pferd sind ILFs im Bereich des Larynx und auf dem Kehledeckel zu finden [9]. Teile davon sind bei Schaf und Schwein zur Tons. paraepiglottica und beim Rind zur Tons. glottica organisiert [9]. In der Trachea sind ILFs bisher nur beim Pferd beschrieben [14]. Aktuelle Befunde an der Trachea von Kälbern werden vorgestellt.

### BALT (Bronchus-assoziiertes Lymphgewebe)

In der Lunge von Rind, Schaf, Schwein und Pferd sowie beim Menschen ist BALT weder konstitutiv noch an definierten Stellen zu finden [3,15,16]. Dies scheint typisch zu sein für Spezies mit gut entwickeltem WR. Obwohl der Name „Bronchus“-assoziiertes Lymphgewebe verwendet wird, ist es in allen Abschnitten der luftführenden Wege an Abzweigungen vorhanden, da inhalierte Partikel sich gerade dort in besonders großer Menge ansammeln können [15]. Das Auftreten und die Entwicklung von BALT ist antigenabhängig und sehr dynamisch [17]. Hyperplastisches BALT wird bei verschiedenen Spezies vor allem im Zusammenhang mit Mykoplasmeninfektionen beobachtet [18,19]. Infektionen des Respirationstraktes sind vor allem bei Rind und Schwein ein wirtschaftlich wichtiges, aber therapeutisch schwieriges Problem. Da die Abwehr im Respirationstrakt gut mit der lokalen Immunantwort korreliert, könnten Kenntnisse zu Vorkommen und zur gezielten Induktion von BALT helfen, die lokale Immunantwort im Respirationstrakt zu optimieren.

### Literatur

- 1 Brandtzaeg P, Pabst R. Let's go mucosal: communication on slippery ground. *Trends Immunol* 2004; 25: 570–577
- 2 Kraal G. Nasal-associated lymphoid tissue. In: Mestecky J, Lamm ME, Strober W, et al. (Hrsg). *Mucosal immunology*, vol.1, 3rd ed, Elsevier. Amsterdam: Academic Press; 2004: 415–422

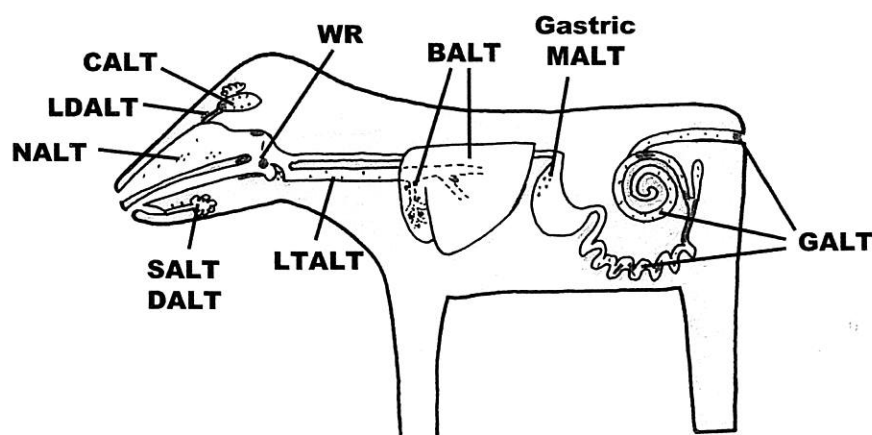


Abb. 1 Schematische Darstellung der Verteilung von MALT im Respirationstrakt

- 3 Mair TS, Batten EH, Stokes CR et al. The histological features of the immune system of the equine respiratory tract. *J Comp Pathol* 1987; 97: 575 – 586
- 4 Stanley AC, Huntley JF, Jeffrey M et al. Characterization of ovine nasal-associated lymphoid tissue and identification of M cells in the overlying follicle-associated epithelium. *J Comp Pathol* 2001; 125: 262 – 270
- 5 Chen W, Alley MR, Manktelow BW. Respiratory tract-associated lymphoid tissue in conventionally raised sheep. *J Comp Pathol* 1989; 101: 327 – 340
- 6 Kumar P, Timoney JF, Sheoran AS. M cells and associated lymphoid tissue of the equine nasopharyngeal tonsil. *Equine Vet J* 2001; 33: 224 – 230
- 7 Manesse M, Delverdier M, Abella-Bourges N et al. An immunohistochemical study of bovine palatine and pharyngeal tonsils at 21, 60 and 300 days of age. *Anat Histol Embryol* 1998; 27: 179 – 185
- 8 Schuh JC, Oliphant LW. Development and immunophenotyping of the pharyngeal tonsil (adenoid) in cattle. *J Comp Pathol* 1992; 106: 229 – 241
- 9 Schummer A, Nickel R. Eingeweide. In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E (Hrsg). *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Vol 2, 4th ed. Berlin, Hamburg: Paul Parey; 1978
- 10 Horter DC, Yoon KJ, Zimmerman JJ. A review of porcine tonsils in immunity and disease. *Anim Health Res Rev* 2003; 4: 143 – 155
- 11 Liebler-Tenorio EM, Pabst R. MALT structure and function in farm animals. *Vet Res* 2006; 37: 257 – 280
- 12 Schreuder BE, Keulen IJ van, Vromans ME et al. Tonsillar biopsy and PrPSc detection in the preclinical diagnosis of scrapie. *Vet Rec* 1998; 142: 564 – 568
- 13 Wu HY, Nguyen HH, Russell MW. Nasal lymphoid tissue (NALT) as a mucosal immune inductive site. *Scand J Immunol* 1997; 46: 506 – 513
- 14 Mair TS, Batten EH, Stokes CR et al. The distribution of mucosal lymphoid nodules in the equine respiratory tract. *J Comp Pathol* 1988; 99: 159 – 168
- 15 Anderson ML, Moore PF, Hyde DM et al. Bronchus associated lymphoid tissue in the lungs of cattle: relationship to age. *Res Vet Sci* 1988; 41: 211 – 220
- 16 Pabst R, Gehrke I. Is the bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) an integral structure of the lung in normal mammals, including humans? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 131 – 135
- 17 Pabst R. The respiratory immune system of pigs. *Vet Immunol Immunopathol* 1996; 54: 191 – 195
- 18 Rodriguez F, Fernandez A, Oros J et al. Changes in lymphocyte subsets in the bronchus-associated lymphoid tissue of goats naturally infected with different *Mycoplasma* species. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2001; 48: 259 – 266
- 19 Sarradell J, Andrada M, Ramirez AS et al. A morphologic and immunohistochemical study of the bronchus-associated lymphoid tissue of pigs naturally infected with *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet Pathol* 2003; 40: 395 – 404

## Die Entwicklung des pulmonalen Surfactantsystems

### H. Fehrenbach

Klinische Forschergruppe „Chronische Atemwegserkrankungen“ an der Klinik für Innere Medizin, SP Pneumologie, Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg

### Funktionelle Bedeutung des pulmonalen Surfactant



Die Lunge eines erwachsenen Menschen ventiliert bei normaler Atmung täglich etwa 10–15 000 l Luft. Für den sich dabei vollziehenden Austausch der Atemgase stehen etwa 250 Millionen Alveolen mit einer Gesamtoberfläche von ca. 120 m<sup>2</sup> zur Verfügung. Die primäre Aufgabe des Surfactantsystems der Lunge ist

es, die Oberflächenspannung an der Grenzfläche von Luft und alveolärem Flüssigkeitsfilm (Hypophase) dem sich mit Inspiration und Expiration ändernden Volumen der individuellen Alveolen anzupassen. Durch die dynamische Regulation der Oberflächenspannung wird das Entstehen von Atelektasen (niedrige Oberflächenspannung bei niedrigen Volumina) bzw. eine Überblähung (hohe Oberflächenspannung bei hohen Volumina) verhindert. Die Fähigkeit zur Luftatmung ist folglich eng an die Entwicklung des Surfactantsystems gebunden. Dies gilt gleichermaßen für die stammesgeschichtliche Entwicklung (Phylogenese) wie auch für die Individualentwicklung (Ontogenese) von Wirbeltieren allgemein [1,2].

### Bestandteile des pulmonalen Surfactant



Beim Erwachsenen besteht Surfactant, der von Pneumozyten Typ II gebildet und sezerniert wird, aus etwa 80 Masse-% ungesättigten und gesättigten Phospholipiden (PL), 12% neutralen Fetten und 8% Proteinen. Phosphatidylcholine (PC) stellen 70–80% der PL dar, dessen zweifach gesättigte Formen (DPC), hier insbesondere Dipalmitoyl-PC (DPPC), wesentlich für die Reduktion der Oberflächenspannung verantwortlich sind. In einem aus DPPC bestehenden Film können die Moleküle sehr stark komprimiert werden, so dass bei der Expiration andere Lipide und Wasser aus der Grenzschicht eliminiert werden („squeeze-out“). Bei der Inspiration wird unter anderem Cholesterol, das 80–90% der neutralen Lipide ausmacht, wieder in den Oberflächenfilm rekrutiert, wodurch eine erneute Ausdehnung des Lipidfilms („re-spreading“) über der Hypophase ermöglicht wird [3,4]. Es gibt jedoch auch einige Tierarten, bei denen DPPC nicht den Hauptanteil der PL des Surfactant ausmacht [5]. Von den 4 Surfactantproteinen (A, B, C, D) begünstigen die hydrophoben SP-B bzw. SP-C das „squeeze-out“ bzw. das „re-spreading“. Die hydrophilen SP-A und SP-D sind in den Recycling-Prozess der Surfactantlipide und in die Abwehr von Pathogenen eingebunden [6].

### Ontogenese des pulmonalen Surfactant



Beim Menschen wie bei plazentalen Säugetieren im Allgemeinen entsteht das Surfactantsystem der Lunge erst verhältnismäßig kurz vor der Geburt. Beim Menschen sind zwar schon in der 20.–22. Gestationswoche Pneumozyten Typ II ausgebildet, eine Sekretion von Surfactantbestandteilen in die Amnionflüssigkeit ist jedoch erst ab der 29. Gestationswoche zu beobachten [7]. Die Menge an Gesamtsurfactant-PL der Lunge nimmt dabei mit fortschreitender Gestation zu und geht mit einer Steigerung der Oberflächenaktivität einher [8,9]. Gleichzeitig kommt es zu einer deutlichen Veränderung des Surfactant in seiner Zusammensetzung aus unterschiedlichen Phospholipiden. Bei der Ratte wird zum Beispiel zwischen Tag E19 (ca. 80% der Gestationsdauer) und E21 (ca. 90% der Gestationsdauer) ein 10- bis 20-facher Anstieg der Menge an PL im Lungenhomogenat beobachtet [10]. Ebenso nimmt der Anteil gesättigter PC gegen Ende der Gestation zu, beim Kaninchen z. B. um das 4–5fache zwischen Tag 24 und 25 (77% und 81% der Gestationsdauer) [11]. Außerdem steigt im Allgemeinen der relative Anteil an Phosphatidyl-Glycerol (PG), während der des Phosphatidyl-Inositols (PI) abnimmt. Beim Menschen kann das PG:PI-Verhältnis wie auch die Zunahme an frisch aus Pneumozyten Typ II sezernierten „Lamellar Bodies“ in der Amnionflüssigkeit zur Beurteilung der Reife der fetalen Lungen herangezogen werden [12,13]. Cholesterol (Chol) als