

Die sich entwickelnde Lunge im Spezies-Vergleich

10. Workshop des Arbeitskreises „Vergleichende Pathologie und Pathophysiologie des respiratorischen Systems“ der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG) in Kooperation mit der Sektion „Pathophysiologie und Aerosolmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Mittwoch, 14.03.2007

Species-Specific Aspects of the Developing Lung

Autoren

P. Reinhold¹, H. Fehrenbach², H. Schulz³

Institute

¹ Friedrich-Loeffler-Institut, Standort Jena

² Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin, Klinische Forschergruppe „Chronische Atemwegserkrankungen“ an der Klinik für Innere Medizin, SP Pneumologie, Marburg

³ GSF-Institut für Inhalationsbiologie, Neuherberg/München

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-959220

Online-Publikation: 14.6.2007

Pneumologie 2007; 61; 478–489

© Georg Thieme Verlag KG

Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

P. Reinhold

Friedrich-Loeffler-Institut,

Standort Jena

Naumburger Str. 96 a

07743 Jena

petra.reinhold@fli.bund.de

Editorial



Getreu der Tradition des seit 1999 bestehenden Arbeitskreises und getragen von dem gemeinsamen Interesse an einem fachlichen Informationsaustausch zwischen Human- und Veterinärmedizinern wurde im Rahmen des 48. DGP-Kongresses der nunmehr 10. interdisziplinäre Workshop zum respiratorischen System organisiert. Die Thematik des Jahres 2007 stellte die sich entwickelnde Lunge in den Mittelpunkt. Das Spektrum der in Mannheim vorgestellten und diskutierten Themen umfasste strukturelle und funktionelle Aspekte der sich entwickelnden Säugerylunge sowie Entwicklungs- und Reifungsprozesse der angeborenen und adaptiven Abwehrmechanismen. Im Speziesvergleich betrachtet, erstreckte sich das dargebotene Wissen vom Nager über die bovine zur humanen Lunge. Neben phylogenetisch sehr stark konservierten und über die Speziesgrenzen hinweg wenig variablen Mechanismen

wurden auch ausgeprägte spezies-spezifische Unterschiede in den Entwicklungs- und Reifungsprozessen der Lunge deutlich.

Für tierexperimentell arbeitende Mediziner und Naturwissenschaftler wie auch für Tierärzte (die naturgemäß mit verschiedenen Tierspezies konfrontiert sind) bietet das im Workshop dargebotene und in den nachfolgenden redigierten Kurzbeiträgen wiedergegebene Wissen eine solide Basis für die Interpretation von an Tieren gewonnenen Daten und stellt zugleich einen Anreiz dar, sich mit den Besonderheiten der Lungen unserer Mitgeschöpfe zu beschäftigen. Mit dem Zueign an fundierten Kenntnissen über speziesübergreifende Gemeinsamkeiten wie spezies-spezifische Unterschiede wachsen unsere Möglichkeiten, etablierte Tiermodelle humaner Erkrankungen besser verstehen und somit gezielter für die Aufklärung krankheits-relevanter Fragestellungen einsetzen zu können.

Strukturelle Aspekte der prä- und postnatalen Lungenentwicklung

S. A. Tschanz

Institut für Anatomie, Universität Bern, Schweiz

Stadieneinteilung der Lungenentwicklung

Die grundlegenden Stadien der Lungenentwicklung (☉ Abb. 1) sind in mehr oder weniger ausgeprägter und zeitlich angepasster Form bei nahezu allen diesbezüglich untersuchten Säugetieren zu finden [1–4]. Die teilweise recht unterschiedlichen Auffassungen konnten, gestützt auf detaillierte Analysen der prä- und postnatalen Lungenentwicklung bei Ratten [5,6], vergleichende Studien der humanen Entwicklung [7], Beeinflussungsexperimente an weiteren Tiermodellen [8] und nicht zuletzt durch Vergleich der Daten in der Literatur, weitgehend abgestimmt werden.

Frühe Stadien der Lungenentwicklung

Bereits in der Embryonalzeit entsteht aus dem Vorderdarm die Lungenanlage als ventrales Divertikel, welches sich beim Auswachsen rasch in die Haupt- und Lappenbronchien teilt. Am Ende der Embryonalzeit wachsen aus den Bronchienvorstufen Epithelknospen in das umgebende Mesenchym und ergeben das typische Bild des *pseudoglandulären Stadiums*. Während dieses ersten Stadiums werden bereits alle prospektiven luftleitenden Atemwege vorgebildet und wohl auch schon ein Teil der parenchymatösen Lufträume (bis zu Generation 20 der 23 beim Menschen) [9]. Im darauf folgenden *kanalikulären Stadium* entstehen zwischen den sich expandierenden Epithelschläuchen viele Kapillaren, die (namensgebend) das Gewebe kanalisieren. Aus kuboidalen Vorläuferzellen entstehen erste Pneumozyten vom Typ 2, welche bald den ersten Surfactant produzieren, und später auch die Typ 1 Pneumozyten mit dünnen Zellausläufern. Die zunehmende Annäherung der Kapillarnetze an die späteren Lufträume lässt die Morphologie der künftigen Luft-Blut-

Schranken erkennen. Am Ende des kanalikulären Stadiums hat ein Frühgeborenes eine erste Überlebenschance. Im Folgenden *sakkulären Stadium* expandiert das Lungenparenchym enorm und glattwandige Sacculi entstehen, deren Wände als Primärsepten bezeichnet werden.

Das Wachstum der Lufträume ist in allen frühen Stadien charakterisiert durch EXPANSION der Epithelschläuche respektive Sacculi ins umgebende Mesenchym.

Späte Stadien der Lungenentwicklung

Je nach Spezies beginnt nun vor, mit oder nach der Geburt die *Entwicklung der Alveolen*. Die massive Steigerung der Komplexität des Lungenparenchyms mit konsekutiver Erhöhung der Gasaustauschoberfläche geschieht durch eine Umstellung der Wachstumsdynamik: Die glattwandigen Primärsepten beginnen kleine Vorsprünge auszubilden, welche wachsen und als Sekundärsepten die Sacculi unterteilen (☉ Abb. 2). Vor allem die Septenspitzen sind durch Elastinstränge charakterisiert und Myofibroblasten sollen eine aktive Rolle spielen. Der Vorgang ist teils durch aktives Vorwachsen der Septen ins Lumen, aber teils durch die weitere Expansion der Sacculi durch die Maschen des beschriebenen Elastinnetzwerkes zu verstehen. In ☉ Abb. 3 ist dargestellt, wie eine Septenseite mit dem darunterliegenden Kapillarnetz durch einen Elastinstrang hochgehoben wird.

Beim Menschen entsteht v. a. postnatal innerhalb einer recht definierten Zeitperiode von 2 Jahren der Großteil der ca. 300 Millionen Alveolen.

Quasi parallel zur Alveolenbildung beginnt sich die Morphologie der Sekundärsepten ein letztes Mal drastisch zu ändern: Der Bindegewebegehalt nimmt deutlich ab, die 2 Kapillarlagen nähern sich und beginnen zu fusionieren. Experimentelles Antizipieren dieser Fusionsprozesse mithilfe von Glukokortikoiden im Rattenmodell führte zu einer frühzeitigen Stagnation der Alveolenbildung [8]. Die Umbauprozesse in diesem Stadium der *mikrovaskulären Reifung* führen zu der adulten Morphologie der Inter-alveolarsepten mit spärlich Bindegewebe und einem einfachen Kapillarnetz, welches teilweise von beiden Seiten oxygeniert werden kann. Da der in ☉ Abb. 2 gezeigte Mechanismus auf doppelte Kapillarnetze angewiesen ist, führt die mikrovaskuläre

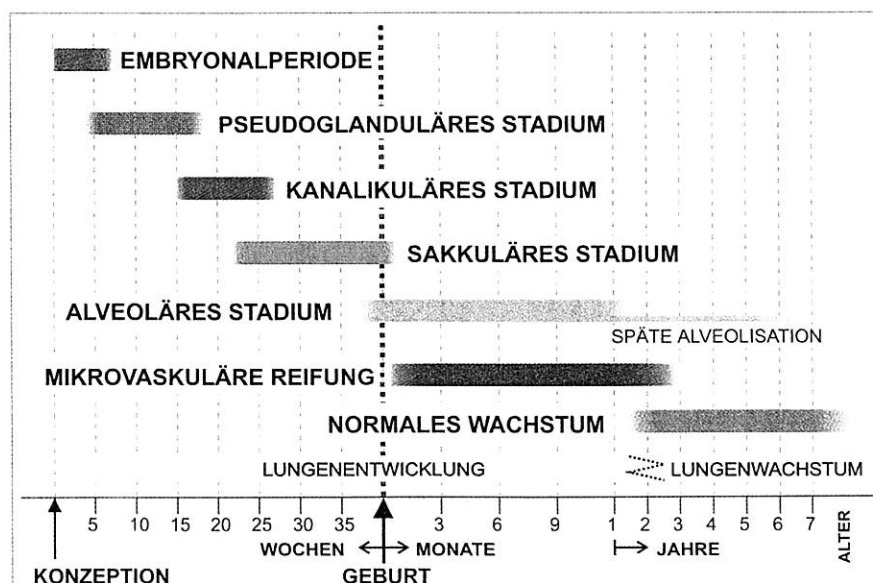


Abb. 1 „Fahrplan der Lungenentwicklung“ beim Menschen.

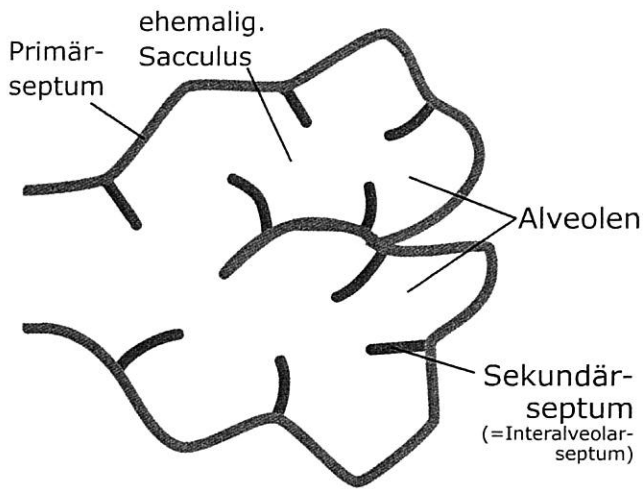


Abb. 2 Unterteilung der Sacculi.

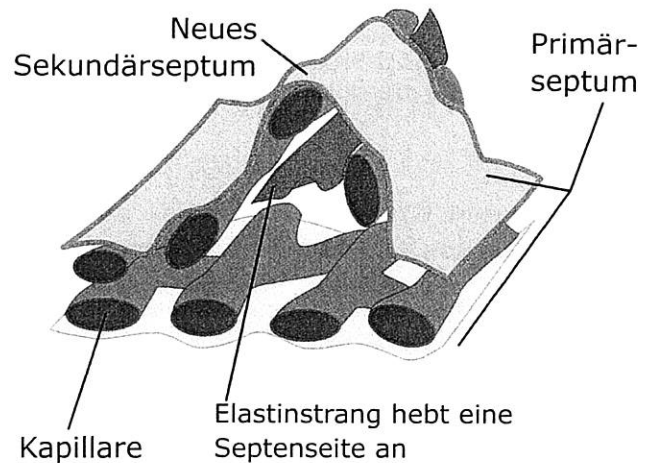


Abb. 3 Bildung von Sekundärsepten.

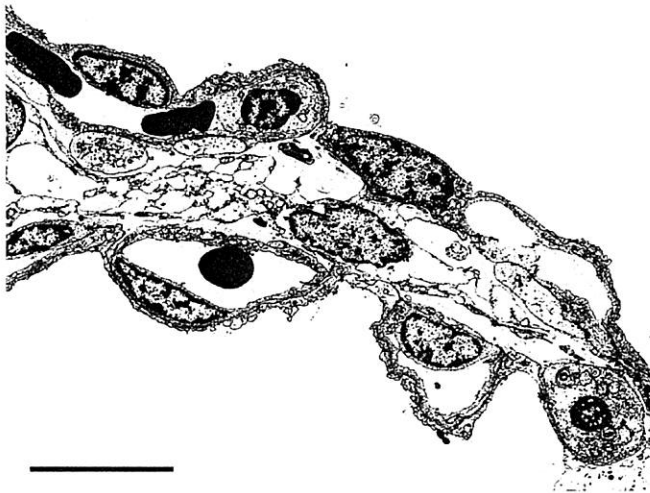


Abb. 4 Unreifes Sekundärseptum mit doppelten Kapillarnetzen.

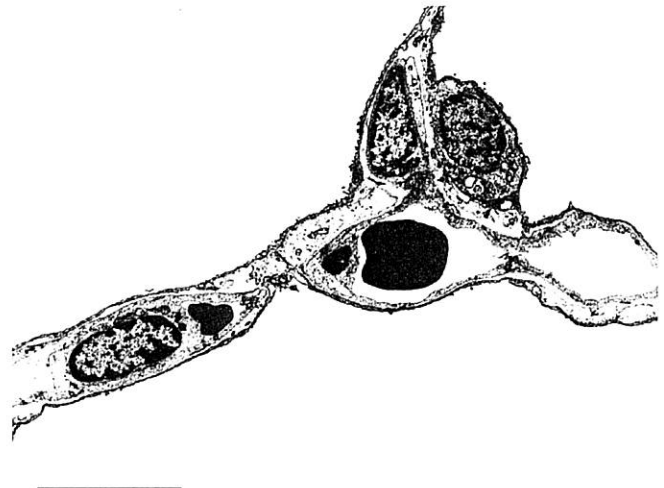


Abb. 5 Reifes Interalveolarseptum TEM, Balken: 10 µm.

kuläre Reifung zur Beendigung der so genannten Massen („Bulk“-) [7] Alveolenbildung (☉ Abb. 4, 5).

Beim Menschen beginnt nach Abschluss der mikrovaskulären Reifung mit 2–3 Jahren die Phase des „normalen Lungenwachstums“ bis zum Erreichen der definitiven Körpergröße. Es finden zwar keine wesentlichen Änderungen der Morphologie der Interalveolarsepten mehr statt, aber die Komponenten des Gasaustausches (Alveolarräume, Kapillarlumina) steigern ihr Volumen überproportional.

Es bestehen deutliche Hinweise, dass die Alveolenbildung in geringerer Ausprägung noch Jahre (auch regenerativ?) fortlaufen kann. In Parenchymregionen, wo Alveolarsepten an extraparenchymale Strukturen (Gefäße, Bronchien, Pleurasepten) grenzen, besitzen sie immer noch ein proprietäres Kapillarnetz, welches gemäß ☉ Abb. 2 aufgeworfen werden kann und eine *späte Alveolenbildung* ermöglicht.

Lungenentwicklung im Speziesvergleich



Im klinischen Zusammenhang ist die Frage nach dem vorherrschenden Stadium bei der Geburt von besonderem Interesse. Bereits 1953 korrelierte Engel die Reife der neonatalen Lunge mit der allgemeinen Reife bei Geburt der Spezies [1]. Tiere mit weitem Entwicklungsstand, häufig Fluchttiere oder „Nestflüchter“, zeigten einen frühen, pränatalen Beginn der substantiellen Alveolenbildung (nahezu abgeschlossene Entwicklung: Schaf [10], Meerschwein [11]; prä- und postnatale Alveolenbildung: Rind [3], Schwein [2]). Bereits bei Geburt wird in diesen Tieren die reife Septenmorphologie mit einem einfachen Kapillarnetz gefunden. Beim Menschen [7] und Kaninchen [12] beginnt die Alveolenbildung zwar moderat kurz vor der Geburt, die Hauptbildungszeit ist aber klar postnatal. Sehr unreif geborene Spezies wie Ratte [5] oder Maus [13] haben bei Geburt gar keine Alveolen und die Primärsepten zeigen nicht einmal beginnende Sekundärseptenspitzen. Vergleichende Analysen der Lungenentwicklung stützen sich in erster Linie auf morphologische Beobachtungen, was einen beträchtlichen Spielraum für Interpretationen gibt. Die Deutung einer Alveole als definier- und zählbare

Einheit ist im zweidimensionalen Mikroskopbild unsicher und Studien mit „Alveolen“-zählungen ohne akkurate Technik (Disector [14]) sind mit Vorsicht zu betrachten. Für die Gasdiffusion ist schlussendlich die AUSDEHNUNG der Austauschoberfläche maßgeblicher.

Literatur

- 1 Engel S. The structure of the respiratory tissue in the newly-born. *Acta anatomica* 1953; 19: 353–365
- 2 Winkler GC, Cheville NF. The neonatal porcine lung: ultrastructural morphology and postnatal development of the terminal airways and alveolar region. *Anat Rec* 1984; 210: 303–313
- 3 de Zabala LE, Weinman DE. Prenatal development of the bovine lung. *Anat Histol Embryol* 1984; 13: 1–14
- 4 Hislop A, Howard S, Fairweather DV. Morphometric studies on the structural development of the lung in *Macaca fascicularis* during fetal and postnatal life. *J Anat* 1984; 138 (Pt 1): 95–112
- 5 Burri PH. The postnatal growth of the rat lung. 3. Morphology. *Anat Rec* 1974; 180: 77–98
- 6 Burri PH, Moschopulos M. Structural analysis of fetal rat lung development. *Anat Rec* 1992; 234: 399–418
- 7 Zeltner TB, Burri PH. The postnatal development and growth of the human lung. II. Morphology. *Respir Physiol* 1987; 67: 269–282
- 8 Tschanz SA, Damke BM, Burri PH. Influence of postnatally administered glucocorticoids on rat lung growth. *Biol Neonate* 1995; 68: 229–245
- 9 Kitaoka H, Burri PH, Weibel ER. Development of the human fetal airway tree: analysis of the numerical density of airway endtips. *Anat Rec* 1996; 244: 207–213
- 10 Alcorn DG, Adamson TM, Maloney JE et al. A morphologic and morphometric analysis of fetal lung development in the sheep. *Anat Rec* 1981; 201: 655–667
- 11 Lechner AJ, Banchemo N. Advanced pulmonary development in newborn guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Am J Anat* 1982; 163: 235–246
- 12 Kovar J, Sly PD, Willet KE. Postnatal alveolar development of the rabbit. *J Appl Physiol* 2002; 93: 629–635
- 13 Amy RW, Bowes D, Burri PH et al. Postnatal growth of the mouse lung. *J Anat* 1977; 124: 131–151
- 14 Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J Microsc* 1984; 134: 127–136

Die sich entwickelnde Lunge von Mensch und Ratte – Unterschiede in der Lungenfunktion

H. Schulz

GSF-Institut für Inhalationsbiologie, Neuherberg/München, Deutschland

Der Mensch und die meisten Säugetiere werden mit einer unvollständig entwickelten Lunge geboren, die postnatal noch verschiedene Entwicklungs- und Wachstumsprozesse bis zur Reife durchläuft. Nachfolgend wird exemplarisch die Lungenfunktionsentwicklung von Mensch und Ratte verglichen, wobei die Ratte als Vertreter für Nagetiere [1] und als häufig genutzte experimentelle Spezies steht. Zu beachten ist, dass die Studien an der Ratte generell am narkotisierten Tier durchgeführt wurden. Morphologische Studien zeigen erstaunliche Parallelitäten zwischen den relativen Änderungen vom Neugeborenen- zum Erwachsenenalter beider Spezies: das Lungenvolumen wächst jeweils etwa um den Faktor 23, das parenchymale (alveoläre) Volumen beim Menschen geringfügig mehr als bei der Ratte, um den Faktor 30 bzw. 27. In beiden Spezies nimmt die alveoläre

Oberfläche um den Faktor 21 und die aufgrund morphologischer Kenngrößen abgeschätzte Diffusionskapazität für O_2 um den Faktor 33 zu [2].

Nach eigenen Untersuchungen laufen Lungenvolumen- und Gewichtsentwicklung bei der WKY-Ratte zwischen dem 7. und 90. Tag proportional ab. Allerdings steigt das Körpergewicht in diesem Zeitraum um den Faktor 20 (von 22 g auf 420 g) an, während die totale Lungkapazität (TLC) nur um den Faktor 11 (von 1,3 ml auf 15 ml) zunimmt, so dass sich das spezifische Lungenvolumen mit zunehmendem Alter fast halbiert. Dies ist sicherlich eine Konsequenz der postnatalen Alveolarisierung, die auch bei kleinerem spezifischem Volumen einen adäquaten Gasaustausch gewährleistet. So verdoppelt sich die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (D_{CO}) pro ml TLC in diesem Zeitraum von 6 auf fast $15 \mu\text{mol min}^{-1} \text{hPa}^{-1} \text{ml}_{\text{TLC}}^{-1}$. Messungen des seriellen Totraumvolumens (VD) zeigen, dass das Wachstum von Lungenparenchym und Atemwegen bei der Ratte nicht isotrop verläuft. Absolut gesehen steigt VD von 0,21 ml auf 1,38 ml an, aber bezogen auf TLC fällt es von 16% auf 9% ab. Entsprechend steigt die Conductance der Atemwege bis zur Lungenreife zwar um den Faktor 5 (von 1,6 auf $7,1 \text{ ml s}^{-1} \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$) an, die spezifische Conductance halbiert sich jedoch von 1,2 auf $0,5 \text{ s}^{-1} \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$. Auch in Bezug auf die Atemruhelage findet sich bei der Ratte eine Entwicklungsabhängigkeit: FRC/TLC fällt von 41% auf 27% ab, das relative Residualvolumen (RV) von 22%TLC auf 14%TLC. Dies wird auf die veränderten mechanischen Eigenschaften von Thorax und Lunge zurückgeführt [3].

Für die Lungenvolumenentwicklung beim Menschen liegen für Neugeborene und Kleinkinder nur für FRC zuverlässige Messungen vor. Die Bestimmung von TLC ist schwierig und wird häufig unter Berücksichtigung der „Crying“-Vitalkapazität abgeschätzt. TLC soll beim Neugeborenen etwa 200 ml (60 ml/kg) und FRC 90 ml (25 ml/kg) betragen. Mit zunehmendem Alter steigen FRC und TLC dann überproportional zur Körpergröße an, um in der ausgewachsenen Lunge 30-fach höhere Werte als beim Neugeborenen zu erreichen. FRC liegt dann bei 3 L (40 ml/kg) und TLC bei 6 L (85 ml/kg , [4–7]). Anders als bei der Ratte ist die spezifische TLC des Neugeborenen und des Erwachsenen beim Menschen somit vergleichbar. In Bezug auf den Gasaustausch findet man zwischen dem 5. und 18. Lebensjahr eine annähernd volumenproportionale Zunahme von D_{CO} , so dass die spezifische D_{CO} mit $2–3 \mu\text{mol min}^{-1} \text{hPa}^{-1} \text{ml}_{\text{TLC}}^{-1}$ nahezu konstant bleibt; allerdings liegt die spezifische D_{CO} damit deutlich niedriger als bei der Ratte. Beim Menschen bleibt das FRC/TLC-Verhältnis in dieser Wachstumsphase unverändert (45%), die relative Größe des RV fällt dagegen, wie bei der Ratte, ab (von 27%TLC auf 23%TLC). Veränderungen der Lungenmechanik, aber auch die Zunahme der Anzahl von Alveolen werden als Ursache hierfür diskutiert. Die Frage der Isotropie, also des proportionalen Wachstums von Atemwegen und Lungenparenchym, wird beim Menschen kontrovers diskutiert. Ergebnisse aus maximalen expiratorischen Manövern sprechen zum einen für relativ größere Atemwege beim Neugeborenen [8], werden aber auch auf eine dynamische Änderung von FRC zurückgeführt [9]. Messungen der spezifischen Atemwegsconductance zeigen bei Frühgeborenen innerhalb der ersten Lebenswochen einen deutlichen Abfall [10], was für ein überproportionales Wachstum des Lungenparenchyms spricht. Untersuchungen von Hart [11] zeigen bei Kindern ab dem 5. Lebensjahr eine lineare Korrelation zwischen VD und FRC. Ab diesem Alter wird auch für Atemwegsconductance und dynamische Compliance eine lineare Korrelation mit FRC beschrieben [7], so dass in dieser Wachstumsphase offensichtlich

von einem isotropen Lungen- und Atemwegswachstum auszugehen ist. Insgesamt gesehen zeigen sich also eindrucksvolle Parallelitäten, aber auch spezifische Unterschiede in der Lungenfunktionsentwicklung beider Spezies, die sicherlich auf die jeweiligen Anforderungen abgestimmt sind und die bei der Extrapolation von tierexperimentellen Ergebnissen auf den Menschen berücksichtigt werden müssen.

Literatur

- 1 Gomes RF, Shen X, Ramchandani R et al. Comparative respiratory system mechanics in rodents. *J Appl Physiol* 2000; 89: 908–916
- 2 Zeltner TB, Caduff JH, Gehr P et al. The postnatal development and growth of the human lung. I. Morphometry. *Respir Physiol* 1987; 67: 247–267
- 3 Gomes RF, Shardonofsky F, Eidelman DH et al. Respiratory mechanics and lung development in the rat from early age to adulthood. *J Appl Physiol* 2001; 90: 631–638
- 4 Phelan PD, Williams HE. Ventilatory studies in healthy infants. *Pediatr Res* 1969; 3: 425–432
- 5 Polgar G, Weng TR. The functional development of the respiratory system. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 625–695
- 6 Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *Eur Respir J* 1995; 8: 492–506
- 7 Zapletal A, Samánek M, Paul T. Lung function in children and adolescents. Basel: Karger; 1987
- 8 Tepper RS, Morgan WJ, Cota K et al. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 513–519
- 9 Henschen M, Stocks J. Assessment of Airway Function Using Partial Expiratory Flow-Volume Curves. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 480–486
- 10 Stocks J, Godfrey S. Specific airway conductance in relation to postconceptional age during infancy. *J Appl Physiol* 1977; 43: 144–154
- 11 Hart MC, Orzalesi M, Cook CD. Relation between anatomic respiratory dead space and body size and lung volume. *J Appl Physiol* 1963; 18: 519–522

Struktur und Funktion der sich entwickelnden bovinen Lunge

P. Reinhold

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

Die pränatale Entwicklung der Lunge des Rindes

Das pränatale Wachstum der Lunge von Säugern wird allgemein in 5 Stadien eingeteilt, wobei für die Lunge des Rindes folgende Zeitabschnitte *post conceptionem* beschrieben sind [1]:

- ▶ embryonale Periode: 30–50 Tage,
- ▶ pseudoglanduläres Stadium: 50–120 Tage,
- ▶ kanalikuläres Stadium: 120–180 Tage,
- ▶ Phase der Endblindsäcke: 180–240 Tage,
- ▶ alveoläres Stadium: ab 240. Tag (bis in die postnatale Periode andauernd).

Um den 210. Trächtigkeitstag sind unreife Pneumozyten vom Typ I und II vorhanden.

Die Differenzierung der Lunge erfolgt in den ersten Phasen der pränatalen Entwicklung zentrifugal (vom Hilus in Richtung Peripherie), jedoch im Stadium der Alveolenbildung in zentripetale Richtung. Demzufolge ist die pränatale Lungenreifung ein sich kontinuierlich fortsetzender Prozess, wobei während der Peri-

ode der Alveolarisierung in unterschiedlichen Bezirken unterschiedliche Entwicklungsstufen zu finden sind.

Die bovine Lunge zum Zeitpunkt der Geburt

Im Gegensatz zu einigen Nagerarten, deren Lungen zum Geburtszeitpunkt noch keine Alveolen aufweisen, verfügt ein ausgetragenes Kalb über die morphologische Grundstruktur einer vollständig entwickelten Lunge [2]. Innerhalb der die Bronchien und Bronchiolen auskleidenden Zellen sind bereits Epithelzellen (zum Teil Zilien-tragend), muköse Zellen, nicht Zilien-tragende Zellen und Basalzellen zu unterscheiden. Die Anzahl an Alveolen beträgt zum Zeitpunkt der Geburt etwa $5 - 10 \times 10^9$ (entspricht einer Alveolaroberfläche von etwa $12 - 15 \times 10^5 \text{cm}^2$), wobei die interalveolären Septen schon durch gut differenzierte Alveolar-epithelzellen vom Typ I sowie Typ II Pneumozyten ausgekleidet sind. Den dünnen interalveolären Septen liegt ein einschichtiges Kapillarendothel an.

Adaptation an das extrauterine Leben

Obwohl die Phänomene der Hypoxämie und der gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose (infolge Asphyxie unter der Geburt) bei den meisten neugeborenen Kälbern zu verzeichnen sind, ist ein gesund geborenes Tier in der Lage, seine respiratorischen Funktionen innerhalb der ersten 24 Lebensstunden erfolgreich an das extrauterine Leben zu adaptieren [3]. Mit signifikant abnehmenden Strömungswiderständen in den Atemwegen und erhöhten Dehnbarkeitseigenschaften des Lunge-Thorax-Systems verbessert sich die Lungenbelüftung kontinuierlich. In Korrelation zu den atmungsmechanischen Veränderungen wird der Gasaustausch innerhalb von 24 Stunden *post natum* intensiviert (signifikanter Anstieg von PaO_2 , SatO_2 , pH und BE; signifikanter Abfall von PaCO_2 und AaDO_2), so dass am Ende des 1. Lebensstages weitgehend physiologische Blutgase vorliegen und eine Korrektur der Azidose erfolgt ist.

Die postnatale Entwicklung der bovinen Lunge

Strukturelle Lungenreifung

Während die Differenzierungsprozesse am Bronchialepithel bei einem etwa 30 Tage alten Kalb bereits als abgeschlossen angesehen werden können, wurde ein rapides Einsetzen der postnatalen Differenzierungs- und Wachstumsprozesse im Bereich der Terminalbronchien und Alveolen erst bei Kälbern beobachtet, die älter als 30 Tage waren [2]. Wie **Tab. 1** widerspiegelt, nimmt die Anzahl der Alveolen (und demzufolge auch die Alveolaroberfläche) mit dem Älterwerden der Kälber signifikant zu, ohne dass sich dabei die Alveolardichte signifikant verändert (Alveolenzahl pro cm^3 Lunge oder cm^2 Alveolaroberfläche pro cm^3 Lunge). Der mittlere Durchmesser der Terminalbronchien erhöht sich mit zunehmendem Alter. Obwohl das absolute Lungenvolumen der Tiere mit fortschreitendem Wachstum ansteigt, vermindert sich das spezifische Lungenvolumen (Lungenvolumen pro kg Körpermasse). Im 5. Lebensmonat wurde eine signifikante Zunahme des Anteils an bindegewebigen interlobulären Septen innerhalb des Lungengewebes beobachtet. Für Kälber älter als 5 Monate sind im Schrifttum keine weiterführenden morphologischen Daten zu Wachstums- oder Differenzierungsprozessen auffindbar.

Tab. 1 Quantifizierung postnataler Wachstums- und Differenzierungsprozesse in der Lunge des Kalbes (Rasse: Holstein), (modifiziert nach [2])

Alter	Mittlere Anzahl an Alveolen ($\times 10^9$)	Mittlere Alveolaroberfläche ($\times 10^5 \text{ cm}^2$)	Mittlerer Durchmesser terminaler Atemwege ($\mu\text{m}^2 \times 10^3$)	Mittleres Lungenvolumen (cm^3)	Mittleres spezifisches Lungenvolumen ($\text{cm}^3 \text{ kg}^{-1}$)	Mittlere Körpermasse (kg)
1. Woche (1.–7. Lebens-tag)	7	14	41	2800	61	45
4 Wochen	9	17	51	3400	66	55
2 Monate	10	23	49	4000	51	80
4 Monate	14	36	54	6400	48	135
5 Monate	16	48	59	9700	53	180

Tab. 2 Quantifizierung postnataler Veränderungen der Lungenfunktion von Rindern (Rasse: Friesisches Rind), (modifiziert nach [4])

Alter	Mittlere Atmungsfrequenz (Atemzüge min^{-1})	Mittleres Atemzugvolumen (Liter)	Mittleres Atemminutenvolumen (Liter)	Mittlere totale pulmonale Resistance ($\text{kPa Liter}^{-1} \text{ s}$)	Mittlere dynamische Compliance (Liter kPa^{-1})	Mittlere Körpermasse (kg)
1. Lebensmonat	44	0,50	20	0,27	1,10	50
5. Lebensmonat	31	1,20	35	0,15	3,20	130
8. Lebensmonat	26	1,60	42	0,14	3,80	170
17. Lebensmonat	24	2,50	59	0,11	5,60	300
24. Lebensmonat	23	4,00	91	0,08	7,30	420

Funktionelle Lungenreifung

Den Einfluss des Körperwachstums auf Lungenfunktionsdaten haben Lekeux u. Mitarb. [4] für Rinder der Friesischen Rasse sowie Gustin u. Mitarb. [5] für Rinder der Weiß-Blau-Belgischen Rasse untersucht. Beide Arbeiten stimmen in der Aussage überein, dass der Prozess der funktionellen Reifung der Lunge erst mit dem Erreichen einer Körpermasse von etwa 300 kg bzw. im Alter von ca. einem Jahr abgeschlossen ist. Weiterhin wurde deutlich, dass die Kenngrößen der Lungenfunktion besser mit der Körpermasse als mit dem Alter korrelieren. Während der Entwicklung eines 2–3 Tage alten Kalbes bis zum adulten Rind erhöhen sich die Volumina der Spontanatmung (Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen) linear. Im Gegensatz dazu nimmt die Atmungsfrequenz ab und folgt hierbei einer Exponentialfunktion. Von den Kenngrößen der Atemmechanik nimmt die totale pulmonale Resistance (R_t) exponentiell ab, während die dynamische Compliance der Lunge (C_{dyn}) als lineare Funktion von der Körpermasse ansteigt. Eigene Daten, die an Kälbern bis zum vollendeten 6. Lebensmonat erhoben wurden, bestätigen im Wesentlichen die zitierten Literaturangaben. © Tab. 2 widerspiegelt anhand von ausgewählten ventilatorischen und atemungsmechanischen Kenngrößen die postnatalen Veränderungen der Lungenfunktion von Rindern.

Literatur

- 1 de Zabala L, Weinman DE. Prenatal development of the bovine lung. *Zbl Vet Med, Reihe C Anat Histol Embryol* 13; 1984: 1–14
- 2 Castleman WL, Lay JC. Morphometric and ultrastructural study of postnatal lung growth and development in calves. *Amer J Vet Res* 51; 1990: 789–795
- 3 Uystepuyt C, Reinhold P, Coghe J et al. Mechanics of the respiratory system in healthy newborn calves using impulse oscillometry. *Res Vet Sci* 2000; 68: 47–55
- 4 Lekeux P, Hajer R, Breukink HJ. Effect of somatic growth on pulmonary function values in healthy Friesian cattle. *Amer J Vet Res* 2007; 45: 2003–2007
- 5 Gustin P, Bakima M, Art T et al. Pulmonary function values and growth in Belgian white and blue double-muscle cattle. *Res Vet Sci* 1988; 45: 405–410

Angeborene Immunität – Speziesvergleich und Ontogenese

C. Herr, R. Bals

Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie, Philipps-Universität Marburg

Das angeborene Immunsystem

Die Abwehr pathogener Mikroorganismen erfolgt bei Vertebraten durch das angeborene und das adaptive Immunsystem [1,2]. Zu den Hauptkomponenten des angeborenen Immunsystems gehört neben der Schutzfunktion des Epithels [3,4] die Mobilisierung und Aktivierung von Leukozyten und die Freisetzung und Aktivierung löslicher Effektoren, die direkt zur Abwehr von Pathogenen beitragen [5–7] oder das adaptive Immunsystem stimulieren [8].

Das angeborene Immunsystem umfasst neben der Barrierefunktion des Epithels und zellulärer Bestandteile eine Vielzahl löslicher antimikrobieller Faktoren, die entweder chemischer Natur (z. B. Wasserstoff-Peroxid oder Stickoxid) oder als antimikrobielle Proteine genetisch kodiert sind [9]. Das Epithel hat bei der Abwehr pathogener und allergener Substanzen eine aktive und eine passive Funktion. Zu der passiven Funktion gehört die Aufrechterhaltung einer physikalischen Barriere, die es durch den geschlossenen Zellverband und eine apikale Schutzschicht bildet. Mithilfe spezialisierter Epithelzellen und einem Film aus Flüssigkeit und Schleim wird für den Abtransport eingedrungener Pathogene gesorgt. Der aktive Schutz besteht in der Abgabe antimikrobieller Proteine in das Lumen der Atemwege und in der Sekretion proinflammatorischer Zytokine in den submukosalen Bereich [10].

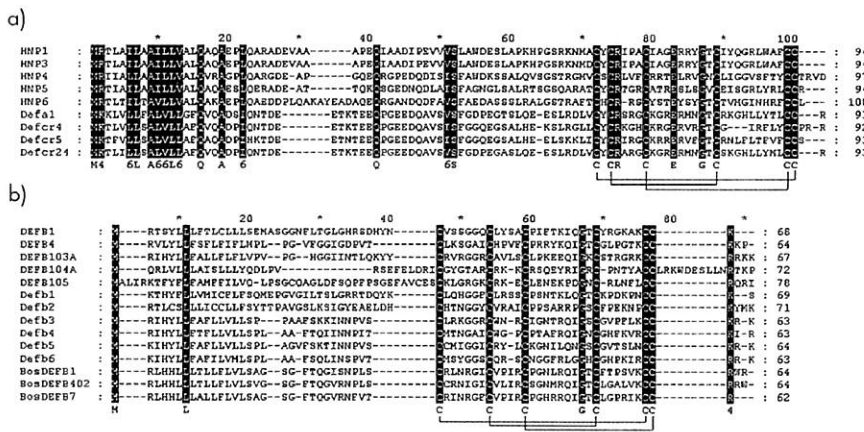


Abb. 1 Aminosäuresequenz einiger Defensine im Speziesvergleich. a) α -Defensine zeigen im Speziesvergleich eine relativ gut konserviertes Signalpeptid und das charakteristische Muster der Disulfidbindungen im reifen Peptid. b) Die Signalsequenz der β -Defensine ist weniger gut konserviert, die Disulfidbrücken des reifen Peptids zeigen auch hier das charakteristische Muster der β -Defensine.

Antimikrobielle Peptide

Antimikrobielle Proteine sind in Granula von Neutrophilen [11] gespeichert oder werden von Makrophagen [12] und Epithelzellen [13] sezerniert. Zu den antimikrobiellen Proteinen zählen Glykoproteine (Lactoferrin, BPI) [14], Enzyme (Lysozym, Lactoperoxidase) [15] und kleine kationische Peptide der Familie der Defensine und Cathelicidine [16,17]. Defensine werden durch ihre Größe und Anordnung der Disulfidbindungen in die drei Untergruppen der α -Defensine [18], β -Defensine [19] und Θ -Defensine [20] unterteilt. α -Defensine wurden in Alveolar-Makrophagen, Neutrophilen und Epithelzellen des respiratorischen, reproduktiven und gastrointestinalen Trakts unterschiedlicher Spezies identifiziert. β -Defensine sind unter anderem in Keratinozyten und Epithelzellen der Atemwege exprimiert.

Die übereinstimmende Struktur der α - und β -Defensine besteht aus drei antiparallelen β -Faltblättern, die durch 3 Disulfidbrücken stabilisiert werden [21–24], (s. **Abb. 1**). Bei β -Defensinen wird die β -Faltblattstruktur zusätzlich durch 1–2 α -Helices flankiert [25,26]. Die Mehrzahl der Gene für α - und β -Defensine sind bei Mensch und Maus auf Chromosom 8p23 kodiert [27–29]. Neben dem antimikrobiellen Charakter ist nur die Lage und Anzahl der Cysteine in der Sequenz des reifen Peptides konserviert, die restliche Aminosäuresequenz ist sehr unterschiedlich. Die kann ein Hinweis auf eine Anpassung dieser Abwehrsubstanzen an die Pathogene sein, die in den jeweiligen ökologischen Nischen vorkommen.

Embryonen und Neugeborene besitzen ein nicht ausgereiftes adaptives Immunsystem [30–33] und geringere Konzentrationen antimikrobieller Peptide in den Neutrophilen als Erwachsene [34–36]. Zellen des menschlichen Amnions exprimieren antimikrobielle Peptide [37] und schützen so das nicht ausgereifte adaptive Immunsystem des Embryos vor Infektionen. Die Expression von β -Defensin 2 in der embryonalen Lunge ist entwicklungsabhängig und durch Pathogene induzierbar [38,39]. Antimikrobielle Peptide sind außerdem in der Vernix caseosa [40], der Haut [41] und der Muttermilch [42] vorhanden und tragen zum Schutz des Neugeborenen bei.

Literatur

- Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA et al. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999; 284: 1313–1318
- Medzhitov R, Janeway JrCA. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 1997; 91: 295–298
- Diamond G, Legarda D, Ryan LK. The innate immune response of the respiratory epithelium. *Immunol Rev* 2000; 173: 27–38
- Whitsett JA. Intrinsic and innate defenses in the lung: intersection of pathways regulating lung morphogenesis, host defense, and repair. *J Clin Invest* 2002; 109: 565–569
- Ganz T, Lehrer RI. Antimicrobial peptides of vertebrates. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 41–44
- Lehrer RI, Ganz T. Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 23–27
- Bastian A, Schafer H. Human alpha-defensin 1 (HNP-1) inhibits adenoviral infection in vitro. *Regul Pept* 2001; 101: 157–161
- Medzhitov R, Janeway JrCA. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 4–9
- Yang D, Biragyn A, Hoover DM et al. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 181–215
- Bals R, Hiemstra PS. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J* 2004; 23: 327–333
- Ganz T, Selsted ME, Szklarek D et al. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest* 1985; 76: 1427–1435
- Lehrer RI, Selsted ME, Szklarek D et al. Antibacterial activity of microbicidal cationic proteins 1 and 2, natural peptide antibiotics of rabbit lung macrophages. *Infect Immun* 1983; 42: 10–14
- Schonwetter BS, Stolzenberg ED, Zasloff MA. Epithelial antibiotics induced at sites of inflammation. *Science* 1995; 267: 1645–1648
- Bowes D, Clark AE, Corrin B. Ultrastructural localisation of lactoferrin and glycoprotein in human bronchial glands. *Thorax* 1981; 36: 108–115
- Dohrman A, Tsuda T, Escudier E et al. Distribution of lysozyme and mucin (MUC2 and MUC3) mRNA in human bronchus. *Exp Lung Res* 1994; 20: 367–380
- Bals R, Wilson JM. Cathelicidins – a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 711–720
- Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389–395
- Selsted ME, Harwig SS. Determination of the disulfide array in the human defensin HNP-2. A covalently cyclized peptide. *J Biol Chem* 1989; 264: 4003–4007
- Zimmermann GR, Legault P, Selsted ME et al. Solution structure of bovine neutrophil beta-defensin-12: the peptide fold of the beta-defensins is identical to that of the classical defensins. *Biochemistry* 1995; 34: 13663–13671
- Tang YQ, Yuan J, Osapay G et al. A cyclic antimicrobial peptide produced in primate leukocytes by the ligation of two truncated alpha-defensins. *Science* 1999; 286: 498–502
- Hoover DM, Chertov O, Lubkowsky J. The structure of human beta-defensin-1: new insights into structural properties of beta-defensins. *J Biol Chem* 2001; 276: 39021–39026
- Zhang XL, Selsted ME, Pardi A. NMR studies of defensin antimicrobial peptides. 1. Resonance assignment and secondary structure determi-

- nation of rabbit NP-2 and human HNP-1. *Biochemistry* 1992; 31: 11348–11356
- 23 Bauer F, Schweimer K, Kluver E et al. Structure determination of human and murine beta-defensins reveals structural conservation in the absence of significant sequence similarity. *Protein Sci* 2001; 10: 2470–2479
 - 24 Schibli DJ, Hunter HN, Aseyev V et al. The solution structures of the human beta-defensins lead to a better understanding of the potent bactericidal activity of HBD3 against *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem* 2002; 277: 8279–8289
 - 25 Schibli DJ, Hunter HN, Aseyev V et al. The solution structures of the human beta-defensins lead to a better understanding of the potent bactericidal activity of HBD3 against *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem* 2002; 277: 8279–8289
 - 26 Sawai MV, Jia HP, Liu L et al. The NMR structure of human beta-defensin-2 reveals a novel alpha-helical segment. *Biochemistry* 2001; 40: 3810–3816
 - 27 Sparkes RS, Kronenberg M, Heinzmann C et al. Assignment of defensin gene(s) to human chromosome 8p23. *Genomics* 1989; 5: 240–244
 - 28 Liu L, Zhao C, Heng HH et al. The human beta-defensin-1 and alpha-defensins are encoded by adjacent genes: two peptide families with differing disulfide topology share a common ancestry. *Genomics* 1997; 43: 316–320
 - 29 Harder J, Siebert R, Zhang Y et al. Mapping of the gene encoding human beta-defensin-2 (DEFB2) to chromosome region 8p22–p23.1. *Genomics* 1997; 46: 472–475
 - 30 Langrish CL, Buddle JC, Thrasher AJ et al. Neonatal dendritic cells are intrinsically biased against Th-1 immune responses. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 118–123
 - 31 Lawton AR. Ontogeny of B cells and pathogenesis of humoral immunodeficiencies. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40: 5–12
 - 32 Suen Y, Lee SM, Qian J et al. Dysregulation of lymphokine production in the neonate and its impact on neonatal cell mediated immunity. *Vaccine* 1998; 16: 1369–1377
 - 33 Levy O, Martin S, Eichenwald E et al. Impaired innate immunity in the newborn: newborn neutrophils are deficient in bactericidal/permeability-increasing protein. *Pediatrics* 1999; 104: 1327–1333
 - 34 Levy O, Martin S, Eichenwald E et al. Impaired innate immunity in the newborn: newborn neutrophils are deficient in bactericidal/permeability-increasing protein. *Pediatrics* 1999; 104: 1327–1333
 - 35 Salzman NH, Polin RA, Harris MC et al. Enteric defensin expression in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 1998; 44: 20–26
 - 36 Mallow EB, Harris A, Salzman N et al. Human enteric defensins. Gene structure and developmental expression. *J Biol Chem* 1996; 271: 4038–4045
 - 37 Buhimschi IA, Jabr M, Buhimschi CS et al. The novel antimicrobial peptide beta3-defensin is produced by the amnion: A possible role of the fetal membranes in innate immunity of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1678–1687
 - 38 Stamer TD, Agerberth B, Gudmundsson GH et al. Expression and activity of beta-defensins and LL-37 in the developing human lung. *J Immunol* 2005; 174: 608–615
 - 39 Schaller-Bals S, Schulze A, Bals R. Increased levels of antimicrobial peptides in tracheal aspirates of newborn infants during infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 992–995
 - 40 Yoshio H, Tollin M, Gudmundsson GH et al. Antimicrobial polypeptides of human vernix caseosa and amniotic fluid: implications for newborn innate defense. *Pediatr Res* 2003; 53: 211–216
 - 41 Marchini G, Lindow S, Brismar H et al. The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1127–1134
 - 42 Murakami M, Dorschner RA, Stern LJ et al. Expression and Secretion of Cathelicidin Antimicrobial Peptides in Murine Mammary Glands and Human Milk. *Pediatr Res* 2005; 57: 10–15

Das adaptive Immunsystem der sich entwickelnden Lunge – BALT und dendritische Zellen beim Menschen und im Rattenmodell

T. Tschernig¹, A. Lüthmann¹, A. S. Debertin², R. Pabst¹

¹Funktionelle und Angewandte Anatomie, Medizinische Hochschule Hannover

²Rechtsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

Das Immunsystem der Lunge besteht aus spezifischen (Lymphozyten) und unspezifischen Immunzellen (Makrophagen, dendritische Zellen u.a.) in sehr unterschiedlichen Gewebekompartimenten der Lunge [1]. Das vor allem den Klinikern bekannte Kompartiment ist der bronchoalveoläre Raum, der mit der BAL klinisch zugänglich ist. Ein weiterer, oft zitierter Bestandteil ist das Bronchus-assoziierte lymphatische Gewebe (BALT). Dies gilt allerdings nur in den ersten zwei Lebensdekaden, da später beim gesunden Erwachsenen kein BALT mehr nachzuweisen ist [2,3]. Über die Entwicklung des örtlichen Immunsystems in der Lunge von der Embryonalphase bis zum Adulten und darüber hinaus zum alten Menschen ist bisher nur wenig bekannt. Gleichwohl sind diese Kenntnisse im Lichte der „Hygienehypothese“ und der Zunahme von Asthma bronchiale in den industrialisierten Ländern von zunehmender Bedeutung. BALT findet man in ca. 40% der Lungen von Kindern und Jugendlichen. Es ist beteiligt an der Aufnahme von Allergenen und Bakterien und leitet lokale Immunantworten ein. Es entsteht beim Menschen nach der Geburt und ist später nicht mehr nachweisbar. Unter besonderen Umständen chronischer Reizungszustände oder als Begleiterscheinung von systemischen Erkrankungen kann es auch beim Erwachsenen wieder neu entstehen [1]. Interessanterweise gibt es bei Kindern häufig ein gleichzeitiges Auftreten von BALT und ähnlichen Strukturen in der Schleimhaut des Kehlkopfes und der Nase [4]. Ein wissenschaftlich und klinisch interessanter Ansatz ist, das BALT über ein geeignetes Aerosol zu induzieren bzw. reinduzieren und zu aktivieren [5]. Vielleicht ließe sich anschließend an die Induktion des BALT eine mukosale Impfung über die Inhalation eines Aerosols erreichen, was eine Bedeutung zur Pneumonieprophylaxe allgemein oder bei Risikopatienten erlangen könnte. Auch dendritische Zellen besiedeln die Schleimhaut der Trachea nach der Geburt, was von Umweltfaktoren und Infektionen beeinflusst wird [6]. Daten zur Verteilung und Charakterisierung von dendritischen Zellen in den einzelnen Abschnitten der Bronchien und Alveolen liegen für den Menschen bisher noch nicht vor.

Wenn man im Tiermodell der Ratte Immunantworten induziert, erhält man deutlich altersabhängige Effekte [7]. Dieses weist darauf hin, dass das sich entwickelnde Lungenimmunsystem je nach Alter unterschiedlich auf Aktivierung und Infektion reagieren kann, was auch durch klinische Erfahrungen wie z. B. die RSV-Infektion oder Pneumoniefälligkeit bei kleinen Kindern unterstützt wird. Weitere Forschungsanstrengungen auf diesem Gebiet scheinen daher äußerst sinnvoll (© Abb. 1, 2).

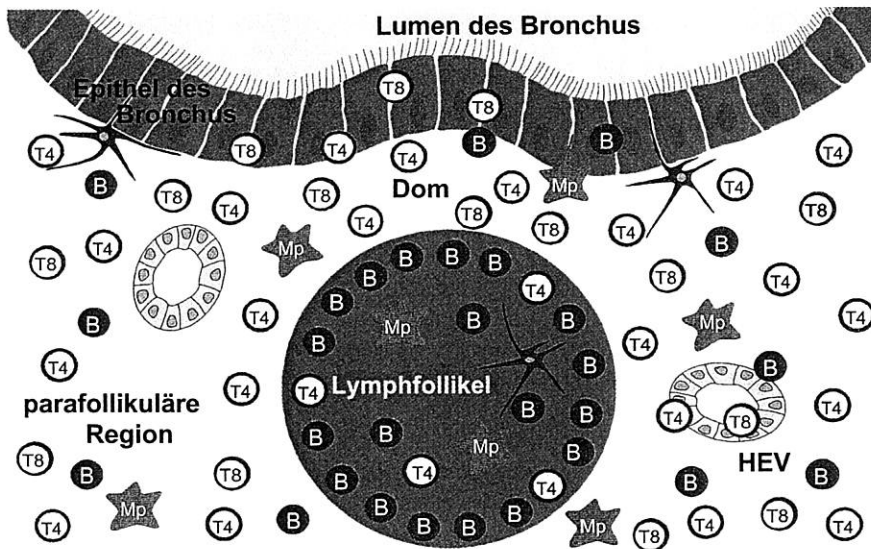


Abb. 1 Schematische Darstellung der zellulären Komposition von BALT. Entscheidend sind die Lage in den Luftwegen mit der Infiltration des unmittelbar darüberliegenden Epithels durch Lymphozyten und die so genannten hochendothelialen Venulen (HEV's) in der von T-Lymphozyten besiedelten Region, über die Lymphozyten in das BALT einwandern können. BALT ist kein Lymphknoten und hat keine Kapsel, weiterhin ist es keine entzündliche Infiltration, als die es häufig fehlgedeutet wird.

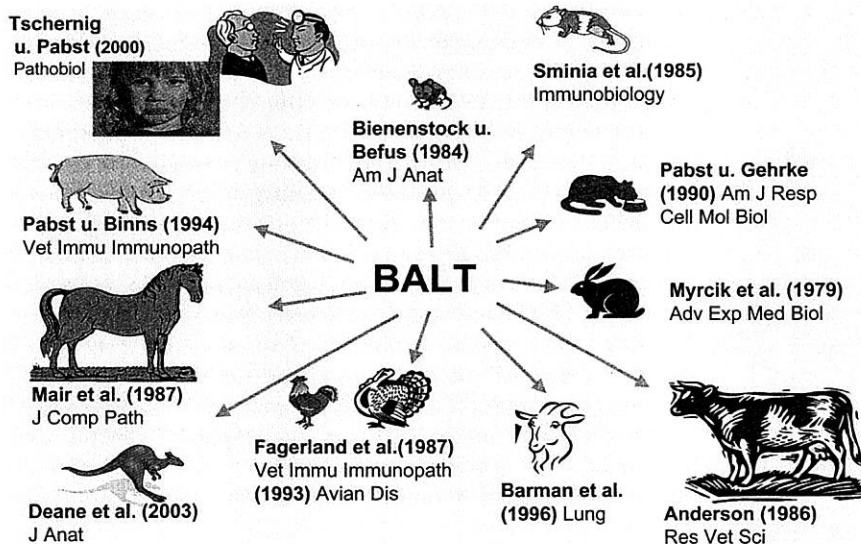


Abb. 2 BALT ist in vielen Spezies beschrieben, wie in diesem Cartoon angedeutet wird. Die Darstellung ist aus Platzgründen nicht umfassend. Nur bei wenigen Spezies ist der Einfluss des Alters und von Umweltfaktoren auf das BALT bisher untersucht.

Zusammenfassung

Über die Entwicklung der Antigenaufnahme durch Immunzellen in der Lunge von der Embryonalphase bis zum Adulten und darüber hinaus zum alten Menschen ist bisher nur wenig bekannt. Gleichwohl sind diese Kenntnisse im Lichte der „Hygienehypothese“ und der Zunahme von Asthma bronchiale in den industrialisierten Ländern von zunehmender Bedeutung. Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe (BALT) ist beteiligt an der Aufnahme von Allergenen und Bakterien und leitet lokale Immunantworten ein. Es entsteht beim Menschen erst nach der Geburt und ist beim gesunden Erwachsenen nicht mehr vorhanden. Auch dendritische Zellen besiedeln – von Umweltfaktoren beeinflusst – die respiratorische Schleimhaut nach der Geburt. Induzierte Immunantworten in der Lunge sind im Tiermodell der Ratte deutlich altersabhängig.

Danksagung

Die eigenen Forschungen werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 587) unterstützt.

Literatur

- 1 Pabst R, Tschernig T. Lymphocytes in the lung: an often neglected cell. Numbers, characterization and compartmentalization. *Anat Embryol* 1995; 192: 293 – 299
- 2 Tschernig T, Pabst R. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. *Pathobiol* 2000; 68: 1 – 8
- 3 Hiller AS, Tschernig T, Kleemann WJ et al. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) and larynx-associated lymphoid tissue (LALT) are found at different frequencies in children, adolescents and adults. *Scand J Immunol* 1998; 47: 159 – 162
- 4 Debertin AS, Tschernig T, Schürmann A et al. Coincidence of different structures of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the respiratory tract of children: no indications for enhanced mucosal immunostimulation in sudden infant death syndrome (SIDS). *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 54 – 49
- 5 Lührmann A, Tschernig T, Pabst R. Stimulation of bronchus-associated lymphoid tissue in rats by repeated inhalation of aerosolized lipopeptide MALP-2. *Pathobiology* 2002 – 2003; 70: 266 – 269
- 6 Tschernig T, de Vries VC, Debertin AS et al. Density of dendritic cells in the human tracheal mucosa is age dependent and site specific. *Thorax* 2006; 61: 986 – 991
- 7 Lührmann A, Grote K, Stephan M et al. Local pulmonary immune stimulation by the Toll-like receptor 2 and 6 ligand MALP-2 in rats is age dependent. *Immunol Lett* 2007; 108: 167 173

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

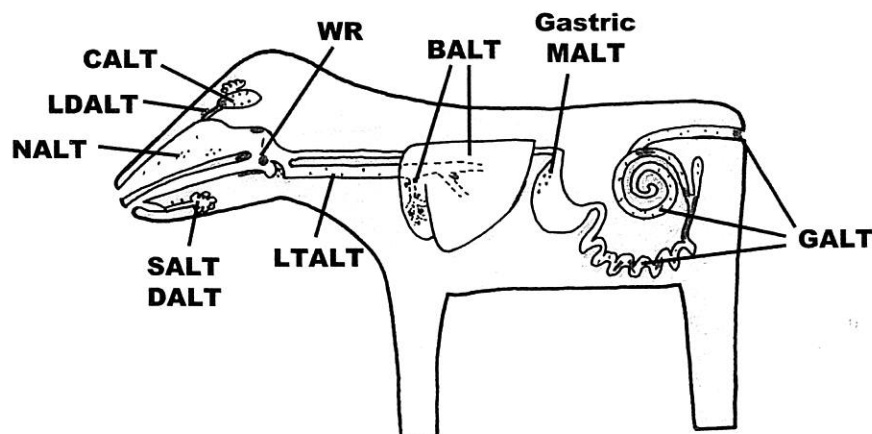


Abb. 1 Schematische Darstellung der Verteilung von MALT im Respirationstrakt

- 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 m² 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

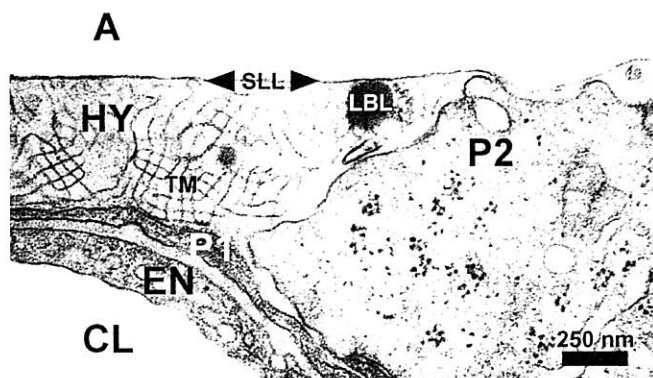


Abb. 1 Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme der Blut-Luft-Schranke einer durch vaskuläre Perfusion fixierten Lunge einer adulten Ratte. An der alveolären Grenzfläche zwischen Luft (A) und der das Alveolarepithel, bestehend aus Pneumozyten Typ I (P1) und Typ II (P2), überziehenden Hypophase (HY) ist eine osmiophile Phospholipidschicht, der so genannte *surfactant lining layer* (SLL) erkennbar, darunter das charakteristische Tubuläre Myelin (TM) des Surfactant und frisch sezerniertes Surfactantmaterial in Form von *lamellar body-like* (LBL) Körperchen. CL = Kapillarlumen; EN = Kapillarendothel.

häufigstes neutrales Surfactantlipid beeinflusst die Fluidität des Lipidfilms, begünstigt die Adsorption von DPPC an den Oberflächenfilm sowie das „re-spreading“. Aufgrund der ausgeprägten Zunahme an PL und DSP, nimmt das Chol:PL- und Chol:DSP-Verhältnis bis zur Geburt bei Säugern in aller Regel stark ab [2]. Daher ist anzunehmen, dass für Bildung und Freisetzung von Chol und DSP unabhängige Steuerungsmechanismen verantwortlich sind. Die funktionelle Bedeutung des hohen Cholesterolanteils während der frühen Entwicklung ist unklar. Während beim Menschen die Prä-Formen von SP-B und SP-C sowie die mRNA des SP-D schon in der 15. Woche bzw. im 2. Trimester der Schwangerschaft nachweisbar sind, findet sich SP-A nicht vor der 30. Woche im Fruchtwasser [7]. Beim Kaninchen ist schon ab ca. 60% Gestationszeit SP-C auf mRNA-Ebene nachweisbar [14]. Bei der Ratte werden die Gene für SP-A, SP-B und SP-C ebenfalls bereits ab ca. 62% Gestationszeit transkribiert [15]. Die funktionelle Bedeutung dieser frühen Expression ist noch unklar. Der Gehalt an reifen Proteinformen von SP-A, SP-B, SP-C und SP-D nimmt bei der Ratte parallel zu einer Steigerung von DPC-Gehalt und Oberflächenaktivität ab etwa 90% Gestationsdauer stark zu [16,17].

Insgesamt lässt sich festhalten, dass das Muster der Entwicklung des pulmonalen Surfactant innerhalb der Säugetiere, ja sogar der

Amnioten, auffallend konservativ ist. Die Eigenschaften des Surfactant sind zum Zeitpunkt der Geburt weitgehend spezies-unabhängig und primär durch den Übergang zur Luftatmung bestimmt (© Abb. 1).

Literatur

- 1 Daniels CB, Orgeig S. Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. *News Physiol Sci* 2003; 18: 151 – 157
- 2 Orgeig S, Daniels CB, Johnston SD et al. The pattern of surfactant cholesterol during vertebrate evolution and development: does ontogeny recapitulate phylogeny? *Reprod Fertil Dev* 2003; 15: 55 – 73
- 3 Perez-Gil J. Molecular interactions in pulmonary surfactant films. *Biol Neonate* 2002; 81: 6 – 15
- 4 Frerking I, Günther A, Seeger W et al. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1699 – 1717
- 5 Lang CJ, Postle AD, Orgeig S et al. Dipalmitoylphosphatidylcholine is not the major surfactant phospholipid species in all mammals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R1426 – R1439
- 6 Haagsman HP, Diemel RV. Surfactant-associated proteins: functions and structural variation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2001; 129: 91 – 108
- 7 Mendelson CR, Boggaram V. Hormonal control of the surfactant system in fetal lung. *Annu Rev Physiol* 1991; 53: 415 – 440
- 8 Egberts J, Fontijne P, Weijden GC van der. Premature changes in surface activity in lung fluid of fetal lambs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12: 59 – 67
- 9 Muller-Tyl E, Lempert J. The prediction of fetal lung maturity from the surface tension characteristics of amniotic fluid. *J Perinat Med* 1975; 3: 47 – 52
- 10 Katyal SL, Estes LW, Lombardi B. Method for the isolation of surfactant from homogenates and lavages of lung of adult, newborn, and fetal rats. *Lab Invest* 1977; 36: 585 – 592
- 11 Torday JS, Nielsen HC. Surfactant phospholipid ontogeny in fetal rabbit lung lavage and amniotic fluid. *Biol Neonate* 1981; 39: 266 – 271
- 12 Kulovich MV, Hallman MB, Gluck L. The lung profile. I. Normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 57 – 63
- 13 Neerhof MG, Haney EI, Silver RK et al. Lamellar body counts compared with traditional phospholipid analysis as an assay for evaluating fetal lung maturity. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 305 – 309
- 14 Wohlford-Lenane CL, Durham PL, Snyder JM. Localization of surfactant-associated protein C (SP-C) mRNA in fetal rabbit lung tissue by in situ hybridization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 225 – 234
- 15 Wang J, Souza P, Kuliszewski M et al. Expression of surfactant proteins in embryonic rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 222 – 229
- 16 Farrell PM, Bourbon JR, Notter RH et al. Relationships among surfactant fraction lipids, proteins and biophysical properties in the developing rat lung. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 84 – 90
- 17 Crouch E, Rust K, Marienckel W et al. Developmental expression of pulmonary surfactant protein D (SP-D). *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 5: 13 – 18

C. Vogtherr / S. Andreas, R. Loddenkemper, M. Pfeiffer:
Anti-Raucherkampagne in der Pneumologie
 (Pneumologie 2007; 61:270–271)

Sehr geehrte Herausgeber!

Die Leserdiskussion über die Anti-Raucherkampagne in der Pneumologie (Pneumologie 2007; 61:270–271) verwundert mich ein wenig. Ich denke, wir sind uns alle darüber einig, dass Tabakrauchen gesundheitlich unzutraglich ist, und deswegen sinnvollerweise unterlassen werden sollte. Die Polemik allerdings und das „Gutmenschentum“, das sich in diesem Zusammenhang in die Diskussion einmischt, ist unerträglich. Diejenigen, die darauf hinweisen, dass lediglich ein kleiner Teil der Raucher vom Rauchen Schäden erleiden, als Lobbyisten der Tabakindustrie zu brandmarken geht zu weit, weil wissenschaftlich nicht unterlegt, und trifft z. B. auch die Einlassung von Herrn Dr. Vogtherr in keinsten Weise. Es werden weiterhin Menschen sterben, auch wenn niemand mehr eine Zigarette raucht, und es gibt andere wichtige Risikofaktoren, die ein menschliches Leben verkürzen können, und die ebenfalls zu berücksichtigen sind. Obwohl ich selbst kein Raucher (mehr) bin, würde es mich doch außerordentlich interessieren, was mit den mehr als zwei Drittel der Raucher los ist, die keinen Schaden von ihrer Leidenschaft zurückbehalten und ein langes Leben zu erwarten haben (siehe H. Schmidt). Unter einer wissenschaftlichen Sicht greift die Anti-raucherkampagne zu kurz und vergibt die Chance über die unterschiedlichen Reaktionsweisen der Betroffenen etwas zu den grundlegenden Mechanismen der Entstehung von Bronchialerkrankungen zu erfahren, bzw. Kenntnisse über die Kompensationsmechanismen zu erhalten, die bei vielen Menschen Schäden, auch verursacht durch andere Schadereignisse, verhindern. Über mögliche positive Effekte der Nikotinexposition, die es zweifelsohne gibt, soll hier gar nicht spekuliert werden, zumal Studien dazu nicht existieren. Damit ergibt sich die eigenartige Situation einer einseitigen Problemstellung in einer fundamentalen wissenschaftlichen Frage. Daher ist es nur mehr als berechtigt, dass sich auch Gegenstimmen zu Wort melden. Diese sollten aber nicht polemisch desavouiert werden, wie in dem Antwortbeitrag von Andreas u. Mitarb. zum Leserbrief von Ch. Vogtherr, sondern sie sollten in jedem Fall als Anregung verstanden werden, über die grundlegenden Mechanismen der Biologie des Bronchialsystems mehr zu erfahren, als wir heute wissen. So richtig es ist, sich im Interesse der Menschen intensiv um eine Reduktion des Tabakgebrauchs zu bemühen, so wenig wird aus diesen Aktivitäten wissenschaftliche Erkenntnis erwachsen. Wenn mit der Entdeckung des Tuberkuloseerregers die wissenschaftliche Beschäftigung mit diesem Schadprinzip aufgehört hätte, wüssten wir heute sehr viel weniger über Immunologie, Aggression und Abwehrreaktionen des Organismus gegenüber Infektionen und deren Bekämpfung. Meiner Auffassung nach wollte Herr Kollege Vogtherr auf den Sachverhalt zu Recht auf-

merksam machen, dass die Aktivitäten gegen das Rauchen, das medizinisch-wissenschaftliche Problem der Schadstoffexposition jedenfalls nur tangential berühren und es auf keinen Fall lösen. Es wäre traurig, wenn sich die wissenschaftliche Dimension der Pneumologie auf eine Antiraucherkampagne einengen würde, auch wenn dieser Eindruck nur nach außen in der Gesellschaft so bestünde.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Peter v. Wichert
 Dir. emer. der Medizinischen Poliklinik
 der Philipps Universität Marburg
 Eppendorfer Landstr. 14
 20249 Hamburg

Information

Das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) hat seinen 30. Informationsbericht veröffentlicht. Er enthält auf 85 Seiten aktuelle Beiträge zu Problemen in der weltweiten Bekämpfung der Tuberkulose, Eckdaten zur Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2005, eine Übersicht zum aktuellen Stand und den internationalen Empfehlungen zu Interferon-Gamma-Tests zur Diagnose der tuberkulösen Infektion, einen Beitrag zur Diagnose der latenten Tuberkulose-Infektion bei Beschäftigten im Gesundheitswesen, weiterhin einen Kommentar zu den neuen Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose, einen Beitrag zur Tuberkulose in deutschen und europäischen Gefängnissen sowie eine Übersicht über die Ergebnisse der DZK-Studie zur molekularen Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland.

Der DZK-Bericht stellt für den Tuberkulose-Interessierten eine informative Lektüre zu wichtigen aktuellen Fragen dar. Er kann zum Preis von € 15,00 zzgl. Porto beim DZK bestellt werden.

Deutsches Zentralkomitee zur
 Bekämpfung der Tuberkulose
 Lungenklinik Heckeshorn
 HELIOS Klinikum Emil von Behring
 Waltherhöferstr. 11
 14165 Berlin

Tel.: (0 30) 81 02-11 64
 Fax: (0 30) 81 02-13 62
 E-Mail: rloddenkemper@dzk-tuberkulose.de
www.dzk-tuberkulose.de

