

PATHOLOGISCHE, VIROLOGISCHE UND IMMUNOLOGISCHE ASPEKTE DER PATHOGENESE CHRONISCHER ERKRANKUNGEN DES RESPIRATIONSTRAKTS DES PFERDES

Dr. U. Wolfinger, Institut für Veterinär-Pathologie der FU Berlin

Chronische Atemwegserkrankungen spielen in der Pferdemedizin neben den Erkrankungen der Gliedmaßen und des Magen-Darm-Traktes eine große Rolle. Virale Erreger sind vor allem als Verursacher akuter Erkrankungen bei Jungtieren und als Wegbereiter bakterieller Sekundärinfektionen bekannt. Ihre Bedeutung für die Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Krankheitsbilder ist hingegen weitgehend unerforscht und soll in diesem Zusammenhang diskutiert werden.

Es gibt zahlreiche unspezifische chronische Atemwegserkrankungen, die von chronisch interstitiellen und alveolären Pneumonien über kardial oder toxisch bedingte Lungenfibrosen reichen. Zwei Krankheitsbilder wurden nicht zuletzt aufgrund der Ergebnisse aus der Broncho-alveolären Lavage-Flüssigkeit (BALF) eindeutig klinisch definiert: Das belastungsinduzierte Lungenbluten und die wiederkehrende Atemwegsobstruktion (recurrent airway obstruction, RAO) die auch unter dem Begriff chronisch obstruktive Bronchitis (COB, COPD) bekannt ist. Diese Erkrankungen sind – trotz eindeutiger Klinik – ätiologisch nicht ganz voneinander zu trennen, da auch beim belastungsinduzierten Lungenbluten häufig eine Vorschädigung der Atemwege vorliegt. Die weiteren Ausführungen zur Immunologie und Virologie werden sich am Krankheitsbild der RAO orientieren, da diese sowohl am weitesten verbreitet, als auch am besten untersucht ist. Die Erkrankung weist zahlreiche Ähnlichkeiten zum humanen allergischen Asthma auf. Klinisch ist sie durch Allergen-bedingte, anfallsweise Atemwegsobstruktion mit Hyperreaktivität der Atemwege und Neutrophilie in der BALF gekennzeichnet. Ihre Zugehörigkeit zu einem bestimmten Allergietyp ist nach wie vor ungeklärt: Manche Untersucher haben hinsichtlich des Cytokinspektrums in der BALF Hinweise auf das Vorliegen einer Allergie vom Typ 1 (Sofortreaktion). Bei andere zeigte sich ein solches Muster nicht. Möglicherweise ist die allergische Reaktion für die Entstehung des Krankheitsbildes verantwortlich und wird im Krankheitsverlauf durch andere Mechanismen abgelöst. Auch beim Asthma kann die allergische Reaktion alleine nicht für die Gesamtheit der klinischen Symptome verantwortlich gemacht werden. Es wird angenommen, dass die chronischen Veränderungen an den Epithelzellen wesentlich zu den Umbauvorgängen der Atemwegswände beitragen und damit das klinische Bild beeinflussen. Humane Tracheal- und Bronchialepithelzellen können eine Reihe wichtiger Cytokine und Wachstumsfaktoren produzieren:

Proinflammatorische Cytokine, wie Interleukin 1 α (IL-1 α), IL-1 β und IL-6, Chemotaktische Cytokine wie IL-8 (Neutrophile Granulozyten), IL-5 und RANTES (Eosinophile Granulozyten), sowie den Transforming growth factor β (TGF- β), den Granulozyten-Macrophagen-Kolonie stimulierenden Faktor (GM-CSF) und den Translations-Faktor Nuclear-Faktor-kappa-B (NF-kappa B). Es werden auch Cytokine gebildet, die die Hyperreaktivität der Atemwege direkt fördern, wie z.B. IL-11.

Die Fähigkeit der Epithelzellen zur Cytokinproduktion soll bei Asthma verändert sein und damit ist auch die Reaktion der Epithelzellen auf Allergen-fremde externe Stimuli beeinträchtigt. Bestimmte Viren (Respiratorisches Synzytialvirus, Parainfluenza Virus und Rhinoviren) von denen bekannt ist, dass sie akute Asthmaverschlimmerungen auslösen, erhöhen die Produktion einzelner Cytokine in den Epithelzellen (IL-6, IL-8, IL-11, RANTES, NF-kappa B, GM-CSF).

Beim Pferd ist noch nichts über das Cytokinspektrum der Epithelzellen und deren Reaktion auf Virusinfektionen bekannt. Ein Weg sich der Fragestellung zu nähern, ist es, Epithelzellkulturen herzustellen und hinsichtlich ihrer Cytokinexpression und Infizierbarkeit mit respiratorischen Viren zu untersuchen.

Im Institut für Veterinär-Pathologie wurde aus Trachealepithel eines frisch getöteten Pferdes eine Zelllinie hergestellt. Diese wurde mittels Elektronenmikroskopie und immunhistochemischem Nachweis von Cytokeratin charakterisiert.

Infektionsversuche an den Trachealzellen mit den atemwegspathogenen Viren Equines Herpesvirus 1, 2 und 4 (EHV-1, -2, -4), Equines Rhinitis Virus 1 und 2 (ErhV-1, -2) und Equines Arteriitis Virus (EAV) zeigte, dass sich alle Viren – außer EHV-4 und ErhV-2, die nur langsam wuchsen – auf den Zellen gut vermehren ließen. Bei den Versuchen zur Cytokinexpression wurde RNA der Cytokine IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 und IL-11 nachgewiesen. Die Trachealzellen produzierten jedoch kein GM-CSF, wie es beim Menschen beschrieben wird. Nach Virusinfektion deutete sich ein Einfluss auf die Cytokinproduktion ab, der jedoch noch nicht quantitativ erfasst wurde.

Danach ist es denkbar, dass Viren zusätzlich zu ihrer direkten Pathogenität bei akuten Entzündungen über die Beeinflussung der Epithelzellen auch bei chronischen Veränderungen des Respirationstraktes eine Rolle spielen können.