

# Pathophysiologie des Asthma bronchiale

## Leukotriene im Zentrum

Leukotriene sind maßgeblich an der Pathophysiologie des Asthma bronchiale beteiligt. Sie bewirken eine Bronchokonstriktion und sind an der Entzündungsreaktion beteiligt. Asthmatiker haben generell erhöhte Leukotrienwerte im Plasma und weitere Konzentrationsanstiege sind z.B. nach Allergen- oder Acetylsalicylsäureprovokation oder während einer Exazerbationsphase nachweisbar.

Es ist noch gar nicht so lange her – Anfang der 70er Jahre, dass eine Gruppe hochaktiver Fettsäurederivate isoliert, chemisch definiert und mit dem Namen Leukotriene belegt wurden. Diese Leukotriene sind an einer ganzen Reihe von physiologischen Vorgängen im Organismus beteiligt – bei Lungenkrankheiten kommt ihnen vor allem als Effektormediatoren mit bronchokonstriktorisches Wirkung ein hoher pathogenetischer Stellenwert zu.

Mit der Entwicklung spezifischer, die Leukotrienwirkung hemmender Substanzen erhielt man detaillierte Kenntnisse nicht nur über die bronchokonstriktorisches Wirkungen von Leukotrienen, sondern auch über ihren Anteil an der inflammatorischen Komponente des Asthma bronchiale.

### Pathologische Zysteinylgruppe

Unter Leukotrienen versteht man heute eine Gruppe von fünf biologisch aktiven Stoffwechselprodukten der Arachidonsäure, die im Rahmen entzündlicher Erkrankungen von verschiedenen Zellen durch das Enzym 5-Lipoxygenase gebildet werden. Neben dem chemisch instabilen Zwischenprodukt LTA<sub>4</sub> gehören hierzu die eine Zysteinylgruppe tragenden Zysteinyl-Leukotriene LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> sowie das zysteinylfreie Leukotrien LTB<sub>4</sub>.

Die Zysteinyl-Leukotriene binden am Zielorgan an zwei Zysteinyl-Rezeptoren, heute als CysLT1- und CysLT2-Rezeptor bezeichnet. Zellen der glatten Atemwegsmuskulatur bilden CysLT1-Rezeptoren, während die Gefäßmuskulaturzellen des Pulmonalkreislaufs CysLT2-Rezeptoren tragen. Die heute

therapeutisch verfügbaren Antileukotriene sind ausschließlich Antagonisten des CysLT1-Rezeptors.

Gerade die Cysteinyl-Leukotriene spielen in der Pathophysiologie asthmatischer Erkrankungen eine wichtige Rolle (s. Kasten). Asthmatiker zeigen z.B. einen höheren LTE<sub>4</sub>-Plasmaspiegel als nicht asthmatische Personen. Erhöhte LTE<sub>4</sub>-Werte werden auch nach Allergenprovokation- bzw. Provokation mit Acetylsalicylsäure gefunden. In zwei anderen Studien korrelierte die LTE<sub>4</sub>-Ausscheidung im Urin mit dem Ausmaß der Bronchokonstriktion und den klinischen Symptomen.

Leukotrienrezeptor-Antagonisten hemmen die asthmatische Atemwegsobstruktion. Auch anti-entzündliche Eigenschaften werden den Leukotrienrezeptor-Antagonisten zugeschrieben, vor allem wird die Infiltration von Eosino-

### Entzündung und Obstruktion durch Leukotriene

Die rekurrende Atemwegsobstruktion beim Asthma bronchiale geht im wesentlichen auf folgende Pathomechanismen zurück, die u.a. durch eine erhöhte Leukotriensynthese hervorgerufen werden:

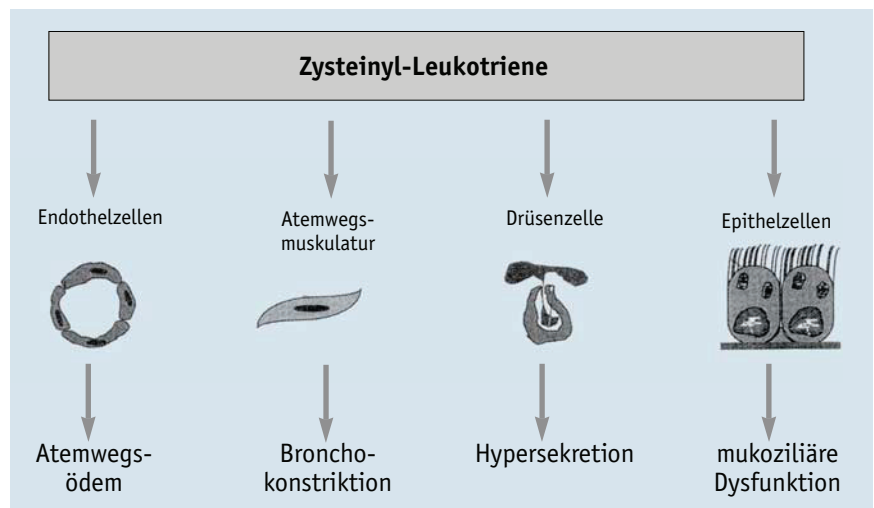
- ▶ Konstriktion der glatten Bronchialmuskulatur
- ▶ Steigerung der Kapillarpermeabilität mit Bildung von Schleimhautödem
- ▶ vermehrte Produktion von viskösem Mukus
- ▶ Hemmung der mukoziliären Clearance
- ▶ Infiltration und Aktivierung von Entzündungszellen

Auf alle diese Mechanismen haben Leukotrien-Rezeptorantagonisten einen positiven Einfluss und sind daher für die Therapie des Asthma bronchiale prinzipiell geeignet.

philen in die Atemwege gestoppt. Ihr klinischer Nutzen in der Asthmathera- pie ist durch Studien belegt, ihr Stellenwert wird in weiteren Untersuchungen derzeit erkundet. *bk*

### Kroegel C et al.

Leukotriene und asthmatische Entzündung. Allergologie 22;1999:161–170.



**Bisher bekannte und für die Pathogenese des Asthma bronchiale relevante Wirkungen der Zysteinyl-Leukotriene (nach C. Kroegel et al. 1999).**