

Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP) im Atemtrakt: Physiologie und Pathophysiologie

D. A. Groneberg¹
K. F. Rabe²
U. Wagner³
A. Fischer¹

Vasoactive Intestinal Polypeptide in the Respiratory Tract: Physiology and Pathophysiology

Zusammenfassung

Durch die Charakterisierung verschiedenster pulmonaler Effekte gewannen peptiderge Neuromediatoren in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung für das Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Mechanismen im Atemtrakt. Dabei spielt Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP) eine besondere Rolle aufgrund seiner potenziell anti-inflammatorischen und immunmodulierenden Wirkung. Es wird neurophysiologisch zu den Mediatoren des inhibierenden nicht-adrenergen nicht-cholinergen Nervensystems (i-NANC) gezählt. In den menschlichen Atemwegen sind VIP-haltige Nervenfasern in der glatten Muskulatur von Trachea und Bronchien sowie von Pulmonalgefäßen vorhanden. Neben starken vasodilatatorischen Eigenschaften besitzt VIP auch eine hohe bronchodilatatorische Potenz. Es gibt eine Vielzahl pulmonaler Erkrankungen bei denen VIP pathophysiologisch beteiligt sein könnte. In dieser Hinsicht konnten veränderte VIP-Spiegel bei entzündlichen Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege sowie bei der primären pulmonalen Hypertonie nachgewiesen werden. Aufgrund der schnellen enzymatischen Inaktivierung konnte eine auf VIP basierende Therapie bis jetzt noch nicht zum klinischen Einsatz gebracht werden, obwohl VIP starke bronchodilatatorische Eigenschaften besitzt. Auch konnte der Einsatz synthetischer VIP-Agonisten keine Therapieverbesserung im Vergleich zur herkömmlichen Asthmatherapie bieten. Diesen Befunden stehen tierexperimentelle Daten

Abstract

Peptidergic neuromediators have gained importance in the field of respiratory physiology and pathophysiology due to the characterisation of numerous pulmonary effects in the past years. With regard to the multitude of mediators, the neuropeptide vasoactive intestinale polypeptide (VIP) plays a special role as it exerts potent anti-inflammatory and immunomodulatory effects. Neurophysiologically the peptide has been attributed to the family of the inhibitory non-adrenergic non-cholinergic (i-NANC) neuromediators of the pulmonary innervation. VIP-containing nerve fibres are localized in the airway and vascular smooth muscle layers of trachea and bronchi in the human respiratory tract. Apart from strong vasodilatory effects, the peptide also shows a high bronchodilatory potency. In a large number of respiratory diseases VIP may play a pathophysiological role. In this respect, increased levels of VIP have been demonstrated for inflammatory diseases of the upper and lower airways and the peptide may also play a role in pulmonary hypertension. Due to its fast enzymatic cleavage, VIP-based therapies have not been used in routine therapy so far. Also, the use of synthetic VIP-agonists did not lead to an improved outcome in patients with bronchial asthma if compared to classical drugs. However, recent data from animal experiments indicate potent immunomodulatory effects which suggest a future use of this mediator and its agonists in the therapy of immune diseases.

Institutsangaben

¹Klinische Forschergruppe Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin & Humboldt-Universität zu Berlin, 13353 Berlin (Leiter: Prof. Dr. A. Fischer)

²Abteilung für Lungenheilkunde, Universitätsklinikum Leiden, NL-2300 RC Leiden, Niederlande (Leiter: Prof. Dr. K. F. Rabe)

³Medizinische Klinik, Abteilung für Lungenheilkunde, Universitätsklinikum, Baldingerstraße 1, 35043 Marburg (Leiter: Prof. Dr. C. Vogelmeier)

Korrespondenzadresse

Dr. med. David A. Groneberg · Klinische Forschergruppe Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin & Humboldt-Universität zu Berlin · Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin · E-mail: david.groneberg@charite.de

Eingang: 17. November 2003 · **Nach Revision akzeptiert:** 31. Januar 2004

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 330-338 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-818352
ISSN 0934-8387

zur Immunmodulation durch VIP gegenüber. Sie weisen auf einen zukünftigen Einsatz des Mediators und seiner Agonisten bei der Behandlung immunologischer Erkrankungen hin.

Einleitung

In Anbetracht der weitreichenden Entwicklungen der neuro-immunologischen Forschung hat sich die Frage, ob Asthma bronchiale eine immunologische oder wie früher vermutet eine neuronale Erkrankung ist [1], darin aufgelöst, dass es sich bei diesem Krankheitsbild primär um eine komplexe entzündliche Krankheitsentität handelt, wobei jedoch auch wichtige Wechselwirkungen des Immunsystems mit der Atemwegsinnervation existieren. Die den entzündlichen Veränderungen zugrunde liegenden Mechanismen werden dabei von einer Vielzahl an Mediatoren beeinflusst. Im Bereich der Pathophysiologie und -biochemie des Asthma bronchiale sind mittlerweile bereits über fünfzig Mediatoren mit Effekten auf verschiedenste pulmonale Funktionen beschrieben worden [2]. Fortschritte in diesem Gebiet wurden vor allem durch die Entwicklung neuer, potenter Inhibitoren gemacht, die entweder die Rezeptoren der Mediatoren blockieren oder sie selbst inhibieren [3–6]. Der Syntheseort der einzelnen Mediatoren liegt sowohl im Bereich von Entzündungszellen wie Mastzellen, Eosinophile, Basophile, Neutrophile oder T-Lymphozyten, als auch im Bereich gewebsständiger Zellen wie Epithelzellen, Endothelzellen, Myozyten oder Atemwegsneuronen [7].

Die als neurogene Entzündung beschriebene Komponente bewirkt durch die lokale Freisetzung peptiderger Mediatoren unter anderem klassische Entzündungsmerkmale wie „Calor“, „Rubor“ und „Dolor“ [8].

Neben den klassischen Mediatoren Noradrenalin in postganglionären sympathischen und Acetylcholin in parasympathischen Nervenfasern, existiert eine Reihe von peptidergen Mediatoren, die ausgeprägte funktionelle Effekte auf verschiedenste respiratorische Funktionen wie den Muskeltonus der Gefäße und Atemwege, die Drüsensekretion und auf Entzündungs- und Immunzellen haben [9]. Die Neuropeptide gehören zu keinem morphologischen eingrenzenden Nervensystem innerhalb der Atemwege und ihre Effekte wurden deshalb unter dem Begriff des nicht-adrenergen nicht-cholinergen (NANC)-System zusammengefasst [10]. Aufgrund physiologischer und pharmakologischer Erkenntnisse wurden die NANC-Mediatoren in die zwei funktionell divergenten Gruppen des exzitatorischen NANC-Systems (e-NANC) und des inhibitorischen NANC-Systems (i-NANC) eingeordnet [11].

Anti-inflammatorische peptiderge Mediatoren

Im Gegensatz zu den Mediatoren des exzitatorischen NANC-Systems, welchen in der jüngeren Vergangenheit ein aggravierende Rolle bei der Entstehung und Fortführung allergischer Erkrankungen zugeordnet wurde [12,13], spiegeln andererseits die zum inhibitorischen NANC-System (i-NANC) gehörenden Media-

toren eine wesentlich inhomogenere Gruppe wider, deren Einflüsse bei der neurogenen Entzündung teilweise noch ungeklärt sind. Zu den i-NANC Mediatoren gehören Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP) [14], Neuropeptid Y (NPY) [15], das gasförmige Stickstoffmonoxid (NO) [16] oder auch endogene Opiode [17].

Unter der Vielzahl der potenziell anti-inflammatorischen Mediatoren spielt der 1969 von Said und Mutt identifizierte Mediator VIP eine besondere Rolle aufgrund zahlreicher jüngster tierexperimenteller Hinweise bezüglich immunmodulierender Effekte [18] und seiner starken Expression in Organen wie dem Atemtrakt [14] oder der Haut [19]. Auf der Basis der Expression von VIP und seiner Bindungsstellen innerhalb des Atemtrakts wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl pulmonaler Effekte beschrieben (Abb. 1).

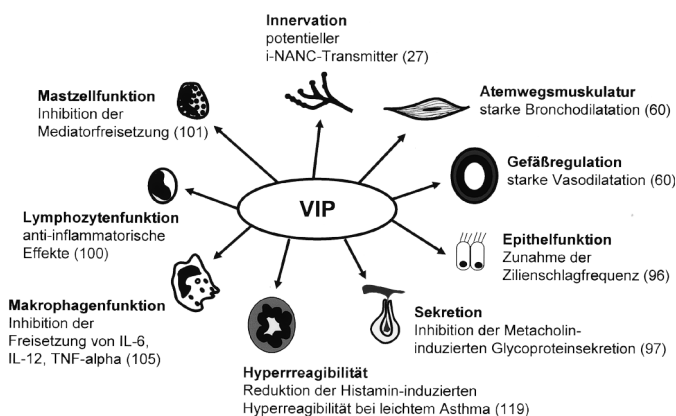


Abb. 1 Effekte von VIP im Atemtrakt. VIP-positive Nervenfasern ziehen zu einer Vielzahl pulmonaler Effektorzellen und beeinflussen deren Funktion über direkte und indirekte Signalwege. Darüber hinaus gibt es Wechselwirkungen mit verschiedenen Zellen des unspezifischen und spezifischen Immunsystems.

Struktur und Lokalisation

Das 28 Aminosäuren umfassende Polypeptid VIP wurde erstmals aus dem Duodenum aufgrund seiner vasodilatatorischen Effekte isoliert [20–22]. Das Gen des Mediators ist auf Chromosom 6q24 lokalisiert und kodiert Pro-VIP, welches ebenfalls die Sequenz des verwandten Mediators Peptide-Having-Carboxyterminal-Methionine (PHM-27) enthält [23]. Zusammen mit anderen Peptiden wie „Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide“ (PACAP), „Peptide Having Carboxy-terminal Methionine/Isoleucine“ (PHM/PHI), Peptide Histidine Valine (PHV), Sekretin, Glukagon, Growth hormone-releasing factor (GRF) und Helodermin bildet VIP eine Familie von Peptiden, die aufgrund ähnlicher Strukturen durch eine Gemeinsamkeit verschiedener biologischer Effekte gekennzeichnet ist [24].

VIP kann durch Enzyme wie Neutrale Endopeptidase (NEP) oder Mastzell-Tryptase inaktiviert werden, wobei humanes VIP hauptsächlich durch NEP zu inaktiven Metaboliten prozessiert wird [25,26] (Abb. 2).

VIP-positive Nervenfasern konnten in den humanen Atemwegen im Bereich der glatten Muskulatur von Atemwegen und Gefäßen,

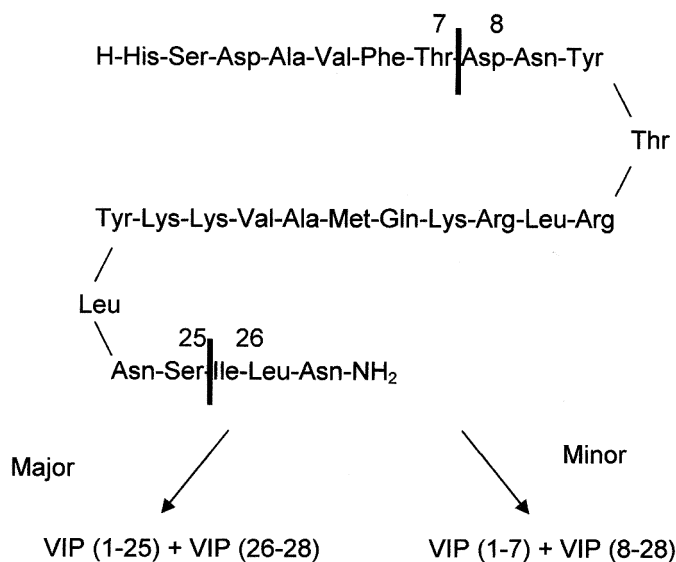


Abb. 2 Enzymatische Inaktivierung von humanem VIP in den Atemwegen durch Peptidasen. Die Hauptstelle (Major) der enzymatischen Inaktivierung des 28-Aminosäuren Peptids VIP liegt bei Position Ser²⁵-Ile²⁶, während eine sekundäre Inaktivierungsstelle (Minor) bei der Position Thr⁷-Asp⁸ vorhanden ist.

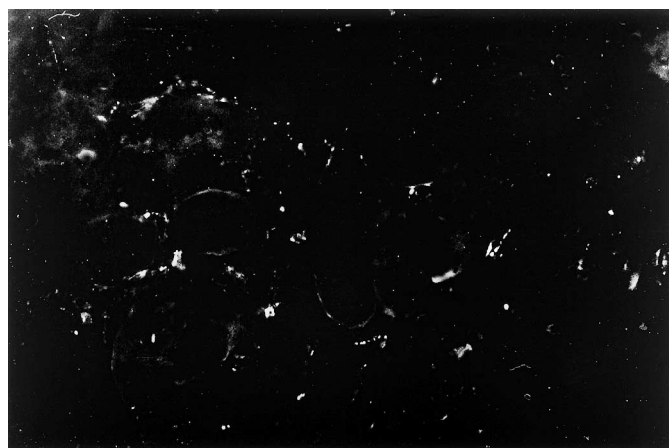


Abb. 3 Dichte Innervation der Drüsen durch VIP-positive Nervenfasern in der humanen Trachea. Immunhistochemische Darstellung mittels eines gegen VIP gerichteten Primäntikörpers und eines fluoreszierenden Sekundäntikörpers. Das VIP-spezifische immunhistochemische Signal lässt sich in submukös gelegenen Nervenfasern erkennen, die zu Drüsenarealen ziehen. Originalvergrößerung × 250.

rund um Drüsen (Abb. 3) und in der Lamina propria nachgewiesen werden, wobei die Faserdichte mit der Größe der Atemwege abnimmt [27,28]. VIP wird je nach Spezies mit verschiedenen anderen Mediatoren koexprimiert. So wurde es beispielsweise im Atemtrakt des Meerschweinchens zusammen sowohl in sympathischen [29] als auch parasympathischen [30] Nervenfasern der Atemwege nachgewiesen.

VIP-Rezeptoren

Nach dem in der Vergangenheit autoradiographische Bindungsstudien zur Lokalisation von VIP-Rezeptoren herangezogen wurden [31], konnte durch die Klonierung zweier unterschiedlicher

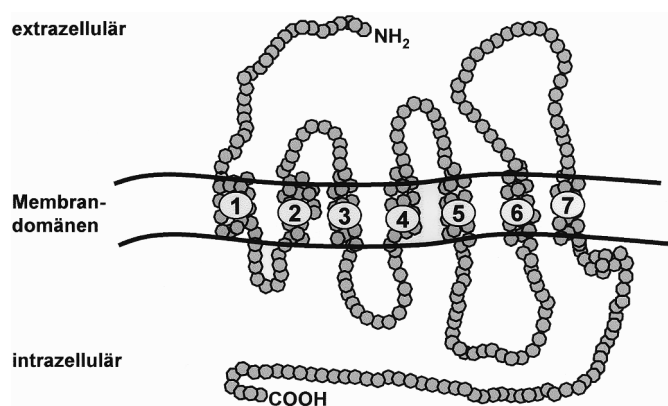


Abb. 4 Struktur der VIP-Rezeptoren. Bei beiden Proteinen handelt es sich um G-Protein gekoppelte Membranproteine mit 7 Transmembrandomänen und einem intrazellulär gelegenen carboxyterminalen Ende.

Rezeptoren eine molekularbiologische Grundlage für die vielfältigen Wirkungsmechanismen des Mediators VIP gefunden werden. Dabei handelt es sich bei den VIP-Rezeptoren um 2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren mit 7 Transmembrandomänen (Abb. 4).

VPAC1-Rezeptor

Der VPAC1-Rezeptor war ursprünglich als einziger VIP-Rezeptor beschrieben [32]. Später wurde er umbenannt in VIP₁-Rezeptor [33], VIP/PACAP Typ-II-Rezeptor [34] und PVR 2 [35]. In der jüngsten Nomenklatur der Internationalen Union der Pharmakologie wurde der Rezeptor als VPAC₁-Rezeptor terminiert [36]. Er wurde erstmals aus der Rattenlunge [32] und später auch aus humanen Geweben isoliert [37,38]. Es sind bis zum heutigen Zeitpunkt keine Splicevarianten bekannt. Demgegenüber existieren signifikante Spezies-spezifische Unterschiede in der Pharmakologie des Rezeptors [39]. Bis jetzt konnten mehrere VPAC₁-Rezeptoragonisten beschrieben werden: Das VIP/GRF-Hybrid [Lys¹⁵, Arg¹⁶, Leu²⁷]VIP(1-7)GRF(8-27)-NH₂ stellt einen selektiven VPAC₁-Rezeptoragonisten dar, der Growth hormone-releasing factor (GRF)-Rezeptoren nicht aktiviert [40]. [Arg¹⁶]-Sekretin ist ein Agonist von VPAC₁- und Sekretinrezeptoren. [Acetyl-His¹, D-Phe², Lys¹⁵, Arg¹⁶] VIP (3-7)GRF(8-27)-NH₂ (PG 97-269) ist ein selektiver Antagonist von VPAC₁-Rezeptoren [41].

VPAC2-Rezeptor

Ein zweiter, vormalig als VIP₂-Rezeptor [33], PACAPR-3 [42], oder PVR3 [35] benannter Rezeptor wurde in der letzten Nomenklatur als VPAC₂-Rezeptor benannt [36]. Dieser Rezeptor bindet sowohl VIP als auch PACAP mit einer gleichwertigen Affinität und wurde in Geweben von Ratte [33,43], Maus [42] und Mensch identifiziert [44,45]. Auch bei diesem Rezeptor sind bislang keine Splicevarianten identifiziert worden. In Zelllinien exprimiert, bindet der Rezeptor VIP, PACAP-38, PACAP-27, sowie PHV und PHI. Demgegenüber besteht nur eine sehr geringe Affinität gegenüber GRF und Sekretin. Es gibt hochselektive VPAC₂-Agonisten, die von ihrer Struktur zyklische Peptide sind. Neben Ro 25-1553 [46], welches zuerst als ein anti-inflammatorisches bronchorelaxierendes Medikament entwickelt wurde [47-49], existiert Ro 25-1392 [50].

Seit der Identifizierung von VIP-Rezeptoren in den neunziger Jahren [36] und der Etablierung kombiniert molekularbiologisch-morphologischer Methoden wie der nicht-radioaktiven in situ-Hybridisierung [51] standen Techniken zur Verfügung, die es ermöglichten Rezeptoren für VIP auf der transkriptionellen Ebene nachzuweisen. So wurde durch den Einsatz VPAC2-spezifischer Sonden gezeigt, dass VPAC2-mRNA in basalen sowie zilienträgenden Atemwegsepithelzellen von Trachea und extra- sowie intrapulmonalen Bronchien vorhanden ist [52]. Diese Ergebnisse zeigten, dass zilienträgende Epithelzellen das morphologische Korrelat der früher berichteten Bindung von radioaktiv markiertem VIP im Bereich des Atemwegsepithels [31] bezüglich VPAC2 darstellen, wohingegen Becherzellen keine VPAC2-mRNA exprimieren. Darüber hinaus wurden ebenfalls keine Signale in Arealen der glatten Atemwegsmuskulatur sowie in der Gefäßmuskulatur gefunden. Diese Befunde widersprechen früher gemachten Beobachtungen [31]. Da auch moderne Arbeiten mittels Rezeptor-spezifischen Antikörpern VPAC2-Protein im Bereich der glatten Muskulatur von Rattenatemwegen nachweisen konnten [53], stehen wahrscheinlich nicht genügend VPAC2-mRNA Kopien in den Myozyten der Atemwegsmuskulatur zur Verfügung, um eine Detektion durch in situ-Hybridisierung zu ermöglichen. Zukünftige Studien, die sich hochsensitiver Verfahren zur Lokalisation von mRNA wie der Lasermikrodissektions-gestützten RT-PCR [54] bedienen, werden diese kontroversen Ergebnisse auflösen können.

Im Bereich der submukösen Drüsen wiesen sowohl muköse als auch seröse Drüsenabschnitte VPAC2-mRNA auf [52]. Dabei gab es keine Unterschiede zwischen den einzelnen Abschnitten der Trachea, extra- sowie intrapulmonaler Atemwege, so dass VPAC2 an den Effekten von VIP auf die Drüsensekretion beteiligt zu sein scheint. Im Bereich von Bindegewebe und Knorpel wurde in Einklang mit früheren Studien keine VPAC2-mRNA gefunden [31,55].

In der peripheren Lungen zeigte sich VPAC2-mRNA in Alveolar-makrophagen. Ebenfalls wurde VPAC2-mRNA in peribronchialen Immunzellen gefunden [52]. Diese morphologischen Ergebnisse weisen auf eine Rolle von VIP in der lokalen Modulation von Immunreaktionen hin, die durch jüngste Studien mit VPAC2-Gen-depletierten und VPAC2-transgenen Mäusen auf der tierexperimentellen Ebene hervorgehoben werden konnte [18,56].

Biologische Funktionen im Atemtrakt

Atemwegsmuskulatur

VIP besitzt starke bronchodilatorische Eigenschaften in vivo und in vitro. Mit einer fast einhundertfach erhöhten bronchodilatorischen Potenz gegenüber Isoproterenol ist VIP der stärkste endogene Bronchodilator [57], wobei der Ort der maximalen Wirkung hauptsächlich im Bereich der zentralen Atemwege anzusiedeln ist. Die Bronchodilatation ist unabhängig von adrenergen oder cholinergen Rezeptoren oder Cyclooxygenasen [58–60]. Im Gegensatz zu Isoproterenol beziehen sich die Effekte von VIP eher auf die Resistance als auf die dynamische Compliance [61]. In dieser Hinsicht konnte ebenfalls gezeigt werden, dass VIP eine größenabhängige Wirkung zeigt, die parallel zu der Größe der Atemwege abnimmt [58]. Diese Wirkungsabnahme ist konsis-

tent mit der Verteilung von VIP-positiven Nervenfasern, die in den peripheren Atemwegen ebenfalls abnimmt [27]. So konnte auch autoradiographisch eine Abnahme von Bindungsstellen nachgewiesen werden [31].

Trotz der in vitro nachgewiesenen starken bronchodilatorischen Effekte von VIP in humanen Atemwegen, welche die Effekte anderer konstriktorischer Mediatoren wie Histamin, Prostaglandin $F_{2\alpha}$, Endothelin, Leukotrien D_4 , Kallikrein und NKA signifikant inhibieren [62,63], konnte der Mediator aufgrund seiner starken vasodilatorischen Potenz nicht systemisch im klinischen Bereich eingesetzt werden.

Die inhalative Gabe von VIP führte trotz seiner Wirkung gegenüber der Histamin- und Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -induzierten Broncho-konstriktion in Kaninchen [64] zu keinem signifikantem Effekt bei Patienten mit einem Belastungsasthma [65]. Ebenso zeigten sich nur geringe Effekte bei der Histamin-induzierten Broncho-konstriktion beim Menschen [66]. Diese unerwarteten schwachen Effekte nach inhalativer VIP-Gabe können durch eine mangelnde Penetration des Peptids durch das Bronchialepithel sowie durch eine schnelle Inaktivierung durch epitheliale Peptidasen erklärt werden [66,67]. Aufgrund seiner Größe von 28 Aminosäuren kann der Mediator dabei nicht von Peptidtransportern wie PEPT1 und PEPT2 transportiert werden, die in den Atemwegen [68–70] und dem peripheren Nervensystem [71] exprimiert werden.

Bezüglich einer mangelhaften Penetration nach inhalativer Gabe führte die Denudierung des Epithels zu einer Verstärkung der VIP-induzierten Relaxation von Trachealsegmenten [72]. Es zeigten auch Peptidase-resistente VIP-Analoga stärkere Effekte [73,74]. In einer neueren Studie konnte in dieser Hinsicht unter Verwendung des selektiven VPAC2-Rezeptoragonisten Ro 25–1553 in vitro eine starke dilatorische Potenz des Agonisten in der humanen Bronchialmuskulatur und in Pulmonalarterien bewiesen werden [75].

Gefäßregulation

VIP wurde ursprünglich aufgrund seiner vasodilatorischen Eigenschaften identifiziert und gehört auch in den Atemwegen zu den stärksten endogenen Vasodilatoren. Dabei relaxiert es potent Gefäße in den oberen Atemwegen [76,77], Trachea, Bronchien [78] sowie die Pulmonalarterien [62,79–81]. Bezüglich der Stärke seiner Effekte konnte gezeigt werden, dass die VIP-induzierte Vasodilatation stärker in der trachealen als in der bronchialen Zirkulation ist [82]. Darüber hinaus ist der vasodilatorische Effekt von VIP ca. zweihundertfach stärker als der von Prostazyklin [60] und unabhängig von der Integrität des Endothels [83,84].

Sekretion

Ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus, der zu einer wesentlichen Verschlechterung der Atemfunktion bei schwerem Asthma bronchiale führen kann, ist die Mukushypersekretion. Molekulare Grundlage des in den oberen [85] und unteren Atemwegen [86] gebildeten Mukus sind Glykoproteine, die auch als Muzine bezeichnet werden. Im Falle des fatalen Status asthmaticus können diese Proteine aufgrund einer massiven reflexartigen

Sekretion zu der Verlegung der Atemwege und zum Tode führen [87,88].

Im Gegensatz zu der klaren Datenlage bezüglich der broncho- und vasodilatatorischen Wirkung von VIP sind dessen regulatorische Effekte bezüglich der Mukussekretion weitestgehend kontrovers. Es gibt ein enges Netzwerk VIP-positiver Nervenfasern im Bereich der Drüsen [89], so dass die Partizipation von VIP in der Regulation der Drüsenaktivität nahe liegt. Demgegenüber wurden bis jetzt eine Reihe widersprüchlicher Ergebnisse zum Einfluss von VIP auf die Sekretion publiziert: Auf der einen Seite stehen Befunde, die eine Stimulation der Mukussekretion durch VIP in Frettchentrachealdrüsen [90] oder Rattentrachealzellen [91] *in vitro* nachgewiesen haben. Andererseits liegen Arbeiten vor, die eine Inhibition der cholinerg-stimulierten Sekretion durch VIP in der Frettchentrachea *in vitro* belegen konnten [92]. In der Trachea von Katzen wurde wiederum die cholinerg-stimulierte Sekretion durch VIP *in vitro* gefördert [93]. Für die Hundetrachea konnte schließlich gezeigt werden, dass VIP die aktive Sekretion von Chlorid-Ionen *in vitro* stimuliert [94]. Auch führte die Kombination von VIP mit anderen sekretorischen Agonisten zu Veränderungen in der Schleimsekretion. So wurde eine potente VIP-stimulierte Induktion der sekretorischen Antwort auf Phenylephrine [95], sowie eine VIP-induzierte Zunahme der Zilienschlagfrequenz in kultivierten Kaninchentrachealepithelzellen beschrieben, die durch Zugabe eines VIP-Antagonisten aufgehoben wurde [96].

Im Gegensatz zu den Befunden in Tiermodellen, die teilweise eine stimulierende Eigenschaft von VIP auf die Mukussekretion postulierten, konnte für die humane Trachea *in vitro* bis jetzt nur ein inhibitorischer Effekt gegenüber Metacholin-stimulierter Glykoproteinsekretion gefunden werden [97]. Im Bereich der oberen Atemwege konnte für Zellen aus der nasalen Mukosa gezeigt werden, dass VIP die Sekretion von Lactoferrin stimulieren kann, ohne jedoch eine große Wirkung auf Mukusglykoproteinsekretion zu haben [28].

Interaktion mit Zellen des Immunsystems

Es konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl an Immunzellen wie beispielsweise Eosinophile, Mastzellen oder T-Lymphozyten VIP-Rezeptoren exprimieren und VIP funktionell erkennen [98,99]. Dabei sind die wesentlichen immunmodulierenden Effekte von VIP von anti-inflammatorischer, inhibierender Natur und mit einer Reduktion der zellulären Proliferation verbunden [100]. So inhibiert VIP die Freisetzung von Mediatoren pulmonaler Mastzellen [101], interagiert mit T-Lymphozyten [102], verhindert Xanthine-Oxidase-abhängige Gewebsdestruktion [103] und vermittelt die Neutralisierung von Sauerstoffradikalen [104]. Ebenso inhibiert VIP die Produktion von Interleukin (IL)-6, IL-12, Tumor Nekrose Faktor (TNF)- α sowie NO und stimuliert die IL-10-Produktion. Dabei werden die Effekte auf TNF- α , IL-10, IL-12 und NO wahrscheinlich auf der transkriptionellen Ebene durch den VPAC1-Rezeptorsubtyp über die Transkriptionsfaktoren NF- κ B und CRE vermittelt [105]. Im Bereich der rheumatoiden Arthritis konnte dabei auf der tierexperimentellen Ebene gezeigt werden, dass VIP über VPAC1 stark entzündungshemmend ist [106]. Im Gegensatz zu diesen VPAC1-vermittelten Effekten konnten jüngste Studien ebenfalls darauf hinweisen, dass auch VPAC2 immunmodulatorische anti-inflammatorische Effekte

von VIP vermitteln kann. So wurde in einer VPAC2-Gen-depletierten Maus eine Neigung zu Allergien festgestellt [18] und darüber hinaus eine verminderte Expression des VPAC2-Rezeptors in Mastzellen von Patienten mit atopischer Dermatitis [107].

Rolle bei Erkrankungen des Atemtrakts

Asthma bronchiale

Die genauen Zusammenhänge der Beteiligung von VIP an pathophysiologischen und pathobiochemischen Mechanismen des Asthma bronchiale sind noch ungeklärt [14]. Eine Hypothese geht davon aus, dass die gestörte zelluläre Vermittlung der Effekte von VIP zu einem erhöhten Tonus der Atemwegsmuskulatur führt. Erste Studien, die eine selektive Verminderung VIP-positiver Nervenfasern bei Patienten mit Asthma bronchiale [108] zeigten, konnten in Folgearbeiten allerdings nicht bestätigt werden [109–111]. Im Asthma-Tiermodell konnte gezeigt werden, dass erhöhte VPAC1- und VPAC2-mRNA Spiegel in Lymphozyten aus bronchoalveolärer Lavage vorhanden sind [112].

Eine Reduktion protektiver Effekte des Neuropeptids ist über einen erhöhten Abbau zu erklären. So sezernieren Entzündungszellen VIP-degradierende Enzyme [113], deren Spiegel (z.B. Mastzell-Tryptase) bei allergischem Asthma bronchiale erhöht sind [114]. Auch wurden VIP-neutralisierende Antikörper im Patientenserum gefunden [115]. Eine klinische Studie bezüglich der Zusammenhänge von VIP-Plasmaspiegeln und körperlicher Belastung bei Kindern mit Asthma zeigte, dass belastungsinduziertes Asthma mit erhöhten VIP-Plasmaspiegeln einhergeht [116]. Im Gegensatz dazu waren bei erhöhten CGRP-, Substanz P- und NPY-Spiegeln die Plasmaspiegel von VIP bei Patienten mit schweren Asthmaattacken verringert [117].

Aufgrund der potenten bronchorelaxierenden und anti-inflammatorischen Eigenschaften galt VIP als ein potenzieller Kandidat für die Entwicklung neuer Asthmatherapeutika. Im Gegensatz zu ersten Studien bei Asthmatikern [67], die eine signifikante Bronchodilatation und Schutz gegenüber Histamin-induzierter Bronchokonstriktion durch VIP nachwiesen, konnten spätere Arbeiten diese protektiven Effekte nicht nachvollziehen. So zeigte beispielsweise die intravenöse VIP-Gabe (1, 3 oder 6 pmol/kg \cdot min⁻¹) keinen Effekt auf die Atemfunktion [118], wobei es in hohen Dosen sogar zu Blutdruckabfall und moderater Tachykardie führte. Bei Patienten mit leichtem Asthma reduzierte inhalativ verabreichtes VIP (100 μ g) die bronchiale Reagibilität gegenüber Histamin [119], währenddessen es bei Patienten mit Belastungsasthma keine wesentliche protektive Wirkung zeigte [65]. Diese schwachen Effekte nach inhalativer VIP-Gabe wurden auf eine mangelnde Penetration des Neuropeptids durch das Atemwegsepithel und seine enzymatische Inaktivierung erklärt [66,67].

In jüngsten Arbeiten mit dem selektiven VPAC2-Rezeptoragonisten Ro 25–1553 konnte bei 24 Patienten mit moderatem Asthma nach Inhalation von 600 μ g Ro 25–1553 ein mit Formoterol vergleichbarer bronchodilatatorischer Effekt innerhalb von 3 Minuten nachgewiesen werden, der im Gegensatz zu Formoterol (24 h) allerdings nach 5 Stunden nachließ [120].

Primäre pulmonale Hypertonie

Die primäre pulmonale Hypertonie (PPH) ist eine mit progredientem Rechtsherzversagen einhergehende Erkrankung mit einem in der Regel fatalen Ausgang [121]. Die Therapie dieser Erkrankung hat sich in den vergangenen Jahren durch mehrere neue Ansätze enorm verbessert [122]. Dabei kommen neben Prostazyklinen [123] auch Phosphodiesteraseblocker wie Sildenafil [124] in Betracht, wobei beide Therapieansätze sowie deren Kombination in klinischen Studien einen klaren Nutzen zeigten [121,125]. Ein weiterer Therapieansatz basiert auf dem Einsatz von hochdosierten Kalziumantagonisten, die bei einer Untergruppe von Patienten mit PPH zu einer Verbesserung der Lebenserwartung führten [126]. Ebenso können Endothelinrezeptorblocker eingesetzt werden, für die im Fall des nicht selektiven Blockers Bosentan bereits ein signifikanter Therapieerfolg bei Patienten mit PPH aufgezeigt werden konnte. Insgesamt werden voraussichtlich Kombinationstherapien die zukünftige Therapie darstellen, wobei zur Standardisierung internationale multizentrische Studien erforderlich sind.

Aufgrund ihrer extrem starken vasodilatatorischen Effekte in der systemischen und pulmonalen Zirkulation können auch VIP bzw. seine synthetischen Agonisten als potenzielle Kandidaten für die Entwicklung neuer PPH-Therapeutika gesehen werden [127]. Vor kurzem konnte nachgewiesen werden, dass die Serumspiegel von VIP und die Anzahl VIP-positiver Nervenfasern in pulmonalen Gefäßen bei Patienten mit PPH vermindert sind, wohingegen VIP-Rezeptoren vermehrt exprimiert werden [128]. Nach dreimonatiger Behandlung mit einer täglichen inhalativen Gabe von VIP in einer Dosis von 200 µg zeigte sich bei 4 Patienten mit PPH eine Verminderung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks um 13 mm Hg von 59 ± 8 (S.D.) mmHg auf 46 ± 7 mm Hg ($p < 0,01$). Ebenso besserten sich das Herzminutenvolumen, die 6 Minuten-Gehstrecke sowie der Borg-Index [128]. Auf der Grundlage dieser Daten sollen weitere Studien bezüglich des Nutzens von VIP bei der Behandlung der PPH durchgeführt werden.

Erkrankungen des oberen Atemtrakts

Auch im Rahmen chronisch-entzündlicher Erkrankungen des oberen Atemtrakts konnten Veränderungen des Profils VIP-positiver Nervenfasern festgestellt werden.

So wurde die irritativ-toxische Rhinitis untersucht, welche durch eine chronische Exposition gegenüber arbeits- und umweltmedizinisch relevanten Noxen wie beispielsweise Ozon, Formaldehyd, Nickel, Chrom, Lösungsmittelinhaltsstoffe und Tabakrauch entstehen kann [129]. Neben NPY-positiven Nervenfasern waren bei dieser Erkrankung ebenfalls VIP-positive Fasern signifikant erhöht, wohingegen die Anzahl Substanz P- und CGRP-positiver Fasern im Normalbereich lag [130]. Im Gegensatz zur toxischen Rhinitis waren bei der hyperreflektorischen Rhinitis neben VIP-auch Substanz P-positive Fasern signifikant erhöht [131]. Letztlich zeigte sich bei der Untersuchung der Aspirin-sensitiven Rhinitis, dass bei diesem Subtyp der chronisch-entzündlichen Rhinitis nur eine erhöhte VIP-Innervationsdichte vorlag, während die Zahlen für Substanz P-, NPY- und CGRP-positive Fasern nicht variierten [132].

Letztlich zeigen diese für die verschiedenen Erkrankungen gewonnenen Daten, dass es innerhalb der verschiedenen Rhinitisformen wesentliche Unterschiede bezüglich der Expression peptiderger Mediatoren in Atemwegsneuronen gibt. Diese Unterschiede weisen darauf hin, dass die Induktion von Neuromediatoren nicht nur als ein reines Epiphänomen entzündlicher Erkrankungen zu betrachten ist, sondern dass es krankheitsspezifische Ursachen der differenziellen Induktion geben muss.

Fazit

Neben der Bedeutung von VIP für die Regulation der pulmonalen Homöostase unter normalen Bedingungen konnten jüngste Studien zeigen, dass dieser Neuromediator auch bei der Pathophysiologie chronisch-entzündlicher Erkrankungen der unteren und oberen Atemwege sowie bei pulmonaler Hypertonie eine wesentliche Rolle spielt. Dabei ist aufgrund starker bronchodilatatorischer, vasodilatatorischer und anti-inflammatorischer Effekte auch ein therapeutischer Nutzen des Peptids und seiner synthetischer Agonisten bei Asthma bronchiale, COPD oder pulmonaler Hypertonie in Zukunft denkbar.

Literatur

- 1 Barnes PJ. Asthma as an axon reflex. *Lancet* 1986; 1: 242–245
- 2 Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54: 825–857
- 3 Gozes I, Fridkin M, Breneman DE. A VIP hybrid antagonist: from developmental neurobiology to clinical applications. *Cell Mol Neurobiol* 1995; 15: 675–687
- 4 Eynott PR, Groneberg DA, Caramori G et al. Role of nitric oxide in allergic inflammation and bronchial hyperresponsiveness. *Eur J Pharmacol* 2002; 452: 123–133
- 5 Eynott PR, Paavolainen N, Groneberg DA et al. Role of nitric oxide in chronic allergen-induced airway cell proliferation and inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 22–29
- 6 Joos GF, Pauwels RA. Tachykinin receptor antagonists: potential in airways diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 235–241
- 7 Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 515–596
- 8 Richardson JD, Vasko MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 839–845
- 9 Velden VH van der, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation* 1999; 6: 145–159
- 10 Widdicombe JG. Autonomic regulation. i-NANC/e-NANC. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S171–175
- 11 Linden A. NANC neural control of airway smooth muscle tone. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 1109–1121
- 12 Widdicombe JG. Overview of neural pathways in allergy and asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 23–30
- 13 Belvisi MG. Sensory nerves and airway inflammation: role of A delta and C-fibres. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 1–7
- 14 Groneberg DA, Springer J, Fischer A. Vasoactive intestinal polypeptide as mediator of asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14: 391–401
- 15 Bedoui S, Kawamura N, Straub RH et al. Relevance of neuropeptide Y for the neuroimmune crosstalk. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 1–11
- 16 Fischer A, Folkerts G, Geppetti P et al. Mediators of asthma: nitric oxide. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 73–81
- 17 Groneberg DA, Fischer A. Endogenous opioids as mediators of asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14: 383–389
- 18 Goetzl EJ, Voice JK, Shen S et al. Enhanced delayed-type hypersensitivity and diminished immediate-type hypersensitivity in mice lacking the inducible VPAC(2) receptor for vasoactive intestinal peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13854–13859
- 19 Fischer TC, Hartmann P, Loser C et al. Abundant expression of vasoactive intestinal polypeptide receptor VPAC2 mRNA in human skin. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 754–756

- 20 Said SI, Mutt V. A peptide fraction from lung tissue with prolonged peripheral vasodilator activity. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1969; 107: 51 – 56
- 21 Said SI, Mutt V. Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from normal gut. *Nature* 1970; 225: 863 – 864
- 22 Said SI, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. *Science* 1970; 169: 1217 – 1218
- 23 Gozes I, Nakai H, Byers M et al. Sequential expression in the nervous system of c-myc and VIP genes, located in human chromosomal region 6q24. *Somat Cell Mol Genet* 1987; 13: 305 – 313
- 24 Gozes I, Brenneman DE. VIP: molecular biology and neurobiological function. *Mol Neurobiol* 1989; 3: 201 – 236
- 25 Lilly CM, Drazen JM, Shore SA. Peptidase modulation of airway effects of neuropeptides. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993; 203: 388 – 404
- 26 Hachisu M, Hiranuma T, Tani S et al. Enzymatic degradation of helodermin and vasoactive intestinal polypeptide. *J Pharmacobiodyn* 1991; 14: 126 – 131
- 27 Lundberg JM, Fahrenkrug J, Hokfelt T et al. Co-existence of peptide HI (PHI) and VIP in nerves regulating blood flow and bronchial smooth muscle tone in various mammals including man. *Peptides* 1984; 5: 593 – 606
- 28 Baraniuk JN, Lundgren JD, Okayama M et al. Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest* 1990; 86: 825 – 831
- 29 Bowden JJ, Gibbins IL. Vasoactive intestinal peptide and neuropeptide Y coexist in non-noradrenergic sympathetic neurons to guinea pig trachea. *J Auton Nerv Syst* 1992; 38: 1 – 19
- 30 Fischer A, Hoffmann B. Nitric oxide synthase in neurons and nerve fibers of lower airways and in vagal sensory ganglia of man. Correlation with neuropeptides. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 209 – 216
- 31 Carstairs JR, Barnes PJ. Visualization of vasoactive intestinal peptide receptors in human and guinea pig lung. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 249 – 255
- 32 Ishihara T, Shigemoto R, Mori K et al. Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for vasoactive intestinal polypeptide. *Neuron* 1992; 8: 811 – 819
- 33 Lutz EM, Sheward WJ, West KM et al. The VIP2 receptor: molecular characterisation of a cDNA encoding a novel receptor for vasoactive intestinal peptide. *FEBS Lett* 1993; 334: 3 – 8
- 34 Ciccarelli E, Vilardaga JP, de Neef P et al. Properties of the VIP-PACAP type II receptor stably expressed in CHO cells. *Regul Pept* 1994; 54: 397 – 407
- 35 Rawlings SR, Piuze I, Schlegel W et al. Differential expression of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide/vasoactive intestinal polypeptide receptor subtypes in clonal pituitary somatotrophs and gonadotrophs. *Endocrinology* 1995; 136: 2088 – 2098
- 36 Harmar AJ, Arimura A, Gozes I et al. International Union of Pharmacology. XVIII. Nomenclature of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 265 – 270
- 37 Couvineau A, Rouyer-Fessard C, Darmoul D et al. Human intestinal VIP receptor: cloning and functional expression of two cDNA encoding proteins with different N-terminal domains. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 200: 769 – 776
- 38 Couvineau A, Rouyer-Fessard C, Maoret JJ et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP)1 receptor. Three nonadjacent amino acids are responsible for species selectivity with respect to recognition of peptide histidine isoleucineamide. *J Biol Chem* 1996; 271: 12795 – 12800
- 39 Sreedharan SP, Patel DR, Huang JX et al. Cloning and functional expression of a human neuroendocrine vasoactive intestinal peptide receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 546 – 553
- 40 Gourlet P, Vandermeers A, Vertongen P et al. Development of high affinity selective VIP1 receptor agonists. *Peptides* 1997; 18: 1539 – 1545
- 41 Gourlet P, de Neef P, Cnudde J et al. In vitro properties of a high affinity selective antagonist of the VIP1 receptor. *Peptides* 1997; 18: 1555 – 1560
- 42 Inagaki N, Yoshida H, Mizuta M et al. Cloning and functional characterization of a third pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor subtype expressed in insulin-secreting cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 2679 – 2683
- 43 Usdin TB, Bonner TI, Mezey E. Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. *Endocrinology* 1994; 135: 2662 – 2680
- 44 Svoboda M, Tastenoy M, van Rampelbergh J et al. Molecular cloning and functional characterization of a human VIP receptor from SUP-T1 lymphoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205: 1617 – 1624
- 45 Wei Y, Mojsos S. Tissue specific expression of different human receptor types for pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and vasoactive intestinal polypeptide: implications for their role in human physiology. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: 811 – 817
- 46 Gourlet P, Vertongen P, Vandermeers A et al. The long-acting vasoactive intestinal polypeptide agonist RO 25 – 1553 is highly selective of the VIP2 receptor subclass. *Peptides* 1997; 18: 403 – 408
- 47 O'Donnell M, Garippa RJ, Rinaldi N et al. Ro 25 – 1553: a novel, long-acting vasoactive intestinal peptide agonist. Part I: In vitro and in vivo bronchodilator studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 1282 – 1288
- 48 O'Donnell M, Garippa RJ, Rinaldi N et al. Ro 25 – 1553: a novel, long-acting vasoactive intestinal peptide agonist. Part II: Effect on in vitro and in vivo models of pulmonary anaphylaxis. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 1289 – 1294
- 49 Tang H, Welton A, Ganea D. Neuropeptide regulation of cytokine expression: effects of VIP and Ro 25 – 1553. *J Interferon Cytokine Res* 1995; 15: 993 – 1003
- 50 Xia M, Sreedharan SP, Bolin DR et al. Novel cyclic peptide agonist of high potency and selectivity for the type II vasoactive intestinal peptide receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 629 – 633
- 51 Fischer TC, Dinh QT, Peiser C et al. Simultaneous detection of receptor mRNA and ligand protein in human skin tissues. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 65 – 71
- 52 Groneberg DA, Hartmann P, Dinh QT et al. Expression and distribution of vasoactive intestinal polypeptide receptor VPAC(2) mRNA in human airways. *Lab Invest* 2001; 81: 749 – 755
- 53 Busto R, Prieto JC, Bodega G et al. Immunohistochemical localization and distribution of VIP/PACAP receptors in human lung. *Peptides* 2000; 21: 265 – 269
- 54 Peiser C, Springer J, Groneberg DA et al. Leptin receptor expression in nodose ganglion cells projecting to the rat gastric fundus. *Neurosci Lett* 2002; 320: 41 – 44
- 55 Fischer A, Kummer W, Couraud JY et al. Immunohistochemical localization of receptors for vasoactive intestinal peptide and substance P in human trachea. *Lab Invest* 1992; 67: 387 – 393
- 56 Voice JK, Dorsam G, Lee H et al. Allergic diathesis in transgenic mice with constitutive T cell expression of inducible vasoactive intestinal peptide receptor. *FASEB J* 2001; 15: 2489 – 2496
- 57 Palmer JB, Cuss FM, Barnes PJ. VIP and PHM and their role in non-adrenergic inhibitory responses in isolated human airways. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1322 – 1328
- 58 Altieri RJ, Diamond L. Comparison of vasoactive intestinal peptide and isoproterenol relaxant effects in isolated cat airways. *J Appl Physiol* 1984; 56: 986 – 992
- 59 Hand JM, Laravuso RB, Will JA. Relaxation of isolated guinea pig trachea, bronchi and pulmonary arteries produced by vasoactive intestinal peptide (VIP). *Eur J Pharmacol* 1984; 98: 279 – 284
- 60 Saga T, Said SI. Vasoactive intestinal peptide relaxes isolated strips of human bronchus, pulmonary artery, and lung parenchyma. *Trans Assoc Am Physicians* 1984; 97: 304 – 310
- 61 Diamond L, Szarek JL, Gillespie MN et al. In vivo bronchodilator activity of vasoactive intestinal peptide in the cat. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 827 – 832
- 62 Hamasaki Y, Saga T, Mojarad M et al. Vasoactive intestinal peptide counteracts leukotriene D4-induced contractions of guinea pig trachea, lung, and pulmonary artery. *Trans Assoc Am Physicians* 1983; 96: 406 – 411
- 63 Boomsma JD, Said SI. The role of neuropeptides in asthma. *Chest* 1992; 101: 389S – 392S
- 64 Cox CP, Lerner MR, Wells JJ et al. Inhaled vasoactive intestinal peptide (VIP) prevents bronchoconstriction induced by inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: A249
- 65 Bundgaard A, Enehjelm SD, Aggestrup S. Pretreatment of exercise-induced asthma with inhaled vasoactive intestinal peptide (VIP). *Eur J Respir Dis Suppl* 1983; 128: 427 – 429
- 66 Altieri RJ, Kung M, Diamond L. Comparative effects of inhaled isoproterenol and vasoactive intestinal peptide on histamine-induced bronchoconstriction in human subjects. *Chest* 1984; 86: 153 – 154
- 67 Morice A, Unwin RJ, Sever PS. Vasoactive intestinal peptide causes bronchodilatation and protects against histamine-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Lancet* 1983; 2: 1225 – 1227

- 68 Groneberg DA, Nickolaus M, Springer J et al. Localization of the peptide transporter PEPT2 in the lung: implications for pulmonary oligopeptide uptake. *Am J Pathol* 2001; 158: 707–714
- 69 Groneberg DA, Eynott PR, Doring F et al. Distribution and function of the peptide transporter PEPT2 in normal and cystic fibrosis human lung. *Thorax* 2002; 57: 55–60
- 70 Groneberg DA. Expression, Lokalisation und funktionelle Aspekte des Peptidtransporters PEPT2 im gesunden Atemtrakt und bei Mukoviszidose. *Pneumologie* 2003; 57: 104–105
- 71 Groneberg DA, Doring F, Nickolaus M et al. Expression of PEPT2 peptide transporter mRNA and protein in glial cells of rat dorsal root ganglia. *Neurosci Lett* 2001; 304: 181–184
- 72 Sharaf H, Said S. I. Tracheal relaxant response to vasoactive intestinal peptide (VIP): influence of airway epithelium and peptidases (abstract). *FASEB J* 1993; 7: A686
- 73 Bolin DR, Cottrell J, Garippa R et al. Structure-activity studies of vasoactive intestinal peptide agonist Ro 25–1553 on induced tone in isolated human airways and pulmonary artery. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2001; 364: 314–320
- 74 Lung MA, Widdicombe JG. Lung reflexes and nasal vascular resistance in the anaesthetized dog. *J Physiol (Lond)* 1987; 386: 465–474
- 75 Lundberg JM, Anggard A, Emson P et al. Vasoactive intestinal polypeptide and cholinergic mechanisms in cat nasal mucosa: studies on choline acetyltransferase and release of vasoactive intestinal polypeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 5255–5259
- 76 Laitinen LA, Laitinen A, Salonen RO et al. Vascular actions of airway neuropeptides. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: S59–64
- 77 Hamasaki Y, Mojarad M, Said SI. Relaxant action of VIP on cat pulmonary artery: comparison with acetylcholine, isoproterenol, and PGE1. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1607–1611
- 80 Nandiwada PA, Kadowitz PJ, Said SI et al. Pulmonary vasodilator responses to vasoactive intestinal peptide in the cat. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1723–1728
- 81 Obara H, Kusunoki M, Mori M et al. The effects of various peptides on the isolated pulmonary artery. *Peptides* 1989; 10: 241–243
- 82 Matran R, Alving K, Martling CR et al. Effects of neuropeptides and capsaicin on tracheobronchial blood flow of the pig. *Acta Physiol Scand* 1989; 135: 335–342
- 83 Greenberg B, Rhoden K, Barnes PJ. Relaxant effects of vasoactive intestinal peptide and peptide histidine isoleucine in human and bovine pulmonary arteries. *Blood Vessels* 1987; 24: 45–50
- 84 Barnes PJ, Cadieux A, Carstairs JR et al. Vasoactive intestinal peptide in bovine pulmonary artery: localisation, function and receptor autoradiography. *Br J Pharmacol* 1986; 89: 157–162
- 85 Groneberg DA, Peiser C, Dinh QT et al. Distribution of respiratory mucin proteins in human nasal mucosa. *Laryngoscope* 2003; 113: 520–524
- 86 Groneberg DA, Eynott PR, Oates T et al. Expression of MUC5AC and MUC5B mucins in normal and cystic fibrosis lung. *Respir Med* 2002; 96: 81–86
- 87 Groneberg DA, Eynott PR, Lim S et al. Expression of respiratory mucins in fatal status asthmaticus and mild asthma. *Histopathology* 2002; 40: 367–373
- 88 Groneberg DA, Wagner U, Chung KF. Mucus and fatal asthma. *Am J Med* 2004; 116: 66–67
- 89 Dey RD, Shannon Jr WA, Said SI. Localization of VIP-immunoreactive nerves in airways and pulmonary vessels of dogs, cat, and human subjects. *Cell Tissue Res* 1981; 220: 231–238
- 90 Peatfield AC, Barnes PJ, Bratcher C et al. Vasoactive intestinal peptide stimulates tracheal submucosal gland secretion in ferret. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 89–93
- 91 Wagner U, Bredenbrocker D, Storm B et al. Effects of VIP and related peptides on airway mucus secretion from isolated rat trachea. *Peptides* 1998; 19: 241–245
- 92 Webber SE, Widdicombe JG. The effect of vasoactive intestinal peptide on smooth muscle tone and mucus secretion from the ferret trachea. *Br J Pharmacol* 1987; 91: 139–148
- 93 Shimura S, Sasaki T, Ikeda K et al. VIP augments cholinergic-induced glycoconjugate secretion in tracheal submucosal glands. *J Appl Physiol* 1988; 65: 2537–2544
- 94 Nathanson I, Widdicombe JH, Barnes PJ. Effect of vasoactive intestinal peptide on ion transport across dog tracheal epithelium. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1844–1848
- 95 Richardson PS, Webber SE. The control of mucous secretion in the airways by peptidergic mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: S72–76
- 96 Sakai N, Tamaoki J, Kobayashi K et al. Vasoactive intestinal peptide stimulates ciliary motility in rabbit tracheal epithelium: modulation by neutral endopeptidase. *Regul Pept* 1991; 34: 33–41
- 97 Coles SJ, Said SI, Reid LM. Inhibition by vasoactive intestinal peptide of glycoconjugate and lysozyme secretion by human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 531–536
- 98 Goetzl EJ, Pankhaniya RR, Gaufo GO et al. Selectivity of effects of vasoactive intestinal peptide on macrophages and lymphocytes in compartmental immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 540–550
- 99 Said SI, Dickman KG. Pathways of inflammation and cell death in the lung: modulation by vasoactive intestinal peptide. *Regul Pept* 2000; 93: 21–29
- 100 Nio DA, Moylan RN, Roche JK. Modulation of T lymphocyte function by neuropeptides. Evidence for their role as local immunoregulatory elements. *J Immunol* 1993; 150: 5281–5288
- 101 Udem BJ, Dick EC, Buckner CK. Inhibition by vasoactive intestinal peptide of antigen-induced histamine release from guinea-pig minced lung. *Eur J Pharmacol* 1983; 88: 247–250
- 102 O'Dorisio MS, Shannon BT, Fleshman DJ et al. Identification of high affinity receptors for vasoactive intestinal peptide on human lymphocytes of B cell lineage. *J Immunol* 1989; 142: 3533–3536
- 103 Berisha H, Foda H, Sakakibara H et al. Vasoactive intestinal peptide prevents lung injury due to xanthine/xanthine oxidase. *Am J Physiol* 1990; 259: L151–155
- 104 Misra BR, Misra HP. Vasoactive intestinal peptide, a singlet oxygen quencher. *J Biol Chem* 1990; 265: 15371–15374
- 105 Leceta J, Gomariz RP, Martinez C et al. Receptors and transcriptional factors involved in the anti-inflammatory activity of VIP and PACAP. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 921: 92–102
- 106 Delgado M, Abad C, Martinez C et al. Vasoactive intestinal peptide prevents experimental arthritis by downregulating both autoimmune and inflammatory components of the disease. *Nat Med* 2001; 7: 563–568
- 107 Groneberg DA, Welker P, Fischer TC et al. Down-regulation of vasoactive intestinal polypeptide receptor expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1099–1105
- 108 Ollerenshaw S, Jarvis D, Woolcock A et al. Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma. *N Engl J Med* 1989; 320: 1244–1248
- 109 Howarth PH, Djukanovic R, Wilson JW et al. Mucosal nerves in endobronchial biopsies in asthma and non-asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 330–333
- 110 Howarth PH, Springall DR, Redington AE et al. Neuropeptide-containing nerves in endobronchial biopsies from asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 288–296
- 111 Chanez P, Springall D, Vignola AM et al. Bronchial mucosal immunoreactivity of sensory neuropeptides in severe airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 985–990
- 112 Kaltreider HB, Ichikawa S, Byrd PK et al. Upregulation of neuropeptides and neuropeptide receptors in a murine model of immune inflammation in lung parenchyma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 133–144
- 113 Barnes PJ. Vasoactive intestinal peptide and asthma. *N Engl J Med* 1989; 321: 1128–1129
- 114 Wenzel SE, Fowler AAd, Schwartz LB. Activation of pulmonary mast cells by bronchoalveolar allergen challenge. In vivo release of histamine and tryptase in atopic subjects with and without asthma. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1002–1008
- 115 Paul S, Said SI, Thompson AB et al. Characterization of autoantibodies to vasoactive intestinal peptide in asthma. *J Neuroimmunol* 1989; 23: 133–142
- 116 Ohzeki T, Ishitani N, Hanaki K et al. Responses of plasma vasoactive intestinal polypeptide to methacholine and exercise loading in children and adolescents with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 26–29
- 117 Cardell LO, Uddman R, Edvinsson L. Low plasma concentrations of VIP and elevated levels of other neuropeptides during exacerbations of asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 2169–2173

- ¹¹⁸ Palmer JB, Cuss FM, Warren JB et al. Effect of infused vasoactive intestinal peptide on airway function in normal subjects. *Thorax* 1986; 41: 663–666
- ¹¹⁹ Barnes PJ, Dixon CM. The effect of inhaled vasoactive intestinal peptide on bronchial reactivity to histamine in humans. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 162–166
- ¹²⁰ Linden A, Hansson L, Andersson A et al. Bronchodilation by an inhaled VPAC(2) receptor agonist in patients with stable asthma. *Thorax* 2003; 58: 217–221
- ¹²¹ Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1533–1544
- ¹²² Olschewski H, Ghofrani A, Wiedemann R et al. Pulmonaler Hochdruck. *Internist (Berl)* 2002; 43: 1498, 1501–1509
- ¹²³ Olschewski H, Seeger W. Behandlung der Pulmonal Arteriellen Hypertonie. *Pneumologie* 2000; 54: 222–224
- ¹²⁴ Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W et al. Sildenafil zur Therapie der schweren pulmonalen Hypertonie und des beginnenden Rechts-herzversagens. *Pneumologie* 2002; 56: 665–672
- ¹²⁵ Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158–164
- ¹²⁶ Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81
- ¹²⁷ Keith IM. The role of endogenous lung neuropeptides in regulation of the pulmonary circulation. *Physiol Res* 2000; 49: 519–537
- ¹²⁸ Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1339–1346
- ¹²⁹ Jones AS. Non-allergic perennial rhinitis. *Biomed Pharmacother* 1988; 42: 499–503
- ¹³⁰ Groneberg DA, Heppt W, Cryer A et al. Toxic rhinitis-induced changes of human nasal mucosa innervation. *Toxicol Pathol* 2003; 31: 326–331
- ¹³¹ Heppt W, Peiser C, Cryer A et al. Innervation of human nasal mucosa in environmentally triggered hyperreflexic rhinitis. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 924–929
- ¹³² Groneberg DA, Heppt W, Welker P et al. Aspirin-sensitive rhinitis associated changes in upper airway innervation. *Eur Respir J* 2003; 22: 986–991

Buchbesprechung

Tuberkulose als Berufskrankheit.

Ein Leitfaden zur Begutachtung

A. Nienhaus, S. Brandenburg, H. Teschler

Landsberg: Ecomed Medizin, 2003. 209 S. ISBN 3-609-16231-7

Bei einem langjährig als Gutachter tätigen Pneumologen weckt der Titel des zu besprechenden Buches „Tuberkulose als Berufskrankheit“ sofort Interesse. Man erinnert sich an schwierige Diskussionen mit den Beratungsärzten der Berufsgenossenschaften, fast immer die für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege. Wie schwer ist es immer, die berufsbedingte Erkrankung als wahrscheinlich zu deklarieren, wenn die BGW anderer Meinung ist. Die Herausgeber erweisen sich als Team mit dem Chef der BGW BV Hamburg, einem Arzt aus dem gleichen Hause und einem erfahrenen Gutachter, der sich dazu noch intensiv um die Weiterbildung der Pneumologen im Gutachtenwesen kümmert. Die zahlreichen Autoren bringen als Epidemiologen, als Mitglieder des DZK, Praktiker im Alltag der Begutachtung und als Forscher im Bereich der Infektionswege ihr Wissen ein.

Die ersten Kapitel sind der Geschichte der Tuberkulose als Berufskrankheit und der Epidemiologie gewidmet sowie der Praxis der Meldeverfahren, die oft genug zu wünschen übrig lässt. Die Voraussetzungen der BK-Anerkennung und die Voraussetzungen für eine Entschädigung werden von juristischer Warte besprochen. Ausgesprochene Relevanz hat das Kapitel über die Anzeigepflicht der Tuberkulinkonversion bei Angehörigen im Gesundheitswesen und die zu ziehenden Konsequenzen.

Ein eigenes Kapitel ist der Wertigkeit der neuen bildgebenden Verfahren gewidmet, wobei dem CT die überragende Bedeutung bei der zuverlässigen Einordnung der Lungen-, Mediastinal- und Pleuraveränderungen zukommt. Wichtig ist die ausführliche

Darstellung der Strahlenbelastung der verschiedenen Röntgenuntersuchungen, damit eine strenge Indikationsstellung geübt wird.

Für die meisten neu, und aufgrund der angewandten Technik, auch erst einmal nicht so einfach zu verstehen, dürften die Kapitel über die molekularbiologische Charakterisierung des *M. tuberculosis* sein. Sie ermöglicht den zweifelsfreien Nachweis von Infektionsketten und hat dazu beigetragen, dass wir heute sehr viel häufiger von Superinfektionen als Ursache von aktiven Tuberkulosen ausgehen müssen. Das früher geltende Dogma „früher positiver Tuberkulintest oder alte spezifische Narben in der Voraufnahme schließen eine frische beruflich erworbene Tuberkulose aus“ kann in einer Reihe von Fällen widerlegt werden. Leider zeigen die Vergleiche internationaler Daten noch kein einheitliches Bild. Trotzdem geht aus den Diskussionen in dem Workshop, aus dem das Buch als Zusammenfassung stammt, eine Empfehlung zur Beweiserleichterung für eine Reihe von Ansteckungs- und Erkrankungsfällen hervor, die in Zukunft eine raschere Bearbeitung von beruflich erworbenen Tuberkulosen erwarten lassen, insbesondere auch für die eigene Berufsgruppe. Das Buch liest sich trotz der Vielzahl der Autoren leicht, kann aber ebenso als Nachschlagewerk für die Argumentation bei der eigenen gutachterlichen Arbeit dienen. Da offensichtlich noch Bewegung in der Gesamtproblematik steckt und insbesondere die Identifikation von Infektionspfaden durch Erfassung einer größeren Zahl von Tuberkulosestämmen zu erwarten steht, ist dem Buch eine rasche Überarbeitung auf dem Boden neuer Daten zu wünschen. Bei einem Buch mit Werkstattcharakter und bei der Aktivität der Herausgeber kann man diesbezüglich guter Hoffnung sein.

H. Steveling, Essen