

Die dritte Lymphozyten-Population

VI. Internationaler Workshop
über Natürliche Killerzellen, Goslar 1989

Natürliche-Killer-Zellen (NK-Zellen) stellen neben B- und T-Zellen die dritte Lymphozytenpopulation im peripheren Blut dar. Obwohl NK-Zellen erst in der Mitte der 70er Jahre entdeckt wurden, ist mittlerweile eine Fülle wichtiger Eigenschaften dieser Zellen bekannt geworden. Als Hauptfunktion der NK-Zellen gilt ihre Fähigkeit, Tumorzellen ohne vorherige Aktivierung zu zerstören. In gleicher Weise können NK-Zellen auch Virus-transformierte Zellen eliminieren. Darüberhinaus sind NK-Zellen durch die Produktion verschiedener Zytokine wie Interferon γ und Tumor-Nekrose-Faktor α an der Steuerung des Immunsystems beteiligt. Diese vielseitigen Zellen, die mittlerweile auch klinische Anwendung in der Tumorthherapie finden, standen im Mittelpunkt des VI. Internationalen Workshops, der dank der Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Niedersächsischen Ministers für Wissenschaft und Kunst im letzten Jahr in Goslar stattfinden konnte. Unter der Leitung von Prof. Dr. R. E. Schmidt (Abteilung für Immunologie und Transfusionsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover) hatten 220 größtenteils aus Übersee angereiste Teilnehmer vom 26. bis 29. Juli Gelegenheit, ihre neuesten Ergebnisse zu präsentieren.

Mechanismen der Zellzerstörung durch NK-Zellen

Die Mechanismen, die zur Erkennung und Zerstörung von Tumorzellen führen, wurden in den letzten Jahren intensiv untersucht. NK-Zellen verfügen offensichtlich über mehrere unabhängige Systeme, die die Lyse unterschiedlicher Zielzellen bewirken.

Der klassische Mechanismus beginnt mit der Freisetzung der NK-Zell-typischen Azurgranula mit den darin enthaltenen Proteasen. Durch Permeabilisierung der Zellmembran kommt es zur osmotischen Lyse der Zielzelle. Wie Z. *Brahmi*, Indianapolis, USA, berichtete, verfügen NK-Zellen daneben auch über die Möglichkeit, in einigen Zielzellen die Selbsterstörung durch DNA-Frag-

Virusabwehr durch NK-Zellen

In vitro sind NK-Zellen in der Lage, außer Tumorzellen auch virusinfizierte Zellen zu lysieren. Trotzdem wurde die wichtige Rolle der NK-Zellen in der Frühphase von Virusinfektionen bisher unterbewertet. Von C. *Biron*, Providence, USA, konnte im Mausmodell in vivo gezeigt werden, daß das im Verlauf einer Virusinfektion freigesetzte Interferon α zunächst zur Aktivierung der NK-Zellen führt. Während NK-Zel-

Tumorthherapie mit aktivierten NK-Zellen

Bei verschiedenen Tumoren wurde bereits die Wirksamkeit von adoptiven Immuntherapien untersucht. Dazu wurden Lymphozyten des Patienten nach in-vitro-Aktivierung mit Interleukin 2 als sogenannte Lymphokin-aktivierte-Killer-Zellen (LAK-Zellen) reinfundiert. Mit diesen vorwiegend aus aktivierten NK-Zellen bestehenden LAK-Zellen oder der nahezu gleichwertigen direkten Interleukin-2-Applikation konnten zumindest bei malignem Melanom und Hypernephrom Teilerfolge erzielt werden. Im Vordergrund der vorgestellten Studien stand daher eine Erhöhung der Effizienz durch verbesserte Therapieprotokolle.

mentation auszulösen.

A. E. *Kuta*, Bethesda, USA, referierte die Isolierung eines Cytolysin genannten Komplexes aus den Azurgranula. Die Bindung des Cytolysins an Tumorzellen ist kalziumabhängig und führt in vitro zum Zelltod. R. B. *Herberman*, Pittsburgh, USA, berichtete über die weitere biochemische Charakterisierung der Granula. Verschiedene Proteaseninhibitoren führen in Abhängigkeit von der verwendeten Zielzelle zu unterschiedlichen Hemmeffekten auf die Zellerstörung. J. C. *Hiserodt* aus derselben Arbeitsgruppe konnte aus Zellmembranen von NK-Zellen einen neuen zytotoxischen Faktor isolieren, der unabhängig von der Freisetzung der Azurgranula zu einer effektiven Lyse der Zielzellen führt.

len bereits am dritten Tag maximal aktiviert sind, zeigen T-Zellen erst nach einer Woche ihre maximale Proliferation.

Bei Virusinfektionen spielt Interferon α möglicherweise eine wichtigere Rolle für die Aktivierung der NK-Zellen als Interleukin 2. Wie von C. V. *Paya*, Rochester, USA, berichtet wurde, bewirkt die direkte Zugabe von Interferon α oder Interferon α produzierenden Zellen eine deutliche Steigerung der Lyse von Zellen, die mit dem Herpes-Simplex-Virus infiziert sind.

Eine deutliche Verminderung der Metastasen bei malignem Melanom konnte C. *Riccardi*, Perugia, Italien, im Mausmodell durch Verabreichung von Kombinationen verschiedener Zytokine (zum Beispiel IL 2 + IL 1 + TNF α) erreichen. Mit Bromopirin, einem Pyrimidon-Derivat, präsentierte L. H. *Li*, Kalamazoo, USA, ein Immunstimulans, das in der Maus durch die Aktivierung von NK-Zellen eine deutliche Anti-Tumor-Wirkung besitzt. Die klinische Prüfung dieser neuen Substanz soll in Kürze erfolgen.

Als Mangel der bisherigen adoptiven Immuntherapien wurde übereinstimmend die unzureichende Rekrutierung aktivierter NK-Zellen angesehen. Von T. *Hercend*, Villejuif, Frankreich, wurden deshalb NK-Zellen durch die Trennung von anderen

Zellpopulationen mit monoklonalen Antikörpern aufgereinigt.

Einen anderen Ansatz verfolgte R. E. Schwarz, Pittsburgh, USA: Durch die Verwendung adhärenter LAK-Zellen, die zu über 97 Prozent aus besonders aktiven NK-Zellen bestehen, konnte im Rattenmodell eine signifikante Verlängerung der Lebensdauer bei Mammakarzinom erreicht werden. Über eine Phase-I-Studie mit diesen Zellen berichtete T. L. Whiteside: Bei einem von vier bisher behandelten Patienten mit malignem Melanom war eine Remis-

sion zu beobachten. Durch diese und weitere Verbesserungen ist von der adoptiven Immuntherapie in Zukunft eine Ergänzung der konventionellen radio- und chemotherapeutischen Methoden zu erwarten.

Dr. med. Christian Hendrich
Professor Dr. med.
Reinhold Ernst Schmidt
Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung Immunologie
und Transfusionsmedizin
Postfach 61 01 80
3000 Hannover 61

Fachkunde Arzt im Rettungsdienst

Notfallmedizinisches Seminar beim Gradeser Kongreß
vom 27. August bis 8. September 1989

Im Rahmen des notfallmedizinischen Seminars wurde neben der Erörterung der Probleme präklinischer ärztlicher notfallmedizinischer Maßnahmen eingehend über die wichtige Aufgabe der Laienhilfe in der Notfallmedizin berichtet. Dem Laien kommt in der Notfallmedizin als erstem Glied der Rettungskette eine überaus wichtige Aufgabe zu. Angesichts der geringen Hypoxietoleranzen des Gehirns bei einem Atem- und Kreislaufstillstand und der damit verbundenen engen Hilfsfrist von etwa vier Minuten können die Rettungsdienste nur mit einem unverhältnismäßig hohen Aufwand so ausgebaut werden, daß sichergestellt werden könnte, daß innerhalb dieser Vier-Minuten-Frist suffiziente professionelle Hilfe gebracht werden könnte. Die Ausbaukonzepte der Rettungsdienste sehen eine Hilfsfrist, also die Zeit vom Eingang einer Notfallmeldung bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes, von acht bis zehn Minuten vor.

Ein Modellversuch in Unterfranken zeigte, daß eine Senkung der Hilfszeit auf weniger als vier Minuten einen zusätzlichen Aufwand für Personal und Material im Rettungsdienst erfordern würde, der nicht mehr finanzierbar ist.

Aus der Framingham-Studie kann errechnet werden, daß für die Bundesrepublik Deutschland mit 1,4 Todesfällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr aus kardialer Ursache gerechnet werden muß. Der kardiale Todesfall ist definiert als Tod innerhalb einer Stunde nach Eintritt der Symptome. Auf die Bundesrepublik hochgerechnet, bedeutet dies eine jährliche Todesrate von 80 000 bis 100 000 Menschen pro Jahr. Die derzeitige erfolgreiche Wiederbelebungsquote liegt nur bei etwa sieben Prozent. Zahlreiche Pilotstudien im In- und Ausland haben eindeutig belegt, daß bei einer zahlenmäßig ausreichenden und qualitativ guten Ausbildung von Laien in Maßnahmen der Herz-Lungen-Wiederbelebung die Quote erfolgreicher Herz-Lungen-Wiederbelebungen erheblich zu steigern ist. Der zu erreichende Bereich bewegt sich zwischen 20 und über 40 Prozent erfolgreicher Wiederbelebungen nach Herz-Kreislauf-Stillstand.

Die Idee der ineinandergreifenden Hilfe vom Laienhelfer bis zur hochspezialisierten klinischen Versorgung hat nach wie vor aktuelle Bedeutung. Der Notwendigkeit des Funktionierens des ersten Gliedes der Rettungskette, der Laienhilfe,

wurde in der Vergangenheit zuwenig Aufmerksamkeit gewidmet. Es gilt, dieses Versäumnis nunmehr nachzuholen. Die hierbei auftretenden Probleme sind immens, da davon ausgegangen werden muß, daß 25 Prozent der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland in Herz-Lungen-Wiederbelebung ausgebildet sein müssen, um einen Effekt überall funktionierender Laienhilfe erwarten zu können. Dies würde bedeuten, daß für die Bundesrepublik Deutschland 15 Millionen Menschen ausgebildet werden müssen.

Die ersten Schritte zur Realisierung des ehrgeizigen Konzeptes sind getan. So haben sich erstmals alle Hilfsorganisationen, die Berufsgenossenschaft und die Bundeswehr auf ein einheitliches Konzept der Ausbildung in der Ersten Hilfe geeinigt. Der nächste Schritt ist eingeleitet, indem der Bundesminister für Verkehr gebeten wurde, die Kurse für Führerscheibewerber auszubauen.

Eine weitere Problematik stellt die Tatsache dar, daß Wissen in der Ersten Hilfe – ebenso wie jedes andere Fachwissen auch – im Laufe der Zeit verlorengeht. Daher muß für das „überlebenswichtige“ Wissen in Erster Hilfe gefordert werden, daß im Verlauf eines Menschenlebens Wiederholungskurse in Erster Hilfe absolviert werden. So ist die Forderung nach Aufnahme des Ersten-Hilfe-Unterrichts in die Schulen nicht etwa eine unverhältnismäßige Forderung an die Schule, sondern es muß sorgfältig überlegt werden, ob das Wissen um Lebenserhaltung nicht wesentlicher ist als andere Wissensgebiete, mit denen die Schulausbildung heutzutage belastet, wenn nicht überfrachtet ist.

Spätestens beim Dienst in der Bundeswehr oder bei Ersatzdiensten muß die nächste Unterrichtung in Erster Hilfe folgen. Die Berufsgenossenschaften sollten motiviert werden, für jeden im Arbeitsleben stehenden und in ihrem Verantwortungsbereich tätigen Berufstätigen eine Ausbildung in Erster Hilfe obligat zu machen.

Dr. med. Peter Knuth
Grenzstraße 98 · 4154 Tönisvorst 1