

Carolin Zschoche

Dr. med.

Zelluläre Veränderungen des Immunsystems nach murinen kortikalen und subkortikalen Infarkten

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. R. Veltkamp

Durch die ischämische Schädigung des Gehirns werden eine Vielzahl inflammatorischer Prozessen in Gang gesetzt und das hirnständige und das systemische Immunsystem wesentlich beeinflusst. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit den Veränderungen des peripheren Immunsystems, die durch eine Schlaganfall-induzierte Immundepression gekennzeichnet sind. Diese ist charakterisiert durch eine Leukopenie, eine Lymphopenie und eine Veränderung der Lymphozytensubpopulationen in Blut und den lymphatischen Organen. Im klinischen Alltag wird dies unter anderem dadurch deutlich, dass für Schlaganfallpatienten ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht.

Ziel dieser Arbeit war die unterschiedlichen Auswirkungen von kleinen kortikalen und großen subkortikalen und kortikalen Infarkten auf die Zellen des Immunsystems, sowie die Entstehung bakterieller Infektionen zu untersuchen. Hierzu wurden bei den Versuchstieren durch verschiedene Operationstechniken ischämische Insulte unterschiedlicher Infarkt volumina induziert. Für die Erzeugung kleiner kortikaler Infarkte wurde das Koagulationsmodell, mit distaler Okklusion der Arteria cerebri media, angewandt. Zur Induktion großer Infarkte, die den Cortex und subkortikale Bereiche betreffen, wurde die Arteria cerebri media für 90 Minuten reversibel durch ein Filament verschlossen. Die Überlebenszeit der Tiere betrug 24 Stunden, 3 und 7 Tage. Zur Diagnose einer Infektion (Bakteriämie und Pneumonie) wurden mikrobiologischen Untersuchungen von Lunge und Blut durchgeführt. Die Analyse der Leukozytenzahl und ihrer Subpopulationen in Blut und lymphatischen Organen erfolgte mittels Differentialblutbild und Durchflußzytometrie. In der mikrobiologischen Analyse zeigte sich bei den Tieren der Koagulationsgruppe im Blut kein und im Lungengewebe nur geringes bakterielles Wachstum. Bei den Tieren der Filamentgruppe hingegen waren sowohl eine Bakteriämie als auch eine Pneumonie bei der Mehrzahl der Versuchstiere nachzuweisen.

In Blut, Milz, Lymphknoten und Thymus kam es zu einer Reduktion der Leukozytenzahl bereits nach 24 Stunden, die über 7 Tage bestehen blieb. Dies war im Filamentmodell deutlicher ausgeprägt als beim Koagulationsmodell. Im Blut konnte außerdem ein deutlicher Abfall der Lymphozyten gesehen werden. Insbesondere zeigte sich innerhalb der Lymphozytensubpopulationen eine deutliche Reduktion der T-Helfer-Zellen (CD3+CD4+), der zytotoxischen T-Lymphozyten (CD3+CD8+) und der B-Zellen. Es war zu beobachten,

dass die Reduktion im Filamentmodell alle Lymphozyten betraf, wohingegen im Koagulationmodell nur differenzielle Unterschiede detektiert werden konnten. Zytotoxische T-Zellen in der Milz und T-Helfer-Zellen in den mesenterialen Lymphknoten zeigten die deutlichste Reduktion der Zellzahl. T- Lymphozyten sind somit ein sensitiverer Marker für die Schlaganfall-induzierte Immunsuppression als andere Leukozyten.

Zusätzlich wurde die absolute Zahl der regulatorischen T-Zellen (CD4+CD25+Foxp3+) und deren prozentualer Anteil an den CD4+-Zellen untersucht. Es konnte in allen Organen und im Blut ein deutlicher Abfall der absoluten Zellzahlen in beiden Modellen gesehen werden. Interessanterweise nahm der Anteil der T<sub>reg</sub>-Zellen innerhalb der CD4+-Zellen in Blut, Milz und Lymphknoten bei beiden Modellen zu.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass das Infarktvolumen der entscheidende Faktor für die systemische Immunsuppression und der damit verbundenen Infektionsrate nach Schlaganfall ist. Da regulatorischen T-Zellen einen bedeutenden zerebroprotektiven Effekt nach einem Schlaganfall haben, könnte die Erhöhung ihres Anteils auf eine Reaktion des Immunsystems auf die Ischämie hindeuten.