



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die Immunmodulation durch Katecholamine und Adenosin in der Sepsis

Autor: Lisa Michaela Heinrich
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Frau Professor Dr. med. Grietje Beck

Die wachsende Bedeutung des Krankheitsbildes Sepsis im klinischen Alltag ist unumstritten. Doch trotz der Tatsache, dass sie mittlerweile die dritthäufigste Todesursache in Deutschland darstellt, ist es bis heute noch nicht gelungen ein erfolgreiches, klinisch anwendbares, immunmodulatorisches Therapiekonzept zu entwickeln. Es gibt mehrere Ansätze, die pro- und antiinflammatorische Phase der Sepsis mittels Beeinflussung der Produktion von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren zu kontrollieren. Acetylcholin (ACh), Noradrenalin (NA) und Adenosin spielen hier eine zentrale Rolle.

Diese Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, das phänotypische Verhalten von unterschiedlichen Zellgruppen, gemessen an pro- und antiinflammatorischen Mediatoren, gegenüber der Stimulation mit ACh, NA und NECA, als Adenosinagonist, zu studieren. Es wurde ein in-vitro-Sepsismodell (Vollblut in Kombination mit Endothelzellen unter LPS-Stimulation) entwickelt und der Einfluss von ACh, NA und NECA auf die Produktion von TNF- α , IL-10 und IL-8 untersucht. Außerdem wurde der Einfluss von ACh auf die Produktion und Freisetzung von HMGB1, einem späten Sepsismarker, näher betrachtet.

Es konnte eine signifikante Reduktion der TNF- α -Produktion, eines der frühen proinflammatorischen Zytokine in der Pathophysiologie der Sepsis, bei LPS-stimuliertem Vollblut durch Inkubation mit ACh, NA als auch NECA festgestellt werden. NECA stellte hierbei den potentesten Inhibitor dar und hemmte die TNF- α -Produktion so stark, dass kein Unterschied zur Ausgangssituation mehr feststellbar war. Auch der Einfluss der 3 Substanzen auf IL-10, eines der antiinflammatorischen Zytokine, wurde untersucht und es zeigte sich, dass die IL-10-Produktion bei Vollblut von ACh als auch NECA signifikant gehemmt wurde. NA dagegen induzierte sie signifikant. Das dritte Zytokin, das von Interesse war, ist IL-8, ein sekundäres proinflammatorisches Zytokin, bedeutend in der Kommunikation und Attraktion von Immunzellen. Alle 3 Substanzen führten zu einer vermehrten IL-8-Freisetzung durch die Vollblutzellen.

HMGB1 ist ein später Sepsismarker und ein Schlüsselprotein in der Pathogenese der Sepsis. In unseren Versuchen hemmte die Inkubation von septischen PBMCs mit ACh die extrazelluläre Freisetzung dieses Proteins.

Im zweiten Teil dieser Doktorarbeit wurde in unserem in-vitro-Sepsismodell untersucht, ob sich die immunmodulatorischen Eigenschaften der 3 Substanzen ändern, wenn man verschiedene Zellsysteme miteinander kombiniert. Es zeigten sich keine großen Veränderungen der immunmodulatorischen Eigenschaften der Substanzen im Vergleich zur Stimulation von Vollblut allein. Nur NA hat auf die IL-10-Produktion des Systems keinen Einfluss. Die Substanzen beeinflussten die IL-8-Produktion kaum, jedoch herrschte im System, im Vergleich zu den Versuchen mit Vollblut, ein grundsätzlich erhöhtes IL-8-Produktionsniveau. Die Ursache hierfür scheint der permanent vorhandene, durch Vollblutzellen verursachte, TNF- α -Spiegel zu sein.

Schließlich wurde überprüft, ob sich die Substanzen bei simultaner Anwendung in ihrer Immunmodulation gegenseitig beeinflussen. Bei Kombinationen die NECA enthielten, konnte eine dominierend hemmende Wirkung von NECA auf die TNF- α -Produktion des Vollbluts gesehen werden. Die Kombination NA + ACh wirkte synergistisch und hemmte die TNF- α -Produktion stärker als die jeweiligen Substanzen alleine. Bei der Stimulation des Systems zeigten sich die gleichen Wirkungen. Bei IL-10 als auch bei IL-8 wurden keine eindeutigen, reproduzierbaren synergistischen Wirkungen der einzelnen Substanzen erkannt.

Zusammenfassend weisen diese Ergebnisse daraufhin, dass ACh, NA und NECA potente immunmodulatorische Mediatoren darstellen und sie durchaus in der Lage sind die pro- und antiinflammatorische Phase der Sepsis zu beeinflussen.