

Jan Felix Altfelder

Dr. med.

Untersuchung über den Einfluss von Phosphodiesterasehemmern und Zytokinen auf die Verformbarkeit neutrophiler Granulozyten Neugeborener und Erwachsener

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Ruef

Polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN) haben auf die Mikrozirkulation einen bedeutenden Einfluss. Beim Neugeborenen sind die rheologischen Eigenschaften der PMN für die Mikrozirkulation besonders bedeutsam, da Neugeborene bei Geburt im Vergleich zu Erwachsenen deutlich höhere Leukozytenzahlen (6000-26000/ μ l) im Blut aufweisen.

PMN Neugeborener zeigen funktionelle Unterschiede im Vergleich zu PMN Erwachsener (z.B. Phagozytosefähigkeit, Fähigkeit zur ungerichteten Beweglichkeit, Chemotaxis und Bakterizidität).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob PMN Neugeborener unter der Einwirkung von Zytokinen eine im Vergleich zu PMN Erwachsener unterschiedliche Verformbarkeit aufweisen. Ferner sollte der Einfluss der Medikamente Pentoxifyllin und Enoximon auf die Verformbarkeit von mit Zytokinen aktivierter PMN Neugeborener und Erwachsener untersucht werden.

Hierfür wurden die PMN von 20 reifen gesunden Neugeborenen sowie 20 männlichen gesunden nichtrauchenden Probanden untersucht.

Die Zellseparation erfolgte nach dem Prinzip der Dichteseperation. Die PMN wurden im Anschluss mit Interleukin-8, Tumor-Nekrose-Faktor- α und N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenalanin (fMLP) stimuliert. Durch Zusatz der beiden Phosphodiesterasehemmer Pentoxifyllin und Enoximon wurde versucht, die Verformbarkeit und damit die Aktivierung der mit den oben genannten Zytokinen vorbehandelten PMN zu verringern. Außerdem wurde die Verformbarkeit von unstimulierten, aktivierten und deaktivierten PMN Erwachsener und Neugeborener untereinander verglichen.

Zur Bestimmung der Verformbarkeit der Zellen wurde ihre durchschnittliche Passagezeit im Cell Transit Analyser gemessen.

Durch die Zugabe von IL-8, TNF- α und fMLP kam es jeweils zu einer signifikanten Verlängerung der durchschnittlichen Passagezeit der PMN und damit zu einer signifikanten

Abnahme Ihrer Verformbarkeit. Zwischen den einzelnen Zytokinen gab es keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der durchschnittlichen Passagezeit. Bezüglich der Verformbarkeitsabnahme nach Stimulation zeigten sich keine Unterschiede zwischen PMN Neugeborener im Vergleich zu PMN Erwachsener. Durch die Zugabe der Phosphodiesterasehemmer Pentoxifyllin und Enoximon wurde eine signifikante Verformbarkeitszunahme der mit den oben genannten Zytokinen stimulierter PMN erreicht. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen PMN Neugeborener und PMN Erwachsener.

Die Verformbarkeit der PMN ist ein wichtiger Einflussfaktor für deren Passage durch die Kapillaren der Mikrozirkulation. Die Stimulation mit Zytokinen führt zu einer reduzierten Verformbarkeit der PMN. Durch deren erhöhte Rigidität kommt es insbesondere beim Durchtritt stimulierter PMN durch kleinste Kapillaren, deren Diameter unter dem der Leukozyten liegen, zu einer verlängerten Passagezeit bzw. zum Verschluss der Kapillare, welches wiederum die Einwanderung der PMN ins Gewebe begünstigt. Besonders bei der Sepsis kommt es dadurch zu einer vermehrten Einwanderung der PMN ins Gewebe und durch deren Degranulation zu einem überschießenden entzündlichen Gewebsschaden der betroffenen Organe. IL-8 und TNF- α sind wichtige Zytokine, die bei der Sepsis Neugeborener und Erwachsener ins Blut ausgeschüttet werden. Unsere Studie zeigt, dass beide Zytokine auf ähnliche Weise wie das fMLP die Verformbarkeit der stimulierten PMN verschlechtern. Außerdem fanden wir, dass die beiden Phosphodiesterasehemmer PTX und Enoximon die Verformbarkeit der mit Zytokinen vorbehandelten PMN signifikant verbesserten.

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass der Einsatz des Phosphodiesterasehemmers PTX nicht nur die Verformbarkeit der PMN steigerte, sondern auch einen positiven Einfluss auf die Prognose der Sepsis hatte. In ersten Versuchen am Menschen führte die Verabreichung von PTX nicht nur zu einer Besserung der Vitalparameter, sondern sogar zu einer gesteigerten Überlebensrate bei septischen Neugeborenen. Der klinische Einsatz von Medikamenten wie PTX, Enoximon oder anderen Phosphodiesterasehemmern könnte also eine sinnvolle Ergänzung der Therapie von Krankheiten darstellen, die mit einer gesteigerten Inflamationsreaktion einhergehen und bei denen aktivierte PMN zu Organ- oder Gewebsschäden beitragen.