



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

**Die immunmodulatorischen Effekte von Katecholaminen auf
Monozyten und Dendritische Zellen unter den Bedingungen der
Sepsis**

Autor: Björn Georg Meyer
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktormutter: Prof. Dr. G. Beck

Die Sepsis und die begleitende Immunparalyse sind trotz der Erfolge der Survival Sepsis Campaign nach wie vor häufig auftretende, schwer zu behandelnde Krankheitsbilder mit hohem Mortalitätsrisiko. Monozyten und Dendritische Zellen besetzen als wichtige Vertreter des angeborenen Immunsystems Schlüsselpositionen in der Regulation dieser Immunantwort.

Die Tatsache, dass Katecholamine (z.B. NA) sowohl im Rahmen der endogenen Synthese als auch nach exogener Applikation die Zytokinantwort von Monozyten und DCs beeinflussen, ist bekannt.

Um zu untersuchen, wie NA die LPS-induzierte proinflammatorische TNF α - und antiinflammatorische IL10-Sekretion in Monozyten und DCs beeinflusst und wie dies reguliert wird, stimulierten wir diese Zellpopulationen in vitro mit LPS in An- oder Abwesenheit von NA.

NA senkte die monozytäre, LPS-induzierte TNF α - und erhöhte die monozytäre, LPS-induzierte IL10-Synthese. Während die Transkription der IL10-mRNA kongruent zur IL10-Sekretion anstieg, blieb die Transkription der TNF α -mRNA von NA unbeeinflusst. Jedoch war die intrazelluläre Produktion von TNF α signifikant vermindert und verzögert. Die Änderung der TNF α -Antwort war interindividuell stabil um 50% reduziert, während die Änderung der IL10-Antwort von Individuum zu Individuum stark schwankte. Die beschriebene Modulation der Zytokinantwort trat nur ein, wenn Monozyten vor und bis maximal 2 Stunden nach dem LPS-Stimulus kokubiert wurden. Weder die Blockade von IL10 noch von HO1 konnten die modulierende Wirkung von NA auf die Zytokinantwort der Monozyten beeinflussen. Dagegen konnte sie durch den β 1-selektiven Blocker Metoprolol teilweise und mit dem non-selektiven Blocker Propranolol vollständig aufgehoben werden.

NA hatte keinerlei Einfluss auf die LPS-induzierte TNF α - oder IL10-Synthese dendritischer Zellen, obwohl diese auf ihrer Zelloberfläche signifikant β 1- und β 2-Adrenozeptoren exprimierten. Allerdings war dieselbe Modulation wie in Monozyten nachweisbar, wenn exogen cAMP zugegeben oder die Adenylatcyclase direkt mit Forskolin aktiviert wurde.

Wir konnten zeigen, dass NA die LPS-induzierte TNF α -Sekretion in Monozyten vermindert und die LPS-induzierte IL10-Sekretion erhöht. Somit hat NA eine zusätzliche antiinflammatorische Wirkung auf die Zytokinantwort im Blutkreislauf zirkulierender Monozyten. Dabei legen Unterschiede in der interindividuellen Stabilität und der mRNA-Expression nahe, dass für die Modulation der TNF α - bzw. IL10-Antwort zwei verschiedene Signalwege existieren, die jedoch beide über β -Rezeptoren und cAMP vermittelt werden.

Die fehlende Wirkung von NA auf die LPS-induzierte TNF α - und IL10-Antwort auf DCs scheint am ehesten durch einen ausreifungsbedingten β -Rezeptordefekt verursacht zu sein, wie er in der Literatur bereits für pulmonale Makrophagen beschrieben wurde.

Empfehlungen für die Klinik lassen sich aus dieser Studie noch nicht ableiten. Weitere, insbesondere tierexperimentelle und klinische Studien wären hierfür nötig und sicherlich sinnvoll.