

Eugenia Maria Craciun

Dr. med.

## **Über die medikamentöse Beeinflussbarkeit von aktivierten neutrophilen Granulozyten reifer Neugeborener und Erwachsener hinsichtlich Verformbarkeit, Morphologie und Elastase-Ausschüttung**

Promotionsfach: Kinderheilkunde

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

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind Untersuchungen zur medikamentösen Beeinflussbarkeit von aktivierten neutrophilen Granulozyten (PMN). Trotz ihrer funktionellen Unterschiede stellt sich die Frage, ob sich die PMN Erwachsener und Neugeborener hinsichtlich ihrer Aktivierbarkeit und Deaktivierbarkeit unterscheiden. In einer prospektiven Studie untersuchten wir zu diesem Zweck 16 Proben von PMN Erwachsener und 16 Proben von PMN Neugeborener hinsichtlich ihrer rheologischen und morphologischen Eigenschaften sowie der Konzentration ihrer Elastase-Ausschüttung. Zur Simulation einer Entzündungsreaktion wurden die PMN-Proben nach erfolgter Zellseparation mit IL-8 aktiviert. Zur Deaktivierung inkubierten wir die aktivierten PMN-Proben jeweils mit sechs Substanzen: Piclamilast, Corotrop, Miraclid, Ketanest, Ceprotin und FK 409. In der Folge wurden die PMN mittels dreier Methoden näher untersucht.

- Mit einem Cell Transit Analyzer (CTA) wurden die Passagezeiten der PMN durch 8- $\mu$ m-Filterporen gemessen und damit die Passage von PMN durch kapillare Gefäße simuliert. Die passiven PMN zeigten die kürzesten Passagezeiten, die aktivierten signifikant verlängerte. Alle sechs deaktivierenden Substanzen verkürzten wiederum die Passagezeiten der aktivierten PMN signifikant.
- Unter einem Mikroskop wurden die morphologischen Veränderungen der passiven, der aktivierten und der deaktivierten PMN untersucht. Aktivierte PMN zeigten Pseudopodienbildung sowie eine Veränderung ihrer Form, was unter dem Einfluss aller eingesetzten deaktivierenden Substanzen wieder rückgängig gemacht werden konnte. Diese Ergebnisse korrelierten mit denen der anderen beiden Methoden, konnten jedoch wegen zu kleiner Fallzahlen statistisch nicht ausgewertet werden.

- Mittels eines Enzymimmunoassay-Verfahrens (ELISA) konnten wir die Elastase-Ausschüttung der PMN bestimmen. Nach der Aktivierung von PMN kam es zu einer signifikant erhöhten Elastaseausschüttung, während nach zusätzlicher Inkubation mit den sechs genannten Substanzen eine Reduktion dieser Ausschüttung verzeichnet werden konnte.

Die beschriebenen Effekte konnten dabei sowohl an den PMN der Erwachsenen als auch an denen der Neugeborenen in gleichem Ausmaß gezeigt werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen - weder bei der Aktivierung noch bei der Deaktivierung durch die genannten Substanzen. Zudem ließ sich zeigen, dass die eingesetzten deaktivierenden Substanzen im klinisch empfohlenen Dosisbereich einen die PMN deaktivierenden Effekt hatten, während viele vorangehende Studien ähnliche Effekte in weit höheren Dosisbereichen beschreiben. Die Pathomechanismen dieser deaktivierenden Wirkung sind noch nicht geklärt. Durch unsere Separation der PMN von den restlichen Blutbestandteilen konnten wir jedoch zum Erkenntnisgewinn über den direkten Einfluss dieser Substanzen auf die PMN beitragen. Wir folgern daher aus unseren Untersuchungen, dass bei Infektionen, die zu einer Aktivierung zirkulierender PMN und damit zu einer Aggravation der systemischen Entzündungsreaktionen führen, Möglichkeiten einer medikamentösen Einflussnahme sowohl bei Erwachsenen als auch bei Neugeborenen gleichermaßen identifiziert sind.