



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Kinetik der Expression zellständiger und löslicher
Adhäsionsmoleküle sowie der Freisetzung von
Entzündungsmediatoren durch eine standardisierte operative
Gewebeläsion**

Autor: Simone Kaptur
Einrichtung: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Hennerici

Das vorrangige Interesse dieser prospektiven Patientenstudie lag in der Erfassung initialer Vorgänge beim ischämischen Insultgeschehen mit hieraus abzuleitenden, neuen Therapiemöglichkeiten, insbesondere denen der Verabreichung von spezifischen Antikörpern gegen bestimmte Adhäsionsmoleküle. Diese Moleküle vermitteln die Extravasation von Granulozyten in geschädigtes Parenchym und sind daher an der potentiellen Toxizität dieser Zellen unmittelbar beteiligt. In zahlreichen tierexperimentellen Studien wurde diese Therapie als deutlich protektiv hinsichtlich des neurologischen Outcomes beschrieben. Kollektive von Hirninfarktpatienten sind jedoch heterogen und variieren hinsichtlich der Genese sowie dem Ausmaß des geschädigten Hirnareals, ein direkter Vergleich ist deshalb an diesem Patientengut nicht möglich.

Da die Mechanismen der Inflammationsreaktion universell und somit unabhängig vom inflammatorischen Stimulus sind, wurde für diese Studie eine standardisierte Operation (Implantation einer Totalendoprothese des Hüftgelenks) gewählt und somit ein Patientengut analysiert, indem der Gewebeschaden interindividuell vergleichbar ist. Weiterhin ist der inflammatorische Stimulus zeitlich exakt durch den Gewebeschnitt definiert, und es konnten vor, während und nach dem Entzündungsreiz engmaschig Blutproben entnommen werden.

Im Zentrum des Interesses standen neutrophile Granulozyten und Endothelzellen, welche eine Schlüsselrolle bei der inflammatorischen Reaktion spielen. Es wurde das Verteilungsmuster von L-Selektin und CD11b auf zirkulierenden, neutrophilen Granulozyten in einem zeitlich definierten und engmaschigen Rahmen analysiert, wobei L-Selektin einen Vertreter der Margination und CD11b einen Vertreter der fixen Adhäsion darstellt. Weiterhin sollten die Konzentrationen von löslichen Adhäsionsmolekülen analysiert werden (lösliches L-Selektin, lösliches E-Selektin, lösliches P-Selektin, lösliches ICAM-1). Gleichzeitig wurden die für die Expression von Adhäsionsmolekülen wichtigsten humoralen Entzündungsmarker (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) erfaßt.

Anhand der erzielten Ergebnisse scheint eine Antikörpertherapie gegen granulozytäre Adhäsionsmoleküle vor allem initial und innerhalb der ersten vier Stunden nach dem inflammatorischen Stimulus effektiv zu sein, da zu dieser Zeit maximal aktivierte Zellen zirkulieren. Eine spätere Applikation ist bis zum dritten Tag nach Inflammationsbeginn möglich und sinnvoll, sie erfordert jedoch die zusätzliche Gabe von Antikörpern gegen endotheliale Adhäsionsmoleküle. Die Therapie mit löslichem L-Selektin läßt im Gegensatz zur Applikation von Antikörpern eine Immunisierung nicht erwarten. Die Gabe von löslichem L-Selektin unterstützt am ersten Tag der Entzündung die körpereigene Genese dieses Immunmodulators.

Zusammenfassend läßt sich hieraus eine in der ersten Stunde des inflammatorischen Stimulus einsetzende und an dem ersten Tag der inflammatorischen Reaktion anhaltende Immunmodulation ableiten. Bereits einen Tag nach dem Entzündungsbeginn ist die inflammatorische Reaktion sowohl humoral als auch zellulär rückläufig. Am dritten Tag entspricht der Aktivierungsstatus, vor allem zellulär betrachtet, beinahe wieder dem Ausgangsniveau. Die Zelloberfläche zeigt im Verlauf keine weiteren Anzeichen der Aktivität, während die löslichen Adhäsionsmoleküle in ihrer Konzentration erhöht bleiben und den inflammatorischen Zustand zeitlich verzögert widerspiegeln.