

Athal Hussein Shahatha Al-Khalaf

Dr. med.

Monozytenfunktion bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie

Geboren am 01.01.1971 in Sayyal / Syrien

Reifeprüfung am 24.07.1989 in Kuwait

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/1992 bis WS 1998/1999

Physikum am 30.08.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 17.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Armin J. Grau

Der Schlaganfall, der zu ca. 80% auf einer zerebralen Ischämie beruht, ist die häufigste zur Invalidität führende Erkrankung in Deutschland und nimmt mit 11,4% Platz drei der deutschen Todesursachenstatistik ein.

Dennoch sind die pathophysiologischen Vorgänge in der Frühphase der zerebralen Ischämie noch nicht vollständig aufgeklärt.

Den mononukleären Leukozyten wird nach jüngeren Studienergebnisse eine pathophysiologische Rolle in der akuten und subakuten Phase einer zerebralen Ischämie zugeschrieben. Im Rahmen der zerebralen Ischämie und der Reperfusion sind die zerebralen Endothelzellen, Monozyten/Makrophagen, Astrozyten und die perivaskulären Zellen aktiviert und in der Lage, eine inflammatorische Antwort durch Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-1 (IL-1) und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) auszulösen. Diese Zytokine setzen eine inflammatorische Kaskade in Gang, die zu einer Immigration von Leukozyten in das Ischämiegebiet führt.

Wir testeten die Hypothese, daß die Monozyten bei Patienten mit einer akuten zerebralen Ischämie im Vergleich zu gesunden alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen in verstärktem Maße aktiviert sind.

Bei den Patienten (n=35) wurde am 1., 3. und 7. Tag nach Einsetzen der Symptome einer zerebralen Ischämie die Leukozyten- und Monozytenzahl, die Produktion von Superoxidanion durch mononukleäre Leukozyten, die Plasmakonzentration von IL-8 und die Plasmakonzentration von Neopterin als spezifischem Marker der Monozytenaktivität untersucht. In einer kleineren Gruppe wurde die IL-1- und TNF-Produktion durch mononukleäre Leukozyten untersucht.

Im Vergleich zum Tag 1 stieg die Monozytenzahl am Tag 7 ($p=0,023$), jedoch noch nicht am Tag 3 signifikant an. Am 7. postischämischen Tag war die Monozytenzahl bei den Patienten auch signifikant höher als bei gesunden Kontrollpersonen ($n=23$); ($p=0.009$).

Die Leukozytenzahl war am 1. Tag nach der Ischämie signifikant höher als bei den Kontrollpersonen ($p<0,001$), wohingegen sie am 3. Tag grenzwertig signifikant und am 7. Tag nicht signifikant höher war.

Die Produktion von Superoxidanionen durch unstimulierte und mit polymerized and Maleimide Activated (PMA) stimulierte Monozyten wurde am 1., 3. und 7. Tag nach zerebraler Ischämie untersucht. Die Superoxidanion-Produktion durch unstimulierte Monozyten war bei den Patienten lediglich am 3. Tag nach Ischämie signifikant höher ($p = 0,023$) als bei den Kontrollpersonen. Nach Zellstimulation zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen.

Im Vergleich zu den Kontrollpersonen war die Plasmakonzentration von Interleukin-8 bei den Patienten am 1. Tag ($n=22$; $p=0,005$), am 3. Tag ($n=20$; $p=0,017$) und am 7. Tag ($n=15$; $p=0,025$) nach zerebraler Ischämie signifikant höher als bei den Kontrollpersonen.

Die Plasma-Neopterin-Konzentration war im Vergleich zu den Kontrollpersonen am 3. Tag ($n=20$; $p=0,017$) und am 7. Tag ($n=15$; $p=0,025$) nach Ischämie signifikant erhöht, hingegen nicht am 1. postischämischen Tag ($n=22$; $p=0,17$).

Die Stimulierbarkeit periphervenöser mononukleärer Leukozyten wurde bezüglich der Freisetzung von IL-1 und TNF untersucht. Die Freisetzung von TNF durch mononukleäre Leukozyten war bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie und bei den Kontrollpersonen mit und ohne PMA-Stimulation nicht verschieden voneinander. Hingegen war die Interleukin-1-Freisetzung bei den Kontrollpersonen ohne Stimulation höher als bei den Patienten nach Ischämie ($p=0,049$). Die Interleukin-1-Freisetzung war bei den Patienten nach Zellstimulation nicht signifikant höher als bei den Kontrollpersonen ($p=0,23$).

Die Plasma-Konzentration von Interleukin-8 und Neopterin zeigten zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation mit der Monozytenzahl, Leukozytenzahl oder modifizierten Scandinavian Stroke

Skala (R -0,29 bis +0,23; p jeweils >0,1). Neopterin und Interleukin-8 zeigten ebenfalls zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation miteinander.

Der erhöhte Plasma-Spiegel von Neopterin als einem monozyten-spezifischen Aktivierungsmarker deutet auf eine Monozytenaktivierung im Laufe der ersten Woche nach einem ischämischen Schlaganfall hin. Angesichts der kürzlich in der Literatur berichteten Befunde einer erhöhten IL-8-Genexpression in peripheren mononukleären Leukozyten ist der erhöhte Interleukin-8-Spiegel in unserer Studie vermutlich zumindest z.T. auch durch eine erhöhte monozytäre Sekretion bedingt, wenngleich auch eine vermehrte Aktivierung von Endothelzellen zu diesem Ergebnis beigetragen haben kann. Im Gegensatz zu den genannten Ergebnissen war die Produktion von Superoxidanionen sowie von IL-1 und TNF durch mononukleäre Leukozyten nach zerebraler Ischämie nicht erhöht. Obwohl nicht alle untersuchten Parameter in die gleiche Richtung weisen, deuten unsere Ergebnisse doch insgesamt darauf hin, dass die zerebrale Ischämie mit einer Aktivierung peripher zirkulierender Monozyten einhergeht.