

Claudia Simon
Dr. med.

Beeinflussung der Zellverformbarkeit neutrophiler Granulozyten reifer Neugeborener und Erwachsener durch N- Formyl- Methionyl- Leucyl- Phenylalanin, Interleukin-8, Tumor Nekrose Faktor Alpha, Pentoxifyllin und Enoximon. Untersuchungen mit der Mikropipettenmethode

Geboren am 02.04.1972 in Freiburg im Breisgau
Reifeprüfung am 14.06.1991 in Freiburg im Breisgau
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis SS 1999
Physikum am 29.08.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Lyon/ Frankreich
Praktisches Jahr in Fribourg/ Schweiz und Berlin
Staatsexamen am 31.05.1999 an der Freien Universität Berlin

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. O. Linderkamp

Neugeborene sind häufig durch bakterielle Infektionen bedroht, die sich zu einer Sepsis ausdehnen und die Prognose des Kindes bei Durchblutungsstörungen der lebenswichtigen Organe Gehirn, Lungen und Nieren erheblich verschlechtern können. Diese zirkulatorischen Probleme beruhen zum einen auf einem Blutdruckabfall, zum anderen auf Störungen der Mikrozirkulation. Hier sind die zellulären Bestandteile des Blutes von Bedeutung, vor allem die Leukozyten. Bei Neugeborenen treten PMN (polymorphnukleäre Granulozyten) in höherer Anzahl auf, sind häufiger unreif und weisen im Vergleich zu den PMN von Erwachsenen eine verringerte Abwehrfunktion auf. Neutrophile Granulozyten sind Träger der unspezifischen Immunabwehr und reagieren auf Entzündungsreize durch die Vermittlung von Zytokinen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss chemotaktischer Substanzen und Aktivatoren auf die Verformbarkeit reifer neutrophiler Granulozyten von Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen zu untersuchen. Außerdem wurde die Wirkung der Phosphodiesterasehemmer Pentoxifyllin und Enoximon auf die Verformbarkeit der neutrophilen Granulozyten bei Neugeborenen und Erwachsenen geprüft.

Bei den verschiedenen Ansätzen wurden Blutproben von reifen, gesunden Neugeborenen und gesunden, nichtrauchenden, männlichen Erwachsenen untersucht.

Zur Bestimmung der Verformbarkeit wurde die Zeit des vollständigen Eintritts der dichteseparierten, reifen neutrophilen Granulozyten in eine Mikropipette mit einem Innendurchmesser von 5 μm gemessen. Bei allen Messungen lag ein konstanter negativer Druck von $-10 \text{ cm H}_2\text{O}$ vor. In der Mikroskopübersicht konnte die Aktivierung der Zellen direkt durch eine Entrundung und Ausbildung von Pseudopodien festgestellt werden. Entsprechend den verschiedenen Phasen einer Entzündungsreaktion verwendeten wir die Zytokine $\text{TNF-}\alpha$ und IL-8 sowie den Aktivator FMLP. Die Phosphodiesterasehemmer Pentoxifyllin und Enoximon wurden aufgrund ihres Einflusses auf die filamentären Strukturen von Granulozyten und Endothelzellen ausgewählt.

Reife neutrophile Granulozyten wurden durch die Zytokine aktiviert und in ihrer Verformbarkeit reduziert. Die Mediatoren $\text{TNF-}\alpha$ und IL-8 zeigten einen vergleichbaren Einfluss auf die Verlängerung der Aspirationszeit, der Einfluss des Aktivators FMLP war

konzentrationsabhängig am stärksten. Zwischen Neugeborenen und Erwachsenen bestand kein Unterschied in der Verformbarkeit.

Die Phosphodiesterasehemmer Pentoxifyllin und Enoximon bewirkten einen Rückgang der Aktivierung der neutrophilen Granulozyten unter Einfluss der Zytokine und Aktivatoren. Pentoxifyllin wurde bei allen Mediatoren untersucht und es fand sich eine gleichmäßige Reduktion der Aspirationszeiten. Enoximon wurde erstmals in seinem Einfluss auf die Verformbarkeit von Leukozyten untersucht. Es zeigte sich eine mit Pentoxifyllin vergleichbare Besserung der Verformbarkeit von neutrophilen Granulozyten unter Aktivierung mit FMLP. Die Verbesserung der Verformbarkeit zeigte sich bei Granulozyten Neugeborener und Erwachsener nicht unterschiedlich.

Bei reifen neutrophilen Granulozyten Neugeborener und Erwachsener fanden sich keine Unterschiede in ihrer Verformbarkeit in passivem und aktiviertem Zustand. Die Störungen in der Mikrozirkulation, die Neugeborene häufiger und schwerer betreffen als Erwachsene könnten auf der größeren Anzahl an unreifen und schlechter verformbaren Granulozyten beruhen. Außerdem neigen Neugeborene dazu, ihre gesamten Reserven an Leukozyten aufzubrechen. Eine kritische Durchblutung von Organen kann zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem eine große Anzahl unreifer Zellen die Perfusion der Kapillare behindert und zusätzlich ein Blutdruckabfall auftritt. Die Phosphodiesterasehemmer Pentoxifyllin und Enoximon könnten durch die Verbesserung der Verformbarkeit der neutrophilen Granulozyten und Dilatation der Kapillare zu einer Verbesserung der Durchblutung beitragen und damit die Prognose der erkrankten Neugeborenen verbessern.