

Alexander Lothar Rickert
Dr. med.

Ein modifiziertes Vollblutmodell zum Studium der Pathogenese einer Sepsis bei einer Infektion mit *Neisseria meningitidis*

Geboren am 03.07.1973 in Heilbronn
Reifeprüfung am 17.05.1993 in Bad Wimpfen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2002
Physikum am 31.03.98 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 04.11.02 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H.-G. Sonntag

In dieser Arbeit wurde ein Vollblutmodell zur Untersuchung der Pathogenese der Sepsis durch Meningokokken entwickelt. Zwei Stämme von *N. meningitidis*, B:4:P1.7,16 und Y:14:P1.2,5 wurden untersucht. Meningokokken der Serogruppe B werden am häufigsten bei invasiven Erkrankungen isoliert, während Stämme der Serogruppe Y zwar häufig auf der Rachenschleimhaut gesunder Träger zu finden sind, aber fast ausschliesslich bei Menschen mit Komplementdefekten zur Erkrankung führen. Diesen epidemiologischen Beobachtungen entsprechend fanden sich in diesem Modell auch grosse Unterschiede zwischen den beiden Serogruppen, wenn die Bakterien vorher auf Blut-Agar angezüchtet wurden. B-Meningokokken proliferierten im Vollblut und induzierten die Ausschüttung der Zytokine IL-1, IL-6, IL-10 und TNF- α . Die Meningokokken der Serogruppe Y wurden binnen 20 min abgetötet und induzierten nur die Sekretion von IL-6. Bei Änderung der Anzuchtmethode (RPMI-Medium statt Blut-Agar) waren die Unterschiede zwischen den beiden Serogruppen deutlich geringer. Die B-Meningokokken wurden etwas langsamer als der Y-Stamm abgetötet. Die Y-Meningokokken induzierten unter diesen Kulturbedingungen auch die Produktion der Zytokine IL-1, IL-6, IL-10 und TNF- α . Das zeigt wie leicht Vollblutmodelle durch Parameter, wie die Anzuchtbedingungen beeinflusst werden. Auch die Benutzung unterschiedlicher Gerinnungshemmer (Heparin, Na-Citrat) beeinflusst die Ergebnisse entscheidend, wie in dieser Arbeit und in anderen Studien gezeigt wurde.

In diesem Modell entsteht durch die Anzucht der Meningokokken auf Blut-Agar vor Einsatz in das Vollblutmodell und die Verwendung von Heparin als Antikoagulanzen eine Situation, die

der in vivo bei einer Meningokokkensepsis vergleichsweise am nächsten kommt. Dafür sprechen folgende Befunde:

- Es findet eine Proliferation der B-Meningokokken statt, was auch bei der Sepsis der Fall ist
- Die Kinetik der Zytokinsekretion entspricht weitgehend der, die auch bei Patienten mit einer Meningokokkensepsis in klinischen Studien beobachtet wurde
- Die Abnahme der Zahl neutrophiler Granulozyten, wie sie 24 h nach Infektion mit B-Meningokokken vorkommt, wird auch häufig in der Klinik bei Patienten mit fulminanten Verläufen beobachtet
- Meningokokken der Serogruppe Y führen nur bei Menschen mit Komplementdefekten zu einer Infektion. Auch in diesem Modell werden sie schnell abgetötet, induzieren keine Zytokinfreisetzung (ausser IL-6) und führen zu keinem Verlust an Neutrophilen.

Das Verhalten von Meningokokken und weissen Blutzellen bei einer natürlichen Infektion, wird in diesem Modell demnach gut simuliert.

Dieses Vollblutmodell könnte deshalb ein nützliches Instrument bei der weiteren Erforschung von Pathogenitäts- und Virulenzmechanismen, nicht nur von *N. meningitidis* sein.

Das vorgeschlagene Modell könnte darüber hinaus zur Untersuchung der Induktion von Effektormechanismen nach Applikation von Vakzinekandidaten herangezogen werden.

Publikation:

NOLTE O, RICKERT A, EHRHARD I, LEDIG S, SONNTAG HG (2002)

A modified ex vivo human whole blood model of infection for studying the pathogenesis of *Neisseria meningitidis* during septicemia

FEMS Immunology and Medical Microbiology 32:91-95

