



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Entzündungsreaktionen im Rahmen traumatischer Hirnschäden

Autor: Nicolas Krapp
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Traumatische Hirnschäden (TBI) umfassen eine heterogene Gruppe von Verletzungen unterschiedlicher Schwere, von subklinischen Gehirnerschütterungen bis zum Hirntod. Sie stellen aufgrund ihrer Häufigkeit und den weitreichenden akuten und chronischen Sequelae eine weltweite Herausforderung für die Gesundheitssysteme dar. Der primäre Schaden des zentralen Nervensystems (ZNS) löst eine komplexe Kaskade von immunologischen, vaskulären und hormonellen Mechanismen im ZNS und der Peripherie aus. Diese Kaskade wird als Sekundärschaden bezeichnet und ist prinzipiell pharmakologisch beeinflussbar. Bisher konnten jedoch keine Wirkstoffe in methodisch hochwertigen RCTs erfolgreich zur Anwendung gebracht werden. Die Heterogenität der Verletzungsmuster und die Komplexität der bisher unzureichend verstandenen Mechanismen sind Hauptgründe hierfür. Die Störung der Immunhomöostase durch TBI ist einer der wichtigsten Mechanismen des Sekundärschadens. Sie trägt im ZNS zu akut überschießender Neuroinflammation, gestörten Reparaturmechanismen und chronischer Neurodegeneration bei. In der Peripherie ist die Immundysfunktion an der Entstehung infektiöser Komplikationen bei TBI-Patient*innen und der Schädigung von Spenderorganen nach Hirntod beteiligt.

In diesem Kontext kann Teilprojekt 1 nachweisen, dass sich der globale Knockout des Interleukin-1 Rezeptorsubtyps 1 (IL-1R1) abhängig vom Verletzungsmuster dichotom unterschiedlich auswirken kann. Bei diffusen TBI zeigt sich ein neuroprotektiver Einfluss der genetischen Ausschaltung des IL-1R1, bei fokalen TBI ein schädlicher. Die Ursachen dieser divergenten Effekte liegen möglicherweise an verletzungsspezifischen Reparaturmechanismen, bleiben aber letztlich unklar. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit, immunologische Mechanismen in verschiedenen TBI-Modellen zu untersuchen und Patient*innen in Studien zur Immunmodulation nach TBI nach dem Schädigungsmechanismus zu stratifizieren.

Teilprojekt 2 untersucht in einem Pilotexperiment den Einfluss von TBI auf die Signalgebung des Programmed Death Protein-1 (PD-1) Rezeptors und seiner Liganden im peripheren Immunsystem. Es zeigt sich eine Reduktion der Expression von PD-1, PD-L1 und PD-L2 auf cytotoxischen T-Zellen sowie von PD-L2 auf B-Zellen. Auf Makrophagen kann dagegen eine Induktion von PD-1 festgestellt werden. Zur Einordnung dieser Befunde sind weitere Experimente notwendig. Der PD-1-Signalweg könnte einen Einfluss auf die periphere Immunsuppression haben und spielt neueren Erkenntnissen zufolge auch bei synaptischer Plastizität, neuronaler Erregbarkeit und Lernen eine wichtige Rolle. Somit stellt er eine mögliche Zielstruktur für Pharmakotherapie nach TBI dar.

Im Teilprojekt 3 wird schließlich der Wirkstoff N-Octanoyl-Dopamin (NOD) auf seine immunmodulatorischen Eigenschaften in der Interaktion von T-Zellen und Endothel nach Zytokinstimulation untersucht. Hierbei kann eine verringerte Adhäsion der T-Zellen an das aktivierte Endothel und eine Abmilderung des proinflammatorischen Einflusses von Interferon-Gamma (IFN- γ) auf das Transkriptom der Endothelzellen festgestellt werden. NOD könnte zur Modulation der Neuroinflammation nach TBI eingesetzt werden.

Diese Ergebnisse erweitern das Verständnis der Pathophysiologie traumatischer Hirnschäden und eröffnen neue Forschungsperspektiven für den präklinischen und klinischen Einsatz immunmodulatorischer Wirkstoffe nach TBI.