

Pathophysiologie des akuten Lungenschadens unter besonderer Berücksichtigung der Rekrutierung neutrophiler Granulozyten

Trotz aller Fortschritte der Intensivmedizin sind der akute Lungenschaden (ALI) und seine schwerste Ausprägung, das akute progressive Lungenversagen (ARDS), mit einer hohen Mortalität verbunden. Histologisch findet sich eine Akkumulation von neutrophilen Granulozyten in der Lunge. Der akute Lungenschaden ist kausal mit der Rekrutierung und Aktivierung der Neutrophilen verknüpft.

In unseren Arbeiten konnten wir darlegen, dass die Interaktion der thrombozytären Chemokine CCL5 und CXCL4 ein wichtiger Initiator in der Rekrutierung neutrophiler Granulozyten im akuten Lungenschaden darstellt. Die Hemmung der Heteromerbildung von CXCL4 und CCL5 konnte wirksam den akuten Lungenschaden in verschiedenen Modellen verhindern und stellt einen wichtigen, bisher unbekanntem therapeutischen Ansatz dar. Zudem konnte der Beitrag der Chemokinrezeptoren CCR5 und FPR1 im akuten Lungenschaden eingehend analysiert werden. Sowohl eine Depletion als auch eine Inhibition dieser Chemokinrezeptoren reduziert die Rekrutierung neutrophiler Granulozyten im akuten Lungenschaden. Als weiteren therapeutischen Ansatz konnten wir die Hemmung der CD40 TRAF6 Interaktion aufzeigen. CD40L, das vor allem von Thrombozyten freigesetzt wird, bindet an CD40, das nach Aktivierung CD40 TNF-Rezeptor assoziierten Faktoren (TRAF) rekrutiert. Im Sepsismodell mit CLP konnte die Mortalität durch Hemmung des CD40-TRAF6 Signalwegs reduziert werden. Therapeutisches Potential in der Behandlung des akuten Lungenschadens weisen auch Statine und Glitazone aufgrund ihrer anti-inflammatorischen Eigenschaften auf, ohne dass diese Therapie die Effektorfunktionen der Neutrophilen beeinträchtigt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Modulation der Immunantwort einen therapeutischen Ansatz im akuten Lungenschaden darstellt.