

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>1</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>5</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>7</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>8</b>
<b>1 EINFÜHRUNG.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Zielsetzung der Arbeit.....</b>	<b>10</b>
<b>2 EINLEITUNG .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Epidemiologie und Bedeutung der TRALI.....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Befunde .....</b>	<b>11</b>
2.2.1 <i>Klinische Befunde .....</i>	<i>11</i>
2.2.2 <i>Radiologische Befunde.....</i>	<i>13</i>
2.2.3 <i>Histologische Befunde .....</i>	<i>14</i>
<b>2.3 Mechanismen der Lungenschädigung bei TRALI.....</b>	<b>15</b>
2.3.1 <i>Priming und Aktivierung der Neutrophilen.....</i>	<i>15</i>
2.3.2 <i>Pathophysiologie der Granulozytenpassage durch das                     Lungenkapillarbett.....</i>	<i>16</i>
2.3.3 <i>Aktivierung der pulmonalen Endothelzellen .....</i>	<i>18</i>
2.3.4 <i>Zusammenspiel von Endothelzellen und Neutrophilen .....</i>	<i>18</i>
<b>2.4 TRALI-Mechanismen .....</b>	<b>19</b>
2.4.1 <i>TRALI durch leukozytäre Antikörper (immunogene TRALI).....</i>	<i>20</i>
2.4.2 <i>HNA-Antikörper vermittelte TRALI .....</i>	<i>20</i>
2.4.3 <i>HLA Klasse I-Antikörper vermittelte TRALI .....</i>	<i>21</i>
2.4.4 <i>Rolle der HLA Klasse II-Antikörper in TRALI .....</i>	<i>23</i>
2.4.5 <i>TRALI durch andere Auslöser (nicht immunogene TRALI) .....</i>	<i>24</i>

2.4.5.1	Bioaktive Lipide .....	24
2.4.5.2	CD40-Ligand .....	25
2.4.5.3	Immunkomplexe .....	26
2.5	Hinweise auf eine antikörperbezogene Ätiologie .....	26
2.6	Schwellenmodell.....	28
3	MATERIAL UND METHODEN.....	31
3.1	Material .....	31
3.1.1	Antikörper .....	31
3.1.2	Zellkulturmedium.....	31
3.1.3	Lösungen und Puffer.....	32
3.1.4	Chemikalien und Reagenzien .....	33
3.1.5	Vorgefertigte Systeme (Kits) .....	36
3.1.6	Verbrauchsmaterialien .....	36
3.1.7	Geräte und Instrumente .....	39
3.2	Methoden.....	43
A	IN VITRO-VERFAHREN .....	43
3.2.1	Probensammlung und Probenaufbereitung .....	43
3.2.1.1	Isolierung von Granulozyten aus EDTA-Blut.....	43
3.2.1.2	Isolierung von Monozyten aus EDTA-Blut.....	44
3.2.1.3	Herstellung von Monozytenüberständen .....	45
3.2.1.4	Kultivierung von Nabelschnurzellen .....	46
3.3	Funktionelle Untersuchungen .....	47
3.3.1	ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) .....	47
3.3.1.1	Beschreibung und Versuchsablauf der GRO alpha-, Interleukin 8,-TNFalpha,-und Leukotrien B4-Analytik mittels ELISA:.....	47
3.4	Durchflusszytometrische Untersuchungen .....	48

3.4.1	Bursttest.....	48
3.5	Zellspezifische Untersuchungen.....	49
3.5.1	Permeabilitätstest .....	49
B	TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN .....	51
3.6	Ex vivo-Rattenlungenmodell.....	51
4	ERGEBNISSE .....	59
4.1	Aufklärung der Zytokin- und LTB4-Produktion von Monozyten.....	59
4.1.1	Funktionelle Untersuchungen .....	59
4.1.1.1	GRO alpha Produktion der Monozyten nach Antikörpersimulation.....	60
4.1.1.2	Interleukin 8 Produktion der Monozyten nach Antikörperstimulation.....	61
4.1.1.3	TNF alpha Produktion der Monozyten nach Antikörpersimulation.....	61
4.1.1.4	Leukotrine B4 Produktion der Monozyten nach Antikörperstimulation.....	62
4.2	Untersuchung der Sauerstoffradikalbildung von neutrophilen Granulozyten durch Monozytenüberstand .....	62
4.2.1	Durchflusszytometrische Untersuchungen.....	62
4.2.1.1	Bursttest .....	62
4.3	Untersuchungen des Einflusses von Monozytenüberständen und neutrophilen Granulozyten auf Endothelzellen .....	64
4.3.1	Zellspezifische Untersuchungen .....	64
4.3.2	Permeabilitätstest .....	64
4.4	Aufklärung des Einflusses von Neutrophilen, Monozyten, Lungenendothelzellen und HLA Klasse II-Antikörper bei der Entstehung einer TRALI und deren Zusammenspiel in diesem Pathomechanismus .....	66

4.4.1	<i>Tierexperimentelle Untersuchungen</i> .....	66
4.4.1.1	<i>Ex vivo-Rattenlungenmodell mit positivem und negativem Monozytenüberstand mit und ohne LPS-Vorstimulation</i> .....	66
4.4.1.2	<i>Ex vivo-Rattenlungenmodell mit Granulozyten, Monozyten und HLA Klasse II-Antikörper mit LPS-Vorstimulation</i> ..	68
5	<b>DISKUSSION</b> .....	70
6	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	77
7	<b>SUMMARY</b> .....	78
8	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	79
9	<b>DANKSAGUNG</b> .....	93
10	<b>ANHANG</b> .....	95
10.1	<b>Histologische Untersuchung</b> .....	95
10.1.1	<i>Ergebnisse der histologischen Untersuchung</i> .....	95
10.2	<b>Zytokinproduktion nach der Zugabe von adsorbiertem Plasma im ELISA-Testverfahren</b> .....	97
10.2.1	<i>Ergebnisse des ELISA-Testverfahrens</i> .....	97
10.3	<b>Liste der Vorabveröffentlichungen aus dieser Dissertationsschrift</b> .....	98
	<b>EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	99