

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Die Lunge	3
2.2 Immunsystem der Lunge	6
2.3 Die Pneumonie	7
2.4 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	10
2.5 <i>Acute respiratory distress syndrome / acute lung injury</i> *	12
2.6 Das Angiotensin/Tie2-System	14
2.6.1 Einleitung	14
2.6.2 Angiotensin-1	15
2.6.3 Angiotensin-2	16
2.6.4 Tie2-Rezeptor	17
2.6.5 Signaltransduktion des Angiotensin/Tie2-Systems und Wirkung auf das Endothel	17
2.6.6 Bedeutung des Angiotensin/Tie2-Systems bei Sepsis-induziertem Lungenversagen	19
3 Material und Methoden	21
3.1 Untersuchung von Serumproben von Pneumoniepatienten	21
3.1.1 Herkunft	21
3.1.2 Angiotensin-1- und Angiotensin-2-Quantifizierung	24
3.2 Marathonstudie	24
3.3 Immunhistologie	25
3.4 <i>Electric cell-substrate Impedance sensing</i> (ECIS)	26
3.4.1 Stimulation von humanen umbilicalvenösen Endothelzellen mittels Pneumolysin und Thrombin im ECIS	27
3.4.2 Quantifizierung von Angiotensin-2 und Interleukin-6 in den Zellüberständen	27
3.4.3 Stimulation von humanen umbilicalvenösen Endothelzellen mit Angiotensin-2 im ECIS	27
3.5 Tierversuche	28

3.5.1 Tiere	28
3.5.2 Tierhaltung	28
3.6 Untersuchung des Einflusses einer Angiopoietin-2 siRNA-Vorbehandlung bei Mäusen auf die Pneumolysin-induzierte pulmonale Permeabilität	28
3.6.1 siRNA-Behandlung	28
3.6.2 Die isoliert perfundierte und ventilierte Mauslunge (IPML)	29
3.6.3 Quantifizierung von humanem Serumalbumin	32
3.7 Modell der murinen Pneumokokkenpneumonie	33
3.7.1 Infektion	33
3.7.2 Untersuchung der pulmonalen Angiopoietin-1-, Angiopoietin-2- und Tie2-mRNA-Expression im Verlauf der murinen Pneumokokkenpneumonie	34
3.7.3 Infektionsversuche mit Angiopoietin-1-Behandlung	35
3.7.4 Differenzierung der Leukozytensubpopulationen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit	37
3.7.5 Bestimmung der pulmonalen Permeabilität	37
3.7.6 Zytokinquantifizierung in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit	38
3.8 Statistische Datenanalyse	38
4 Ergebnisse	40
4.1 Pneumoniepatienten haben höhere Angiopoietin-2- und niedrigere Angiopoietin-1-Serumkonzentrationen gegenüber Gesunden	40
4.2 Pneumoniepatienten mit letalem Pneumonieverlauf haben höhere Angiopoietin-2-Spiegel	42
4.3 Procalcitonin als klinischer Parameter korrelierte mit der Angiopoietin-2-Serumkonzentration dieser Pneumoniepatienten (CAPNETZ Studie 2)	45
4.4 Verstorbene und überlebende Pneumoniepatienten haben annähernd gleiche Angiopoietin-2-Spiegel	46
4.5 Procalcitonin als klinischer Parameter korrelierte mit der Angiopoietin-2-Serumkonzentration der Pneumoniepatienten (CAPNETZ Studie 3)	47
4.6 Die Angiopoietin-2-Serumkonzentration ist beim Pneumonie-induzierten <i>acute respiratory distress syndrome</i> initial erhöht und sinkt nach 7 Tagen ab (VALID Studie)	48
4.7 Die Angiopoietin-2-Serumkonzentration bei Pneumonie-induziertem <i>acute respiratory distress syndrome</i> korreliert mit dem Serum-pH	50

4.8 Hohe Angiopietin-2-Serumwerte und Entzündungsparameter bei Läufern nach dem Marathon.....	51
4.9 Angiopietin-2 ist in humanen <i>post mortem</i> Lungen von Pneumoniepatienten in Endothelzellen exprimiert	54
4.10 Eine Pneumolysin-Stimulation von humanen umbilicalvenösen Endothelzellen führte zu einer erhöhten Angiopietin-2-Freisetzung in Zellkulturüberständen aber nicht zu einem Interleukin-6-Anstieg.....	55
4.11 Eine Angiopietin-2-Stimulation von humanen umbilicalvenösen Endothelzellen führt bei hohen Dosierungen zu einem kurzen, reversiblen Abfall des transzellulären elektrischen Widerstandes.....	57
4.12 Die Pneumolysin-induzierte Permeabilität ist bei Vorbehandlung von Mäusen mit spezifischer, gegen Angiopietin-2 gerichteter siRNA verringert	58
4.13 Im Modell der murinen Pneumokokkenpneumonie steigt die Angiopietin-2-mRNA-Expression in Lungen von infizierten Mäusen an und die Angiopietin-1- und Tie2-mRNA-Expression sinkt.....	59
4.14 Eine Angiopietin-1-Behandlung von <i>Streptococcus pneumoniae</i> infizierten Mäusen senkt die pulmonale Inflammationsreaktion und Permeabilität 48 h nach der Infektion	61
5 Diskussion	65
5.1 Die Angiopietin-1- und Angiopietin-2-Serumkonzentrationen von Pneumoniepatienten unterscheiden sich im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen	65
5.2 Die Angiopietin-2-Serumkonzentration bei Patienten mit einem Pneumonie-induzierten <i>acute respiratory distress syndrome</i> ist initial erhöht und sinkt während der Genesung	67
5.3 Marathonläufer weisen unmittelbar nach dem Marathon hohe Angiopietin-2-Werte und erhöhte Entzündungsparameter im Blut auf	68
5.4 Angiopietin-2 wird in humanen Lungen (<i>post mortem</i>) von Endothelzellen exprimiert	69
5.5 Angiopietin-2 wird <i>in vitro</i> von Endothelzellen nach Pneumolysin-Stimulation freigesetzt	69
5.6 Angiopietin-2 reduziert <i>in vitro</i> die endotheliale Integrität kurzfristig und reversibel ...	70
5.7 Eine Vorbehandlung mit spezifischer siRNA gegen Angiopietin-2 vermindert die Pneumolysin-induzierte Permeabilität in der isoliert perfundierten Mauslunge	71

5.8 Im murinen Pneumokokkenpneumonie-Modell zeigt sich eine erhöhte pulmonale Angiopietin-2-mRNA-Expression nach Infektion.....	72
5.9 Therapie mit Angiopietin-1 reduzierte die pulmonale Inflammation und Permeabilität bei muriner Pneumokokkenpneumonie	72
6 Zusammenfassung.....	75
7 Summary	77
8 Literaturverzeichnis	79
9 Anhang	91
9.1 Versuchsdesign	91
9.2 Material	93
9.3 Abkürzungsverzeichnis	99
9.4 Tabellenverzeichnis	102
9.5 Abbildungsverzeichnis	103
Danksagung.....	105
Publikationen.....	106
Selbstständigkeitserklärung	107