

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Definitionen.....	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungverzeichnis	4
1 Einleitung	6
2 Literaturübersicht	8
2.1 Die Lunge	8
2.1.1 Anatomie	8
2.1.2 Lungenphysiologie	9
A) Lungenmechanik und Ventilation	9
B) Perfusion in der Lunge	11
C) Atemgase Sauerstoff und Kohlendioxid	13
2.2 Das endotheliale Zytoskelett	16
2.2.1 Aktin- und Myosinfilamente	16
2.2.2 Mikrotubulussystem	17
2.2.3 Interzelluläre Verbindungen des Endothels	19
2.2.4 Endotheliale Permeabilität	20
2.3 Entzündungsmediatoren	21
2.3.1 Lipidmediatoren	21
2.3.2 Arachidonsäure und Thromboxan	22
2.4 Plättchen-aktivierender Faktor (PAF)	25
2.4.1 Einleitung	25
2.4.2 Chemische Struktur	25
2.4.3 Synthese	26
2.4.4 PAF-Rezeptor	29
2.4.5 Die Funktion des PAF	30
2.4.6 PAF induzierte Permeabilität	33
Intrazelluläre Signalwege bei der Permeabilitätsentstehung	34
2.4.7 PAF induzierte pulmonale Vaso- und Bronchokonstriktion	34
Intrazelluläre Signalwege der Vaso- und Bronchokonstriktion	35
2.5 Pneumonie	36
2.6 Pneumokokkeninfektion	38
2.6.1 <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumokokken)	38
2.6.2 Verlauf	39
2.6.3 Wirtsspezifische Abwehrmechanismen	41
2.6.4 Prävention und Therapie	42
2.7 Pathogenitätsfaktoren von <i>Streptococcus pneumoniae</i>	43
2.7.1 Pneumolysin	44
2.8 Akutes Lungenversagen (ARDS / ALI)	47
3 Material und Methoden	49
3.1 Tiere	49
3.1.1 Haltung	49

3.2	Infektionsversuche <i>in vivo</i>	50
3.2.1	Anzucht von <i>Streptococcus pneumoniae</i>	50
3.2.2	Intranasale Inokulation von <i>Streptococcus pneumoniae</i>	50
3.2.3	Ermittlung der pulmonalen Permeabilität	51
3.2.4	Quantifizierung der neutrophilen Granulozyten im Lungengewebe	52
3.3	Isoliert perfundierte und ventilierte Mauslunge (Ipml)	53
3.3.1	Aufbau der Versuchsanlage	53
A)	Einleitung	53
B)	Unterdruckkammer	53
C)	Ventilation	54
D)	Perfusion	54
3.3.2	Präparation der Lunge und experimentelles Protokoll	56
3.4	Immunhistochemische Färbung von Lungenschnitten	61
3.5	Extraktion und Bestimmung des Plättchen-aktivierenden Faktors (PAF)	62
3.6	Hydraulische Konduktivität von Endothelzellen	63
3.7	Transzellulärer elektrischer Widerstand von Endothel- und Epithelzellen	64
3.8	Immunzytochemische Färbung von VE-Cadherin und F-Actin	65
3.9	Statistische Datenanalyse	65
4	Ergebnisse	66
4.1	Eine pulmonale Barriestörung entsteht in der Frühphase der murinen Pneumokokkenpneumonie unabhängig vom Neutrophileninflux	66
4.2	Aerosolisiertes PLY beeinträchtigt die alveolokapilläre Barriere in der isoliert perfundierten Mauslunge	68
4.3	Intravaskulär verabreichtes PLY beeinträchtigt die alveolokapilläre Barriere und den pulmonalarteriellen Druck in der isoliert perfundierten Mauslunge	70
4.4	PLY erhöht die Permeabilität von humanen Endothelzell-Monolayern <i>in vitro</i>	74
4.5	PLY induziert an HUVEC-Monolayern die Bildung von interzellulären Spalten und Stressfasern	76
4.6	PLY erhöht die Permeabilität von humanen Epithelzell-Monolayern <i>in vitro</i>	78
4.7	Das modifizierte PLY Pd-B hat keinen Einfluss auf den pulmonalarteriellen Druck	79
4.8	Plättchen-aktivierender Faktor (PAF) und Thromboxan (TXA ₂) sind an der PLY-induzierter pulmonaler Hypertonie beteiligt	81
4.9	PC-PLC und PKC sind an der PLY-induzierten Signaltransduktion beteiligt, jedoch nicht die PI-PLC und IP ₃	86
4.10	Die Rolle der Rho-Kinase in der PLY-induzierten Druckantwort	87
4.11	PAF ist an der Vermittlung PLY-induzierter Hyperpermeabilität beteiligt	88
5	Diskussion	90
5.1	Bedeutung von PLY im Verlauf der Pneumokokkeninfektion	91
5.2	PLY erhöht die epitheliale Permeabilität	93
5.3	PLY erhöht die endotheliale Permeabilität und den pulmonalarteriellen Widerstand in der isolierten Mauslunge	94
5.4	PLY erhöht endotheliale Permeabilität <i>in vitro</i>	95

5.5	Das modifizierte PLY Pd-B erzeugt keine pulmonale Hypertonie in der isolierten Mauslunge.....	96
5.6	PLY-induzierte pulmonale Hypertonie wird über PAF vermittelt	96
5.7	Die Beteiligung von TXA ₂ bei der PLY-induzierten und PAF-vermittelten pulmonalen Hypertonie.....	98
5.8	Der Signalweg der PLY-induzierten pulmonalen Hypertonie verläuft hauptsächlich über PC-PLC und PKC.....	99
5.9	Die Signalvermittlung bei der PLY-induzierten pulmonalen Hypertonie involviert den Rho-Kinase Weg.....	101
5.10	Die PLY-induzierte pulmonale Hyperpermeabilität wird über PAF vermittelt	102
5.11	Die Bedeutung von PLY und PAF für die Entstehung des akuten Lungenversagens bei Pneumokokkenpneumonie.....	102
6	Zusammenfassung.....	104
7	Summary	106
8	Literaturliste.....	108
9	Anhang	130
9.1	Studiendesign	130
9.1.1	Untersuchung im in vivo Modell der murinen Pneumokokkenpneumonie.....	130
9.1.2	Untersuchung im ex vivo Modell der isoliert perfundierten und ventilierten Mauslunge	130
	Intratracheale PLY-Applikation.....	130
	Intravasculäre PLY-Applikation	131
9.2	Material für das in vivo Modell der murinen Pneumokokkenpneumonie.....	132
9.2.1	Geräte	132
9.2.2	Substanzen und Verbrauchsmaterialien.....	132
9.2.3	Herstellung eines Arbeitsstocks von <i>Streptococcus pneumoniae</i>	133
9.2.4	Herstellung der Nährlösung zur Anzucht von <i>Streptococcus pneumoniae</i>	133
9.3	Material für die Durchflusszytometrie.....	134
9.3.1	Geräte und Verbrauchsmaterial.....	134
9.3.2	Substanzen und Antikörper	134
9.4	Material für das ex vivo Modell der isoliert perfundierten und ventilierten Mauslunge.....	135
9.4.1	Geräte	135
9.4.2	Substanzen	135
9.5	Material für Zellkulturversuche, die immunohistochemische Färbung des Lungengewebes und die PAF-Bestimmung.....	137
9.5.1	Geräte	137
9.5.2	Zellen, Substanzen und Antikörper.....	137
9.6	Immunoassays	139
9.7	Allgemeine Geräte, Substanzen und Verbrauchsmaterialien	140
	Danksagung.....	141
	Publikationen	143
	Selbstständigkeitserklärung	144