

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit evaluierte ein Granulozytenadhäsionsassay, das die Pathogenese des bullösen Pemphigoids experimentell rekonstruiert und analysierte die für die Ausbildung der Bullae verantwortlichen Faktoren. Als vermutlich pathogenetisch relevante Einflußgrößen wurden die Immunglobulin G-Fraktion der Patientenseren, Entzündungsmediatoren, sowie exemplarisch ein Adhäsionsmolekül getestet. Darüber hinaus wurden die Effekte von Immunsuppressiva, die in der Therapie des bullösen Pemphigoids Verwendung finden, im Adhäsionsassay untersucht.

In dem hier benutzten Adhäsionsassay fanden Kryostatschnitte normaler Haut und im Dichtegradienten isolierte neutrophile Granulozyten Verwendung. Die Granulozyten wurden in einem Teil der Experimente mit TNF- α und PAF, die Kryostatschnitte mit Patienten- bzw. Kontrollseren vorinkubiert. In weiteren Experimenten wurde die Adhäsion in Anwesenheit von CD11b-Inhibitoren, den Komplementfaktoren C3, C4, C5 und Immunglobulin G-depletierten Seren gemessen. Darüber hinaus fand eine Vorinkubation aktivierter Granulozyten mit den Medikamenten Mycophenolat Mofetil und Cyclosporin A statt. Die prozessierten Kryostatschnitte wurden neben der quantitativen Erfassung der Adhäsion im Lichtmikroskop auf lytische Bereiche an der Basalmembran untersucht.

Seren von Patienten mit bullösem Pemphigoid induzierten ebenso wie die Komplementfaktoren C3, C4 und C5 eine vermehrte Neutrophilenadhäsion an der epidermalen Basalmembran. Eine Hemmung der Neutrophilenadhäsion wurde durch CD11b-Inhibition sowie eine Immunglobulin-G-Depletion der Patientenseren bewirkt. Mycophenolat Mofetil und Cyclosporin A inhibierten ebenfalls die Adhäsion von Granulozyten an epidermalen Strukturen. Im Bereich der Granulozytenadhäsion konnten Spaltbildungen nachgewiesen werden, die an ein bullöses Pemphigoid erinnerten.

Die vorliegenden Experimente zeigten, daß Seren von Patienten mit bullösem Pemphigoid die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten an die Basalmembran steigern. Dieser Prozess wurde offenbar durch Immunglobulin G, CD11b und die Komplementfaktoren C3 bis C5 propagiert. Die Hemmung von CD11b auf den

Granulozyten führte zu einer Inhibition der Adhäsion. Auch für die in der Therapie des bullösen Pemphigoids verwendete Pharmaka Mycophenolat Mofetil und Cyclosporin A konnte erstmals gezeigt werden, daß sie diese Adhäsion tatsächlich hemmen. Das verwendete recht einfache humane Modell erscheint geeignet, die molekulare Pathogenese des bullösen Pemphigoids zu untersuchen.