

4. Diskussion

4.1. Expression von CD1a

Bei allen drei untersuchten Krankheitsbildern wurde eine erhöhte Anzahl der epidermalen Langerhans Zellen (LZ) gefunden. Weiterhin konnte man in der Arbeit eine Veränderung der Verteilung der LZ, mit Auswanderung in die obere Dermis beobachten. Die Veränderungen waren nicht bei jedem Kollektiv im gleichem Ausmaß vorhanden.

Bei makulopapulösem Arzneimittelexanthem (MPE) waren die CD1a+-Zellen deutlich zahlreicher als in den Vergleichsgruppen präsent und in der Epidermis ungefähr dreimal so häufig wie in der gesunden Haut zu finden. Bei der atopischen Dermatitis (AD) lag die epidermale CD1a-Expression leicht über dem Normbereich, bei der akuten Kontaktdermatitis (AKD) war sie auf das Doppelte erhöht. Das deutet auf eine verstärkte Antigenpräsentation durch LZ hin und belegt die aktive Beteiligung der Immunzellen der Haut an der jeweiligen Reaktion, besonders bei MPE.

In den bisher durchgeführten Studien an MPE wurde über die LZ-Verteilung in der Epidermis kontrovers berichtet. Während Barbaud et al. 1997 eine normale bis erniedrigte LZ-Anzahl gefunden haben, war sie in der von Dascalau et al. 1992 präsentierten Arbeit um 66% erhöht. Das Patientenkollektiv in der ersten Studie war mit 4 Personen recht klein, sodass man von einer allgemein gültigen Aussage eher nicht ausgehen kann. In der vorgelegten Arbeit bestätigte sich der Befund von Dascalau.

Um die Ergebnisse komplex vergleichen zu können, wären jedoch Beobachtungen in allen Hautkompartimenten notwendig. In den bisher publizierten Studien wurde immer nur entweder die epidermale oder aber die dermale CD1a-Expression erwähnt. Das APZ-System, dessen Teil die LZ sind, ist jedoch kein statisches Modell. Die CD1a+-Zellen verbleiben nach ihrer Aktivierung nicht in der Epidermis. Sie können in die Dermis bzw. in die regionalen Lymphknoten auswandern, um dort im Rahmen der Antigenpräsentierung mit den Lymphozyten eine Interaktion einzugehen [Goerdts et al. 1996, Birk et al 2001].

Dementsprechend wurde auch in der Arbeit in der oberen Dermis ein CD1a+ Infiltrat beobachtet, in der Stärke: AD>MPE>AKD. Dabei war bei MPE und AKD eine epidermale Betonung zu sehen, bei AD lag eine reziproke Verteilung vor.

Der Sachverhalt bei AKD, in Bezug auf die Vermehrung der CD1a-positiven Zellen in der Epidermis sowie die Auswanderung in die Dermis, wurde ebenfalls von Ranki et al. sowie Gawkrödger et al. gesehen. Im Bezug auf LZ bei AD wurde von Leung et al. ihre deutlich erhöhte Anzahl in der Dermis berichtet, während sie in der Epidermis meistens nur in chronischen, nicht aber in akuten Läsionen gesehen wurde.

Die von uns erhobenen Befunde bei MPE decken sich auch mit den von Barbaud et al. präsentierten Ergebnissen, wo in 70% der Fälle CD1a+-Zellen in der Dermis gefunden wurden. In Anbetracht ihrer Anzahl und Verteilung scheinen die LZ bei den makulopapulösen Exanthenen stark in das immunologische Geschehen einbezogen zu sein. Die dargestellten Befunde deuten auf einen hohen Aktivierungsgrad hin und spiegeln höchstwahrscheinlich eine erhöhte Antigenprozessierung wider.

Den LZ wird ein großer Einfluss auf den Pathomechanismus der Th1-vermittelten Immunreaktion zugeschrieben [Schebesch et al. 1997]. Horn et al. haben von der Anwesenheit des IL-2-Rezeptors auf den Langerhans-Zellen bei MPE berichtet, eines Zytokins, das Th1-Reaktionen wie z.B. AKD mitprägt.

Die erhöhte CD1a-Expression bei MPE allein erlaubt noch keine Zuordnung in das Th1-/Th2-Modell. Die deutliche Vermehrung der LZ bei MPE und AKD in dieser Arbeit, mit ähnlichen CD1a-Expressionsschwerpunkten in der Epidermis, könnten jedoch darauf hindeuten, dass zwischen den beiden Krankheitsbildern Parallelen bestehen.

4.2. Marker der alternativ aktivierten Makrophagen: MS-1, RM3/1, 25F9

Die alternativ aktivierten Makrophagen bei MPE wiesen deutliche Unterschiede im Vergleich zu AD auf. Auffällig war die geringere Expression aller drei Rezeptoren bei MPE, in allen Fällen statistisch signifikant. Differenzen bestanden aber auch im Vergleich zu AKD, wobei sie keine klare Tendenz zeigten. Darüberhinaus wurde die

von Simon et al. 1993 beschriebene hohe 25F9-Expression der humanen Keratinozyten bei allen drei Kollektiven beobachtet.

Die in der Arbeit festgestellten, z.T. statistisch signifikant Expressionsunterschiede zwischen AD und AKD bestätigen die unterschiedlichen Pathomechanismen der Krankheitsbilder. Die Expression aller Marker der alternativen Aktivierung war am höchsten bei der atopischen Dermatitis. Die Befunde entsprechen einer Th2-vermittelten Reaktion mit einer starken Beteiligung der alternativ aktivierten Makrophagen, welcher Mechanismus für die AD angenommen wird [Del Prete et al. 1992, Trautmann et al. 2001].

Die mäßige Expression von MS-1 und RM3/1 in der oberen Dermis bei AKD deckt sich mit den Beobachtungen von Djemandji-Qudjel et al. bei diesem Krankheitsbild, wo fast gleiche Expressionsmediane festgestellt wurden. Die insgesamt geringere Expression der alternativen Makrophagenrezeptoren entspricht der Vorstellung, dass die akute Kontaktdermatitis als eine Th1-dominierte Immunreaktion aufzufassen ist [Kapsenberg et al. 1999, Büdinger et Hertl 2000]. Die in mehreren Studien bei der Erkrankung festgestellte Mitbeteiligung von Th2-Zellen, mit Sekretion von Zytokinen wie IL-4 bzw. IL-5, könnte den in der Arbeit beobachteten Nachweis von alternativen Rezeptoren bei AKD erklären [Probst et al. 1995, Szepietowski et al. 1997].

Das von Djemandji-Qudjel et al. beschriebene MS-1-, RM3/1+, 25F9- Expressionsmuster bei der Kontaktdermatitis deckte sich nicht mit dem in der Arbeit gefundenem MS-1+, RM3/1++, 25F9- Muster, dieses ähnelte dafür etwas dem bei Psoriasis beschriebenen aaM-Typ mit MS-1+/-, RM3/1+++, 25F9-. Die Befundkonvergenz ist insoweit interessant, dass für beide Krankheiten eine Th1-vermittelte Immunreaktion als Pathomechanismus postuliert wird [Griffiths 1999].

Den von Kodelja et Goerdts beschriebenen vier Typen der alternativ aktivierten Makrophagen (NLZ-Histiozytosen, Fremdkörpergranulom-Typ, Dermatofibrom-Typ und Sarkoidose-Typ) konnte keines der untersuchten Krankheitsbildern eindeutig zugeordnet werden. MPE zeigte ein MS-1+/-, RM3/1++, 25F9+ Expressionsmuster, das am meisten der Heilungsphase der Entzündung ähnelt (MS-1+/-, RM3/1+++, 25F9+/-) [Djemandji-Qudjel et al. 1993]. Interessanterweise ist von den drei Rezeptoren der alternativ aktivierten Makrophagen der MS-1-Rezeptor am empfindlichsten

gegenüber dem $\text{INF-}\gamma$, unter dessen Einfluss es herunterreguliert wird [Schebesch et al. 1997]. Da er bei MPE am wenigsten exprimiert wurde, könnte es ein Hinweis auf eine Beteiligung von $\text{INF-}\gamma$ im pathogenetischen Geschehen bei MPE sein.

Die bei der Untersuchung der alternativ aktivierten Makrophagen, zwischen MPE und AD festgestellten Unterschiede sind so klar, dass man bei dem Pathomechanismus von MPE nicht von einer Th2-vermittelten Reaktion ausgehen kann. Die alternativ aktivierten Rezeptoren waren jedoch vorhanden, quantitativ insgesamt mehr als die klassischen. Es ist ein unübersehbarer Hinweis, dass die alternativ aktivierten Makrophagen in dem immunpathologischen Geschehen durchaus ihren Anteil haben. Das betont einerseits die zelluläre Komponente der Reaktion, andererseits erschwert es die Einordnung des MPE als eine reine Th1-Reaktion. Angesichts dessen liegt die Schlussfolgerung nah, dass man es bei MPE mit einer gemischten Th1-/Th2-Reaktion zu tun hat.

4.3. Marker der klassisch aktivierten Makrophagen: CD16, CD32, CD64

In der Arbeit wurde die Beteiligung der klassisch aktivierten Makrophagen an dem jeweiligen Krankheitsgeschehen anhand von Expression der CD16-, CD32- sowie CD64-Immunglobulinrezeptoren untersucht. Die Moleküle stellen die dominierenden Rezeptoren der antigenpräsentierenden Zellen bei dem klassischen Aktivierungsmodus dar [Goerdts et al. 1999, Birk et al. 2001].

Mit Ausnahme von CD32 war ihre Expression bei den untersuchten Kollektiven nicht stark. Sie war unabhängig vom Krankheitsbild auch insgesamt geringer als bei den alternativ aktivierten Makrophagen.

Interessant ist die relativ geringe CD16-Expression in den untersuchten Biopsien, v.a. bei der AD. Von Orlikowsky et al. 1996 wurde seine hohe Expression auf den Makrophagen vom zytotoxischen Typ (Kustozyten Typ II mit Effektorfunktion) beschrieben. Das deutet an, dass sie bei den untersuchten Krankheitsbildern nicht im Vordergrund stehen und die Mehrheit der Makrophagen möglicherweise den Präsentationstyp darstellen (Kustozyten Typ I). Diese Zellen modulieren u.a. die Immunreaktion von verzögertem Typ (DHT) [Goerdts et al. 1999].

AKD, eine Th1-geprägte Reaktion, zeigte eine unerwartet niedrige Expression der klassischen Rezeptoren. Dagegen zeigte sich bei AD, einer Th2-Reaktion, eine im Vergleich zu AKD überraschend hohe Beteiligung von klassisch aktivierten Makrophagen. Zahlenmäßig waren sie bei AD mindestens in gleicher, im Fall von CD32 in höherer Ausprägung als bei AKD vorhanden. Da die alternativ aktivierten Makrophagen keine solche Rezeptoren exprimieren [Becker et Daniel 1990], muss man eine relativ hohe Präsenz von klassisch aktivierten Makrophagen bei der atopischen Dermatitis sowie eine Beteiligung von alternativ aktivierten Makrophagen an der Kontaktdermatitis annehmen.

Beim makulopapulösen Arzneimittelexanthem (MPE) waren die klassischen Rezeptoren quantitativ geringer vorhanden als die alternativen. Mit Ausnahme von CD32, das ähnlich starke Erhöhung wie bei AD zeigte, bot sich eine mit AKD vergleichbare Expression. Zwischen MPE und AD ließen sich jedoch ebenfalls keine großen Unterschiede hinsichtlich der klassischen Rezeptoren aufdecken. Den Vergleichskollektiven gegenübergestellt plazierte sich MPE dazwischen, ohne erkennbare Expressionstendenz. Es ließ sich keinem der beiden Expressionsmuster zuordnen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Beteiligung von klassisch aktivierten Makrophagen am Krankheitsgeschehen bei MPE zwar zweifellos nachgewiesen werden konnte, allerdings nicht stark genug war, um die Reaktion eindeutig einer Th1-Reaktion zuordnen zu können.

4.4. Expression von E-Selektin

Selektine sind Adhäsionsmoleküle, die die Anfangsphase der Leukozytenextravasation modulieren. Sie stellen eines der ersten Glieder einer Entzündungsreaktion dar und werden nur eine sehr kurze Zeit exprimiert. Das kann der Grund für die divergenten Ergebnisse zwischen dieser Arbeit und der Studie von Barbaud et al. sein, wo eine starke Expression von E-Selektin (ELAM-1, CD62E) bei MPE gefunden wurde. In dieser Arbeit war sie eher gering bis mäßig, was eventuell in dem zeitlichen Zusammenhang der Biopsieentnahme und des Verlaufs der Entzündungsreaktion liegen könnte. Möglicherweise war in den meisten MPE-Fällen dieser Arbeit die erste ELAM-

modulierte Phase bereits am abklingen. Die zeitliche Expressionsdynamik dieses Rezeptors lässt sich jedoch aus technischen Gründen (große Anzahl der dazu notwendigen Hautbiopsien) nicht ermitteln.

In der gesunden Haut wurde in der Arbeit kein E-Selektin gefunden. ELAM-positive Endothelzellen wurden dagegen bei allen untersuchten Kollektiven in der oberen Dermis beobachtet, an der Stärke in der Reihenfolge: AD<MPE<AKD zunehmend. Bei der AKD war die Expression geringfügig auch in der unteren Dermis vorhanden. Die größere Expression des Selektins bei AKD war signifikant im Vergleich mit Arzneimittlexanthem sowie mit atopischem Ekzem.

Eine, neben VCAM und ICAM, erhöhte ELAM-Expression, lokalisiert an dem Gefäßendothel, wurde von Groves et al. 1991 bei der Kontaktdermatitis beschrieben. In unserer Arbeit hat man das gleiche Bild beobachten können. Die Befunde passen ins Bild einer Th1-geprägten Reaktion, deren Zytokine die Entzündungsreaktion unterhalten. Mit dem Einfluss der alternativ aktivierten Makrophagen, die die Immunantwort herunterzuregulieren vermögen, wäre die niedrige ELAM-Expression bei AD zu erklären.

Interessant erscheint in diesem Kontext die stärkemäßig zwischen den beiden Kollektiven liegende Expression von ELAM bei MPE. Die bei der Expression von Rezeptoren der klassischen und alternativen Aktivierung angedeutete Mittelstellung von MPE zwischen AKD und AD, also einer Th1- und Th2-Reaktion, scheint sich hier zu bestätigen. Da ELAM allerdings vom gesunden Epithel gar nicht exprimiert wird, zeigt seine Erhöhung auf jeden Fall Leukozytenaktivierung und –extravasation beim MPE an.

4.5. Expression von ICAM-1 und VCAM-1

ICAM-1(CD54) und VCAM-1(CD106) sind Adhäsionsmoleküle, die die initial lockere Bindung der Entzündungszellen an das Gefäßendothel in eine Feste überführen. Das ist für die Extravasation der Zellen und Gewebeeinfiltration von großer Bedeutung.

Verstärkte Expression von ICAM-1 werden bei verschiedenen Hautläsionen beobachtet, auch durch Zellen, die normalerweise keine bzw. nur geringe Expression von diesen Rezeptoren zeigen, wie z.B. Keratinozyten [Hunyadi et al. 1993, Weyl et al. 1996].

Gesunde Epidermis zeigte in dieser Arbeit keine CD54-Expression, dermal wurde ein geringfügiges, perivaskulär lokalisiertes CD54+-Infiltrat beobachtet. In allen untersuchten Gruppen wurde eine starke Zunahme der CD54+ Zellen vor allem in der papillären Dermis festgestellt. Am höchsten war sie bei AKD zu sehen. MPE und AKD, nicht jedoch AD, zeigten epidermal eine geringfügige bis mäßige Markierung.

In dem Kontext muss die Hochregulierung von ICAM-1 durch IFN- γ erwähnt werden sowie die Tatsache, dass bei den T-Zell-vermittelten Reaktionen aktivierte CD54+ Keratinozyten in der Basalschicht der Epidermis beobachtet wurden [Barbaud et al. 1997]. Die Befunde bei AKD finden Bestätigung in der Arbeit von Lewis et al. 1989, der gleiches Verteilungsmuster beschrieben hat. Es deutet darauf hin, dass ICAM-1 in der Th1-vermittelten Immunreaktion ein Adhäsionsmolekül von zentraler Bedeutung darstellt.

Über die Anwesenheit CD54+ Keratinozyten sowie CD54+ Zellen im dermalen Infiltrat bei makulopapulösem Arzneimitteloxanthem, die in dieser Arbeit beobachtet wurden, wurde von Barbaud et al. 1998 ebenfalls berichtet. Diese Arbeitsgruppe untersuchte auch die Expression von VCAM-1, einem anderen Adhäsionsmolekül, das dem ICAM-1 in seiner Rolle ähnlich ist, jedoch von größerer Spezifität. Es vermittelt die Adhäsionsfähigkeit zwischen den Leukozyten und den Endothelzellen, wird aber nur von aktiviertem Gefäßendothel exprimiert. Ruhende Zellen zeigen keine VCAM-Positivität. So konnte auch in dieser Arbeit VCAM-Expression in keinem Kompartiment der gesunden Haut beobachtet werden. Bei allen untersuchten Krankheitsbildern war der Rezeptor dagegen deutlich präsent in der papillären Dermis, bei AKD auch in der retikulären Schicht. Bei AKD war seine Expression von allen drei Kollektiven am stärksten.

VCAM-Aktivität haben auch Friedmann et al. 1993 beim Kontaktekzem beobachtet, während von Barbaud et al. 1998 wurde VCAM-1+ Endothel in keinem der MPE-Fälle (n=11) gesehen wurde. Der Sachverhalt ist insoweit erstaunlich, dass die Biopsien in ihrer Studie innerhalb 24-48h nach dem Auftreten des Exanthems durchgeführt wurden und sowohl ICAM als auch VCAM ihr Expressionsmaximum 24h nach der Zellstimulation erreichen. Nach den heutigen Erkenntnissen sind auch die beiden Rezeptoren recht stabil und über längere Zeit nach der Reizzufuhr nachweisbar [Klein

1994]. Möglicherweise gibt es noch unbekannte Faktoren (z.B. bestimmte Zytokine oder ihre Kombination), die den zeitlichen Verlauf der VCAM-Expression bei MPE beeinflussen können.

Die in dieser Arbeit gleichzeitig mit VCAM beobachtete hohe Expression von VLA-4, einem VCAM-Liganden aus der Familie der β 1-Integrine, spricht gegen einen Artefakt oder zufälligen Befund.

4.6. Expression der β 1-Integrine: VLA-4

VLA-4 (=CD49d) ist ein von aktivierten Leukozyten exprimiertes β 1-Integrin, das den Ligand für VCAM-1 und extrazelluläre Matrix (Kollagen, Fibronectin, Vitronectin) bildet. Es ist bekannt, dass CD49d für die Migration der dendritischen Zellen in die lymphatischen Organe eine wichtige Rolle spielt [Bancherau et Steinmann 1998].

Die von uns erhobenen Befunde hinsichtlich seiner Expression beim makulopapulösen Arzneimitteloxanthem divergieren deutlich von den Literaturangaben. Barbaud et al. 1998 hatten CD49d in keiner der 11 untersuchten MPE-Biopsien nachweisen können. In dieser Arbeit wurde dagegen bei jedem der untersuchten Kollektive eine starke Expression innerhalb der Dermis, mit Schwerpunkt in der papillären Schicht gefunden. Bei AD und AKD zeigte sich auch eine epidermale Markierung.

Dieser Sachverhalt weist auf eine Beteiligung von aktivierten Lymphozyten bei allen drei untersuchten Krankheitsbildern hin. Die starke zelluläre Komponente bei AD und AKD ist auch bekannt. Beim atopischen Ekzem hat man eine Unterdrückung der VLA-4-Expression durch die alternativ aktivierten Makrophagen nicht feststellen können. Der Befund deutet an, dass die Expression entweder durch antigenpräsentierende Zellen vom Typ-I und Typ-II im gleichen Sinne beeinflusst wird oder aber weitgehend Th1-/Th2-unabhängig reguliert wird.

Die Bedeutung von VLA-4 bei MPE scheint sich in der hohen Expression von dem VLA-4-Liganden VCAM-1, die in der Arbeit beobachtet wurde, zu bestätigen. Es zeigt die Endothelaktivierung bei MPE an und widerspiegelt die intensive Leukozyten-Endothel-Interaktion.

4.7. Expression der β 2-Integrine

4.7.1. Expression von CD11c

CD11c ist ein Rezeptor, der hauptsächlich von Gewebsmakrophagen, Monozyten und dendritischen Zellen exprimiert wird. In der Arbeit wurde er in unterschiedlicher Ausprägung bei allen drei Krankheitsbildern beobachtet, dabei bei keinem in der Epidermis.

Auffällig war die relativ geringe Zahl der CD11c⁺ Zellen bei MPE. Das Verteilungsmuster ähnelte dabei etwas dem atopischen Ekzem, mit dem Schwerpunkt in der oberen Dermis und geringerer Expression in der unteren Dermis.

Zwischen der AD und der AKD bestand ein geringer Unterschied v.a. in der Lokalisation des CD11c⁺Infiltrates. Bei AD waren beide Dermiskompartimente markiert, die obere Schicht deutlich stärker als die untere. Bei AKD waren die CD11c⁺ Zellen nur in der oberen Dermis vorhanden und die deutliche Expression entsprach in ihrer Stärke der von Djemandji-Qudjel et al. 1996 beschriebenen, mit Mittelwert=2 vs. 1,7 in unserer Arbeit (Skala 0-4).

Die von Kodelja et al. 1997 erwähnte Induzierbarkeit von CD11c durch IL-4 hat in der vorgelegten Arbeit insoweit ein Abbild gefunden, dass seine Expression von CD11c deutlich bis stark zu sehen war. Bei einem durch IL-4 sezernierende Th2-Helferzellen dominierten Krankheitsbild, das AD darstellt, war die CD11c-Expression jedoch nicht signifikant größer als bei den beiden anderen Gruppen.

Man weiß aber auch, dass die klassisch aktivierten, dendritischen Zellen (DZ1), die eine Th1-Reaktion zu prägen vermögen, im Gegensatz zu den alternativ aktivierten DZ2 eine deutliche Expression von CD11c zeigen [Gratshev 2001]. Möglicherweise kann der Rezeptor auf verschiedenen Wegen induziert werden und sowohl an einer Th1- als auch an einer Th2-Rektion mitbeteiligt sein, wenngleich nicht über denselben Mechanismus—entsprechend über die DZ-1 bzw. über Induktion durch IL-4 bei den antigenpräsentierenden Zellen mit keinem DZ-1-Status.

Der Marker scheint wegen der schwach ausgeprägten Expressionsunterschiede bei AD versus AKD für einen Klassifikationsversuch der MPE eher wenig geeignet. Seine Expression bei MPE war allerdings deutlich geringer als in den beiden Vergleichs-

kollektiven. Man kann zwar davon nicht auf eine geringe Zahl der Makrophagen bzw. dendritischen Zellen insgesamt schließen, da andere untersuchten Zellmarker mitunter eine deutlich höhere Expression zeigten. Jedoch lässt das vermuten, dass die CD11c+ antigenpräsentierenden Zellen bei dem medikamenten-induzierten MPE nicht von primärer Bedeutung sind.

4.7.2. Expression von LFA-1

Das β 2-Integrin LFA-1 (=CD11a) wird ausschließlich von den Leukozyten exprimiert und fungiert als Ligand von ICAM-1 bei den Adhäsionsvorgängen. Beide Rezeptoren werden vermehrt unter dem Einfluss von IL-1, IL-8 und TNF- α exprimiert. Für beide sind auch andere Liganden bekannt, mit denen sie interagieren können [Dustin 1988, Sasaki 2001, Radi 2001].

In dieser Arbeit zeigte sich, trotz starker Präsenz von ICAM+ Zellen, nur eine niedrige CD11a-Expression, die bei dem atopischen Ekzem praktisch nicht vorhanden war. Bei MPE und AKD war in der Dermis eine entsprechend geringfügige bis mäßige Expression zu sehen. Bei AKD war die Markierung gleich stark in beiden Dermiskompartimenten, während bei MPE nur die papilläre Dermis leicht CD11a-positiv war. Die Beobachtung deckt sich teilweise mit denen von Barbaud et al. 1997, wo eine stets in allen Biopsien von Arzneimittelexanthem vorhandene CD11a-Expression in dem perivaskulären, lymphozytären Infiltrat festgestellt wurde.

Allerdings ist das LFA-1 nicht der einzige ICAM-1-Ligand. Bekannt sind noch weitere Moleküle aus der β 2-Integrinenfamilie: CD11b (Mac-1) und CD11c (gp150,95), die mit ICAM-1 eine Bindung einhergehen können. Die in der Arbeit festgestellte CD11c-Expression war bei MPE auch relativ gering, der Ligand CD11b wurde nicht mituntersucht. Möglicherweise stellt er bei MPE den Hauptgegenpart für ICAM-1 oder aber sind die verschiedenen β 2-Integrine im zeitlichen Verlauf einer Arzneimittelreaktion von unterschiedlicher Bedeutung und wechseln sich in ihrer Rolle eines ICAM-1-Liganden ab.