

Abstract/Zusammenfassung

In der hier vorgelegten Dissertation wurden Versuche durchgeführt, deren Ergebnisse zur Klärung der Wirkungsmechanismen protektiver Eigenschaften der Endotoxintoleranz bezüglich hämorrhagischem Schock beitragen sollen. Besondere Aufmerksamkeit wurde hierbei der Rolle antiinflammatorischer bzw. TNF α - inhibitorischer Faktoren gewidmet.

Diese Versuche bedienten sich eines experimentellen Modells mit Ratten bei denen ein hämorrhagischer Schock ausgelöst wurde.

Die Induktion von Endotoxintoleranz führte in diesem Tiermodell zur Abschwächung der Letalität von 80% auf 20%. Dieser protektive Effekt geht mit dem Auftauchen einer TNF α -inhibitorischen Aktivität einher, die in vivo und in vitro nachgewiesen werden konnte. Während und nach hämorrhagischem Schock war die TNF α - Synthese von endotoxintoleranten Ratten signifikant erniedrigt, was anhand erniedrigter TNF α mRNA- Synthese in der Leber gezeigt wurde. Die Hemmaktivität ist nicht mit den antiinflammatorischen Faktoren IL-10 und HSP70 identisch. Beide Substanzen steigen während des hämorrhagischen Schocks bzw. bei der Reinfusion an. Es wurden jedoch keine Unterschiede zwischen normalen und endotoxintoleranten Tieren festgestellt. Unklar blieb die Rolle des IL-6, welchem möglicherweise eine protektive Funktion zukommen könnte und welches inhibitorisch auf die Synthese von TNF wirkt.

Ein guter Hinweis auf die möglicherweise entscheidende Rolle der TNF α - Hemmaktivität hinsichtlich der protektiven Wirkung der Endotoxintoleranz wurde durch folgendes Experiment erhalten: Nach hämorrhagischem Schock wurde normalen Ratten das Plasma endotoxintoleranter Ratten reperfundiert. Dadurch wurde die Überlebensrate von 10% auf 50% gesteigert. Die Reperfusion von endotoxintoleranten Ratten mit dem Plasma normaler Ratten hatte keinen Einfluss auf deren Überlebensrate von 80% nach Schock. Mit dem Plasma wurde die TNF inhibitorische Aktivität übertragen, wie sich in weiteren Versuchen zeigte. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Plasmatransfusion nach dem Schock vorgenommen wurde, welches möglicherweise für einen zukünftigen therapeutischen Ansatz von Bedeutung sein könnte.

Unabhängig vom Phänomen der Endotoxintoleranz konnte nach hämorrhagischem Schock eine TNF α -inhibitorische Aktivität im Serum der Ratten nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die TNF α - Produktion des Blutes, der Milzzellen und des Knochenmarks um bis zu 90% gehemmt war, während die Zytokinbildungsfähigkeit der Leber erheblich anstieg.

Es ist offen, ob die durch Endotoxintoleranz und die durch Hämorrhagie induzierbare TNF α -Hemmaktivität identisch ist. Es ergaben sich aber eher Hinweise für eine unterschiedliche Natur der dafür verantwortlichen Stoffe. Zwar konnte die Präkonditionierung durch einen leichten hämorrhagischen Schock die Überlebensrate nach schwerer Hämorrhagie von 10% auf 70% verbessern, es war jedoch nicht möglich, diesen Schutz durch Plasmatransfusion zu übertragen. Auch der unterschiedliche zeitliche Verlauf der Entwicklung der Hemmaktivität spricht gegen eine solche Identität.