

Kapitel 1. Einleitung

Aufgrund ihrer weltweit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten sind akute Leberentzündungen ein ernst zu nehmendes Gesundheitsproblem. Dabei ist die Verbindung von akuter Entzündung mit der Gefahr einer chronischen Persistenz von besonderer Bedeutung, da daraus im weiteren Verlauf der Krankheit eine Leberzirrhose und später ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) entstehen kann. 80-90 % der HCCs sind auf eine Zirrhose zurückzuführen, weshalb man den zirrhotischen Umbau des Lebergewebes als Präkanzerose bezeichnen kann [1].

So führen besonders die Virushepatitiden der Typen B und C häufig zu chronisch persistierenden Entzündungen und Leberzirrhosen. Die Inzidenz dieser Erkrankungen ist stark von geographischen Unterschieden geprägt. Während die viralen Hepatitiden in den westlichen Ländern relativ selten vorkommen, sind sie in Entwicklungsländern besonders häufig anzutreffen. Daraus begründet sich auch das erhöhte Vorkommen von Leberzirrhosen und des Hepatozellulären Karzinoms in diesen Gebieten.

In der westlichen Welt führt besonders häufig der Alkoholmissbrauch zu Leberentzündungen. Daher ist die alkoholtoxische Hepatitis die häufigste Ursache einer Leberzirrhose in der westlichen Welt. Auch medikamentös-toxische Hepatitiden sind mit einer Inzidenz von 14/100 000 Einwohner keine Seltenheit.

So unterschiedlich die Ätiologien der akuten Hepatitiden auch sein können, nutzen die verschiedenen Formen der Lebererkrankungen jedoch ähnliche Mechanismen zur Aktivierung von Zellen des Immunsystems, deren Produkte schließlich zur Schädigung des Lebergewebes führen [2].

1.1 Zytokine als Mediatoren akuter Hepatitiden

Akute Hepatitiden, ob viraler, toxischer oder autoimmuner Genese, führen zu einer Aktivierung von Makrophagen und T-Zellen. Deren Interaktionen mit Rezeptoren und die Produktion hoher Mengen an Zytokinen führen zur Schädigung des Leberparenchyms und zur Leberdysfunktion.

Es ist bekannt, dass bei viralen Hepatitiden das Töten von Hepatozyten durch T-Zellen über

Fas-, TNFR1- und DR5-Rezeptoren getriggert wird [3]. Aktivierte Monozyten finden sich anschließend in den entzündeten Bereichen zusammen und verstärken das Entzündungsgeschehen in der Leber [4]. Auch bei der toxisch verursachten Hepatitis führt eine übermäßige Aktivierung von Immunzellen zur Schädigung des Lebergewebes [5]. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) als wohl wichtigster pro-inflammatorischer Mediator in diesem Geschehen fungiert [6].

Tilg und Diehl stellten einen Zusammenhang zwischen der erhöhten TNF- α -Produktion und der Leberschädigung bei der Alkohol-induzierten Hepatitis und Steatohepatitis her [7]. Außerdem konnte durch eine Blockade von TNF- α eine Verbesserung der Alkohol-induzierten Hepatitis nachgewiesen werden [8]. Aus Studien an Tiermodellen ist bekannt, dass die Bindung von TNF- α an den TNFR1-Rezeptor an der Zelloberfläche Proteine aktiviert, die wiederum Caspasen aktivieren, welche zur Apoptose der Hepatozyten führen und Parenchymschäden in der Leber verursachen [9,10].

Auch Interferon-gamma (IFN- γ) ist nachweislich als pro-inflammatorischer Mediator einer akuten Exacerbation von Hepatitiden bekannt [11,12]. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte geklärt werden, dass IFN- γ über den STAT 1-Weg Apoptose in den Hepatozyten auslöst [13]. Des Weiteren wurde berichtet, dass IFN- γ die apoptotischen Eigenschaften von TNF- α verstärkt [14]. Weitere Studien an Zelllinien zeigten eine Zunahme der TNF-Rezeptordichte an den Zellen unter dem Einfluss von IFN- γ [15,16].

Ein weiterer Entzündungsmediator, der im Zusammenhang mit Immunsystem-getriggerten Hepatitiden eine Rolle zu spielen scheint, ist Interleukin (IL)-1. Patienten mit einer Alkohol-induzierten Hepatitis wiesen in Untersuchungen erhöhte Serumwerte dieses Parameters auf [17]. IL-1beta (β) ist als Verursacher der akuten Phase-Reaktion in der Leber bekannt und führt in seinen Zielzellen zu einer Aktivierung von Nf- κ B und zur Produktion von IL-6 [18,19].

In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass die IL-6-Konzentrationen in Hepatitispatienten als Marker für die akute Phase der Hepatitis mit den Zeichen der Entzündung und der Schwere der Erkrankung korreliert [20]. Es ist bekannt, dass IL-6 und TNF- α miteinander interagieren und gegenseitigen Einfluss auf ihre Produktion nehmen. In verschiedenen Maus-Modellen zu akuten Hepatitiden konnte gezeigt werden, dass IL-6 die

Produktion von TNF- α verringert [21,22]. Es gibt mehrere Hinweise zum protektiven Einfluss von IL-6 auf akute Hepatitiden, jedoch scheint seine genaue Funktion weiterhin nicht endgültig geklärt zu sein [20-22].

Auch für IL-10 konnten protektive Eigenschaften in tierexperimentellen Modellen zu akuten Hepatitiden nachgewiesen werden [23,24]. Im Kontext der chronischen Hepatitis ist seine schützende Rolle jedoch nicht unumstritten, da es die Eigenschaft besitzt, virusspezifische CD 8 positive Zellen zu regulieren, wodurch die CTL-gesteuerten zytolytischen Aktivitäten geschwächt werden. Dadurch steht IL-10 auch in dem Verdacht, eine chronische Persistenz der Hepatitis zu unterstützen [25].

Die hier dargestellte Bedeutung der Immunzellen und ihrer Zytokine für die Entstehung einer akuten Hepatitis lassen es sinnvoll erscheinen, Therapeutika und Therapiemodelle zu entwickeln, die in die Regulierung des Immunsystems eingreifen. Diese Stoffe sollten eine Verstärkung der Produktion von Entzündungsmediatoren verhindern und damit das Lebergewebe zu schützen.

1.2 Aufbau und Vorkommen von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren

Sowohl Omega-3-(n-3)- als auch Omega-6-(n-6)-Fettsäuren sind essentielle mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Da die Zellen des menschlichen Organismus nicht in der Lage sind, Doppelbindungen nach dem Kohlenstoffatom 9 in Fettsäuren einzubauen, müssen diese über die Nahrung aufgenommen werden. Ihre Bezeichnung erhalten die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) nach der ersten Doppelbindung in der Kohlenstoffkette, wobei man beim Zählen mit dem Methylende der Fettsäure beginnt.

PUFAs sind als Bestandteil von Phospholipiden in den Zellen gebunden, wobei ihr hydrophiler Kopf nach außen und die lipophile Kohlenwasserstoffkette nach innen zeigt. Ungesättigte Fettsäuren weisen im menschlichen Körper stets isolierte cis-Doppelbindungen auf. Die cis-Doppelbindung führt zu einem Knick in der Kohlenwasserstoffkette und ändert die räumliche Struktur der Membran. Somit nimmt die Fluidität und die Verformbarkeit der Lipidmembran mit steigendem Anteil der Doppelbindungen in Fettsäuren zu [26]

Zu den wichtigsten Vertretern der Omega-3-Fettsäuren gehören die α -Linolensäure (ALA 18:3 n-3), die Eicosapentaensäure (EPA 20:5 n-3) sowie die Docosahexaensäure (DHA 22:6

n-3). Das häufigste natürliche Vorkommen hat die α -Linolensäure im Leinsamen bzw. Leinöl. Kaltwasserfische, wie z.B. Makrele, Lachs, Thunfisch und Hering haben Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure als natürliche Reservoir. Wildfische nehmen die Omega-3-Fettsäuren aus Algen und dem Meeresplankton auf.

Wichtige Omega-6-Fettsäuren sind die Linolsäure (LA 18:2 n-6) und die Arachidonsäure (AA 20:4 n-6). Linolsäure kommt in vielen Pflanzenölen, Margarine und Soja vor. Die Arachidonsäure hingegen ist Bestandteil tierischer Zellmembranen und wird daher überwiegend mit Fleisch und tierischen Fetten aufgenommen. Arachidonsäure ist bedingt essentiell, da sie der menschliche Körper aus Linolsäure synthetisieren kann.

Derivate der mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen sind die Eicosanoide, Lipoxine und Resolvine. Diese Gruppen biologisch hoch aktiver Stoffe besitzen kurze Halbwertszeiten und nehmen auf autokrinen oder parakrinen Weg auf die Umgebung und verschiedene Prozesse der Gewebe Einfluss [27].

Einhergehend mit Veränderungen in der Landwirtschaft, haben sich die Ernährungsgewohnheiten der westlichen Gesellschaft während der vergangenen 200 Jahre grundlegend geändert. Dies führte auch zu einer veränderten Aufnahme der unterschiedlichen Fettsäuren. Durch die typische Diät der westlichen Gesellschaft änderte sich das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren von ursprünglich 1/1 über die Jahrhunderte zu 15/1 bis 16,7/1. Dieses Ungleichgewicht zu Gunsten der n-6-PUFA führte zu der Annahme, dass im menschlichen Körper heute wesentlich mehr Metabolite (besonders Prostaglandine, Leukotriene, Thromboxane und Lipoxine) der Omega-6-Fettsäuren vorliegen, als Metabolite der Omega-3-Fettsäuren [28].

In den folgenden Abschnitten werden nun die Unterschiede zwischen den Mediatoren der Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren näher erläutert.

1.3 Einfluss von Omega-6-Fettsäuren und ihrer Metabolite auf Entzündungsreaktionen

Für die Bildung von Entzündungsmediatoren ist die Arachidonsäure (AA 20:4 n-6) der wichtigste Vertreter der Omega-6-Fettsäuren. Sie ist Bestandteil der Phospholipidschicht der Zellen und durch eine Esterbindung an Position 2 des Glycerins der Membran gebunden. Unter dem Einfluss mechanischer Stimuli oder chemischer Mediatoren wird AA durch das

Enzym Phospholipase A₂ aus dieser Esterbindung gespalten und aus der Phospholipidschicht freigesetzt. Anschließend kann sie in ihre aktiven Metabolite umgewandelt werden. Dazu sind grundsätzlich zwei verschiedene Reaktionswege möglich (Abbildung 1).

Durch die Cyclooxygenase (COX) wird AA zu Prostaglandinen und Thromboxanen der 2er Serie verstoffwechselt, wobei es sich hierbei um zyklische Fettsäuren handelt. Von diesem Enzym existieren mindestens zwei Untertypen, COX-1 und COX-2. Während fast alle Zellen ständig die COX-1 exprimieren, wird die COX-2 besonders bei Fieber-, Schmerz- oder Entzündungsreaktionen von Zellen des Immunsystems (z.B. Makrophagen, Leukozyten) gebildet.

Die ersten Zwischenprodukte der Biosynthese sind Prostaglandin G₂ und PGH₂, aus welchem im Folgenden weitere Prostaglandine oder Thromboxane (besonders Thromboxan A₂) hergestellt werden können. Durch den Einfluss von Reduktasen und Isomerasen erfolgt die Umwandlung zu Prostaglandin E₂ und F₂. In einem weiteren Syntheseschritt kann aus diesen Stoffen Prostaglandin I₂ hergestellt werden, das wegen seiner Doppelringstruktur auch als Prostazyklin bezeichnet wird.

Die fertigen Prostaglandine und Thromboxane können an ihren Zielzellen mit membranständigen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren interagieren. Diese wirken entweder über einen intrazellulären cAMP-Anstieg (EP 1-4 Rezeptor, IP-Rezeptor und DP-Rezeptor) oder einen IP₃-Anstieg in der Zelle (EP 1-4 Rezeptor, FP-Rezeptor, TP-Rezeptor).

In Verbindung mit Entzündungsgeschehnissen ist das durch COX-2 gebildete PGE₂ von herausragender Bedeutung. Es fördert im Allgemeinen das Entzündungsgeschehen, indem es Gefäße dillatieren lässt. Es provoziert Ödeme, fördert die Schmerzsensibilisierung und ist für die Steigerung der Körpertemperatur verantwortlich.

Neben der COX kann AA alternativ durch die 5-Lipooxygenase (5-LOX) verstoffwechselt werden, wodurch Leukotriene entstehen. Leukotriene werden besonders häufig von Makrophagen und Leukozyten über verschiedene Zwischenstufen gebildet.

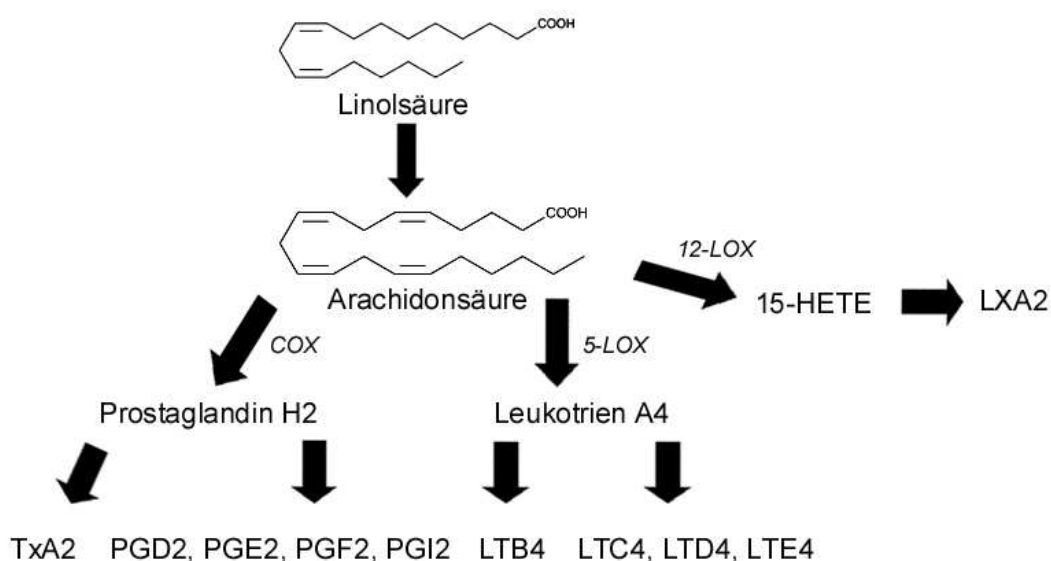


Abbildung 1 Stoffwechsel der wichtigen Omega-6-Fettsäuren Linolsäure und Arachidonsäure und ihre wichtigsten Mediatoren

Im ersten Schritt wird aus der AA als Zwischenprodukt die 5-Hydroperoxy-Eicosatetraensäure (5-HPETE) gebildet, welche hohe chemotaktische Aktivität besitzt. Aus 5-HPETE entsteht durch Umlagerung der Kohlenstoffbindungen Leukotrien A₄ (LTA₄). Eine Hydrolase sorgt anschließend für die Umwandlung von LTA₄ in LTB₄. Reagiert LTA₄ mit Gluthation, können nach mehreren Zwischenreaktionen in der Folge LTC₄, LTD₄ und LTE₄ als so genannte Peptidoleukotriene entstehen. Die entstandenen Leukotriene setzen sich an spezifische membranständige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und aktivieren damit die Phospholipase C.

Als wichtiger Entzündungsmediator ist LTB₄ von allgemeiner Bedeutung. Es wird zur Chemotaxis vor allem von Makrophagen gebildet. So werden weitere Leukozyten angezogen und es kann zur neutrophilen Aggregation führen. LTB₄ verursacht außerdem eine erhöhte Gefäßpermeabilität und Vasokonstriktion [29]. Zur Kontraktion der Bronchialmuskulatur und zu submukösen Ödemen führen LTC₄, LTD₄ sowie LTE₄ [30].

Eine relativ neu entdeckte Form der Lipidmediatoren sind die Lipoxine, die durch Zell-Zellinteraktionen entstehen und das Produkt verschiedener Lipooxygenasen sind. So ist es möglich, dass das durch 5-LOX in Leukozyten gebildete LTB₄ mit Hilfe der Oxidaseaktivität

von 12-LOX in Thrombozyten Lipoxin LXA₄ entsteht. Lipoxine hemmen u. a. die Produktion von Zytokinen sowie die Proliferation von Immunzellen. Sie gelten daher als potente anti-inflammatorische Mediatoren [31].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass AA als wichtigste Omega-6-Fettsäure durch ihre Prostaglandine und Leukotriene überwiegend zur Förderung von Entzündungsreaktionen beiträgt. Lipoxine gelten als anti-inflammatorische Derivate von AA.

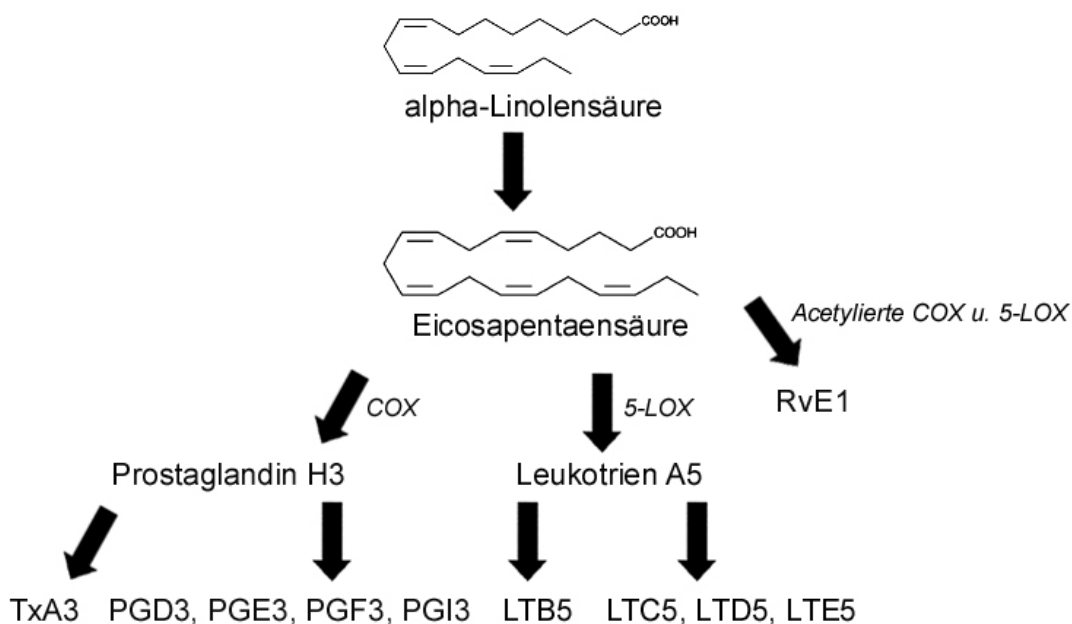
1.4 Einfluss von Omega-3-Fettsäuren und ihrer Metabolite auf Entzündungsreaktionen

Schon 1944 beobachtete der britische Biochemiker Hugh M. Sinclair, dass die Inzidenzen für kardiovaskuläre und degenerative Erkrankungen bei den kanadischen Eskimos signifikant niedriger sind als in der westlichen Welt. Lange bevor die Eicosanoide bekannt waren, führte Sinclair diese Unterschiede auf den hohen Anteil an Fisch in der täglichen Nahrungsaufnahme der Eskimos zurück [32]. In einem Selbstexperiment konnte er später zeigen, wie eine den Eskimos nachempfundene Fischdiät die Blutungszeit verlängert [33]. Heute ist bekannt, dass Kaltwasserfische hohe Anteile an Omega-3-Fettsäuren besitzen und deren Mediatoren den Verlauf einer Vielzahl von Krankheiten mildern können [34].

Wie die Omega-6-Fettsäuren sind auch Omega-3-Fettsäuren über eine Esterbindung in der Phospholipidschicht gebunden und werden durch die Phospholipase A₂ freigesetzt. COX und 5-LOX verstoffwechseln anschließend die freigesetzten Fettsäuren. Als Produkte dieser Biosynthese über die COX entstehen Thromboxane und Prostaglandine der 3er Serie, durch die 5-LOX Leukotriene der 5er Serie (Abbildung 2).

Es ist bekannt, dass das aus n-3-Fettsäuren gebildete Thromboxan A₃ (TXA₃) weniger zur Thrombozytenaggregation führt als TXA₂ der n-6-Fettsäuren [35]. Studien haben gezeigt, dass Prostaglandine der 3er Serie zu einer geringeren Vasodilatation und weniger Ödemen führen und nicht so entzündungsfördernd sind wie die Prostaglandine der 2er Serie aus n-6-Fettsäuren [36,37]. Die aus n-3-Fettsäuren hervorgehenden Leukotriene der 5er Serie konnten als weniger chemotaktisch aktiv und weniger vasokonstriktorisch als die Leukotriene der n-6-Fettsäuren identifiziert werden [38].

A



B

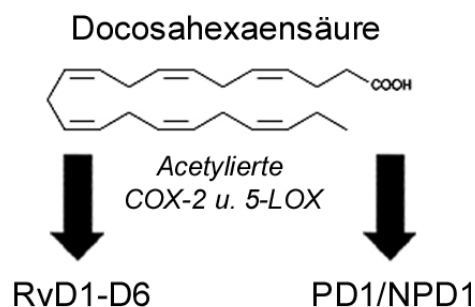


Abbildung 2 Die wichtigsten Stoffwechselschritte der Omega-3-Fettsäuren

Eicosapentaensäure (A) sowie Docosahexaensäure (B) und ihre bekanntesten Mediatoren

Mittlerweile konnten unterschiedliche Untersuchungen zeigen, dass eine erhöhte Einnahme der Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA zu einer verringerten Produktion proinflammatorischer Zytokine wie z.B. TNF- α durch eine Senkung der Aktivität von Nf- κ B führt sowie die Aktivität von Monozyten senkt [39-42]. Sowohl klinische als auch tierexperimentelle Studien beschreiben einen positiven Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf verschiedene Krankheiten. So konnte z.B. nachgewiesen werden, dass die Ausprägung der koronaren Herzkrankheit, chronisch entzündlicher Darmerkrankungen oder rheumatoider Arthritis signifikant durch n-3-Fettsäuren verringert werden kann [43-46].

In aktuellen Untersuchungen konnten neben den bisher bekannten Eicosanoiden neue Lipidmediatoren der Omega-3-Fettsäuren identifiziert werden. Diese Studien zeigten, dass durch Zellinteraktionen Mediatoren entstehen, die direkte anti-inflammatorische Eigenschaften besitzen. Diese Stoffe wurden als Protectine und Resolvine (Rv) bezeichnet (Abbildung 2). Für DHA konnten Neuro-Protectin D1 (NPD1)/Protectin D1 (PD1) sowie RvD1 bis RvD6 unterschieden werden, während RvE1 als Mediator aus EPA isoliert wurde. Studien zeigten, dass RvE1 über den spezifischen G-Protein-abhängigen Rezeptor ChemR23 zur Verringerung der Aktivität von NF- κ B führt und die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-12 reduziert. Die aus DHA gebildeten Metabolite NPD1/PD1 sind in der Lage, die Bildung von TNF- α sowie die Aktivierung von NF- κ B durch IL-1 zu inhibieren [47-49].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Omega-3-Fettsäuren und ihre Mediatoren vor allem als anti-inflammatorische Substanzen bekannt sind, die nachweislich die Aktivität monozytärer Zellen hemmen und ihre Zytokinproduktion reduzieren. Daher kann es möglich sein, dass ein erhöhter Anteil Omega-3-Fettsäuren in der Leber die Aktivität ihrer monozytären Kupffer Zellen während einer akuten Hepatitis herabsetzt.

1.5 Lipidmediatoren und Hepatitis

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Leberentzündungen das sonst pro-inflammatorische PGE₂ als Derivat der AA (20:4 n-6) schützende Eigenschaften besitzt. Auch für das aus γ -Linolsäure gebildete PGE₁ konnten hepatoprotektive Einflüsse nachgewiesen werden. So führte PGE₂ in Studien zu einer Zunahme des protektiven Hepatic Growth Factors und verlängerte die Überlebenszeit der Versuchstiere mit akuter Hepatitis [50]. Des Weiteren konnte ein schützender Einfluss von PGE₁ und PGE₂ auf verschiedene virale Hepatitiden im Menschen nachgewiesen werden [51].

In einer tierexperimentellen Studie zur akuten Hepatitis wurde nachgewiesen, dass der AA-Abkömmling und das zu den Peptidoleukotrienen gehörende LTD₄ eine fulminante Leberentzündung verursacht, während sein Antagonist dieses verhindern kann [52].

Die bisher einzige Studie, die sich vergleichend mit dem Einfluss von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren auf die akute fulminante Entzündung der Leber befasst hat, kam zu dem

Ergebnis, dass Versuchstiere mit einer erhöhten Aufnahme von α -Linolenolsäure (18:3 n-3) ein schlechteres Outcome nach der Hepatitisinduktion zeigten [53].

Die Studienlage zum Einfluss von Fettsäuren und ihrer Metabolite auf Entzündungen der Leber ist rar und teilweise widersprüchlich, so dass ihre Wirkung noch nicht umfassend geklärt werden konnte.

1.6 Das Fat-1-Maus-Modell als transgenes in vivo Modell für eine endogene Produktion von Omega-3-Fettsäuren

Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren stellen für Säugetiere zwei unterschiedliche Stoffgruppen dar, die nicht ineinander umwandelbar sind. Selbst Fische, die das weltweit größte Reservoir an n-3-Fettsäuren bilden, nehmen diese mit ihrer Nahrung auf.

Aufgrund der fehlenden enzymatischen Ausstattung bestand bisher die einzige Möglichkeit, den Einfluss der n-3-Fettsäuren in vivo zu untersuchen darin, Versuchsindividuen mit einer speziellen n-3-Fettsäuren-reichen Diät zu versorgen. Bei dieser Art von Fütterungsexperimenten besteht jedoch ein hohes Maß an Variabilität, da nicht immer sichergestellt werden kann, dass die verschiedenen Versuchsindividuen gleiche Mengen der Diät zu sich nehmen. Außerdem kann oftmals nicht genau im Vorfeld geklärt werden, wo und wie sich die Nahrungsbestandteile im Körper anreichern.

Fat-1-Tiere tragen das Fat-1-Gen aus dem Rundwurm *Caenorhabditis elegans*, das in den meisten Tierarten, wie z.B. den Säugetieren fehlt. Dieses Gen kodiert für eine Desaturase, die eine zusätzliche Doppelbindung in die Kohlenwasserstoffkette von mehrfach ungesättigten Fettsäuren einfügt. Damit ist es Fat-1-Mäusen möglich, trotz einer Abwesenheit von Omega-3-Fettsäuren in ihrer Nahrung, diese durch eine Umwandlung der Omega-6-Fettsäuren in Omega-3-Fettsäuren zu produzieren. Die endogen produzierten Omega-3-Fettsäuren reichern sich in den verschiedenen Geweben an und verändern das n-6/n-3-Verhältnis nachhaltig [54].

Die Nutzung des transgenen Fat-1-Maus-Modells ermöglicht erstmalig, die Unsicherheiten aus Fütterungsexperimenten zu eliminieren, da sowohl die Wildtyp-Tiere als auch die transgenen Fat-1-Tiere mit der gleichen Diät gefüttert werden.

1.7 Wahl des experimentellen Modells zur Hepatitisinduktion

Für tierexperimentelle Studien über akute Hepatitiden stehen diverse Induktionsmethoden zur Verfügung. Jedes Modell nutzt dabei einen anderen spezifischen Weg, um eine Entzündung in der Leber zu initiieren.

Ein häufig verwendetes Modell der Immunsystem-getriggerten akuten Hepatitis ist das Conacavalin A-Modell (ConA). Es eignet sich besonders zur Analyse der T-Zell-Aktivierung während akuter Hepatitiden. Das zu den Lectinen gehörende ConA aktiviert dabei die Proliferation von Lymphozyten in der Leber. Die gebildeten T-Zellen setzen Zytokine (besonders TNF- α und IFN- γ) frei, welche im weiteren Verlauf der Entzündung zu einer Schädigung des Leberparenchyms führen [55].

Eine weitere Methode zur Hepatitisinduktion besteht in der Gabe einer toxischen Menge eines bakteriellen Endotoxins wie z.B. Lipopolysaccharid (LPS). Es ist bekannt, dass LPS an ein LPS-bindendes Protein an der Oberfläche von Makrophagen andockt und zusammen mit dem CD 14 Rezeptor der Makrophagen einen Komplex bildet. Die aktivierten Makrophagen produzieren anschließend große Mengen an Zytokinen (v. a. TNF- α), die die Entzündungsreaktion verstärken und zum Organschaden führen. Dieses führt zu einer systemischen Entzündung, die neben der Leber auch andere Organe betrifft [55].

Eine weitere Substanz, die in der Lage ist, akute Hepatitiden hervorzurufen, ist der Aminosucker D-Galaktosamin (D-GaIN). Es konnte nachgewiesen werden, dass D-Galaktosamin spezifisch hepatotoxisch ist und andere Organe nicht schädigt. Die Verabreichung von D-GaIN führt zur Akkumulation von UDP-Galaktosamin-Derivaten in der Leber, was zum Schwund von UTP in der Leber führt. In Folge dessen kommt es zur Inhibition der Produktion von Makromolekülen wie RNA, Proteinen und Glycogen. Diese Abläufe führen zu einer Schädigung des Lebergewebes, die histologisch ähnlich dem Bild der humanen Virushepatitis ist [56].

Die kombinierte Gabe von D-GaIN und LPS ist ein etabliertes Modell für eine akute Makrophagen-abhängige Hepatitis [57]. Es ist bekannt, dass die Wirkung von D-Galaktosamin das Lebergewebe für die hepatotoxische Wirkung von Bakterienendotoxin um das etwas 1000fache sensibilisiert [58]. Die Gabe subtoxischer Mengen Bakterienendotoxins in eine D-Galaktosamin sensibilisierte Leber führt so zu einer akuten zytokinabhängigen

Hepatitis [55]. Durch die Bindung und Aktivierung des LPS an Makrophagen ist diese Form der Leberentzündung T-Zell unabhängig. Die aktivierten monozytären Zellen der Leber (Kupffer Zellen) produzieren endogene Entzündungsmediatoren, von denen TNF- α als besonders wichtig identifiziert werden konnte [6,59,60]. Weitere Mediatoren, die in diesem Modell eine entzündungsfördernde Wirkung haben, sind IL-1 β und IFN- γ [13,61].

Aufgrund der bisherigen Studienlage zu den Wirkmechanismen der Omega-3-Fettsäuren, wurde in der vorliegenden Arbeit das D-GaIN/LPS-Modell genutzt, da in diesem Modell eine monozytäre Aktivierung in der Leber stattfindet. Das reine LPS Modell kam aufgrund seiner großen systemischen Wirkung und der damit verbundenen geringeren Leberspezifität, verglichen zu der Kombination D-GaIN/LPS, nicht in Frage. Wegen seiner starken monozytären Wirkung schien für diese Studie das D-GaIN/LPS-Modell auch gegenüber dem T-Zell-abhängigen ConA-Modell besser geeignet zu sein.