

2 Ziele der Untersuchung

Wie oben dargelegt, gibt es nur indirekte Hinweise und bisher keine systematischen Untersuchungen zur Interaktion von Leberregeneration nach Resektion und inflammatorischen Reaktionen. Zwar ist bekannt, daß schwere bakterielle Entzündungen die Leberfunktion kompromittieren und auch zu einer Leberzellschädigung führen können - ob sie jedoch auch die Regeneration selbst hemmen, ist nicht untersucht. Da sowohl die Leberregeneration als auch bakterielle und abakterielle Entzündungsreaktionen Formen der akuten Phase Reaktion darstellen, existieren multiple Überschneidungen in der Zytokinantwort.

In der vorliegenden Arbeit sollte durch eine systematische wissenschaftliche Analyse geklärt werden, ob bakterielle und abakterielle Entzündungsreaktionen die Leberregeneration nach Leberresektion beeinflussen. Dies läßt sich aufgrund verschiedener klinischer und experimenteller Daten vermuten. Da hierfür bisher keine experimentellen *in vivo* Modelle etabliert sind, mußte zunächst ein kliniknahes Modell zur bakteriellen und abakteriellen Entzündungsreaktion in Verbindung mit einer Leberresektion etabliert werden. Hierbei sollte der Schwerpunkt neben den Regenerationsparametern und der Kinetik der Leberregeneration auf der Untersuchung der Leberfunktion während normaler und gestörter Regeneration liegen. Zusätzlich sollten Parameter der inflammatorischen Antwort evaluiert werden.

Aus den vorangegangenen theoretischen Überlegungen heraus ergaben sich für die vorliegende Arbeit folgende Hypothesen: (1) systemische Entzündungsreaktionen, bakterieller oder abakterieller Natur, verzögern die Leberregeneration, möglicherweise über den gemeinsamen Mechanismus einer frühen und überschießenden Zytokinantwort und begleitenden Einschränkung der Leberfunktion (2) die Verzögerung der Leberregeneration könnte sich bei verschiedenen Schädigungsmechanismen durch eine Hemmung der Zellzyklus-Progression manifestieren. Zur Überprüfung der Hypothesen sollten folgende Fragestellungen sukzessive geklärt werden:

- Zunächst sollte je ein kliniknahes Kleintiermodell zur Untersuchung der Interaktionen von bakteriellen und abakteriellen Infektionen und der Leberregeneration nach Resektion etabliert werden.
- In diesen Modellen sollte die Kinetik der Leberregeneration und der Zellzyklus-Progression bei den verschiedenen Schädigungsmechanismen charakterisiert und verglichen werden.
- Zusätzlich sollten die Leberfunktion als zentraler *in vivo* Parameter und die inflammatorische Antwort während ungestörter Leberregeneration und simultaner Entzündungsreaktion quantifiziert werden.
- Abschließend sollte untersucht werden, ob die regenerationsfähige Kapazität der Leber bei gleichzeitiger Entzündungsreaktion durch eine vorangegangene unspezifische Stressreaktion des Organismus im Sinne einer Prækonditionierung verbessert werden kann.