

Kapitel 2. Aufgabenstellung

2.1 Wie wirkt sich ein verändertes n-6/n-3-Fettsäureverhältnis auf die Leberschädigung während der D-GaIN/LPS-Hepatitis aus?

In Anbetracht der sich über die letzten 200 Jahre vollzogenen Veränderung der Nahrungszusammensetzung und der damit einhergehenden Verschiebung des Omega-6-/Omega-3-Fettsäurenverhältnisses zu Gunsten der Omega-6-Fettsäuren, ergibt sich die Frage, wie die Entzündungsreaktion in einem Organismus mit einem ausgeglichenen n-6/n-3-Verhältnis ausfällt.

Die in vielfältigen Studien nachgewiesenen protektiven Eigenschaften für Omega-3-Fettsäuren auf Entzündungsgeschehnisse geben Hinweise darauf, dass ein erhöhter Anteil Omega-3-Fettsäuren auch das Leberparenchym vor einer überschießenden Entzündungsreaktion schützen kann. Insbesondere die Hemmung monozytärer Zellen durch n-3-Fettsäuren wurde bisher beschrieben. Daher ist es denkbar, dass die Aktivität von Monozyten in der Leber durch n-3-Fettsäuren reduziert werden kann und dadurch das Leberparenchym geschützt ist.

Mit Hilfe der transgenen Fat-1-Mäuse und ihrer endogenen Omega-3-Fettsäurenproduktion soll in dieser Arbeit untersucht werden, in wie weit ein erhöhter Anteil der n-3-Fettsäuren in der Leber die parenchym-schädigenden Eigenschaften der D-GaIN/LPS-induzierten akuten Hepatitis beeinflusst. Der Vergleich zwischen Wildtyp-Tieren und Fat-1-Tieren soll es ermöglichen, die Unterschiede im Schweregrad der Leberschädigung zwischen einem unausgeglichenen n-6/n-3-Verhältnis zu Gunsten der n-6-PUFA und einem ausgeglichenen n-6/n-3-Verhältnis zu analysieren.

2.2 In welcher Weise kann ein verändertes n-6/n-3-Fettsäureverhältnis die Zytokinproduktion in der Leber während der akuten Hepatitis verändern?

Im Kapitel 1 wurde beschrieben, dass Omega-3-Fettsäuren die Zytokinproduktion monozytärer Zellen inhibieren können und damit zu einer Abschwächung der Entzündungsreaktion führen. Aktivierte monozytäre Zellen der Leber (Kupffer Zellen) und ihre Zytokinproduktion sind entscheidend am Entstehen der Entzündungsreaktion während akuter Hepatiden beteiligt [2]. Eine Inhibition der Zytokinproduktion aus Kupffer Zellen durch n-3-Fettsäuren, kann hepatoprotektiv sein.

Die Nutzung des D-GaIN/LPS-Modells zur Hepatitisinduktion richtet den Blickwinkel der vorliegenden Arbeit besonders auf die monozytär bedingte Entzündungsreaktion in der Leber. Mit Hilfe dieses Modells unter Verwendung der transgenen Fat-1-Maus soll in dieser Studie der Einfluss eines ausgeglichenen n-6/n-3-Verhältnisses auf die Zytokinproduktion untersucht werden. Damit kann eine Datenbasis geschaffen werden, die es erlaubt, Rückschlüsse auf die Aktivität monozytärer Zellen in der Leber zuzulassen.