

6 Zusammenfassung

Beim Multi-Organversagen, das heute beim Menschen eine der Haupttodesursachen nach schwerem Trauma darstellt, kommt den neutrophilen Granulozyten pathogenetisch eine zentrale Rolle zu. In vitro können endogene Opiode die Aktivität von Granulozyten modulieren. In den Versuchen, die sich über jeweils 12 Tage erstreckten, wurde überprüft, ob an Schafen (n=10) durch einen hämorrhagischen Schock mit einer Oberschenkelmarkraumaufbohrung in Kombination mit wiederholter Applikation von Endotoxin und Zymosan-aktiviertem Plasma Veränderungen wie beim Multi-Organversagen des Menschen provoziert werden können. Weiterhin wurden die Konzentrationen von β -Endorphin und Met-Enkephalin im Plasma bestimmt und untersucht, wie sich die Chemilumineszenz von neutrophilen Granulozyten mit und ohne Stimulation mit FMLP, PMA oder Zymosan sowie mit und ohne gleichzeitigen Zusatz von β -Endorphin oder Met-Enkephalin verhält.

Die Körpertemperatur stieg vom ersten Tag post operationem bis zum letzten Versuchstag an, Herzminutenvolumen und Herzschlagvolumen blieben weitgehend unverändert. Der systemische Gefäßwiderstand fiel vom ersten Tag post operationem bis zum letzten Versuchstag leicht ab. Arterielle Sauerstoffsättigung, Pulmonalgefäßwiderstand und Sauerstoffpartialdruck veränderten sich nur geringgradig. Leberspezifische Parameter (Gesamtprotein, Albumin, ASAT, ALAT, SDH, LDH) zeigten postoperativ einen vorübergehenden Anstieg. Die Konzentration von Bilirubin im Plasma stieg vom ersten bis zum letzten Versuchstag an. Die Kreatininkonzentration zeigte bis auf einen leichten Anstieg an den Tagen drei und vier kaum Schwankungen. Die Zahl neutrophiler Granulozyten im Blut und in der BAL und die Proteinrationes stiegen vorübergehend an. Die pathohistologische Untersuchung zeigte in der Leber eine mittelgradige Ak-

tivierung von Abwehrzellen, insbesondere von Kupfferschen Sternzellen. Lungenveränderungen waren vereinzelt nachweisbar, blieben aber zumeist lobulär begrenzt. Die Nieren waren bei 5 Schafen hochgradig entzündlich verändert. Bezüglich klinischer und patho-histologischer Untersuchungen erwies sich das gewählte Traumamodell als wenig geeignet, ein MOV zu simulieren, da Lunge und Leber nur mäßig in das Krankheitsgeschehen einbezogen waren, während die Nieren zum Teil hochgradige Alterationen aufwiesen. Zur besseren Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Abläufe beim Multiorganversagen des Menschen wären Veränderungen des Traumamodells indiziert.

Die β -Endorphin-Konzentrationen im Plasma lagen postoperativ niedriger als die präoperativ ermittelten Basiswerte. Dies ist vermutlich auf eine streßbedingte β -Endorphinfreisetzung bei der präoperativen Blutentnahme zurückzuführen. Die Met-Enkephalin-Konzentration im Plasma blieb im Versuch unverändert. Zymosan, FMLP und PMA sind in der Lage, Schafgranulozyten *in vitro* zu stimulieren. Die Aktivität FMLP-stimulierter, PMA-stimulierter und unstimulierter Granulozyten (MEM-Zusatz) verlief weitgehend parallel. Zymosan scheint in den gewählten Konzentrationen das potenteste der drei Stimulantien zu sein, da es am häufigsten und am stärksten zu einer Aktivitätszunahme führt. Endogene Opiode hemmten in Konzentrationen von 10^{-6} bis 10^{-10} mol/l die Chemilumineszenz Zymosan- oder PMA-stimulierter Granulozyten, zwischen den Wirkungen von β -Endorphin und von Met-Enkephalin konnten dabei bis auf vereinzelte Ausnahmen keine Unterschiede festgestellt werden. Die Wirkung von endogenen Opiode blieb allerdings in der pathogenetisch für ein Multi-Organversagen wichtigen frühposttraumatischen Phase aus. Niedrige Opioidkonzentrationen von 10^{-12} bis 10^{-14} mol/l blieben an allen Tagen ohne Wirkung. Die Aktivität FMLP-stimulierter und unstimulierter Granulozyten wurde durch unterschiedliche Opioidkonzentrationen ebenfalls nicht moduliert.

7 Summary

Ulrich Hecking-Veltman (1997):

Effects of β -endorphin and met-enkephalin on granulocyte function of sheep in a trauma model

In human beings, multiple organ failure (MOF) remains a leading cause of death after severe trauma. Pathogenetically, polymorphonuclear leukocytes (PMN) releasing reactive oxygen metabolites and toxic enzymes, play a central part in different pathogenetic mechanisms leading to MOF. Endogenous opioids which are released into the blood in increasing concentrations after trauma are capable of modulating granulocytes' activity in polytrauma patients.

In this study, it was investigated in sheep ($n=10$), if pathomechanisms typical of MOF in human beings can be evoked by a combination of hemorrhagic shock and femur reaming followed by repeated infusions of endotoxin and zymosan-activated plasma. In addition, concentrations of β -endorphin and met-enkephalin in plasma were determined. PMN-chemiluminescence was measured with and without FMLP, PMA and zymosan and with and without the addition of different concentrations of β -endorphin and met-enkephalin.

Body temperature increased from the first day after surgery until the end of the study (10 days after surgery), cardiac output and stroke volume did not show major changes. Systemic vascular resistance decreased slightly after surgery until the end of the experiment. Oxygen saturation, pulmonary vascular resistance and partial oxygen pressure remained unchanged. Total protein, albumin, ASAT, ALAT, SDH, and LDH showed a transient postoperative increase. Plasma bi-

bilirubin concentration was elevated from the first to the last postoperative day. Plasma creatinin did not change except for a minor increase on postoperative days 3 and 4. PMN numbers in blood and broncho-alveolar lavage as well as protein ratios increased transiently. Pathohistology revealed moderate activation of Kupffer cells in the liver. In some sheep, alterations in pulmonary tissue were detectable, but remained restricted to individual lobuli. Five sheep showed severe inflammatory alterations in the kidneys. Concerning clinical and pathohistological findings, this trauma model only partly induced the alterations characteristic of MOF in humans. Lung and liver alterations were only moderate, while kidney alterations, in contrast to humans, were dominant in sheep, thus modifications of the trauma model should be taken into consideration.

Preoperative and posthemorrhagic β -endorphin levels were higher than postoperative values. This may probably be attributed to stress associated with preoperative blood sampling. Met-enkephalin levels remained unchanged throughout the study.

Zymosan, FMLP and PMA are able to stimulate sheep PMN in vitro, with zymosan being the most potent stimulant. Compared with FMLP and PMA, chemiluminescence increased earlier and remained elevated for a longer period after stimulation with zymosan. The chemiluminescence of PMN stimulated with zymosan or PMA was reduced by opioids in concentrations of 10^{-6} to 10^{-10} mol/l with no difference between β -endorphin and met-enkephalin. This effect was not detectable in the first days following trauma, the period most important for the development of MOF in human beings. Lower opioid concentrations (10^{-12} - 10^{-14} mol/l) had no effect at all. Unstimulated or FMLP-stimulated granulocytes also did not react to different concentrations of opioids.