

Claudia Rosenhagen

Dr. med.

## **Thioredoxin in humaner und experimenteller Sepsis**

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. M.A. Weigand

Sepsis und ihre Komplikationen sind die häufigsten Todesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen. Trotz intensiver Forschung bleibt die Sepsistherapie bis heute hauptsächlich supportiv, basierend auf Fokussanierung, Gabe von Antibiotika, Flüssigkeitssubstitution und Administration von Vasopressoren zur Kreislaufstabilisierung (29, 28, 16). Nur durch profunderes Verständnis der Pathophysiologie dieses komplexen Krankheitsbildes wird es gelingen in Zukunft neue Therapiestrategien zu entwickeln

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von TRX in der klinischen und tierexperimentellen Sepsis, sowie *in vitro* untersucht.

Erstes Ergebnis dieser Studie war, dass TRX im Plasma septischer Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöht ist. Darüber hinaus wurden schon initial signifikant höhere Konzentrationen im Plasma von Patienten, die die Sepsis im Verlauf nicht überlebten, im Vergleich zu den Überlebenden gemessen. TRX scheint, wie auch schon in anderen inflammatorischen Krankheiten publiziert, ein guter Marker für oxidativen Stress auch in der Sepsis zu sein.

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass TRX einen protektiven Einfluss auf das Überleben der Mäuse ausübt. Zum einen ist die Neutralisierung des endogen produzierten TRX deletär in der Sepsis, zum anderen bewirkt die intraperitoneale Applikation von TRX einen signifikanten Überlebensvorteil im septischen Mausmodell.

*In vitro* wurde der Einfluss von TRX auf die Zytokinexpression in LPS-stimuliertem Vollblut gemessen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Zytokinantwort gemessen werden. Auch in der Literatur sind die Ergebnisse von Beeinflussung der Expression verschiedener Zytokine teilweise widersprüchlich. Daher muss von einem alternativem

Mechanismus ausgegangen werden. Die Diskussion der Literatur zeigt zwei mögliche Mechanismen auf. Zum einen die chemotaktischen Eigenschaften von TRX auf neutrophile Granulozyten und die damit verbundene Beeinflussung der Migration. Zum anderen funktioniert TRX als potenter Gegenspieler des proinflammatorischen Zytokins MIF, das in der Pathogenese der Sepsis eine zentrale Rolle einnimmt.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit eine mögliche zentrale Bedeutung von TRX in der Sepsis auf. Nachfolgende Studien könnten eine mögliche therapeutische Option von TRX in der Sepsis erhärten.