



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Etablierung und Charakterisierung eines murinen Cecal Slurry Sepsis-Modells

Autor: Laura Sophie Schäfer
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesie, Operative Intensivmedizin und Schmerzmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. C. Tsagogiorgas

Mit dem hier vorgestellten Cecal-Slurry-Modell wurde ein reproduzierbares Modell der Sepsis entwickelt, dessen Krankheitsverlauf und Mortalitätsrate sich sehr ähnlich zur humanen Sepsis verhält. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine systemische Inflammation ausgelöst durch intraperitoneale Injektion von Cecal Slurry (CS) den klinischen Gesundheitsstatus, die Organfunktion und die Zytokinantwort der Mäuse beeinflusst. Es konnten mit dem beschriebenen CS-Modell über 30 verschiedene Zytokine und deren Verlauf während der Sepsis untersucht werden.

Sowohl die steigenden Werte des die Krankheitsschwere abbildenden murinen Sepsis Scores (MSS) als auch der Anstieg der proinflammatorischen Zytokine in einem kurzen Abstand zur CS-Injektion belegen eine erfolgreiche Induktion einer Sepsis. Nach der initialen Dosisfindung ist die Induktion einer murinen Sepsis mit geringer Belastung der Versuchstiere und hoher Reproduzierbarkeit möglich. Anders als bei dem bisherigen Goldstandard, dem CLP-Modell, benötigt es keine Operation zum Auslösen der Sepsis, sobald der CS hergestellt wurde. Das CS-Modell zeichnet sich unter anderem auch durch einen schnellen Beginn der Sepsis aus. Der Versuch, eine prolongierte Sepsis mit einem „Second Hit“ hervorzurufen, erwies sich als nicht erfolgreich, da auch so keine ausreichende Krankheitsschwere erzielt werden konnte. Erst durch die Injektion einer ausreichend hohen CS-Dosis in Kombination mit Antibiotika und Flüssigkeit konnte ein prolongierter Krankheitsverlauf induziert werden, der sich in den dauerhaft erhöhten Werten im MSS widerspiegelte. Außerdem zeigte sich eine signifikante Reduktion der Korrelationen der Zytokine zur klinischen Erkrankungsschwere anhand des MSS durch eine Antibiotikatherapie. Korrelationen zwischen Zytokinen und dem MSS werden bemerkenswerterweise trotz Antibiose hauptsächlich in der NK-Zellen-Monozyten-T-Zell-Achse aufrechterhalten. Beinahe alle weiteren Korrelationen lösen sich durch die Antibiotikatherapie auf. Zudem weist die vergleichende Analyse mit und ohne Antibiotikum behandelte Tiere hinsichtlich der Beziehung der Zytokinprofile zum MSS 24 Stunden nach Cecal-Slurry-Injektion auf eine immunmodulatorische Wirkung des applizierten Breitspektrumantibiotikums Imipenem hin. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die antibakterielle Wirksamkeit der Antibiotikatherapie sowohl direkt chemotherapeutisch als auch indirekt immunologisch (NK-Zellen-Monozyten-T-Zellen) vermittelt wird. Darüber hinaus scheint selbst bei reduziertem Schweregrad der Sepsis die Beziehung des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 zum MSS für den Schutz vor inflammatorischen Organschäden bestehen zu bleiben. Somit könnte das vorliegende Modell geeignet sein, die immer häufiger diskutierten immunmodulatorische Effekte einer Antibiotikatherapie in weiterführenden Experimenten (Substanz- und Dosis-spezifisch) zu untersuchen.

Wichtige Vorteile unseres CS-Modells gegenüber dem CLP-Modell sind zudem die schnellere Induktion der Sepsis, die geringere Variabilität des Krankheitsverlaufs sowie die geringere Belastung für die Versuchstiere.

Das CS-Modell hat sich dabei als standardisiertes, reproduzierbares kliniknahes murines Sepsis-Modell erwiesen.