

A Kupffer-sejt gátlásának hatása az endotoxin indukálta gyulladáshoz vezető válaszreakciókra és a máj mikrokeringési változásaira kísérletes obstrukciós icterusban*

Consequences of Kupffer cell blockade on endotoxin-induced inflammatory and hepatic microcirculatory reactions during experimental biliary obstruction

ÁBRAHÁM SZABOLCS¹, SZABÓ ANDREA², PASZT ATTILA¹, DUDA ERNŐ³, LÁZÁR GYÖRGY⁴,
IFJ. LÁZÁR GYÖRGY^{1,@}

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szeged

¹Sebészeti Klinika (igazgató: Prof. Dr. ifj. Lázár György)

²Sebészeti Műtéttani Intézet (igazgató: Prof. Dr. Boros Mihály)

³Orvosi Biológiai Intézet (igazgató: Prof. Dr. Duda Ernő)

⁴Kórélettani Intézet (igazgató: Prof. Dr. Szabó Gyula)

Bevezetés/Célkitűzés: A klinikai gyakorlatban az epeúti obstrukció gyakran társul a mortalitás/morbiditás fokozódásával járó septicus szövődésekkel, melyek során a májban szisztémás gyulladáshoz vezető válaszreakciók mellett jelentős mikro-circulációs változások is létrejönnek. Ebben a folyamatban kiemelkedő kóros szerepet töltenek be a máj Kupffer-sejtjei (KS). Kísérleteinkben a KS-ek és az epeútlekötés hatásait vizsgáltuk endotoxaemiában. *Anyag és módszerek:* Kísérletünk első részében hím Wistar-patkányok túlélését vizsgáltuk 48 órás endotoxaemiában, epeútlekötés mellett vagy anélkül. Monitorizáltuk a pro-inflammatorikus TNF- α és IL-6 szérumszintek időbeni változását. Vizsgálataink második részében fluoreszcens intravitális mikroszkóp segítségével a máj mikrokeringési paramétereit vizsgáltuk, a kapilláris perfúziót, a leukocita-endothelsejt interakciókat és a KS-aktivitás változásait. A KS-ek gátlását gadolinium-klorid (GdCl₃) előkezeléssel idéztük elő. *Eredmények:* A korai endotoxaemia jelentősen emelte az IL-6 és a TNF- α szérumszintjét. Ha az endotoxaemiát epeúti obstrukcióval kombináltuk, romlott a túlélés, emelkedett a TNF- α és az IL-6 szérumszintje, károsodott a máj perfúziója, fokozódott a KS-aktivitás és a leukocytakitapadások száma is. A KS-gátlás kedvezően befolyásolta a túlélést, mérsékelte a TNF- α és az IL-6 termelődést és a leukocita-aktivitás fokozódását, a perfúzió befolyásolása nélkül. *Következtetések:* Az epeútlekötés mellett az endotoxin által kiváltott gyulladáshoz vezető válaszreakciók fokozódnak. A KS-gátlás gyulladáshoz vezető reakciókat mérséklő hatása felveti a Kupffer-sejtek kiemelkedő kóros szerepét a fenti mechanizmusokban.

Kulcsszavak: makrofág, endotoxin, gadolinium-klorid, sepsis, mikrokeringés

Introduction/aims: In the clinical practice, biliary obstruction often leads to septic complications causing systemic and hepatic inflammatory reactions, which increases mortality and morbidity. Hepatic Kupffer cells (KC) play a pivotal role in this process. Herein we examined the consequences of bile duct ligation during endotoxaemia and the effects of KCs. *Material and methods:* In the first part of our experiment, the survival rate of male Wistar rats in 48-hr endotoxaemia with or without bile duct ligation was assessed. Time-dependent changes in pro-inflammatory TNF- α and IL-6 levels were also monitored. In the second series, hepatic capillary perfusion, neutrophil-endothelial interactions and KC activity were assessed using fluorescence intravital videomicroscopy. KC blockade was induced by gadolinium chloride (GdCl₃) pretreatment. *Results:* Serum TNF- α and IL-6 levels were significantly increased in early endotoxaemia. Survival rate was deteriorated, while TNF- α and IL-6 releases, KC activity and leukocyte activation were increased if obstructive jaundice was also induced. KC blockade improved survival and reduced TNF- α and IL-6 productions without ameliorating perfusion failure. *Conclusions:* In the presence of biliary obstruction, inflammatory and microcirculatory consequences of endotoxaemia are enhanced. The alleviating effect of KC blockade may underline the pathophysiological role of KCs in these conditions.

* Ez a munka az OTKA T037392 sz. pályázat támogatásával készült.

@ *Levelezési cím/Corr. address:* Prof. Dr. ifj. Lázár György, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, 6720 Szeged, Pécsi u. 6., Tel.: (06 62) 545 462, Fax: (06 62) 545 701, E-mail: lg@surg.szote.u-szeged.hu

Keywords: macrophage, gadolinium chloride, sepsis, microcirculation

Beérkezett: 2009. június 6.; *elfogadva:* 2009. július 1.

Bevezetés/Célkitűzés

Az epeúti elzáródásban szenvedő betegek mortalitásában jelentős kóroki tényező a gyakori septicus szövődmény kialakulása¹. A szervezet legnagyobb fix makrofág-populációját a máj Kupffer-sejtjei (KS) képezik. Jól ismert, hogy epeúti elzáródás során fokozódik a makrofágok endotoxinnal (ETX) szembeni érzékenysége², mely fontos szerepet játszik a gyulladáshoz vezető válaszreakció beindításában^{3,4}. Irodalmi adatok arra is utalnak, hogy az aktivált KS-ek gyulladáshoz vezető hatására számos pro- és anti-inflammatorikus citokin termelésén keresztül részt vesznek a septicus shock, valamint a többszervi elégtelenség és így a máj károsodásának kialakulásában⁵. Ezen reakciók fontos lokális manifesztációja a máj mikrokeringésének romlása is⁶.

Az ETX, illetve epeúti elzáródás okozta gyulladáshoz vezető válaszreakciók csökkentésére megoldást jelenthet a makrofágok, köztük a KS-ek gátlása⁷. Korábbi vizsgálatainkban már kimutattuk, hogy a ritka földfémek, mint a gadolinium-klorid ($GdCl_3$) szelektíven gátolják a máj Kupffer-sejtjeinek működését⁸. A KS-ek gátlása révén csökkenhet az azokból felszabaduló egyes biológiailag aktív citokinek mennyisége, így csökkentve a gyulladáshoz vezető következményeit, a máj károsodását, mely a mortalitás csökkentéséhez vezethet.

Kísérleteink első részében arra kerestük a választ, hogy a KS-gátlás hogyan befolyásolja a túlélést kísérletes epeútlekötést (EL) követő endotoxaemiában, illetve vizsgáltuk a pro-inflammatorikus IL-6- és TNF- α -termelés időbeni változását. Tekintettel arra, hogy a szöveti perfúziós károsodás, az intrahepaticus KS- és leukocita-aktiváció mind az endotoxaemia, mind az epeúti obstrukció okozta májkárosodás pathomechanismusának fontos része, ezért munkánk második felében arra voltunk kíváncsiak, hogy a KS-blokádnak vannak-e kedvező hatásai az előbb felsorolt tényezőkre.

Anyag és módszerek

Állatkísérleteinket a National Institute of Health kísérleti állatok használatával kapcsolatos ajánlása szerint, valamint a Szegedi Tudományegyetem Állatvédelmi Etikai Bizottság jóváhagyásával végeztük.

Kísérleti állatok és kísérleti sorozatok

Kísérleteinket a Szegedi Tudományegyetem hím tenyésztett Wistar patkányain (250–300 g testsúly, $n = 151$) végeztük, az állatokat standard laboratóriumi diétán és csapvízen tartva 12 órás világos-sötét ciklusok váltakozásával. Kísérleteinket 2 fő sorozatban végeztük.

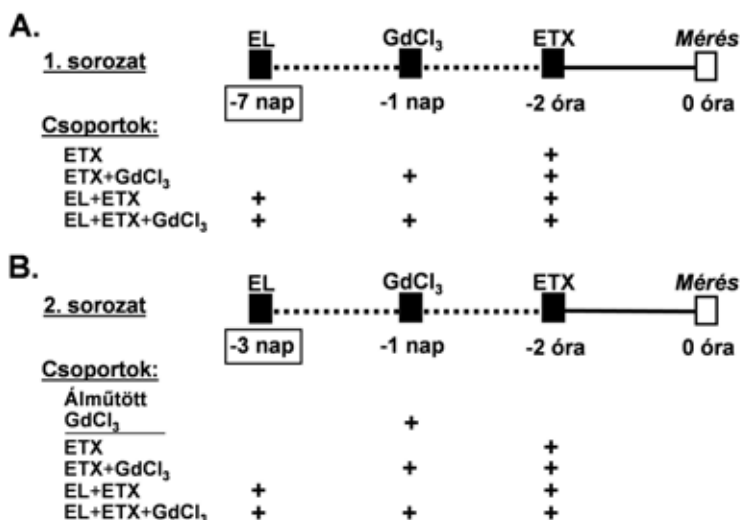
Az első sorozatban túlélési méréseket végeztünk az állatok véletlenszerű 4 alcsoportba osztása mellett (*1A. ábra*). Az első alcsoportban álműtétet végeztünk a hasfal megnyitása, majd annak két rétegben történő zárása formájában, valamint endotoxaemiát hoztunk létre alacsony dózisu lipopoliszacharid farok vénán történő beadásával (1 $\mu\text{g/g}$, *E. coli* 026: B6 LPS B. Difco; Laboratories, Detroit, USA) (ETX csoport, $n = 12$) ($t = 0$ óra). Az állatok második csoportjában a KS-blokád hatásainak vizsgálata céljából megismételtük az előbbi beavatkozásokat, de intravénán 1 mg/100 g $GdCl_3$ -ot is adtunk (Prolabo, Párizs, Franciaország)^{8,9} (ETX+ $GdCl_3$ csoport, $n = 17$) 24 órával az endotoxaemiát megelőzően ($t = -24$ óra). A harmadik csoportban epeúti obstrukciót hoztunk létre epeútlekötés segítségével 7 nappal az LPS beadását megelőzően felületes oxigén-éter altatásban ($t = -7$ nap). Egy 1 cm-es laparotómias nyíláson keresztül a közös epevezetékét lekötöttük, majd átvágtuk. A műtétet követően a hasfalat két rétegben zártuk. Hét nappal később ebben a csoportban is endotoxaemiát indukáltunk (EL+ETX csoport, $n = 12$). A 4. csoportban megismételtük a kombinált kezelést, azonban $GdCl_3$ -dal KS-blokádot hoztunk létre az endotoxaemia előtt 24 órával (EL+ETX+ $GdCl_3$ csoport, $n = 18$). A kísérleteinknek ebben a sorozatában az ETX érzékenységet vizsgáltuk. A különböző csoportokban az állatok túlélését 48 órával az ETX beadását követően rögzítettük. A 48 órát túlélő állatok végleges túlélőknek voltak tekinthetők.

Ebben a kísérleti sorozatban a fenti csoportnak megfelelő további négy alcsoportban az ETX beadását követően 1, 2, 3, 4 és 6 órával vett vérmintákból határoztuk meg a szérumban TNF- α - és IL-6-citokinszinteket ($n = 15$ csoportonként).

A második kísérleti sorozatban mikrokeringési vizsgálatokat végeztünk. Itt az előzőeknek megfelelő csoportokat alkalmaztunk. Mivel azonban a 7 napos epeúti obstrukció a túlélést kb. 65%-kal csökkentette, a mikrokeringési paramétereket itt 3 napos epeútlekötést követően mértük (ETX csoport, $n = 7$; EL+ETX csoport, $n = 5$; ETX+ $GdCl_3$ csoport, $n = 5$; EL+ETX+ $GdCl_3$ csoport, $n = 5$; *1B. ábra*). Eredményeinket álműtött és $GdCl_3$ -előkezelésben részesült álműtött állatok eredményeivel hasonlítottuk össze (Álműtött csoport $n = 5$; $GdCl_3$ csoport, $n = 5$). A mikrokeringési vizsgálatokat pontosan 2 órával az ETX beadását követően végeztük.

Szérumban citokinszint-meghatározások

A vérmintákat jégben gyűjtöttük, majd a centrifugálást követően a szérumokat fagyaszttva tároltuk. A TNF- α citotoxicitásának mérését standard módszer szerint végeztük, eger WC-1 tumorsejtjeit használva, 37 °C-on, 1 $\mu\text{g/ml}$ aktinomycin jelenlétében. A citotoxicitást 3-(4,5-dimetiltiazol-



1. ábra. Kísérleti sorozatok és csoportok. Kísérleteinket két fő sorozatban végeztük. Az első kísérleti sorozatban (A) túlélési vizsgálatokat és citokinnméréseket végeztünk, míg a másodikban (B) a máj mikrokeringési reakcióit határoztunk meg intravitális mikroszkópia segítségével. A felhasznált kísérleti csoportok a következők voltak: álműtött csoport, endotoxinnal kezelt (ETX), epeút-lekötött (EL), epeút-lekötött és egyben endotoxinnal kezelt (EL +ETX) csoport, valamint ezek GdCl₃-előkezelésben részesült csoportjai

2-il)-2,5-difeniltetrazolium-bromid (MTT) redukációs módszerrel is vizsgáltuk.

Az IL-6 szérumszintjét rágcáló hibridóma sejt vonal (B9) proliferációján keresztül mértük, mely csak IL-6 jelenlétében növekszik. A proliferáció mértékét MTT módszer alkalmazásával határoztuk meg 72 órás inkubációt követően.

Az intravitális videomikroszkópiás vizsgálatokhoz szükséges sebészi feltárás

Az intravitális mikroszkóppal történő vizsgálatok elvégzéséhez az állatokat nátrium-pentobarbitállal altattuk (45 mg/tskg, ip), melegítő asztalra helyezve (a testhőmérsékletet 36–37 °C között tartottuk). A kísérleti patkányok tracheotómiát követően spontán lélegeztek. Polietilén arteria carotis és jugularis vena katéterek segítségével monitorizáltuk a szisztémás haemodynamikai paramétereket (artériás közepnyomás, vérnyomás) és fluoreszcens anyagokat adtunk be az intravitális mikroszkópos mérések elvégzéséhez. Medián és felső, ívelt laparotómia után a máj bal lebenyének kifordítását követően azt egy speciális, erre a célra tervezett tárgyasztalra helyeztük. A májlebensre üveg mikroszkópos fedőlemezt raktunk, és a melegítő asztal megdöntése segítségével vízszintes síkba hoztuk a vizsgálandó felületet.

Fluoreszcens intravitális videomikroszkópia (IVM)

A máj mikrokeringését epiilluminációs technikával analizáltuk, fluoreszcens intravitális videomikroszkópot használva (IVM; Zeiss Axiotech Vario 100HD a 100 W HBO higanygőz lámpával, illetve egy Acroplan 20× vízimmerziós objektívvel felszerelve) kék (450–490/>515 nm) és zöld (525–555/>580 nm) filterrendszerrel. A mikroszkópos felvételeket videokamerához (AVT HORN-BC 12) kapcsolt videórendszeren keresztül rögzítettük (Panasonic AG-MD 830). A plazma jelzésére és a szöveti perfúzió mérésére

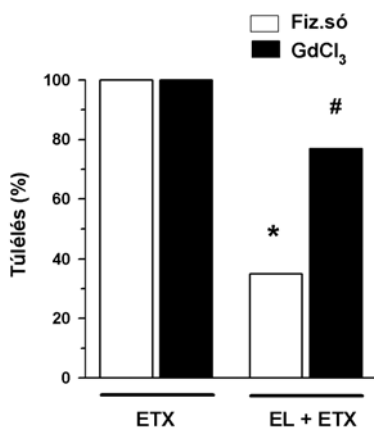
nátrium-fluoreszcint (75 µg/kg i.v., Sigma, St. Louis, MO) használtunk. A leukocyták *in vivo* jelölésére rodamin-6G oldatot (0,2%, 0,1 ml Sigma, St. Louis, MO) adtunk intravénásan. A KS phagocytá-funkciójának monitorizálására fluoreszcens latex mikroszemcsét alkalmaztunk (1,0 µm átmérő; Polysciences Inc., Warrington PA) i.v. bólusinjekció formájában (3×10⁸/ml/kg steril fiziológiás sóoldatban).

Videoanalízis

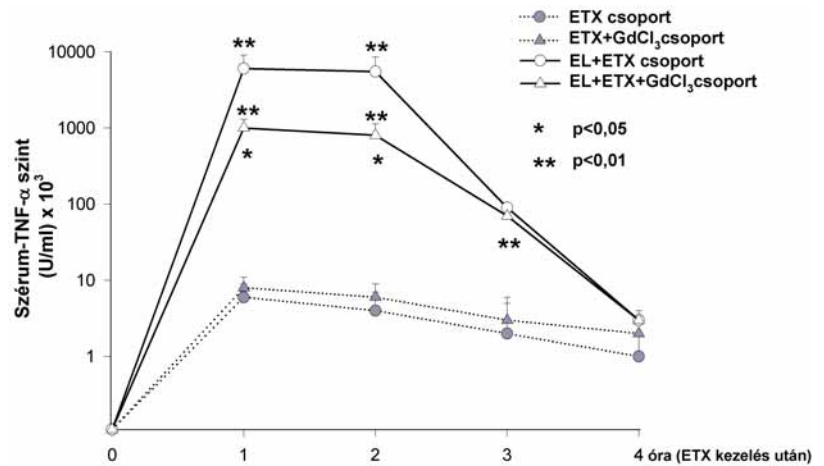
A kapilláris perfúziót, a leukocytá-endothelialis interakciót és a KS-aktivitást „off-line” határoztuk meg videoanalizáló számítógépes program segítségével (IVM Software, Picturon Ltd., Budapest, Hungary). A mikrokeringési perfúziós károsodást a perfundált és nem perfundált kapillárisok arányából számoltuk ki, állatonként 10 acinust vizsgálva. A leukocytá-endothelialis interakciókat a kitapadó leukocyták számából határoztuk meg állatonként 5 centrális venulát vizsgálva. Kitapadó leukocytákról abban az esetben beszélünk, ha azok legalább 30 másodpercig a vizsgált venula falához tapadtak. A kitapadó leukocyták számát a venulafal egységnyi felületéhez viszonyítva adjuk meg (mm²). A KS-ek phagocytá-funkcióját a latex mikroszemcsét phagocytált KS-jeinek számából monitorizáltuk, állatonként 10 acinust vizsgálva, 20 perccel a mikroszemcsék beadását követően¹⁰.

Statisztikai analízis

Az adatokat az átlag ± az átlag standard hibája (SEM) szerint ábrázoltuk. Az adatelemzést statisztikai szoftvercsomaggal végeztük: Sigmaplot 2.03 verzió (Jandel Corporation, San Rafael, CA, USA). Túlélési adatokat Fischer-teszt segítségével hasonlítottuk össze. A csoportokon belüli és a csoportok közötti különbségeket két szempontos ANOVA segítségével határoztuk meg, melyet Holm–Sidak-teszt követett. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.



2. ábra. A GdCl₃-előkezelés hatása a túlélésre 48 órás endotoxaemiában (ETX) és endotoxaemiával kombinált 7 napos epeútlekötésben (EL+ETX). Átlag ± SEM, *: $p < 0,05$ vs álműtött, #: $p < 0,05$ vs fiziológias sóoldat



3. ábra. A GdCl₃-előkezelés hatása a szérum-TNF- α -szintekre endotoxaemiában (ETX) és/vagy 7 napos epeútlekötést követően (EL+ETX). A vérmintavételek 1, 2, 3, 4 és 6 órával az ETX kezelés után történtek. Átlag ± SEM, *: $p < 0,05$ vs EL+ETX csoport, **: $p < 0,05$ ETX vs ETX+GdCl₃

Eredmények

Túlélés

A kísérleteinkben alkalmazott dozírozás mellett az endotoxaemia a patkányok 100%-os túlélését eredményezte. Amikor a 7 napos epeútlekötést endotoxaemiával kombináltuk, a túlélés 35%-ra csökkent (6/17) (2. ábra). GdCl₃-kezelés hatására a kísérleti állatok rezisztenciája szignifikánsan emelkedett, a kombinált csoportban (ETX+EL) a túlélés 77%-ra (14/18) emelkedett, míg az ETX csoportban továbbra sem volt elhullás.

Szérum-citokinszintek

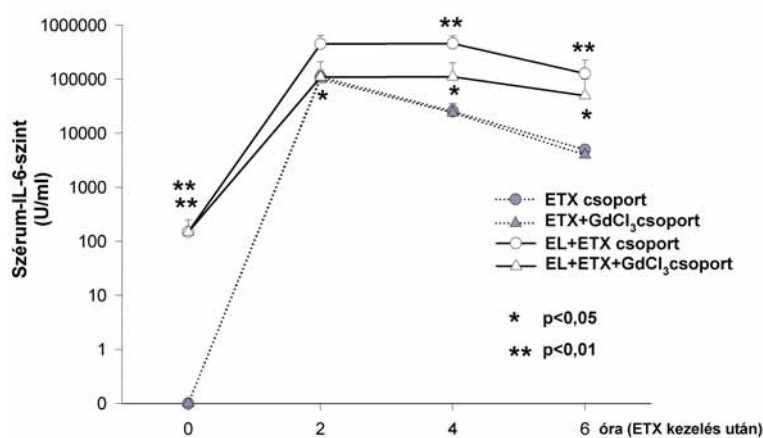
Az epeúti lekötés szignifikánsan fokozta az ETX indukálta szérum-TNF- α -termelődést (3. ábra). A GdCl₃ segítségével

előidézett KS-blokád szignifikánsan csökkentette az ETX indukálta TNF- α -termelődést az epeútlekötött állatokban 1 és 2 órával az ETX beadását követően. A GdCl₃-nak azonban nem volt szignifikáns hatása az ETX csoportban.

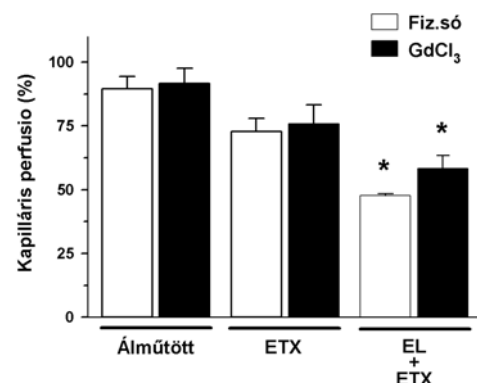
Az epeútlekötés önmagában növelte a szérum-IL-6 szintjét, melyet az ETX szignifikánsan tovább növelt (4. ábra). A KS-blokád csak epeúti lekötésen átesett csoportban csökkentette szignifikánsan az ETX indukálta IL-6 szintet.

Kapilláris perfusio

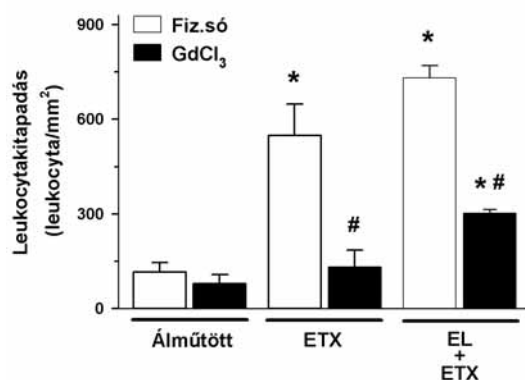
A 3 napos epeúti lekötés szignifikánsan tovább rontotta az ETX indukálta kapilláris perfusio csökkenést (5. ábra). A GdCl₃-előkezelés az ETX csoportra nem volt hatással, azonban az EL+ETX csoportban enyhe mértékben javította a szöveti perfusiót.



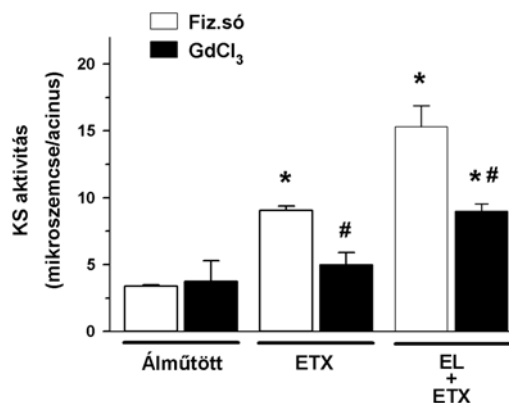
4. ábra. A GdCl₃-előkezelés hatása a szérum-IL-6-szintekre endotoxaemiában (ETX) és/vagy 7 napos epeútlekötést követően (EL+ETX). A vérmintavételek 1, 2, 3, 4 és 6 órával az ETX kezelés után történtek. Átlag ± SEM, *: $p < 0,05$ vs EL+ETX csoport, **: $p < 0,05$ ETX vs ETX+GdCl₃



5. ábra. A GdCl₃-előkezelés hatása a máj kapilláris perfusiójára álműtétet követően (Álműtött csoport), 2 órás endotoxaemiában (ETX) vagy ennek kombinációjára 3 napos epeútlekötéssel (EL+ETX). Átlag ± SEM, *: $p < 0,05$ vs álműtött, #: $p < 0,05$ vs fiziológias sóoldat



6. ábra. A GdCl₃-előkezelés hatása a leukocyták kitapadására a máj centrális venuláiban álmutétet követően (Álmütött csoport), 2 órás endotoxaemiában (ETX) vagy ennek kombinációjára 3 napos epeütlekötéssel (EL+ETX). Átlag ± SEM, *: $p < 0,05$ vs álmutött, #: $p < 0,05$ vs fiziológias sóoldat



7. ábra. A GdCl₃-előkezelés hatása fluoreszcens mikroyöngy-technikával a Kupffer-sejt-aktivitásra álmutétet követően (Álmütött csoport), 2 órás endotoxaemiában (ETX) vagy ennek kombinációjára 3 napos epeüt lekötéssel (EL+ETX). Átlag ± SEM, *: $p < 0,05$ vs álmutött, #: $p < 0,05$ vs fiziológias sóoldat

Leukocytakitapadás

A 3 napos epeüti obstructio szignifikánsan több leukocytakitapadást eredményezett a centrális venulákhoz, mint az ETX önmagában (6. ábra). A KS gátlása mind a két esetben szignifikánsan csökkentette a leukocytakitapadást, illetve aktivációt.

Kupffer-sejt-aktivitás

Az epeütlekötésen átesett állatokban mintegy kétszeres KS-aktivitást igazoltunk a csak ETX-nal kezelt állatokhoz viszonyítva (7. ábra). A GdCl₃ szignifikánsan csökkentette a KS-aktivitást mind az ETX-nal kezelt, mind az epeütlekötésen átesett állatcsoportban.

Megbeszélés/Következtetések

Az epeüti obstructióban szenvedő betegeket érintő bakteriális infekciók, illetve az ebből adódó septicus komplikációk kialakulása gyakran előforduló probléma a klinikai gyakorlatban, mely nagymértékben ronthatja a betegek túlélési esélyeit¹¹.

A kísérletünkben igazoltuk, hogy az epeütlekötés jelentősen fokozza a kísérleti állatok ETX érzékenységét. Az alacsony dózisu ETX kezelés önmagában mortalitást nem okozott, ha ez ETX-t epeüt-lekötött állatoknak adtuk be, a túlélés mindössze 35%-os volt.

Az aktivált makrofágokból felszabaduló gyulladásos mediátorok, mint a TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, nagymértékben felelősek a többszervi elégtelenség kialakulásáért ETX indukálta sepsisben⁵. Jól ismert, hogy az ETX hatására felszabaduló és keringő TNF- α és IL-6 citokinek elsősorban a KS-ekből származnak¹². Kísérleteink során az ETX jelentős TNF- α - és IL-6-emelkedést hozott létre. A GdCl₃-dal előidézett Kupffer-sejt-blokád viszont jelentősen csökken-

tette a szérumban pro-inflammatorikus citokinek szintjét, és jelentősen fokozta az állatok rezisztenciáját az ETX letális hatásával szemben.

Több megfigyelés szerint az epeüti obstructio felerősíti az ETX indukálta, gyulladásos/mikrokingési válaszreakciókat a májban^{10,13}, melyek jelentősen hozzájárulnak a májfunkció romlásához is. Vizsgálatainkban eltérő jellegű mikrokingési változásokat tapasztaltunk a májban endotoxaemiában, illetve epeüti obstructióval történő kombinációjában. A máj perfúzióját a bakteriális ETX enyhén rontotta, melyet a 3 napos epeüti elzáródás szignifikánsan tovább károsított (a perfundált és nem perfundált kapillárisok aránya még 25%-kal csökkent). Az obstructiós icterus fokozottabb KS-phagocyt-aktivitást eredményezett, mint az ETX kezelés önmagában. Az emelkedett KS-aktivitás és citokinprodukciónak révén szintén fokozott leukocytaktiváció jött létre, a máj centrális venuláiban szignifikánsan emelkedett a venulák falához kitapadó leukocyták száma. Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy epeüti obstructióban főként a perfúziós zavar, míg endotoxaemiában a mikrokingési szintű gyulladás a jellemző tünet.

Az exogen ETX eliminálásában a KS-nek nélkülözhetetlen szerepe van. A GdCl₃ indukálta KS-gátlás elfogadott módszer a KS-ek szerepének vizsgálatára septicus állapotokban¹⁴. Annak ellenére, hogy a KS-ek a reticulo-endothelialis rendszer fontos effektorsejtjei, a KS-gátlásnak számos kedvező hatása ismert. Így a KS-gátlás többek között gátolhatja az anafilaxiás shock kialakulását, csökkenti annak következményeit¹⁵, mérsékelheti a septicus^{10,16} és/vagy ETX okozta shock kialakulásának kockázatát és szövődeményeit. Kísérleteinkben szintén a KS-gátlás számos kedvező hatását találtuk. Kimutattuk, hogy az epeütlekötést követő endotoxaemiában a GdCl₃-dal történő KS-blokád kb. 30%-kal javította a patkányok túlélését, szignifikánsan csökkentette a szérumban TNF- α - és IL-6-szinteket. Kiemelendő továbbá, hogy a GdCl₃ kedvező hatása főként a gyul-

ladásos jelenségek mérséklése és nem a máj microvasculáris perfúziójának javítása révén valósult meg.

A fentiek alapján felvetődik a kérdés, hogy a túlélés javulása vonatkozásában a KS-ek gátlásának milyen kedvező vonatkozásai játszhatnak szerepet. A makrofág rendszerről ismert, hogy citokintermelő szerepük révén és következményes mikrokeringésre gyakorolt hatásukon keresztül kulcsfontosságú szerepük lehet a sepsis indukálta többszervi elégtelenség kialakulásában. A pro-inflammatorikus citokin- és adhaesiómolekula-termelődés lokális hatása az aktivált polymorfonukleáris sejtek fokozott beáramlása a májba¹⁷. Ez a klasszikusan autodestruktív folyamat végső soron magának a májnak funkcionális és strukturális károsodásához vezethet. A KS-gátlás okozta javuló túlélés azonban a neutrophil leukocyták által mediált kórfolyamatok gátlásán túl olyan aktivációs folyamatok gátlása révén is megvalósulhat, mely a csökkent pro-inflammatorikus citokin (TNF- α és IL-6) felszabadulásával és a többszervi elégtelenség csökkent kockázatával hozható összefüggésbe.

Kísérleteink tehát a mikrokeringés direkt megfigyelése révén alátámasztják azokat a klinikai megfigyeléseket, hogy az epeúti obstructio mellett létrejövő endotoxaemiában mind a lokális, mind a szisztémás gyulladósos szövődmények jelentősen fokozódnak. Ezeknek a tényezőknek fontos szerepe lehet a kórkép végső kimenetele szempontjából, mely a fokozódó mortalitásban érhető tetten. Másrészt a KS jelentősen befolyásolja a gyulladósos reakciók mindkét formáját, javítva ezáltal a túlélést. Ezek alapján megállapítható, hogy a KS-gátlás újszerű terápiás lehetőséget nyújthat cholestasis során fellépő gyulladósos komplikációk kezelésében.

Irodalomjegyzék

- ¹ Bertók L: Bacterial endotoxins and their effects. *Orv Hetil* 1998; 139: 1947–53
- ² Harry D, Anand R, Holt S, Davies S, Marley R, Fernando B, Goodier D, Moore K: Increased sensitivity to endotoxemia in the bile duct-ligated cirrhotic rat. *Hepatology* 1999; 30: 1198–205
- ³ Scott-Conner CE, Grogan JB: The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Res* 1994; 57: 316–36
- ⁴ Kennedy JA, Clements WD, Kirk SJ, McCaigue MD, Campbell GR, Erwin PJ, Halliday MI, Rowlands BJ: Characterization of the Kupffer cell response to exogenous endotoxin in a rodent model of obstructive jaundice. *Br J Surg* 1999; 86: 628–33
- ⁵ Border JR: Hypothesis: sepsis, multiple systems organ failure, and the macrophage. *Arch Surg* 1988; 123: 285–6
- ⁶ Ito Y, Bethea NW, Baker GL, McCuskey MK, Urbaschek R, McCuskey RS: Hepatic microcirculatory dysfunction during cholestatic liver injury in rats. *Microcirculation* 2003; 10: 421–32
- ⁷ Keller SA, Paxian M, Ashburn JH, Clemens MG, Huynh T: Kupffer cell ablation improves hepatic microcirculation after trauma and sepsis. *J Trauma* 2005; 58: 740–9
- ⁸ Husztik E, Lázár G, Párducz A: Electron microscopic study of Kupffer-cell phagocytosis blockade induced by gadolinium chloride. *Br J Exp Pathol* 1980; 61: 624–30
- ⁹ Lazar G: The reticuloendothelial-blocking effect of rare earth metals in rats. *J Reticuloendothel Soc* 1973; 13: 231–7
- ¹⁰ Vollmar B, Rüttinger D, Wanner GA, Leiderer R, Menger MD: Modulation of Kupffer cell activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats. *Shock* 1996; 6: 434–41
- ¹¹ Greig JD, Krukowski ZH, Matheson NA: Surgical morbidity and mortality in one hundred and twenty-nine patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1988; 75: 216–9
- ¹² Hoffmann R, Grewe M, Estler HC, Schulze-Specking A, Decker K: Regulation of tumor necrosis factor-alpha-mRNA synthesis and distribution of tumor necrosis factor-alpha-mRNA synthesizing cells in rat liver during experimental endotoxemia. *J Hepatol* 1994; 20: 122–8
- ¹³ Ito Y, Machen NW, Urbaschek R, McCuskey RS: Biliary obstruction exacerbates the hepatic microvascular inflammatory response to endotoxin. *Shock* 2000; 14: 599–604
- ¹⁴ Lázár G Jr, Husztik E, Lázár G: Effects of endotoxin and gadolinium chloride on acute septic peritonitis and septic shock in rats. *Prog Clin Biol Res* 1987; 236B: 323–8
- ¹⁵ Lázár G Jr, Lázár G, Kaszaki J, Oláh J, Kiss I, Husztik E: Inhibition of anaphylactic shock by gadolinium chloride-induced Kupffer cell blockade. *Agents Actions* 1994; 41 Spec No: C97–8
- ¹⁶ Iimuro Y, Yamamoto M, Kohno H, Itakura J, Fujii H, Matsumoto Y: Blockade of liver macrophages by gadolinium chloride reduces lethality in endotoxemic rats-analysis of mechanisms of lethality in endotoxemia. *J Leukoc Biol* 1994; 55: 723–8
- ¹⁷ Decker K: Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 1990; 192: 245–61