

Attila Tamás Zaránd
Dr. med.

Beeinflussung des hepatischen Ischämie-Reperfusionsschadens durch Phosphodiesterase-Hemmung

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martha-Maria Gebhard

Der hepatische Ischämie-Reperfusionsschaden stellt bei Lebertransplantation, Leberteileresektion oder auch nach hämorrhagischem Schock ein relevantes klinisches Problem dar. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, daß ischämische Präkonditionierung auf zellulärer Ebene der Leber eine Antwort induziert, die vorübergehend zu größerer Toleranz des Organs gegenüber Ischämie/Reperfusion führt. Pharmaka, die die molekularen Mechanismen der ischämischen Präkonditionierung anstoßen können, könnten ähnlich hepatoprotektiv wirken. Ziele der vorliegenden Studie war es, den Effekt des Phosphodiesterasehemmers Milrinon auf den hepatischen Ischämie-Reperfusionsschaden zu untersuchen.

Material und Methoden:

An einem etablierten Ratten-Modell der normothermen hepatischen Ischämie-Reperfusion wurde mittels intravitaler Videofluoreszenz-Mikroskopie die Leukozyten-Endothelzell-Interaktion sowie die sinusoidale Perfusion untersucht. Die Untersuchungen erfolgten vergleichend an 2 Versuchsgruppen. Die eine Gruppe erhielt während 20 min vor Ischämiebeginn Milrinon i. v., die andere Gruppe als Kontrollgruppe Ringer-Lösung. Die Leukozyten wurden *in vivo* mit Rhodamin-6G markiert und hinsichtlich ihrer Interaktion mit dem Endothel der hepatischen Mikrogefäße analysiert, die Bestimmung der sinusoidalen Perfusionsrate erfolgte unter Verwendung von *in vitro* FITC-markierten Erythrozyten. Außerdem wurde die postischämische Aktivität der Leberenzyme ALT, AST und LDH im Serum und histologisch die strukturelle Schädigung sowie die Leukozyten-Infiltration im Lebergewebe während Reperfusion bestimmt.

Ergebnisse:

In den Kontrollexperimenten ohne Prämedikation wurden zum Zeitpunkt 6 und 12 Stunden nach postischämischer Reperfusion annähernd 20 % der perivenolären Sinusoide nicht perfundiert. Die Anzahl der stickenden Leukozyten war hoch und nahm über die Reperusionszeit bis zu 12 Stunden weiter zu. In den postsinusoidalen Venolen war die Anzahl der rollenden und stickenden Leukozyten ebenfalls hoch, blieb aber nach 6 Stunden Reperfusion weitgehend konstant oder nahm ab. Pharmakologische Präkonditionierung mit Milrinon bewirkte während 6 Stunden Reperfusion signifikant weniger sinusoidale Perfusionsstörungen. Die Anzahl der sinusoidalen Sticker war nach 12 Stunden postischämisch bereits signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Auch in den postsinusoidalen Venolen bewirkte Milrinon-Prämedikation eine signifikante Reduktion der rollenden und stickenden Leukozyten gegenüber der Kontrollgruppe. Die Enzymverluste der Leber, gemessen an den Aktivitäten der Aspartat-Transaminase, der Alanin-Aminotransferase und der Laktat-Dehydrogenase im venösen Effluat der Lebern, war in beiden experimentellen Gruppen hoch, streute sehr und nahm über die Reperusionszeit weiter zu. Dennoch schien Milrinon die Enzymverluste eher zu reduzieren. Die Analysen der Feinstruktur der Lebern

nach Reperfusion ergaben Nekrosen und Infiltration von Leukozyten in beiden Versuchsgruppen. Allerdings waren die Ausprägungen der Veränderungen in den Schnitten der Milrinongruppe deutlich kleiner als in der Kontrollgruppe. Erste Analysen des I- κ B α entsprachen nach Präkonditionierung in beiden Versuchsgruppen in etwa den Negativkontrollen aus nativen Lebern. Postischämische Reperfusion bewirkte jedoch in beiden experimentellen Gruppen eine deutliche Abnahme an I- κ B α , entsprechend einer Zunahme an NF- κ B.

Schlussfolgerung:

Die vorliegende Studie konnte somit zeigen, daß im Modell der Rattenleber *in vivo* präischämische Phosphodiesterase-3-Hemmung und damit Hemmung des cAMP-Abbaus postischämisch den hepatischen Ischämie-Reperfusionsschaden reduziert. Damit könnte die Phosphodiesterase-Hemmung ein Weg sein, die normotherme Ischämie-Reperfusionsschädigung der Leber zu minimieren, und somit eine neue therapeutische Perspektive eröffnen.