

David Maximilian Spranz  
Dr. med.

## **Die Bedeutung des Oxidativen Stresses für die hepatozelluläre Integrität bei Patienten nach orthotoper Lebertransplantation**

Promotionsfach: Anaesthesiologie  
Doktorvater: Professor Dr. med. Stefan Hofer

In die hier vorliegende Studie wurden im Zeitraum zwischen 05/2009 – 05/2011 insgesamt 150 Patienten eingeschlossen, die sich einer orthotopen Lebertransplantation nach Kadaverspende zu unterziehen hatten.

Trotz zahlreicher Verbesserungen im Bereich der prä-, peri- und postoperativen Versorgung der Patienten treten immer wieder Transplantatdysfunktionen auf, welche die Durchführung einer invasiven Diagnostik oder gar einer erneuten Operation notwendig machen. Ziel der hier vorliegenden Untersuchung war es nun, verlässliche Frühmarker für eine Transplantatdysfunktion zu identifizieren, um sowohl die Einleitung einer kausalen Therapie als auch gegebenenfalls die Indikationsstellung zur Retransplantation beschleunigen zu können. In diesem Zusammenhang scheint dem durch wiederholte Abklemm- und Reperfusionprozesse hervorgerufenen Ischämie- und Reperfusionsschaden eine besondere Bedeutung für das postoperative Outcome zuzukommen. ROS, die in engem Zusammenhang mit RCS stehen, werden als Hauptverursacher des oxidativen Stress-assoziierten epithelialen Schadens angesehen. RCS sind Vorläufer von AGEs, welche wiederum als RAGE-Liganden Immunprozesse triggern und zu einem Leberparenchymschaden beitragen können. Neben ROS und RCS stellen RNS eine weitere Gruppe reaktiver Metaboliten dar, die ebenfalls Teil eines oxidativ-inflammatorischen Teufelskreises sind. Diesbezüglich wurden die Marker TAC, sRAGE, AGE-CML, MG, L-Arg und ADMA näher untersucht. Zu diesem Zweck wurde den Patienten sowohl vor der Operation als auch fünfmalig in den ersten sieben postoperativen Tagen Blut entnommen und die entsprechenden Plasmamarker mittels ELISA- bzw. HPLC-basierter Verfahren untersucht. Die Patienten wurden ferner bis zum Tag 10 nach erfolgter Transplantation hinsichtlich der Entwicklung einer Transplantatdysfunktion untersucht (Infektion vs. Abstoßung vs. Vaskulär vs. Biliär).

Anhand der TAC-Plasmakonzentrationsverläufe konnte gezeigt werden, dass oxidativer Stress eine entscheidende Rolle bei ESLD sowie dem Transplantations-assoziierten IRI spielt. Durch unsere Untersuchungen konnte ferner bestätigt werden, dass die Plasmaspiegel der RCS (z.B. MG) verlässliche Marker für das Ausmaß des ablaufenden IRI darstellen.

MG ist durch eine hohe AGE-Bildungspotenz charakterisiert, weswegen MG-Messungen geeignet sind, um eine Abschätzung der Gesamtmenge an  $\alpha$ -Dicarbonyl-modifizierten AGEs vornehmen zu können. Auch CML, welches in der Maillard-Reaktion entsteht, dient als AGE-Vorläufer. Wir konnten jedoch zeigen, dass AGE-CML im Rahmen des IRI eher eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint.

AGEs fungieren als Liganden von RAGE. Wir konnten zeigen, dass bei Patienten mit ESLD und bei Patienten nach einer Lebertransplantation eine RAGE-vermittelte Inflammation von Relevanz ist und ein pathophysiologischer Zusammenhang mit der Bildung von reaktiven Metaboliten besteht.

Des Weiteren konnten wir zeigen, dass NO, welches hepatoprotektive Eigenschaften besitzt, bei Patienten nach LTPL vermindert ist. Darüberhinaus konnten wir zeigen, dass der endogene NOS-Inhibitor ADMA vor allem bei Patienten mit vaskulären Komplikationen erhöht ist. Aus diesem Grund sollte die routinemäßige Durchführung von ADMA-Messungen im Rahmen der Posttransplantationsdiagnostik in Betracht gezogen werden.