

Fabian Schäffer

Dr. med.

Experimentelle Modulation der hepatischen Makro- und Mikrozirkulation durch portalvenöse Endothelin-1-Infusion an der Nativ- und Transplantatleber

Geboren am 06.08.1972 in Freiburg im Breisgau

Reifeprüfung am 22.05.1992 in Villingen-Schwenningen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 1999/2000

Physikum am 29.08.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg; Imperial College School of Medicine, London, UK; Trinity

College Medical School, Dublin, Ireland

Staatsexamen am 07.06.00 in Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Th. W. Kraus

Mikrozirkulationsstörungen spielen eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des hepatischen Ischämie-/Reperfusionsschadens im Rahmen einer OLT. Während einer Lebertransplantation kann es zu einer erhöhten ET-Sekretion und einer Ito-Zell-Aktivierung kommen. Die durch Endothelin getriggerten Pathomechanismen im Rahmen hepatischer Mikrozirkulationsstörungen sind noch nicht vollständig geklärt. Endothelin führt zu einer Konstriktion des portalvenösen Gefäßsystems. Des Weiteren ist durch Endothelin möglicherweise eine Kontraktion sinusoidaler Perizyten, der Ito-Zellen, zu bewirken. Dies könnte zu einer Verringerung der Parenchymperfusion führen. Eine unspezifische Ito-Zell-Aktivierung durch verschiedene Leberschädigungen scheint für das konstriktorische Potential ursächlich (sog. kontraktiles Phänotyp). Vor allem im Rahmen einer OLT könnte das Transplantat ET-vermittelten Schädigungsmechanismen gegenüber empfindlicher als unter Normalbedingungen reagieren.

Ziel unserer Studie war es, unter kontrollierter portalvenöser ET-1-Infusion eine experimentell und klinisch bekannte ET-Spiegelerhöhung zu simulieren, und unter diesen Bedingungen die hepatische Hämodynamik zu quantifizieren. Weiterhin haben wir

untersucht, ob hierbei am Lebertransplantat im Vergleich zur unbehandelten Nativleber ein unterschiedliches Reaktionsmuster der Leberperfusion beobachtbar war.

Unter kontrollierter portalvenöser ET-1-Infusion gelang eine kontinuierliche Erhöhung der ET-Plasmakonzentration in einen experimentell und klinisch bekannten Bereich. Die systemische Hämodynamik war unverändert stabil. Schon bei vergleichsweise niedrigen systemischen ET-Plasmaspiegeln kam es zu einer ausgeprägten Reduktion der hepatischen Makro- und Mikrozirkulation. Entscheidender Faktor für die Reduktion der Leberperfusion war die Minderung der prähepatischen portalvenösen Flußrate. Sie war in Gruppe A (Nativleber) um 48%, in Gruppe B (Transplantatleber) um 50% reduziert. Der arterielle Fluß war in Gruppe A um 21%, in Gruppe B um 9% gegenüber den Ausgangswerten erniedrigt. Beide Gruppen zeigten zu analogen Zeitpunkten eine vergleichbare Beeinträchtigung der hepatischen Makro- und Mikrozirkulation. Die Kontrollgruppen zeigten während des Infusionsverlaufs bei sämtlichen Meßparametern keine signifikanten Änderungen.

Wir verstehen die Reduktion der Leberperfusion in unserer Studie als Resultat eines erhöhten intrahepatischen Widerstands und verminderten prähepatischen portalvenösen Flusses. Eine durch OLT vorgeschädigte Leber reagierte auf eine ET-vermittelte Perfusionsstörung nicht empfindlicher als eine unbehandelte Nativleber. Somit erscheint eine Ito-Zell-Aktivierung als Voraussetzung für eine ET-vermittelte Modulation der hepatischen Organperfusion weniger bedeutsam oder läßt eine Ito-Zell-Kontraktion bei der Regulation der hepatischen Parenchymperfusion in den Hintergrund treten.

Nach OLT findet sich regelmäßig eine Minderung der hepatischen Mikrozirkulation, was hinsichtlich der Langzeitfunktion des Transplantats prognostisch wichtig ist. Wir verstehen die von uns dokumentierte Modulation der Leberperfusion durch vasoaktive ET-1-Peptide als Vitalitätszeichen des transplantierten Organs. Obwohl wir keine erhöhte Empfindlichkeit der aktivierten Transplantate gegenüber ET-1-Peptide beobachten konnten, vermindert dies nicht die pathophysiologische Bedeutung des Endothelins im Rahmen postischämischer Mikrozirkulationsstörungen. ET-Peptide nehmen eine zentrale Stellung im multifaktoriellen Pathomechanismus des postischämischen Reperfusionsschadens ein. Unsere Untersuchungen unterstützen dies, vor allem unter Anbetracht einer fehlenden Beeinträchtigung der systemischen Zirkulation.

Ein Ausblick auf eine therapeutische Anwendung ist bereits möglich. Durch den Einsatz von ET-Antagonisten könnte ein hepatoprotektiver Effekt erzielt werden. Im Hinblick auf eine verbesserte Organfunktion und die Prognose nach OLT scheint hier eine weitere Evaluierung sehr wichtig.