



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Einfluss von Komplementinhibitoren und anti-CD11b auf den Reperfusionsschaden der Leber nach Organ-Ischämie und Organ-Transplantation

Autor: Tatjana Hilker
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. S. Post

In der klinischen Lebertransplantation stellt das durch Ischämie und Reperfusion verursachte primäre Transplantatversagen eines der führenden Gründe für die frühe Morbidität und Mortalität der Patienten dar. Dabei hat sich besonders das Versagen der mikrovaskulären Perfusion im Sinne eines Reperfusionsschadens nach Ischämie als eine der wichtigsten Determinanten der gestörten Leberfunktion erwiesen. Neben der Aktivierung von Kupffer-Zellen, Freisetzung von Sauerstoffradikalen und anderer hepatotoxischer Mediatoren, spielen besonders Adhäsionsmoleküle auf Leukozyten und Endothelzellen sowie die durch die Aktivierung der Komplementkaskade ausgelösten Entzündungsreaktionen für die Vorgänge bei der Pathogenese des Reperfusionsschadens eine entscheidende Rolle.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei mögliche Therapieansätze zur Verminderung des Reperfusionsschadens in der Leber nach experimenteller Organ-Ischämie und Organ-Transplantation bei der Ratte mittels intravitaler Fluoreszenz-Epiillumination-Mikroskopie quantitativ untersucht. Es galt die Rolle zum einen der CD11b/CD18-Adhäsionsmoleküle des MAC-1 Komplexes und zum anderen des Komplementsystems, sowie deren Beeinflussbarkeit durch gezielte Blockade zu verifizieren. Die einzelnen Parameter wie die azinäre und sinusoidale Mikrozirkulation, Leukozyten-Adhäsionen in Sinusoiden und postsinusoidalen Venolen, Aktivierung und Dynamik der Kupffer-Zell-Phagozytose sowie die exkretorische hepatozelluläre Organfunktion wurden direkt *in vivo* analysiert.

Im ersten Teil der Arbeit konnte durch die Gabe eines CD11b-Antikörpers eine Minute vor Beginn der anhepatischen Phase bei syngener Transplantation eine signifikante Reduktion der am Endothel in Sinusoiden und postsinusoidalen Venolen adhätierenden Leukozyten gegenüber den Kontrollen nachgewiesen werden. Jedoch blieben die azinäre wie auch sinusoidale Perfusion, die Kupffer-Zell-Aktivierung und die Galleproduktion unbeeinflusst. Im zweiten Teil wurde die Wirksamkeit des löslichen Komplement-Inhibitors sCR1 nach Organ-Ischämie mit einer Abklemmzeit von 70 Minuten zum einen und zum anderen nach Organ-Transplantation untersucht. Durch die therapeutische Intervention mit sCR1 konnte bei allen Versuchsreihen –ob Ischämie oder Transplantation– gegenüber den Kontrollen bei nahezu allen intravitalmikroskopischen Parametern eine hoch-signifikante Verbesserung erzielt werden.

Die alleinige Verminderung der Leukozyten-Adärenz durch CD11b-Gabe – ohne Veränderung der mikrozirkulatorischen Perfusion – scheint zur Verminderung des Reperfusionsschadens und Verbesserung der Transplantatfunktion nicht auszureichen und läßt vermuten, daß dem MAC-1 Komplex bei der Genese des Reperfusionsschadens in der Frühphase nach Lebertransplantation keine zentrale Rolle zukommt. Im Gegensatz dazu zeigt sich jedoch deutlich, daß das Komplement-System eine maßgebliche Rolle in der Pathogenese des post-ischämischen Reperfusionsschadens einnimmt. Da die Gabe von sCR1 zu einer Reduktion der mikrozirkulatorischen Perfusionsstörungen, der Leukozyten-Endothel-Interaktionen und der verminderten Kupffer-Zell-Aktivität führt, damit auch den Reperfusionsschadens sichtlich vermindert und die Organfunktion deutlich verbessert, stellt dieser lösliche Komplement-Inhibitor eine geeignete pharmakologisch-therapeutische Intervention zur Abmilderung des Reperfusionsschadens nach warmer und kalter Ischämie dar.