

Steffen Münch  
Dr. med.

## **Einfluss der Komplementinhibition durch C1-Esterase-Inhibitor und Anti-C5-Antikörper auf den Ischämie-/Reperfusionsschaden der Rattenleber**

Geboren am 19.02.1973 in Karlsruhe  
Reifeprüfung am 26.05.1992 in Karlsruhe  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis WS 2000/2001  
Physikum am 21.03.1996 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg und Freiburg  
Praktisches Jahr in Karlsruhe  
Staatsexamen am 06.11.2000 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. vet. Michael Kirschfink

Das Komplementsystem spielt eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese des Ischämie-/Reperfusionsschadens nach warmer und nach kalter Organischämie. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand eines tierexperimentellen Ansatzes in vivo die Komplementkaskade an unterschiedlicher Stelle zu blockieren. Mit dem in der Therapie des hereditären Angiödem bereits angewandten C1-Esterase-Inhibitor (Berinert<sup>®</sup>) sollte das Komplementsystem direkt zu Beginn des klassischen- und des MBL-Aktivierungsweges der Kaskade gehemmt werden. Eine selektivere Blockade sollte dagegen mit einem Anti-C5-Antikörper (Alexion) erfolgen, der die Generierung des biologisch hochaktiven Anaphylatoxins C5a und des lytischen membranschädigenden C5b-9-Komplexes (MAC, membrane attack complex) inhibiert, während eine Aktivierung bis C3 über alle drei Aktivierungswege unbeeinflusst bleiben sollte. Dies erlaubt zudem die Bildung des für die Erregerabwehr bedeutenden Oponins C3b im oftmals ohnehin immunsupprimierten Patienten.

Um das Ausmaß des ischämiebedingten Reperfusionsschadens zu erfassen, wurden nach 45 Minuten warmer Ischämie des linken Rattenleberlappens und nachfolgender 30 minütiger Reperfusion mit Hilfe der Intravitalmikroskopie die mikrovaskuläre Perfusion und die Leukozyten-Endothelinteraktion im linken Leberlappen untersucht. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Versuchs wurden die leberspezifischen Transaminasen quantifiziert, um das Ausmaß des Reperfusionsschadens zu erfassen. Mittels immunologischer Methoden (C3a(desArg)-ELISA, CH50-Test, Immunhistochemie) wurde versucht, das Ausmaß der Komplementaktivierung in den unterschiedlichen Versuchsgruppen zu erfassen.

In den Versuchsgruppen mit Komplementinhibition konnte die mikrovaskuläre Perfusion nach postischämischem Reperfusionsschaden bei gleichzeitiger Organprotektion deutlich verbessert werden. Hinsichtlich der Leukozyten-Endothelinteraktion und den Transaminasen zeigen sich für die Inhibition mit C1-INH bessere Ergebnisse als für die selektive Komplementinhibition mit Anti-C5-Antikörper. Dies könnte eine größere Bedeutung des Anaphylatoxins C3a für den Ischämie-/Reperfusionsschaden erklären, das nur durch C1-INH, nicht aber durch Anti-C5-Antikörper blockiert. Jedoch scheint der Einfluss von C1-INH auf andere Proteinkaskadensysteme (Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System) an der effektiveren Reduktion der Leukozyten-Endothelinteraktion mitbeteiligt sein. Dass eine vollständige Inhibition der Leukozytenadhäsion auch durch C1-INH nicht erreicht werden konnte, spricht ebenfalls für eine multifaktorielle Genese des Ischämie-/Reperfusionsschadens.

Mit dem C3a(desArg)-ELISA wurde ein neues Verfahren zur Quantifizierung der C3-Aktivierung in der Ratte etabliert. Dabei zeigte sich eine Komplementinhibition in vivo vor allem durch C1-INH. Die nach Applikation von Anti-C5-Antikörper aufgetretene überschießende Komplementaktivierung ist auf die Immunkomplexbildung von C5-anti-C5-Antikörper zurückzuführen.

Histomorphologische Zeichen eines Organschadens manifestieren sich erst nach einer längeren Ischämie-/Reperfusionphase, gleichfalls lassen sich die typischen C3-Ablagerungen im perivaskulären Gewebe erst später entdecken.

Aufgrund einer überzeugenden Verbesserung des Organschadens nach warmer Ischämie und Reperfusion an der Rattenleber stellt der bereits beim hereditären Angiödem klinisch erfolgreich eingesetzte C1-Esterase-Inhibitor eine vielversprechende therapeutische Intervention dar.