

Hagen Nentwich

Dr. med.

Einfluß einer Kupfferzelldeaktivierung im Spender auf den frühen Ischämie-Reperfusionsschaden nach experimenteller Lebertransplantation im Schwein

Geboren am 28.08.1973 in Alf a.d. Mosel

Reifeprüfung am 21.06.1994 in Albstadt-Ebingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2001/2002

Physikum am 16.09.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr am Klinikum Heilbronn, Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg

Staatsexamen am 20.06.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. T. Kraus

Hintergrund: In der Pathogenese des Ischämie-Reperfusionsschadens nach Lebertransplantation (Ltx) besetzen aktivierte Kupfferzellen (KC) über eine Mediatorfreisetzung (Interleukine, O₂-Radikale und Tumor-Nekrose-Faktor- α) eine Schlüsselposition. Zahlreiche Studien im Kleintier (Ratte) demonstrieren, daß eine Inaktivierung der KC durch Gadoliniumchlorid (GdCl₃) zu einer signifikanten Abmilderung des Ischämie-/Reperfusionsschadens und einer deutlichen Steigerung der Überlebensrate führt. Die Evaluierung dieser Ergebnisse im Großtier (Schwein) und die Beeinflussung der Makro-/ und Mikrozirkulation durch eine GdCl₃-Vorbehandlung vor, während und 24 Stunden nach Ltx war das Ziel der vorgelegten Arbeit.

Material und Methodik: Es wurden 24 Schweine (deutsche Landrasse, 18-25 kg) mit einer kalten Ischämiezeit von 4-6 Stunden in UW-Lösung orthotop transplantiert. Bei 12 Spendern wurde 24 Stunden vor Explantation eine GdCl₃-Vorbehandlung (20mg/kg KG i.v.) durchgeführt. Die Ltx wurde mittels Cuffanastomose für die infrahepatische Vena cava und die Vena portae durchgeführt. Alle übrigen Gefäß Anastomosen wurden genäht.

Die KCzerstörung durch $GdCl_3$ im Spender wurde histologisch gesichert. Vor der Explantation, eine Stunde nach Reperfusion und am ersten postoperativen Tag wurde der totale transhepatische Fluß (THF, V. portae + A. hepatica com.) mit direkten Ultraschall Flußsonden und die Mikrozirkulation mittels Thermodiffusion (TD) untersucht. Gleichzeitig wurde der Ischämie-Reperfusionsschaden histologisch durch Auszählung des leukozytären Infiltrats und der Nekrosen im HE-Schnitt sowie durch Bestimmung der Serum-GOT ermittelt. Signifikanzanalysen wurden mit dem Student T-Test durchgeführt.

Ergebnis: Es wurden 80% der KC in den mit $GdCl_3$ behandelten Spenderlebern zerstört ($p < 0,005$). Bereits vor Explantation war der THF in mit $GdCl_3$ -vorbehandelten Lebern signifikant ($p < 0,003$) erhöht, was die Ermittlung der Mikrozirkulation bestätigte ($p < 0,0001$). Der arterielle Fluß stieg in der $GdCl_3$ -behandelten Gruppe mit 78% Mehrdurchblutung stärker an als der portalvenöse Fluß mit 35%. Die am ersten postoperativen Tag gemessenen Flüsse waren ebenfalls signifikant höher ($p = 0,0893$). Die Auszählung des leukozytären Infiltrats und der Nekrosen als Ausdruck einer Leberzellschädigung fiel bei den mit $GdCl_3$ vorbehandelten Lebern signifikant ($p = 0,0011$ bzw. $p = 0,0239$) niedriger aus. Die 24 Stunden Überlebensrate der Empfänger einer mit $GdCl_3$ konditionierten Leber war mit 92% signifikant ($p = 0,0134$) höher, als die der Kontrollen mit 42%.

Schlußfolgerung: Auch im Großtier (Schwein) ist $GdCl_3$ ein praktikables und wirkungsvolles Mittel zur Kupfferzellblockade. Eine Zerstörung der Kupfferzellen steigert den transhepatischen Blutfluß und die Mikrozirkulation sowohl im Spender als auch 24 Stunden nach Transplantation, vermindert den Ischämie-Reperfusionsschaden und führt somit zu einer Verbesserung der primäre Leberfunktion und einer Steigerung der frühen Überlebensrate.