

Lutz Schneider
Dr. med.

Charakterisierung des Ischämie-Reperfusionsschadens nach experimenteller Pankreastransplantation der Ratte und Reduktion des Schadens durch Applikation monoklonaler Antikörper gegen Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1.

Geboren am 24.04.1976 in Darmstadt
Reifeprüfung am 16.06.1995 in Seeheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996 bis SS 2002
Physikum am 08.09.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 11.11.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Klar

Die Pankreastransplantation ist bis heute das zuverlässigste Verfahren, um Insulinunabhängigkeit beim Typ I Diabetes mellitus zu erreichen. Neben chirurgischer Technik, Organkonservierung und Immunsuppression stellt die durch Ischämie und Reperfusion induzierte Posttransplantationspankreatitis einen wesentlichen prognostischen Faktor dar. „No-reflow“ und „reflow-paradox“ führen im frühen Reperfusionsschaden zur Endothelaktivierung und zur erhöhten Leukozyten-Endothel-Interaktion (LEI) durch Adhäsionsmoleküle. Der temporären Adhärenz von Leukozyten (Rolling) folgen feste Adhärenz (Sticking) und Diapedese. Beim für die Diapedese obligaten Sticking spielt das Interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) eine entscheidende Rolle.

Um den Ischämie-Reperfusionsschaden isoliert von den weiteren oben genannten Schädigungsmechanismen betrachten zu können, wählten wir syngene Lewis-Ratten, deren Pankreas wir in „no-touch“-Technik Transplantierten. Wir wählten das im Sinne der Organschädigung unbedenkliche ischämische Fenster von einer Stunde und 4°C kalte Ringerlösung als Konservierungslösung. Untersucht wurden 5 Gruppen (I-V) jeweils 1h (I), 6h (II), 12h (III u. V) und 24 h (IV) nach Reperfusion mittels Transillumineszenz und Fluoreszenz Intravitalmikroskopie (IVM), H&E Histologie, Western-Blot (ICAM-1), Immunhistochemie (ICAM-1), Serum Analyse (Pankreas-Amylase und Lipase) und Myeloperoxidase-Aktivität im Organ. Gruppe V erhielt zusätzlich nach Reperfusion eine therapeutische Applikation von anti-ICAM-1 monoklonalen Antikörpern (mAk) (0,2mg/kgKG im Bolus nach Reperfusion i.v. und eine Dauerinfusion von 0,1mg/kgKGh über 6h nach Reperfusion).

Unsere IVM Ergebnisse zeigten eine Reduktion der mittleren kapillären Erythrozytengeschwindigkeit (MCEV) und der mittleren postkapillärvenösen Erythrozytengeschwindigkeit (MVEV) mit signifikanter Verschlechterung 6 h nach Reperfusion. Die Anzahl temporär adhärenter Leukozyten (Roller) zeigte keine signifikanten Veränderungen im Zeitverlauf nach Reperfusion. Die Anzahl permanent adhärenter Leukozyten (Sticker) hingegen zeigte einen Anstieg über 24h nach Reperfusion mit signifikanter Erhöhung im Zeitraum zwischen 1h und 6h nach Reperfusion ($p < 0,01$). Diese Verschlechterung korrelierte mit der immunhistochemisch und im Western-Blot dargestellten Erhöhung der ICAM-1 Expression. Ebenso korrelierte die Gewebekonzentration der Myeloperoxidase (MPO) mit der ICAM-1 Expression und dem Gewebeschaden. Die Serum-Parameter Pankreas-Amylase und Lipase korrelierten nicht zum Organschaden. Die Histomorphometrie der transplantierten Organe zeigte keine signifikanten Anstiege von Ödem

und Vakuolisierung, die Leukozytenmigration war im Zeitraum von 1h bis 12h nach Reperfusion signifikant erhöht ($p < 0,01$).

Die Applikation von Anti-ICAM-1 mAk erhöhte die Erythrozytengeschwindigkeit in den Kapillaren und den Venolen signifikant 12h nach Reperfusion ($p < 0,01$). Die Anzahl der Sticker wurde ebenso signifikant reduziert wie die MPO Konzentration und die ICAM-1 Proteinexpression ($p < 0,01$). Ebenso wurde der histologische Gewebeschaden (Leukozyteninfiltration) durch Applikation von Anti-ICAM-1 mAk signifikant verringert ($p < 0,05$).

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass der histologische und mikrozirkulatorische Schaden bei experimenteller Pankreastransplantation 24h nach Reperfusion mit der endothelialen Expression von ICAM-1 korreliert. Durch Applikation von Anti-ICAM-1 mAk lassen sich mikrozirkulatorische Dysfunktion, der histologische Gewebeschaden und die ICAM-1 Expression auf basale Werte verringern.

Klinische Untersuchungen sollten sich auf die Frage focusieren inwieweit eine additive ICAM-1 mAk Zugabe zu Konservierungslösungen und eine Infusionstherapie nach Pankreastransplantation die Inzidenz der Transplantatpankreatitis reduzieren können.