

Dorothee Spies-Martin
Dr. sc. hum.

Parameter der Lipidperoxidation als Indikatoren der Organfunktion nach orthotoper Lebertransplantation: Methodenvergleich und klinische Bedeutung

Studiengang der Fachrichtung Chemie (Diplom)
Diplom am 14. August 1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Leichsenring

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene analytische Methoden zur Bestimmung von Lipidperoxidationsprodukten miteinander verglichen und ihre Eignung für diagnostische Fragestellungen untersucht. Als klinisches Modell diente die orthotope Lebertransplantation, in deren Verlauf die therapeutische Wirkung von *N*-Acetylcystein auf die Lipidperoxidationsparameter 4-Hydroxy-2-nonenal (HNE), Malondialdehyd (MDA), Hexanal, Propanal und Isopren untersucht wurde.

Zur Bestimmung von HNE war die Auswahl eines geeigneten Analysenverfahrens notwendig. Hierzu erfolgte der Vergleich einer HPLC- mit einer GC/MS-Methode. Nach dem Test von vier internen Standards und der Reduktion der Probenmenge auf 50 µl erwies sich die untersuchte GC/MS-Methode als das bessere Verfahren. Als interner Standard ist 4-Hydroxy-[9,9,9-*D*₃]-2-nonenal oder alternativ 4-Hydroxybenzaldehyd zu empfehlen. Gleichzeitig wurde der Einfluß der Lagerbedingungen auf eine bestmögliche HNE-Bestimmung aus Plasma geprüft.

Für die Analyse des Isoprens wurde die Kryofokussierungstechnik optimiert, so daß dieses Verfahren nun auch für beatmete Patienten zur Verfügung steht, deren Inspirationsluft einen Sauerstoffgehalt bis 100 % aufweist.

In der vorliegenden Lebertransplantationsstudie sind 19 Patienten im Alter zwischen 18 und 69 Jahren eingeschlossen. Das Patientenkollektiv wurde in eine Interventionsgruppe, die ab der Reperfusionphase kontinuierlich *N*-Acetylcystein (NAC) erhielt, und eine Kontrollgruppe ohne NAC-Gabe randomisiert. In bestimmten zeitlichen Abständen wurden arterielle und pulmonalarterielle Blutproben gewonnen. Neben den Lipidperoxidationsparametern wurden während der Transplantation auch allgemeine klinische Daten erhoben.

Im Verlauf der Lebertransplantation konnte bei keinem Patienten ein signifikanter Anstieg von HNE nach Reperfusion festgestellt werden. Vielmehr wurde bei beiden Studiengruppen eine verringerte HNE-Konzentration beobachtet. Dagegen zeigte sich bei allen Patienten eine signifikante Erhöhung der MDA-Konzentration nach Reperfusion, die jedoch nicht durch eine NAC-Gabe beeinflussbar war. Ein deutlicher Effekt des NACs wurde für das Lipidperoxidationsprodukt Hexanal gefunden. In der Kontrollgruppe stieg die Konzentration des Hexanals 15 Minuten nach Reperfusion signifikant an, während in der Interventionsgruppe keine Veränderung der Hexanalkonzentration beobachtet wurde. Das Propanal wies in der Kontrollgruppe ebenfalls einen Konzentrationsanstieg während der Reperfusion auf, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Für Isopren konnte im Rahmen dieser Studie kein Zusammenhang mit der Lipidperoxidation belegt werden.

Sowohl die Hexanal- als auch die MDA-Bestimmung sind somit geeignete Methoden für klinisch-diagnostische Fragestellungen, während die Messung des Isoprens als ungeeignet erscheint. Die Propanal- und HNE-Analyse können unter optimierten Studienbedingungen für die klinische Diagnostik hilfreich sein.

Die allgemeine Stoffwechselsituation der Leber ließ sich durch die NAC-Gabe beeinflussen. Der Laktat/Pyruvat-Quotient der Interventionsgruppe fiel in den ersten Minuten der Reperfusionphase signifikant schneller auf Normwerte zurück als der entsprechende Quotient der Kontrollgruppe. Daher wird eine bessere Sauerstoffversorgung des Transplantats aufgrund der NAC-Gabe im Vergleich zur Kontrollgruppe angenommen.

Die Ergebnisse zeigen, daß eine Therapie mit *N*-Acetylcystein die Hexanalkonzentration im Blut deutlich reduziert und dadurch den Reperfusionsschaden vermindert. Gleichzeitig wird die Sauerstoffversorgung der Leber gesteigert. Die Gabe von *N*-Acetylcystein während der Lebertransplantation wird daher empfohlen.