

Tamara Boucsein-Böhlen

Dr.med.

Modulation der Makro- und Mikrozirkulation der transplantierten Leber durch Noradrenalin und Adrenalin am Großtiermodell

Geboren am 27.04.1976 in Koblenz

Reifeprüfung am 21.06.1995 in Koblenz

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 95/96 – SS 2002

Physikum am 15.09.1997 an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Klinisches Studium an der Freien Universität in Berlin und der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

Praktisches Jahr: 1. Tertial: Regionalspital Interlaken (Schweiz)
 2. Tertial: BG-Unfallklinik Ludwigshafen
 3. Tertial: Regionalspital Burgdorf (Schweiz)

Staatsexamen am 29.04.2002 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

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

Der Einsatz von Katecholaminen im frühen postoperativen Verlauf nach Lebertransplantation hat nicht nur eine systemische druckunterstützende Wirkung, sondern kann potentiell die Mikroperfusion viszeraler Organe dosisabhängig auch negativ beeinflussen. Ob die Mikroperfusion gerade im früh-postoperativen Lebertransplantat, bedingt durch den Ischämie/Reperfusionsschaden, besonders sensitiv durch Katecholamin-Applikation gestört wird, ist nicht hinreichend untersucht. Gleichfalls ist unklar, wie die transplantierte (denervierte) Leber durch Wegfall der nervalen Regulation mikro- und makrozirkulatorisch auf Katecholamine reagiert. In der vorliegenden Studie wurde im Großtiermodell die hepatische Mikro- und Makroperfusion im Transplantat („Transplantatleber“) unter Katecholamin-Applikation (Adrenalin bzw. Noradrenalin) in verschiedenen Dosisbereichen

(Niedrig- bzw. Hoch-Dosis) differenziert und mit der physiologischen Situation („Nativleber“) verglichen.

Bei einer Kontrollgruppe von 12 deutschen Landschweinen erfolgte in ITN (Isofluran, Lachgas und Fentanyl) eine Laparotomie und nach einer Erholungsphase (30 min) die zentralvenöse Applikation von Adrenalin oder Noradrenalin in verschiedenen Dosisbereichen (Niedrig-Dosis: 5 µg/kg KG/h, Hoch-Dosis: 10 µg/kg KG/h; für jeweils 120 min pro Phase).

Bei einer Versuchsgruppe mit 12 Tieren erfolgte eine OLT (kalte Ischämiezeit: $4,5 \pm 0,8$ h) und angeschlossen am ersten postoperativen Tag nach regelrechtem Verlauf eine Re-Laparotomie. Nach Ruhephase (30 min) wurde wie oben bei stabilen kardiozirkulatorischen Verhältnissen eine systemische Katecholamin-Applikation in zwei Dosisbereichen (Niedrig-Dosis: 5 µg/kg KG/h, Hoch-Dosis: 10 µg/kg KG/h; für jeweils 120 min pro Phase) durchgeführt.

Über einen Zeitraum von 240 min wurde mittels an V. portae und A. hepatica communis angebrachten Ultraschall-Flussmessköpfen der THF und mittels einer im Leberparenchym implantierten Thermodiffusionssonde die hepatische Mikroperfusion kontinuierlich quantifiziert. Zudem erfolgte eine synchrone Erfassung von Parametern der systemischen Zirkulation.

Die hepatische Mikroperfusion blieb in der Nativlebergruppe unter Adrenalin-Applikation in beiden Dosisbereichen konstant. Unter Noradrenalin wurde ein Trend zur parenchymatösen Mikroperfu-sionsreduktion von 79 ± 4 auf 61 ± 3 ml/100g/min festgestellt. Im Gegensatz hierzu zeigte sich nach OLT in den untersuchten Dosisbereichen unter Adrenalin (TD: 67 ± 5 auf 41 ± 3 ml/100g/min) als auch Noradrenalin (TD: 77 ± 4 auf 44 ± 4 ml/100g/min) eine signifikante Reduktion der hepatischen Mikroperfusion um 39% - 43% verglichen mit den Ausgangswerten. Veränderungen der hepatischen Makroperfusion (THF) verhielten sich in Nativlebergruppe (Reduktion: 13 - 20%) als auch Transplantatgruppe (Reduktion: 53 - 60%) bei beiden Katecholaminen und Dosisbereichen jeweils analog zu Mikroperfu-sionsveränderungen.

Kreislaufinstabilitäten nach OLT spielen für das klinische Outcome (Inzidenz bis zu 70%, kardiovaskuläre Mortalität bis 21%) eine wichtige Rolle. Eine temporär eingeschränkte Ventrikelfunktion bei kardialer Belastung während der anhepatischen Phase wird dafür verantwortlich gemacht. Diese Situation kann durch Katecholamin-Applikation optimiert werden. Katecholamine führen neben ihrer kreislaufunterstützenden Wirkung ggf. aber auch zu Minderperfusion viszeraler Organe. Es wird postuliert, dass eine nach OLT vorgeschädigte Leber hierdurch einen sekundär aggravierten Schaden erleiden könnte.

Wir konnten früher zeigen, dass die mittels Thermodiffusion erfasste hepatische Mikrozirkulation mit der Leberfunktion bzw. dem Leberschaden nach OLT korreliert. Nach experimenteller OLT konnten wir nun unter Applikation von Adrenalin und Noradrenalin eine signifikante Veränderung der Mikrozirkulation feststellen. Die im Vergleich zu gesunden Lebern erheblich ausgeprägtere Störung der hepatischen Mikro- und Makrozirkulation könnte auf eine Vorschädigung bzw. Sensibilisierung (Arteriolen bzw. Sphinkteren) durch den Ischämie-/ Reperfusionsschaden zurückzuführen sein. In Nativlebern (nicht denerviert) war im Vergleich zu der Transplantatleber die Verminderung der hepatischen Mikrozirkulation nicht signifikant. Somit könnte auch der Wegfall nervaler hepatischer Flussregulationsmechanismen für die negative Auswirkung der Katecholamine auf die hepatische Mikrozirkulation im Transplantat verantwortlich sein. Dies könnte eine weitere Intensivierung des Ischämie-/ Reperfusionsschadens zur Folge haben. Soweit die Ergebnisse auf die humane Situation übertragbar sind, erscheint in der Klinik besonders nach OLT eine vorsichtige Indikationsstellung beim Katecholamin-Einsatz erforderlich. Wegen der hohen Sensitivität von Lebertransplantaten ist bei früher postoperativer Katecholaminapplikation eine kontinuierliche Erfassung der hepatischen Mikrozirkulation, z.B. mittels Thermodiffusion, wünschenswert.