

Kai Nowak

Dr. med.

Zum Einfluß der Bronchialarteriellen Revaskularisierung bei Lungentransplantation auf die frühe Reperfusionphase am Tiermodell.

Geboren am 08.09.1973

Reifeprüfung am 15.03.1993

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995 bis WS 2001/02

Physikum am 08.09.1997 an der Universität Greifswald

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 17.04.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. M.M. Gebhard

Die Lungentransplantation ist die einzige verbleibende Therapiemöglichkeit für Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen im Endstadium. Sie hat deshalb in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. Grundsätzlich lassen sich zwei operative Verfahren unterscheiden: (1) das konventionelle und überwiegend eingesetzte Verfahren (LTX) und (2) das seltener eingesetzte Verfahren mit bronchialarterieller Revaskularisierung (BAR). In (1) werden Bronchus, Pulmonalarterie und Pulmonalvene reanastomosiert. In (2) werden außerdem auch die Aa. Bronchiales reanastomosiert. Die bronchiale Zirkulation versorgt die Lunge als vasa privata mit sauerstoffreichem Blut aus Ästen der Aorta. Die wenigen Zentren, die die Technik der BAR bevorzugen, versprechen sich davon eine bessere nutritive Versorgung des Bronchialsystems und des Lungenparenchyms post transplantationem und diskutieren einen günstigen Einfluß auf die Langzeitfunktion des Transplantats. Eine Sicherung dieses Konzepts steht bis heute aufgrund der vergleichsweise geringen klinischen Fallzahlen aus.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, die beiden Transplantationsverfahren LTX und BAR in einem laborgestützten, standardisierten Hundemodell vergleichend zu analysieren. Dazu wurde anhand eines standardisierten Allotransplantationsmodells des linken Lungenflügels in Beagle-Hunden eine BAR-Gruppe (n=6) mit einer LTX-Gruppe (n=6) während der frühen Reperfusionphase verglichen. Im Anschluß an eine präischämische Konservierung mit Euro-Collins-Lösung, Explantation des

Spenderorgans und vier Stunden kalter Ischämie erfolgte jeweils die Implantation der linken Lungenlappen beim Empfängertier in rechts Seitenlage. Die Bronchialarterien wurden in der BAR-Gruppe über eine Patch-Anastomose an die Aorta Descendens revaskularisiert. Die peribronchiale Gewebeoxygenierung wurde mittels Licox-pO₂-Meßsonden an einem distal der Anastomose gelegenen Lymphknoten gemessen. Dieses Vorgehen hatte sich zuvor in einer Pilotstudie als valide erwiesen. Um im Verlauf der Reperfusion Aussagen über die drei Hauptzelltypen des Lungenparenchyms treffen zu können, wurden am transplantierten Organ fiberbronchoskopisch bronchiolo-alveoläre Lavagen (BAL) durchgeführt. Diese Technik erlaubte ein nichtinvasives und repetitierbares Vorgehen während der sensiblen Reperfusion. Aus der BAL-Flüssigkeit sowie aus pulmonalvenösen Serumproben wurden darin nachzuweisende spezifische Markerenzyme für die Pneumozyten Typ I (Carboxypeptidase M), die Pneumozyten Typ II (Alkalische Phosphatase) und das pulmonale Endothel (Angiotensin-Converting-Enzym) bestimmt. Dabei wurde in Kauf genommen, daß ein Nachweis von ACE in der BAL sowohl durch eine Schädigung des pulmonalvaskulären Endothels als auch durch eine Aktivierung, bzw. Mehranreicherung alveolärer Makrophagen hervorgerufen werden kann.

Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die hämodynamischen Bedingungen im systemischen sowie im Pulmonalkreislauf waren in den beiden Gruppen BAR und LTX vergleichbar (Tabelle 1 und 2). In der BAR-Gruppe zeigte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum von fünf Stunden Reperfusion eine physiologische peribronchiale Gewebeoxygenierung. In der LTX-Gruppe dagegen lag der pO₂ in der peribronchialen Lymphknotenmeßstation kontinuierlich bei Werten <20 mmHg (Abbildung 15; p<0,001). Die Aktivität des Markerenzym für die Pneumozyten Typ I (Carboxypeptidase M) lag in beiden Versuchsgruppen nach 2 und 4 Stunden Reperfusion signifikant höher als unter Kontrollbedingungen (Abbildung 18; p<0,01). Aktivitäten der Alkalischen Phosphatase (AP) und des Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) lagen nach 2 Stunden Reperfusion in der LTX-Gruppe (AP: 68,2 ±19,1 U/l; ACE: 1,6 ±1,1 U/l) signifikant höher als in der BAR-Gruppe (AP: 36,7 ±30,4 U/l; ACE: 0,4 ±0,6 U/l; p<0,05) und als Kontrollwerte des Spenders (AP: 14,0 ±12,9 U/l; ACE: 0,3 ±0,6 U/l; p<0,01) (Abbildungen 19 und 21).

Aus diesen Ergebnissen können zwei Schlußfolgerungen gezogen werden: (1) Die Lungentransplantation inklusive BAR normalisiert nicht nur die peribronchiale Oxygenierung. Vielmehr reduziert sie auch die Ischämie-Reperfusionsschädigung des pulmonalvaskulären Gefäßendothels und / oder der alveolären Makrophagen sowie der Pneumozyten Typ II. Beide Strukturen werden der durch den Ischämie-Reperfusionsschaden beeinträchtigten Blut-Luft-Schranke besonders stark in Mitleidenschaft gezogen. Die Ergebnisse unterstützen die Vorstellung, daß eine BAR nach Transplantation nicht nur die Funktion der zentralen Luftwege positiv beeinflussen kann, sondern auch das Lungenparenchym bis in den Alveolarbereich hinein gegenüber Ischämie und Reperfusion protektionieren könnte.

(2) Die Literatur diskutiert immer wieder, daß ein stärkerer Ischämie-Reperfusionsschaden mit einer erhöhten Inzidenz von Abstoßungskrisen nach Organtransplantation einhergeht. Da allgemein davon ausgegangen wird, daß die Inzidenz von Abstoßungskrisen nach Lungentransplantation prädiktiv für die Entwicklung einer Bronchiolitis Obliterans ist, könnte eine BAR auch ein Weg sein, das Auftreten dieser schwerwiegendsten Folgeerscheinung nach Lungentransplantation zu verzögern oder gar zu senken.
