

Stefan Fritz
Dr. med.

Auswirkungen der pharmakologischen Kupfferzellblockade durch Gadoliniumchlorid auf die Leberfunktion und Endothelinsekretion vor und nach hepatischer Ischämie

Geboren am 13.01.1976 in Biberach an der Riß
Reifeprüfung am 21.06.1995
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis SS 2003
Physikum am 08.09.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg (2. Tertial in Paris)
Staatsexamen am 29.04.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Herr Priv. Doz. Dr. med. Thomas Werner Kraus

Hintergrund: Es gilt als gesichert, dass aktivierte Kupfferzellen im Zusammenspiel mit Endothelzellen über eine Mediatorenfreisetzung (u.a. Interleukine, O₂-Radikale und Tumor-Nekrose-Faktor- α) eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des Ischämie-Reperfusionsschadens nach Lebertransplantation spielen. In diversen Studien wurde sowohl im Kleintier- als auch im Großtiermodell bewiesen, dass eine Blockierung der Kupfferzellen durch Gadoliniumchlorid (GdCl₃) zu einer Abmilderung des Ischämie-Reperfusionsschadens führt und die Überlebensrate signifikant verbessert.

Um insbesondere im Hinblick auf Multiorganspenden, Lebendspenden oder leberchirurgischen Eingriffen die Auswirkung der Kupfferzellblockade mittels GdCl₃ auch über einen längeren Zeitraum beurteilen zu können, wurde in dieser Studie die Mikro- und Makroperfusion sowie die Leberfunktion und -histologie über den Verlauf von sieben Tagen evaluiert.

Material und Methodik: Es wurden insgesamt 20 Schweine (Deutsche Landrasse; 22,48 kg \pm 2,98 kg) in zwei Versuchsgruppen unterteilt: In Versuchsgruppe I wurden die Tiere ein und sieben Tage nach i.v. Injektion von GdCl₃ (20 mg/kgKG i.v.) oder der Trägerlösung (Kontroll-Gruppe) ohne weitere Maßnahmen in Narkose untersucht (n=5 pro Gruppe). In Versuchsgruppe II wurde 24 Stunden nach GdCl₃- bzw. Kontroll-Injektion ein Pringle-Manöver (45 Minuten warme Leberischämie und Reperfusion) durchgeführt, und Daten 1, 2, 4 und 6 Stunden sowie 7 Tage später erhoben (n=5 pro Gruppe). Gemessen wurden die Mikroperfusion des Leberparenchyms mittels Thermodiffusionsmethode (TDP) und die Makroperfusion von V. portae und A. hepatica communis mittels Dopplerflussmessköpfen. Darüber hinaus wurden HE-Schnitte zur histologischen Beurteilung des Leberparenchyms angefertigt sowie diverse Laborparameter bestimmt, darunter in Versuchsgruppe II auch die Endothelinkonzentration in der V. cava superior sowie die Endotoxinclearance der Leber. Signifikanzen zwischen den vorbehandelten und den Kontrolltieren wurden anhand des Students-t-Tests ermittelt.

Ergebnisse: In Versuchsgruppe I zeigte sich 24 Stunden und sieben Tage nach Vorbehandlung mit GdCl₃ eine Verbesserung der Mikro- und Makroperfusion sowie eine

histologisch gesicherte, signifikante ($p=0,024$) Abnahme der Leukozyteninfiltration in der Leber um 69,0 % 24 Stunden nach Vorbehandlung, bzw. um 59,8 % ($p=0,012$) nach 7 Tagen. Darüber hinaus kam es nach sieben Tagen zu einem signifikanten ($p=0,028$) Abfall der Serum-GPT um 31,5 % im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Auch in Versuchsgruppe II wurden 24 Stunden nach $GdCl_3$ -Gabe eine um 44,0 % signifikant ($p=0,0197$) gesteigerte Mikroperfusion und eine um 27,6 % signifikant ($p=0,051$) gesteigerte Makroperfusion der Leber im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen. Zwei bis drei Stunden nach 45-minütiger warmer Ischämie und Reperfusion kam es zu einer Angleichung der Perfusion auf niedrigerem Niveau, ab vier Stunden nach Reperfusion zeigte sich wieder zunehmend ein perfusionssteigernder Effekt, welcher nach sieben Tagen eine signifikante Steigerung der Makroperfusion um 40,5 % ($p=0,014$) bzw. der Mikroperfusion um 34,0 % bewirkte ($p=0,012$). Darüber hinaus war die Endotoxin-Clearance in den vorbehandelten Tieren 24 Stunden nach Vorbehandlung und sechs Stunden nach 45-minütiger warmer Ischämie und Reperfusion signifikant erhöht ($p=0,047$ und $p=0,038$). Die Endothelin-Konzentration in der suprahepatischen V. cava inferior war sechs Stunden und sieben Tage nach Ischämie-Reperfusion signifikant erniedrigt ($p=0,0126$ und $p=0,0228$). Histologisch wurde auch in Versuchsgruppe II nach Vorbehandlung mit $GdCl_3$ eine signifikant niedrigere Leukozyteninfiltration im Leberparenchym nachgewiesen.

Schlussfolgerung: Der protektive, entzündungshemmende und perfusionsfördernde Effekt einer Vorbehandlung mit $GdCl_3$ i.v. auf die Leber hält im Schwein auch über den Zeitraum von sieben Tagen nach einer 45-minütigen warmen Ischämie und nachfolgender Reperfusion an. Da darüber hinaus keinerlei negative Auswirkungen auf Nieren, Herz und Lunge zu beobachten waren, ist der Einsatz von $GdCl_3$ zur Vorbehandlung von Patienten im Rahmen von Multiorganspenden, Lebendspenden, Xenotransplantationen oder leberchirurgischen Eingriffen denkbar.