

Jörn Fiedler
Dr. med.

Auswirkungen einer Kupferzelldeaktivierung mittels Gadoliniumchlorid auf die Funktion von Herz, Lunge und Niere im Langzeitversuch

Geboren am 24.08.1976 in Dortmund
Reifeprüfung am 22.06.1995 in Ettlingen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/1997 bis WS 2002/2003
Physikum am 09.09.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Basel (Schweiz)
Staatsexamen am 29.04.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Weimann

Aus der Diskrepanz zwischen stetig wachsendem Bedarf an Spenderorganen zur Lebertransplantation bei zunehmender Indikationsstellung und gleichzeitig aber konstantem Organangebot ergibt sich die Notwendigkeit, zur Verfügung stehende Spenderlebern effektiv zu nutzen, und die Funktion marginaler Transplantate zu verbessern. Während der hepatoprotektive Effekt von Gadoliniumchlorid ($GdCl_3$) im Sinne einer Minderung des Ischämie-Reperfusionsschadens bei der Lebertransplantation im Klein- und Großtierversuch beschrieben wurde, stellt sich vor einer Anwendung beim Menschen im Rahmen der Multiorganentnahme und Leberlebendspende die Frage nach der Toxizität dieses Stoffes auf andere potentiell transplantable Organe. Um seine Unbedenklichkeit zu überprüfen, wurden Einflüsse auf Herz, Lunge und Niere sowohl nach 24 Stunden als auch über sieben Tage nach $GdCl_3$ -Gabe per se und nach warmer Leberischämie im Großtiermodell untersucht.

In zwei voneinander getrennten Studienabschnitten wurden in Narkose die Effekte einer intravenösen Injektion von 20 mg/kg KG $GdCl_3$ auf Schweine der Deutschen Landrasse mit einem Körpergewicht von $22,5 \pm 0,6$ kg im Vergleich zu einer Placebo-Kontrollgruppe untersucht. Im ersten Abschnitt wurden 24 Stunden und sieben Tage nach $GdCl_3$ - beziehungsweise Placebo-Gabe ohne weitere Maßnahmen Parameter der pulmonalen und systemischen Hämodynamik, des Gasaustausches und der Nierenfunktion untersucht ($n = 5$ pro Gruppe). Im zweiten Studienabschnitt wurde 24 Stunden nach Vorbehandlung eine Ausgangsmessung durchgeführt, an die sich ein Pringle-Manöver (45 Minuten warme Leberischämie) und Messungen 1, 2, 4 und 6 Stunden sowie 7 Tage nach Reperfusion anschlossen ($n = 7$ in der $GdCl_3$ -Gruppe, $n = 6$ in der Kontrollgruppe). Untersucht wurden jeweils Herzfrequenz, Herzminutenvolumen, pulmonaler und systemischer Blutdruck, Gefäßwiderstand, grobmorphologische Veränderungen am Herzen, Beatmungsdruck, Atemvolumina und -frequenz, Blutgase, Sauerstofftransportkapazität, intrapulmonaler Shunt, Lungenfeucht- und -trockengewicht sowie Parameter der Nierenperfusion und -funktion. Unterschiede wurden mit Hilfe des Student-t-Tests ermittelt mit $p < 0,05$ als Signifikanzniveau.

Im ersten Studienabschnitt wurden 24 Stunden nach $GdCl_3$ -Behandlung signifikant niedrigere gewichtsbezogene Atemzugvolumina, arterielle Kohlendioxidpartialdrucke und Beatmungsdrucke gemessen. Der maximale inspiratorische Druck, der arterielle Kohlendioxidpartialdruck und das Herzzeitvolumen stiegen im siebentägigen Beobachtungszeitraum signifikant an. Nach sieben Tagen lag die Herzfrequenz der $GdCl_3$ -behandelten Tiere signifikant unter der

bei den Kontrolltieren, während sich sämtliche anderen Parameter zwischen beiden Untersuchungsgruppen nicht beziehungsweise nicht mehr unterschieden.

Im zweiten Studienabschnitt konnten signifikante Unterschiede einzelner Untersuchungsgrößen im zeitlichen Verlauf nach warmer Leberischämie jeweils innerhalb der Verum- und Kontrollgruppe festgestellt werden, während sich lediglich drei Parameter zwischen den beiden Gruppen unterschieden. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck bei den GdCl_3 -behandelten Tieren lag sechs Stunden nach Pringle-Manöver signifikant unter dem in der Kontrollgruppe. Sieben Tage nach GdCl_3 -Gabe war die Sauerstofftransportkapazität signifikant höher und die Atemfrequenz signifikant niedriger als bei den unbehandelten Schweinen. Alle anderen Parameter - insbesondere sämtliche Nierenmesswerte - unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen. Die ermittelten Daten lagen allesamt innerhalb physiologischer Grenzen.

Die erhobenen Daten zeigen, dass Gadoliniumchlorid weder nach 24 Stunden noch im Verlauf über sieben Tage eine wesentliche Wirkung auf die pulmonale und systemische Hämodynamik, den Gasaustausch und die Nierenfunktion ausübt. Sämtliche untersuchten Parameter bewegten sich innerhalb physiologischer Grenzen, so dass die wenigen signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf einzelner Parameter beziehungsweise zwischen GdCl_3 -behandelten versus Kontrolltieren nicht auf schädigende Einflüsse von GdCl_3 zurückzuführen sind.