

Michael Kremer
Dr. med.

Induktion von LPS-Kreuztoleranz zur Reduktion des Ischämie/Reperfusionsschadens der Leber - Eine in vivo Analyse im Rattenmodell

Geboren am 10.10.1975 in Lich
Reifeprüfung am 13.06.1995 in Bad Nauheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis SS 2002
Physikum am 05.09.1997 an der Universität Giessen
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Budapest
Staatsexamen am 27.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Klar

Eine wichtige Form der Leberschädigung stellt die hepatische Ischämie-Reperfusion dar, die im Rahmen von Leberchirurgie und Lebertransplantation und bei systemischer Belastung wie Sepsis und Schock auftritt. Da der Ischämie-Reperfusionsschaden durch die Leukozyten-Endothel-Interaktion determiniert wird, nehmen die sinusoidalen Endothelzellen der Leber (LSEC) eine pathophysiologische Schlüsselstellung ein.

Wir konnten bei der Untersuchung hepatischer Ischämie-Reperfusion an unserem an die Klinik angelehnten Modell konstant die transkriptionelle Aktivierung sinusoidaler Endothelzellen durch Aktivierung von Nuclear Factor κ B (NF- κ B) identifizieren, die experimentell wie klinisch für die Spätphase des Ischämie-Reperfusionsschadens zentrale Bedeutung besitzt. Die Komponente der I/R-Schädigung der Leber ist besonders in der Lebertransplantation wichtig, da hierdurch die Funktionsreserve (Frühfunktion) und die Langzeitperformance des Transplantats (Immunogenität, chronische Abstossung) determiniert wird.

Im Einzelnen wurde mit intravitalmikroskopischen, histologischen und molekularen Verfahren geklärt, wie die transkriptionelle Aktivierung sinusoidaler Endothelzellen in hepatischer Ischämie-Reperfusion mit der Leberschädigung korreliert. Durch die Stimulation der endogenen Blockade von NF- κ B in sinusoidalen Endothelzellen in einem Modell der Endotoxin-Toleranz konnte eine Reduktion des hepatischen Ischämie-Reperfusionsschadens erreicht werden. Die signifikant verringerten Leukozyten-Endothelinteraktionen konnten in einem Kleintiermodell intravitalmikroskopisch quantifiziert werden. Die verringerte Rekrutierung von residenten Leukozyten weist ebenso wie die leberspezifischen Enzyme und die Histologie im Verlauf auf einen signifikant geringeren Zellschaden hin. Die Aktivität von

NF- κ B p65 zeigte sich im Electrophoretic Mobility Shift Assay in den Endotoxin-toleranten Tieren sowohl vor als auch nach warmer I/R deutlich reduziert, während die p50-Homodimere vor allem nach I/R einen Anstieg verzeichnen.

Eine endogene Blockade von NF- κ B lässt sich am vorliegenden Beispiel der Endotoxin-Toleranz nachweisen. Eine Nutzung dieser Blockade trägt massgeblich zur Reduktion des hepatischen Ischämie-Reperfusionsschadens bei. Nach weiterer Optimierung durch den Einsatz nebenwirkungsarmer Liganden sollte daher der klinische Einsatz im Rahmen der Lebertransplantation beginnen. Es ist zu erwarten, dass hier über die Verbesserung der Transplantate sowohl eine bessere Funktionsaufnahme als auch eine verbesserte Langzeitfunktion zu erwarten ist.