

Michael Klaus Heger
Dr. med.

Einfluss von Cyclosporin und FK 506 allein und in Kombination mit C1-Esterase-Inhibitor auf den Ischämie-/Reperfusionsschaden an der Rattenleber

Geboren am 09.02.1965 in Ettlingen
Staatsexamen am 23.11.2004 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. vet. Michael Kirschfink

Die Extravasation von Leukozyten ist das morphologische Korrelat des Ischämie-/Reperfusionsschadens nach warmer und kalter Organischämie. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand eines tierexperimentellen Ansatzes in vivo durch Cyclosporin bzw. FK 506 die für die Pathogenese wichtige Entstehung von Chemotaxinen und Adhäsionsmolekülen auf Zelloberflächen zu vermindern. Eine weitere Schlüsselrolle in der Pathogenese des Ischämie-/Reperfusionsschadens kommt der Aktivierung des Komplementsystems zu. Mit dem beim hereditären Angiödem bereits angewandten C1-Inhibitor (Berinert) sollte im Komplementsystem sowohl der klassische als auch der Lektinweg gehemmt werden.

Das Ausmaß des ischämiebedingten Reperfusionsschadens wurde mittels intravital-mikroskopischer Untersuchungen erfasst. Dazu wurde der linke Rattenleberlappen durch Abklemmen der arteriellen Blutzufuhr für 45 Minuten einer warmen Ischämie ausgesetzt. Nach 30 Minuten folgender Reperfusion wurde die mikrovaskuläre Perfusion und die Leukozyten-Endothelinteraktion im linken Leberlappen untersucht. Zu Anfang und Ende des Versuchs wurden die leberspezifische Transaminasen bestimmt, um das Ausmaß des Reperfusionsschadens zu erfassen.

In den Versuchsgruppen ergaben sich hinsichtlich der Leukozyten-Endothel-Interaktion für Cyclosporin und FK 506 vergleichbar verbesserte Werte. Durch zusätzliche Gabe von C1-INH konnte keine weitere Verbesserung erzielt werden. Anders waren die Messergebnisse der kapillären Perfusion. Während durch Gabe von Cyclosporin alleine bereits eine signifikant verbesserte Perfusion zu erreichen war und C1-INH keinen weiteren Vorteil erbrachte, waren unter FK 506-Gabe ähnlich gute Werte nur durch zusätzliche Komplementinhibition zu erzielen. Eine vollständige Inhibition der Leukozytenadhäsion war jedoch weder durch Immunsuppressiva noch durch Blockade des klassischen und Lektin-Wegs der Komplementaktivierung mit C1-INH zu erreichen. Dies spricht für eine Beteiligung weiterer

Faktoren, evtl. auch des Alternativwegs der Komplementaktivierung, an der Genese des Reperfusionsschadens.

Da sich die histomorphologischen Zeichen eines Organschadens frühestens acht Stunden nach der Ischämie-/Reperusionsphase manifestieren, waren in den untersuchten Präparaten keine eindeutigen Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen zu finden. Außerdem erschwerte die Hintergrundanfärbung der Leber als C3-produzierendes Organ die Differenzierung der immunhistochemischen Anfärbung mit C3d-Antikörpern.

Cyclosporin und FK 506 befinden sich zur Vermeidung der Transplantatabstoßung nach Lebertransplantation bereits seit längerem in klinischem Einsatz, so dass hier bereits große Erfahrungen über Wirkungen und Nebenwirkungen vorliegen. Da die Gabe von Immunsuppressiva nach Transplantation ohnehin obligat ist, scheint ein Einsatz bereits vor Reperfusion des Spenderorgans zur Verminderung von Ischämie-/Reperfusionsschäden aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gerechtfertigt. Die zusätzliche Gabe von C1-INH könnte in Kombination mit FK 506 sinnvoll sein.