

Sylvia Klemens
Dr. med.

Leberkonservierung gegenüber ausgedehnten Ischämiezeiten: Ein experimenteller Vergleich zwischen UW und HTK

Geboren am 20.12.1978 in Müllheim
Staatsexamen am 11.05.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. M.M. Gebhard

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, an einem etablierten Versuchsmodell vom Hund die protektive Effizienz der beiden klinisch eingeführten Verfahren UW und HTK zur Leberkonservierung nach grenzwertig hoher Ischämiebelastung zu vergleichen. Anlass für diese Untersuchung waren verschiedene Veröffentlichungen zur Thematik, die sich jedoch alle auf kurze Ischämiezeiten und damit geringe Ischämiebelastungen beschränken und hier – erwartungsgemäß – keine Differenzierung treffen konnten.

Untersuchungsmodell war die Hundeleber, die in vivo jeweils entsprechend den verfahrensspezifischen guidelines konservierend perfundiert und danach entweder unmittelbar (Kontrollgruppen) oder nach einer Ischämiezeit von 30 Stunden bei 5 °C (Versuchsgruppen) für 120 min isoliert salin reperfundiert wurde. Parameter der früh postischämischen Erholung waren u. a. der Perfusionswiderstand, die hepatozelluläre und biliäre Enzymabgabe, die Galleproduktion, die hepatozelluläre Aufnahme und biliäre Exkretion von Indocyan Grün, ICG, sowie der ATP- und Glykogengehalt der Organe nach 120 min Reperfusion.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Wurden die Organe unmittelbar nach Konservierung reperfundiert, so unterschieden sie sich je nach Konservierung signifikant hinsichtlich der Abgabe der biliären Markerenzyme alkalische Phosphatase, AP, und γ -Glutamyltransferase, γ -GT in die Galle. UW führte statistisch belegbar zu höheren Aktivitäten an AP und γ -GT in der Galleflüssigkeit als HTK. Demgegenüber lagen nach HTK die hepatozellulären Enzyme GOT und GPT im lebervenösen Perfusat im Mittel höher als nach UW. In beiden Kontrollgruppen lag der Gallefluss über die Reperusionszeit bei rund 2 ml pro min und kg Lebertrockengewicht. Die hepatozelluläre Aufnahme von ICG, das 30 min nach Reperusionsbeginn appliziert worden war, betrug jeweils innerhalb von 20 min ≥ 90 % der applizierten Menge. Die biliäre Exkretion von ICG begann jeweils rund 30 min nach Applikation und erreichte innerhalb der verbliebenen Nachbeobachtungszeit von 60 min 15 und 20 % der hepatozellulär aufgenommenen Menge. ATP- und Glykogengehalt nach 120 min Reperfusion entsprachen waren in beiden Kontrollgruppen der Norm. Damit erwies sich das gewählte Versuchsmodell als funktionell stabil, zeigte allerdings erstmals statistisch abgesichert, dass UW-Konservierung, wie in der Literatur vermutet, zu gewissen Alterationen im Bereich des biliären Systems der Leber führt.

Ischämiebelastung von 30 Stunden führten nach UW-Konservierung zu Zeichen eines Ischämie-Reperusions-Schädigung: Die Enzymverluste in das Reperusionsmedium blieben hinsichtlich GOT marginal, waren jedoch hinsichtlich GPT signifikant höher. Auch die Enzymverluste AP und γ GT in die Galle waren gegenüber Kontrolle nicht signifikant erhöht. Die hepatozelluläre Aufnahme von ICG innerhalb von 20 min Reperfusion fiel mit im Mittel 86 % der angebotenen Menge gegenüber 96 % des Angebots deutlich niedriger aus als in den Kontrollversuchen, während die ICG-Ausscheidung zwar mit 11 gegenüber 19 % der jeweils aufgenommenen Menge ebenfalls deutlich jedoch nicht signifikant reduziert war.

Auch HTK-konservierte Lebern zeigten während Reperfusion nach 30 Stunden Ischämie bei 5 °C mit Symptomen einer Ischämie-Reperfusionsschädigung: Insbesondere waren die Verluste an GOT und GPT in das Reperfuionsmedium signifikant höher als ohne Ischämiebelastung, während AP- und γ GT-Aktivität in der Galle in derselben Größenordnung lagen wie in der Kontrollgruppe. Der Gallefluss war gegenüber der Kontrollgruppe eher erhöht, lag jedoch absolut in demselben Bereich wie unter UW. Auch unter HTK und 30 Stunden kalter Ischämie war die hepatozelluläre ICG-Aufnahme während 20 min nach Applikation mit 86 gegenüber 95 % der angebotenen Menge reduziert. Hier war jedoch auch die biliäre ICG-Exkretion mit rund 3 gegenüber 11 % des hepatozellulär aufgenommenen ICG deutlich, wenn auch mit $p = 0.05$ grenzwertig signifikant eingeschränkt. Bei Abschluss der isolierten Reperfusion fanden sich im Lebergewebe signifikant niedrige ATP-Werte, die allerdings wenigstens Faktor 3 höher waren als nach der Literatur intraischämisch nach 60 min kalter Ischämie unter HTK.

Eine Gegenüberstellung der hoch ischämiebelasteten Gruppen UW und HTK führt im wesentlichen zu den folgenden Ergebnissen:

- Gemessen an den Enzymverlusten geht UW-Konservierung mit signifikanten Zeichen einer Alteration spezifisch des biliären Systems einher, während Enzymverluste unter HTK-Konservierung eher über die sinusoidale Membran der Hepatozyten erfolgen.
- Die postischämische Galleproduktion liegt unter beiden Konservierungsbedingungen selbst nach 30 Stunden Ischämiebelastung noch jeweils im Normbereich.
- Die hepatozelluläre ICG-Aufnahme innerhalb von 20 min nach Applikation nimmt in der Folge hoher Ischämiebelastung in beiden Konservierungsgruppen ab. Die biliäre ICG-Ausscheidung liegt jedoch nach HTK signifikant niedriger als nach UW.
- Nach HTK ist auch die Rephosphorylierung der Adeninnukleotide innerhalb von 120 min Reperfusion noch unvollständig.

30 Stunden Ischämiebelastung sind somit für eine gesunde Hundeleber sowohl unter UW- als auch unter HTK-Konservierung hinsichtlich der postischämischen Galleproduktion reversibel, jedoch hoch im Sinne der konservierungsspezifischen Verluste an zellulären Enzymen und, gemessen an der Clearance von Indocyan Grün, insbesondere der hepatozellulären Aufnahme- und biliären Ausscheidungsfunktion des Organs.

Unter klinischen Bedingungen dürften diese Konservierungszeiten nicht erreichbar sein, obgleich die endogene Ischämietoleranz der Leber von Hund und Mensch eher vergleichbar ist als diejenige zwischen Schwein und Mensch. . Humane Spenderlebern haben jedoch in aller Regel zumindest eine indirekte medizinische Anamnese, die sich auch im Konservierungsergebnis niederschlägt. Deshalb gelten derzeit Ischämiezeiten unter Konservierung von etwa 10 Stunden als grenzwertig. Berücksichtigt man darüber hinaus die angesichts der Organknappheit zunehmende Zahl an sog. marginalen Spenderorganen, so wird deutlich, dass Fortschritte in der Organkonservierung klinisch wünschenswert und hilfreich wären.