

Alexander Sascha Bode

Dr. med.

Über den Einfluss der isovolämischen Hämodilution mit Dextran und Hemoglobin-based Oxygen Carrier auf die Mikrozirkulation und den Ischämie-/ Reperfusionsschaden der Leber im Rattenmodell.

Geboren am 20.08.1974 in Pirmasens

Staatsexamen am 09.11.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M.Golling

Die präoperative Hämodilution ist eine adäquate Möglichkeit, den Ischämie-/ Reperfusionsschaden im Rahmen einer warmen Ischämie z.B. bei Lebertransplantation durch eine Verbesserung der Gewebepfusion und -oxygenierung zu vermindern. Durch Hämodilution mit einem erythrozytenfreien plasmaähnlichen Sauerstoffträger kann der Gewebs-pO₂-Spiegel in der Leber zusätzlich konstant gehalten bzw. erhöht und dadurch der Ischämie-/ Reperfusionsschaden weiter reduziert werden.

Ziel unserer Studie war es, mögliche Vorteile einer Hämodilution mittels HBOC (Hemopure[®]), einem hämoglobinhaltigen bovinen Sauerstoffträger, im Vergleich zu Dextran und einer Kombination aus beiden Lösungen zu untersuchen.

Es wurden insgesamt fünf Versuchsgruppen à jeweils 12 DA-Ratten gebildet und entsprechend der zur Hämodilution verwendeten Substanz in eine Kontrollgruppe (ohne HD), eine Ringergruppe, eine Dextran- und eine HBOC-Gruppe sowie eine Mischgruppe (Dextran+HBOC) eingeteilt. Nach Laparotomie und Durchführen einer 70minütigen partiellen warmen Ischämie an der Leber, während der mittels Hämodilution der Hämatokrit auf 30% gesenkt wurde, erfolgte eine 30minütige Reperfusion. Pro Gruppe wurden an jeweils acht Tieren mittels Intravitalmikroskopie und anschließender Auswertung am PC verschiedene Perfusionsparameter bestimmt; jeweils vier weitere Tiere wurden einer Messung des Sauerstoffpartialdruckes mittels

hepatischer Sauerstoffsonde unterzogen, bevor eine Laborabnahme zur Transaminasenbestimmung und Euthanasie den Versuch beendeten.

Unsere Studie zeigte, dass eine Behandlung mit HBOC hochsignifikante Verbesserungen der sinusoidalen Perfusion (um über 12%) und Blutzellgeschwindigkeit (über 50%) bewirkt und darüber hinaus die Leukozytenadhärenz sowie Transaminasenaktivität und damit den Leberzellschaden (42-81%) nach warmer Ischämie im Vergleich zur Ringerlösung hochsignifikant vermindert. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass HBOC in der postischämischen Leber den Sauerstoffpartialdruck im Gewebe schneller als alle anderen Substanzen wiederherstellen kann; 30 Minuten nach Reperfusion war der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe drei Mal höher als in allen anderen Versuchsgruppen.

Dextran zeigte im Vergleich zur Behandlung mit HBOC fast identische Effekte, d.h. ebenfalls eine verbesserte Mikrozirkulation und damit Organfunktion sowie einen verminderten Leberzellschaden. In der multivariaten Analyse wies HBOC gegenüber Dextranlösung aber zusätzlich eine schnellere Erhöhung bzw. Wiederherstellung des Gewebe- pO_2 in der Leber auf.

Die Mischung aus beiden Substanzen (HBOC/Dextran) konnte verglichen mit den Einzelsubstanzen keinerlei Verbesserungen aufweisen. Gegenüber der Kontrollgruppe zeigte sich lediglich in der Verminderung des Leberzellschadens (AST) ein signifikanter Vorteil. Es ist zu vermuten, dass die Mischung beider Substanzen zu einer weitgehenden Wirkungsneutralisation führt.

Unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse halten wir die Fortführung auch klinischer Forschung mit HBOC-Lösungen für vertretbar. Dabei dürften blutsparende Aspekte, Verbesserung des I/R-Schadens und des spezifischen Sauerstoffangebotes in Organen im Mittelpunkt stehen.