

Gani Kuttymuratov
Dr. med.

**„Evaluation der neuen Variante der HTK-Lösung zur Organkonservierung
an Nierentransplantationen im Schwein“**

Geboren am 23.08.1972 in Kysyl-Orda (Kasachstan)
Examen 1998 an der Universität Aktobe (Kasachstan)

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martha-Maria Gebhard

Die Möglichkeit der Transplantation ist eine unverzichtbare klinische Option zur Behandlung andernfalls finaler Erkrankungen des Herzens, der Leber, des Pankreas oder der Niere. Dementsprechend ist das Thema Organkonservierung nach wie vor von hoher klinischer wie wissenschaftlicher Relevanz. In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden klinisch eingeführten Konservierungsverfahren zur Organtransplantation, UW nach Belzer und HTK nach Bretschneider, mit einer neuen, inzwischen zum Patent angemeldeten Variante der Lösung HTK, der Lösung HTK-N hinsichtlich ihrer protektiven Effizienz verglichen.

Material und Methoden:

Nieren wurden nach Konservierung mit der Lösung UW, der Lösung HTK oder der Lösung HTK-N in einem Spendertier konserviert, entnommen, für 30 Stunden bei 4 °C gelagert und nach Nephrektomie der Eigennieren in einen Empfänger implantiert. Anschließend wurden die Tiere für 7 Tage nachuntersucht. Das Großtiermodell war das Landrasseschwein, die Gruppengröße der ausgewerteten Versuche war in jeder der 3 Konservierungsgruppen n=10. Die Tiere wogen zum Zeitpunkt der Transplantation im Mittel 30 kg. Die Eingriffe erfolgten in orotrachealer Intubationsnarkose unter Verwendung von Isofluran. Der Ablauf der Eingriffe entsprach demjenigen der klinischen Praxis, die Dosierung der jeweiligen Konservierungslösung der Anwendungsvorschrift des Herstellers. Postoperativ wurden die Transplantatempfänger mehrmals täglich visitiert.

Dabei wurden ihr Trink- und Essverhalten, ihre Agilität und ihr Spielverhalten sowie ihre Urinausscheidung als Parameter des Allgemeinbefindens und der postoperativen Erholung protokolliert. Außerdem erfolgte die Versorgung und Pflege der Operationswunde sowie eine der klinischen Vorgehensweise entsprechende Medikation unter den Aspekten Analgesie, Diurese, Volumensubstitution, Antibiose, Immunsuppression und Ulcusprophylaxe.

Jeweils vor Implantation sowie nach Reperfusion der Organe und am 3. und 7. Tag nach Transplantation wurden die Funktionsparameter Kalium, Natrium, Kreatinin und Harnstoff im Serum, Albumin und Osmolalität im Endharn sowie die Feinstruktur in Biopsien des Nierengewebes einer vergleichenden Analyse unterzogen. Die Analyse der klinisch-chemischen Parameter verdanken wir dem Zentrallabor des Klinikums Heidelberg, die Aufarbeitung der Gewebeproben sowie ihre Bewertung Herrn Dr. med. Longenrich, Pathologisches Institut der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. med. P. Schirmacher).

Ergebnisse:

Makroskopisch erschienen alle Transplantate nach der weißen Verfärbung durch die jeweiligen Konservierungslösungen innerhalb von 5 min nach Beginn der Wieder-durchblutung weitgehend

homogen rosig wie gesunde, durchblutete Nieren. Alle Tiere begannen innerhalb der ersten 3 Tage, Endharn auszuscheiden. In allen Versuchsgruppen fand sich postischämisch bis zum 3. postoperativen Tag eine gegenüber den jeweiligen Ausgangsbedingungen signifikante Zunahme der Konzentrationen von Kalium, Kreatinin und Harnstoff im Serum sowie der Konzentration von Albumin im Endharn. Zwischen dem 3. und dem 7. postoperativen Tag, nahmen die Werte überwiegend weiter zu, die Anstiegssteilheit wurde jedoch deutlich geringer. Lediglich die Ausscheidung von Albumin über den Endharn reduzierte sich annähernd wieder auf Normalniveau. Zwischen den Gruppen waren die Unterschiede jedoch in keinem Fall statistisch signifikant. Die histologische Analyse zeigte schon nach konservierender Perfusion fokale Alterationen insbesondere im Bereich der proximalen Tubuli im Sinn einer akuten Tubulusnekrose Stadium 1-2, ATN 1-2, d. h. Diskontinuitäten im Bereich des epithelialen Bürstensaums und beginnende Abflachung und Vakuolenbildung in den Epithelzellen. Nach Reperfusion nahmen die Veränderungen im Sinn einer disseminierten ATN 2 und 3, d. h. erheblicher Vakuolisierung des tubulären Epithels bis hin zu Denudierungen der Basalmembran signifikant zu. Am Tag 7 nach Transplantation waren die Schäden in nahezu allen Organen im Sinn einer Regeneration jedoch schon wieder deutlich geringer als noch an Tag 3. Allerdings bestanden auch hinsichtlich der histologischen Veränderungen keine statistischen Unterschiede in Abhängigkeit vom jeweils eingesetzten Konservierungsverfahren.

Schlußfolgerung:

Die 3 aus Sicht ihrer Konzeption und Zusammensetzung sehr unterschiedlichen Konservierungslösungen UW, HTK und HTK-N führten demnach im Modell der Nierentransplantation nach 30 Stunden kalter Ischämie in Schweinen zu vergleichbaren Ergebnissen. Damit ist ihre protektive Kapazität zum jetzigen Zeitpunkt als etwa gleich einzustufen, obgleich die Lösung HTK-N die erste Konservierungslösung ist, die die nach der Ansicht zahlreicher Autoren zentrale Ursache der Ischämie-Reperfusionsschädigung im Rahmen von Organtransplantationen spezifisch antagonisiert. Damit bleibt zu klären, ob die Eisen-vermittelte Bildung von freien Sauerstoff- und Stickstoff-Species entweder nur nach grenzwertig langen Ischämiezeiten wirksam wird, oder ob andere Quellen von Radikalen hier eine gewichtigere Rolle spielen könnten. Denn ein Zugewinn an Ischämietoleranz wäre klinisch zur Transplantation insbesondere von Herz, Pankreas und Leber dringend wünschenswert.