

Jens Plachky
Dr. med.

Einfluß von N-Acetylcystein auf die Leukozyten-Endothelinteraktion während orthotoper Lebertransplantation

Geboren am 27.08.1973
Reifeprüfung am 11.05.1993
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis SS 1999
Physikum am 25.08.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Langnau/CH, Chicago/USA, Heidelberg
Staatsexamen am 03.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. J. Bardenheuer

Für die Ausbildung des Ischämie-Reperfusionsschadens spielt die Entstehung von freien Radikalen eine wichtige Rolle. Eine gesteigerte Bildung von freien Sauerstoffradikalen führt über die Lipidperoxidation von Membranen zu Zelluntergängen und beeinträchtigt die Funktion von Mitochondrien. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Einwanderung von Leukozyten in ischämisches Gewebe. Diese schädigen das infiltrierte Gewebe durch Sauerstoffradikalfreisetzung. Ziel der vorliegenden Studie war es, die therapeutische Wirkung von N-Acetylcystein auf die Leukozyten-Endothelinteraktion, die Lipidperoxidation und den Reperfusionsschaden während Ischämie und Reperfusion bei Patienten mit orthotoper Lebertransplantation zu charakterisieren. Hierbei wurden insbesondere die Veränderungen der löslichen Adhäsionsmoleküle P-Selektin, L-Selektin, ICAM-1 und VCAM-1 unter dem therapeutischen Einsatz von N-Acetylcystein untersucht. In diesem Zusammenhang wurden auch die Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor α und Interleukin-6 näher untersucht. Als Parameter der Leberschädigung wurden einerseits die Verläufe der Transaminasen GOT und GPT und andererseits die Alpha-Glutathion-S-Transferase bestimmt. Als Marker der Lipidperoxidation wurde Malondialdehyd herangezogen.

Eingeschlossen wurden 20 Patienten im Alter zwischen 18 und 69 Jahren mit einer Leberkrankung, deren konservative Therapieoptionen ausgeschöpft waren und die sich einer orthotopen Lebertransplantation unterzogen. Zu definierten Zeitpunkten wurden Blutproben zum Nachweis der Adhäsionsmoleküle, Malondialdehyd, α -GST und der Zytokine gewonnen. Die hämodynamischen Parameter der Patienten wurden kontinuierlich erfaßt. Das Gesamtpatientenkollektiv wurde randomisiert in eine Placebo-Gruppe und eine Verum-Gruppe, welche N-Acetylcystein in einer Gesamtdosierung von 300 mg/kg von der Reperfusion an erhielt, aufgeteilt. Der Placebo-Gruppe wurde das gleiche Volumen Trägerlösung infundiert. Die Patientencharakteristika waren zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich.

Der typische Verlauf der Hämodynamik von Patienten während orthotoper Lebertransplantation konnte durch die Gabe von N-Acetylcystein nicht benefiziell beeinflusst werden.

Die Zytokinexpression wurde während orthotoper Lebertransplantation auf systemischer Ebene kaum beeinflusst. Dieser Befund schließt eine lokale Zytokinexpression nicht aus, welche regional zu einer Leukozytenstimulation führt.

Die löslichen Marker P- und L-Selektin ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Es fand auch keine relevante Veränderung im Laufe des Beobachtungszeitraums im Vergleich zum Ausgangswert statt. Demgegenüber stand eine signifikante Reduktion des Anstiegs von sICAM-1 in der späten Reperfusionphase bei Patienten, die mit N-Acetylcystein behandelt worden waren. Einen parallelen Verlauf ergab die Untersuchung des Adhäsionsmoleküls sVCAM-1. Auch hier konnten signifikant geringere Konzentrationen in der Verum-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden. Die Schädigung der Leber, gemessen an den Verläufen der Alpha-Glutathion-S-Transferase, stellte sich in der Gruppe der mit N-Acetylcystein behandelten Patienten als signifikant geringer heraus, während die Transaminasen keine signifikante Unterscheidung zuließen.

Eine deutliche Verbesserung der Radikalfängerfunktion des zirkulierenden Blutes konnte durch die Gabe von N-Acetylcystein dargestellt werden. Diese war jedoch nur in der unmittelbaren Reperfusionphase nachweisbar. Effekte von N-Acetylcystein auf die Lipidperoxidation konnten unter dieser Therapie nicht gezeigt werden.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigen, daß eine zelluläre Aktivierung während Reperfusion eines zuvor ischämischen Organs während orthotoper Lebertransplantation auftritt. Diese Aktivierung der Leukozyten und des Endothels konnte durch die Gabe von N-Acetylcystein deutlich beeinflusst werden. Darüber hinaus konnte die Studie zeigen, daß die Verminderung des Reperfusionsschadens auf der Ebene der Leukozyten-Endothelanheftung abläuft. Unter der Therapie mit N-Acetylcystein wurde eine Verbesserung des Totalen Antioxidativen Staus in der Initialphase gezeigt. Eine Verminderung der Organschädigung durch eine Therapie mit N-Acetylcystein spiegelt der verminderte Anstieg von Alpha-Glutathion-S-Transferase wider.

Eine geringere Inflammation in der Reperfusionphase ist günstig im Hinblick auf Transplantatfunktion, initial wie Langzeit, und auf Abstoßungsreaktionen zu bewerten. Die Gabe von N-Acetylcystein scheint hinsichtlich der Ausprägung des Schaden durch Ischämie und Reperfusion in der Leber bei Patienten während orthotoper Lebertransplantation indiziert.