

Tanja Kerstin Schönfuß

Dr. med.

Endothelin- und Tumor-Nekrose-Faktor α -Kinetik während normothermer Kurz- und Langzeit-Ischämie der Leber

Geboren am 13.03.1971 in Baden-Baden

Reifeprüfung am 22.05.1990 in Baden-Baden

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis SS 1998

Physikum am 18.08.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 27.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach : Chirurgie

Doktorvater : Priv.-Doz. Dr. med. T. Kraus

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der Endothelin-Kinetik im perioperativen Verlauf bei normothermer Kurz- und Langzeitischämie der Leber sowie die Untersuchung der Auswirkung des freigesetzten Endothelins auf die parenchymale Perfusion der Leber.

Eine Leberischämie wird in der Klinik zum Teil während Leberteileresektionen in Rahmen der operativen Therapie von traumatologischen oder onkologischen Läsionen induziert. Längste Ischämiezeiten kommen im klinischen Alltag bei der Lebertransplantation zustande.

Nach Überschreiten des hepatischen Ischämie-Toleranzbereiches treten morphologische Läsionen und funktionelle Störungen auf, die zum Teil irreversibel sind. Nach Erreichen einer zeitlichen Toleranzgrenze muss auf Grund dieser Ischämie- und Reperfusionsschäden mit einem erheblichen Anstieg der Mortalität der Patienten gerechnet werden. Ursächlich hierfür scheinen neben dem hypoxischen, durch die Ischämie induzierten Zellschäden, die Mikrozirkulationsstörungen während der Reperfusion zu sein. Diese führen erneut zu einer Minderperfusion mit erneuter Sauerstoffmangelversorgung der Leber und zu einem Aggravieren der Zellschäden.

Endothelin ist zum heutigen Zeitpunkt als die potenteste vasoaktive Substanz bekannt. Endothelin kann von unterschiedlichen Leberzellen neu synthetisiert und freigesetzt werden. Intrazellulär wird über ein proteolytisches Processing aus dem Präpro-Hormon das Vorläuferpeptid big-Endothelin gebildet welches extrazellulär in das physiologisch wirksame

Endothelin umgewandelt wird. Man unterscheidet die Isomere ET-1, ET-2 und ET-3, die eine geringfügig unterschiedliche Struktur aufweisen. Hypoxie ist ein wesentlicher Stimulator der Endothelin-Freisetzung wobei auch Leberendothelien zur ET-Sekretion fähig sind. Des Weiteren bekannt ist eine Stimulation der Endothelin-Sekretion durch Endotoxine welche u. a. durch das Zytokin TNF α vermittelt wird.

Zwei unterschiedliche Endothelin-Rezeptoren werden unterschieden. Diese weisen eine unterschiedliche Affinität zu den Endothelin-Isomeren auf und finden sich auf einer Vielzahl von Geweben. Viele der in der Leber vorkommende Zellen weisen ET-A oder ET-B-Rezeptoren in unterschiedlicher Dichte auf. Die Expression dieser Rezeptoren ist von exogenen Faktoren, vor allem durch Hypoxie, beeinflussbar. Während die Halbwertszeit von Endothelin im Blut nur 7 Minuten beträgt, ist seine Wirkung, liegt es am Rezeptor gebunden vor, sehr lange anhaltend.

Bei unseren Großtierversuchen bestimmten wir bei 12 Schweinen während und nach induzierter 60 minütiger Ischämie der Leber die big-Endothelin und Endothelin-Konzentration in prä- und posthepatischen Gefäßsegmenten wie auch im Lebergewebe selbst. Es erfolgten zeitgleiche Abnahmen von Blut aus Vena porta, Vena hepatica und Vena cava superior, die Durchführung einer Leberbiopsie sowie die Messung der hepatischen Mikrozirkulation mittels Thermodiffusionsmethodik. Des Weiteren erfolgte eine Bestimmung der Leberperfusion mittels Dopplerflow-Messungen an Arteria hepatica communis und Vena porta. Zu den gleichen Zeitpunkten wurden die TNF α -Konzentrationen in den genannten Gefäßkompartimenten bestimmt.

Das gleiche Versuchsmodell wurde bei 10 Tieren während und nach 5 Minuten dauernder Kurzzeitischämie der Leber durchgeführt.

Alle Tiere sind mindestens 2 Stunden nachbeobachtet worden.

Während hepatischer Kurzzeitischämie konnten weder signifikante Veränderungen der gemessenen ET-Konzentrationen noch der Mikrozirkulation der Leber festgestellt werden. Signifikante systemische Veränderungen waren ebenfalls nicht zu beobachten. Bei einer Leberischämie dieser Zeitdauer kann eine Endothelin vermittelte gravierende Funktionsminderung ausgeschlossen werden.

7 der 12 im Langzeitischämie-Modell eingesetzten Tiere verstarben während oder kurz nach Ischämie an einem kardiozirkulatorischen Versagen. Diese Tiere zeigten alle einen deutlich höheren Anstieg der Endothelin-Konzentration in allen untersuchten Kompartimenten gegenüber den „stabilen“, den Versuch überlebenden Tieren.

Bei allen Tieren die der Langzeit-Leberischämie unterzogen worden sind, kam es zu einem deutlichen Anstieg der Endothelin-Plasmaspiegel. Die höchsten Plasmawerte wurden in der Reperfusionphase im Blut der Vena porta nachgewiesen. Dies gibt Rückschluss auf eine nicht unwesentliche Endothelin-Freisetzung im Splanchnicusgebiet.

Während der Reperfusion aber auch bereits während der Ischämie kann ein deutlicher Anstieg der Endothelin-Konzentration im Lebergewebe nachgewiesen werden. Die kurze Reaktionszeit bis zur Freisetzung des Endothelins lässt vermuten, dass das freigesetzte Endothelin bereits vor Ischämie in einer intrazellulären Speicherform vorliegt.

Tiere die im Verlauf der Reperfusion ausgeprägte Störungen der hepatischen parenchymatösen Perfusion aufwiesen zeigten ebenfalls die höchsten Endothelin-Spiegel sowohl im Lebergewebe als auch im Plasma. Eine negative Beeinflussung der Mikroperfusion der Leber durch Endothelin ist anzunehmen.

Bei allen durchgeführten Langzeitischämie-Versuchen kam es zu einem Anstieg der TNF α -Konzentration im Blut von Vena porta und Vena hepatica gegenüber den Ausgangswerten. Besonders hohe Werte wiesen die „stabilen“, die Versuche gut überstehenden Tiere auf während die gleichen Tiere einen nur geringen Anstieg der Endothelin-Konzentration aufwiesen. Eine Korrelation der Endothelin- mit der TNF α -Kinetik ist somit auszuschließen.

Im Verlauf der Langzeitischämieversuche aufgetretene hohe Endothelin-Spiegel konnten als prognostisch negativer Faktor gedeutet werden, wohingegen TNF α eine eher protektive Funktion zuzukommen scheint.