

Markus Karl-Moritz Diener  
Dr. med.

## **Hepatische Mikrozirkulationsstörung durch Desmopressin-Applikation vor Leberspende**

Geboren am 15.01.1976 in Mannheim, Baden-Württemberg  
Reifeprüfung am 22.06.1995 in Sandhausen, Baden-Württemberg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996 bis SS 2003  
Physikum am 16.09.1998 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Ludwigshafen am Rhein  
Staatsexamen am 05.05.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Klar

Die Transplantatqualität vor Entnahme determiniert den Erfolg einer Lebertransplantation maßgeblich. Hier nimmt eine intakte Mikrozirkulation die zentrale Rolle ein. Minirin® (Desmopressin = dDAVP) wird zur blutdruckneutralen ADH-Substitution beim Hirntodbedingten Diabetes insipidus eingesetzt. Desweiteren wird Desmopressin bei diffuser Blutungsneigung in der Leberchirurgie zur Gerinnungsaktivierung erfolgreich eingesetzt. Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der Desmopressin-Applikation vor Leberspende auf die hepatische Mikrozirkulation durch Gerinnungsaktivierung und Leukozyten-Endothel-Interaktion.

Für diese Fragestellung konnte mit der Brattleboro-Ratte (di/di = ADH-insuffizient) ein ideales und valides Modell etabliert werden. Die Versuchstiere wurden in 3 Gruppen (n=9 /Gruppe) untersucht. Gruppe 1 erhielt einen einmaligen Bolus Desmopressin verabreicht, während die Gruppen 2 und 3 über 3 Tage hinweg insgesamt 6 Einzeldosen Desmopressin alle 12 Stunden erhielten. Die Tiere der Gruppe 3 erhielten einen zusätzlichen Desmopressin Bolus vor Intravitalmikroskopischer Untersuchung (IVM) der Leukozyten-Endothel-Interaktion (LEI) und der Lebermikroperfusion. Endotheliale Adhäsionsmolekül-Expression wurde durch Immunhistochemie quantifiziert. Leberenzyme wurden laborchemisch bestimmt.

Die Auswertung der Zielparameer erbrachte signifikante Ergebnisse: In Gruppe 1 und 2 zeigte sich eine inkomplette Herabregulierung der LEI innerhalb von 12 Stunden - nach der Vorbehandlung über 3 Tage (Gruppe 2) zeigte sich jedoch eine Sensibilisierung für dDAVP, da in dieser Gruppe die LEI jeweils um den Faktor 2-3 gesteigert war. Auch im postsinusoidalen Segment zeigten die Gruppe 1 und 2 in der Zusammenschau, dass eine inkomplette Herabregulierung der LEI auf das Ausgangsniveau innerhalb von 12 Stunden erfolgt - nach der Vorbehandlung über 3 Tage zeigte sich jedoch in Gruppe 3 auch hier eine Sensibilisierung für dDAVP: in Gruppe 3 war die LEI um den Faktor 1,5 gesteigert. Die dDAVP-Applikation in Gruppe 1 und 3 bewirkt eine Reduktion der postsinusoidalen Flussgeschwindigkeit. Trotz der gesteigerten LEI nach vorangegangener Vorbehandlung zeigte sich hierbei in der Gruppe 3 jedoch eine geringere Reduktion der Flussgeschwindigkeit nach dDAVP-Applikation. Als Korrelat der gesteigerten LEI fand sich nach 3 Tagen dDAVP-Vorbehandlung eine deutlich gesteigerte ICAM-1-Expression, die vorwiegend endothelial lokalisiert ist. Auch die Immunhistochemie für VCAM-1 nach dDAVP-Vorbehandlung über 3 Tage war mit einem vorwiegend endothelialen Expressionsmuster deutlich positiv. Die Expression von P-Selektin fiel in Gruppe 3 am stärksten aus, was auf eine Mehrspeicherung an endothelialelem P-Selektin in Weibel-Palade-Bodies nach Desmopressin-Applikation hindeutet. Mit diesen Ergebnissen korrelieren auch die Auswertungen der Laborparameter:

nach Vorbehandlung wurden deutlich erhöhte Leberenzyme gemessen, was auf eine Sensibilisierung bzw. Schädigung des Lebergewebes hindeutet.

Als Nebenwirkung der Desmopressin-Applikation im Rahmen dieser Studie wurde die Induktion einer hepatischen Mikrozirkulationsstörung nachgewiesen. Unsere Daten belegen, dass sich beim hirntoten Organspender unabhängig von der Anwendungsdauer eine dDAVP-Mindestkarenz von mehr als 12 Stunden ergibt, nach der nicht mehr mit einer signifikant gestörten Mikrozirkulation zu rechnen ist. Es ist ferner davon auszugehen, dass die beobachtete Überexpression von endothelialen Adhäsionsmolekülen zusätzlich zu einer Beeinträchtigung der Organqualität beiträgt.

Demnach scheint Desmopressin ein adäquater Reiz für die Aktivierung von sinusoidalen Endothelzellen der Rattenleber zu sein. Die gezeigten Ergebnisse legen ferner eine Degranulation endothelialer Weibel-Palade-Bodies durch Desmopressin nahe. Diese Erkenntnis spricht im Rahmen der vorliegenden Studie eventuell einen neuen Mechanismus der Leukozyten-Endothel-Interaktionen an, der Gegenstand weiterer experimentellen Studien sein sollte.

Von besonderer Bedeutung könnte hier aus Weibel-Palade-Bodies freigesetztes Interleukin-8 sein. Es gilt zu klären, ob eine Mehrspeicherung an endothelialen Interleukin-8 nach wiederholter Stimulierung als eine Art "endotheliales Entzündungsgedächtnis" fungiert und wie weit es zu frühem, leukozytären Sticking beiträgt.