

Ramin Banafsche

Dr. med.

Verbesserung der Viabilität von Transplantaten durch Perfusion mit Dimethylsulfoxid-haltiger EUROCOLLINS[®]-Lösung und Lagerung unter 0°C am Beispiel der Rattenniere

Geboren am 14.02.1967 in Stuttgart

Reifeprüfung am 20.6.1986 in Beilstein / Württ.

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988 bis WS1996

Physikum am 24.8.1990 in Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 6.5.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Pomer

Die Verbesserung der Organkonservierung für die Transplantation ist einer der wichtigsten Inhalte in Transplantationsforschung. Um die Gesetzmäßigkeiten der Konservierung von parenchymatösen Organen unter 0°C zu untersuchen, wurde eine Methode zur eisfreien Cryokonservierung von Rattennieren mit Dimethylsulfoxid (DMSO) bei -5°C und -15°C entwickelt, mit der die Viabilität auch bei Lagerungszeiten von über 8 h erhalten bleibt. Während der PC-gesteuerten, druckkonstanten low-flow Perfusion zur Einleitung der Cryokonservierung von 34 Rattennieren eines PVG-Inzuchtstammes in 3 Gruppen (I:+4°C, EC; II:-5°C, EC mit 2M DMSO; III:-15°C, EC mit 4M DMSO) wurden Perfusatfluß, Perfusionswiderstand, Urinmenge und -zusammensetzung überwacht und analysiert. Die Viabilität nach Cryokonservierung wurde mittels Transplantationsergebnis, Funktion nach 1 h und 48 h (tpl, n=11), histologischem Schädigungsindex (score, n=12) sowie der Messung von ³¹P-Magnetresonanz-spektroskopischen Parametern (mrs, n=11), insbesondere dem Quotienten der Signalintegrale von Glycero-3-Phosphocholin und Phosphomonoestern (GPC/PME) sowie dem Quotienten der Signalintegrale von Gesamtnukleotiden und Phosphomonoestern (TN/PME), evaluiert. Die Perfusion mit EC war in allen Gruppen ohne massive Organschäden durchführbar. Das kontrollierte An- und Abfluten von DMSO in II und III verbesserte den Widerstandsverlauf deutlich; eine signifikante Enzymurie trat hierbei nicht auf. Bei insgesamt hervorragendem tpl in I (3/4), II (4/4) und III (2/3) ergab sich für II ein signifikant ($p < 0,05$) besserer score von 1,12 (I: 1,94; III: 2,29). Der langsamere Rückgang von TN/PME in II und III im Vergleich zu I wies auf einen deutlich verzögerten Nukleotidmetabolismus hin, was eine Verlängerung der maximalen Lagerungszeit um ca. 50% ermöglicht. Es zeigte sich

eine mehrfach bessere Korrelation von $\Delta\text{GPC}/\text{PME}$ als Vorhersageparameter für die Viabilität der Transplantate zu den histologischen Schäden und der Funktion der Transplantate ($p_{\text{score}/\text{GPC}}=0,0031$) als von $\Delta\text{TN}/\text{PME}$ ($p_{\text{score}/\text{TN}}=0,8503$). Diese Ergebnisse belegen im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren die Möglichkeit einer Konservierung parenchymatöser Organe unter 0°C mit Gefrierschutzstoffen. Der Parameter GPC/PME ist bestens für die Abschätzung von Membranschäden geeignet. Aufgrund der deutlichen Korrelation von $\Delta\text{GPC}/\text{PME}$ mit Funktionsparametern wie beispielsweise der K^{+} -Diurese ($p_{\text{K}^{+}/\text{GPC}}=0,042$) muß angenommen werden, daß die Nierenfunktion nach Reperfusion mehr als bisher angenommen vom Zustand der Phospholipidmembranen von Zellen sowie deren Organellen als von der Nukleotidbilanz der Zellen determiniert wird. Bei der Lokalisation und der Art dieser diskreten Schäden nach Organlagerung infolge der Ischämie- und der Hypothermieeinwirkung zeigte sich eine Kongruenz mit den Alterationen, die die Hyperfiltrationsschäden vorantreiben. Umgekehrt ließ sich das Ausmaß dieser Schäden durch die gezielte Kombination von Hypothermie und DMSO signifikant reduzieren. Die protektiven Eigenschaften von DMSO bezüglich der Hypothermieschäden an Phospholipidmembranen und membranständigen Enzymen können hierfür verantwortlich gemacht werden. Die Vorteile der eisfreien Cryokonservierung gegenüber herkömmlichen Lagerungsverfahren liegen daher nicht nur in der potentiellen Erweiterung des Lagerungsintervalls sondern vor allem in der Verbesserung der Viabilität bei Transplantation. Die hier beobachtete gute primäre Funktionsaufnahme stellt eine verbesserte Ausgangssituation für die Kurz- und Langzeitfunktion von Transplantatnieren dar.