

VI ZUSAMMENFASSUNG

Effekte vasoaktiver Substanzen auf die systemische und hepatische Hämodynamik und Sauerstoffversorgung im tierexperimentellen Lebertransplantationsmodell mit unterschiedlichen Ischämieformen und –zeiten

In der vorgestellten Arbeit wurden die Wirkungen von Prostacyclin und Noradrenalin auf die systemische wie auch hepatische Hämodynamik und Oxygenierung unmittelbar vor und nach Lebertransplantationen untersucht. Um zu klären, ob die postoperativen Effekte von Art und Dauer der hepatischen Ischämie abhängen, wurden die Lebern vor der Transplantation unterschiedlichen Ischämieformen und –zeiten ausgesetzt. Zudem galt es herauszufinden, ob sich in dem vorliegenden Versuchsmodell Änderungen der lebervenösen Sauerstoffsättigung in der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung und Änderungen der systemischen Hämodynamik im hepatischen Blutfluss reflektieren.

Jeweils 12 von insgesamt 24 Schweinen wurden prospektiv randomisiert einer Spender- bzw. Empfängergruppe zugeordnet. Abhängig von Ischämieform und –zeit der transplantierten Lebern erfolgte zu je gleichen Teilen eine weitere Unterteilung der Empfängertiere. Die Lebern der Empfängergruppe A wurden vor ihrer Transplantation einer vierstündigen kalten Ischämie unterzogen (Konservierung in UW-Lösung), in der Empfängergruppe B ging der kalten Ischämie zusätzlich eine einstündige warme Ischämie voraus. Nach erforderlicher Instrumentierung und einer Stabilisierungsphase erhielten die Tiere direkt vor (Spender) bzw. nach der Lebertransplantation (Empfänger) je 30 Minuten lang zunächst eine intravenöse Prostacyclininfusion (5 ng/kgKG/min) und 15 Minuten später eine Noradrenalininfusion (0,6 µg/kgKG/min). Daten der systemischen und hepatischen Hämodynamik und Sauerstoffversorgung wurden jeweils vor, während und nach der Gabe der vasoaktiven Substanzen erhoben.

Prostacyclin führte lediglich in der Empfängergruppe A zu einer signifikanten Verbesserung der systemischen und regionalen Hämodynamik (HZV, Flow_{AH}) und Sauerstoffversorgung (DO₂, D_{HEP}O₂). Unter Noradrenalin kam es bei den Spendern zu einer deutlichen Abnahme der Leberdurchblutung, ohne jedoch das hepatische Sauerstoffangebot zu vermindern. Systemische Katecholamineffekte fehlten. In beiden Empfängergruppen ging die Noradrenalingabe mit einer signifikanten Verschlechterung der systemischen Hämodynamik (HZV, intravaskuläre Drücke) einher (Empfängergruppe B > Empfängergruppe A). Die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus und der Leber blieben davon jedoch unbeeinflusst.

Rückschlüsse von der gemischtvenösen auf die lebervenöse Sauerstoffsättigung ließen sich nicht ziehen. Änderungen des Herzzeitvolumens spiegelten sich nur im Falle der Empfängergruppe A im Lebergesamtfluss wider.

Die gegenüber den gesunden Spendern veränderte Reaktivität der Empfänger auf die vasoaktiven Substanzen lässt sich so kurz nach der Lebertransplantation am ehesten auf ein Ungleichgewicht zwischen endogenen Vasodilatoren und Vasokonstriktoren zurückführen. So scheint die vierstündige kalte Leberischämie (geringer I/R-Schaden) zu einem dezenten Überangebot körpereigener Vasodilatoren geführt zu haben, die zusätzliche warme Ischämie (starker I/R-Schaden) dagegen zu einer vermehrten Produktion endogener Vasokonstriktoren. Aufgrund eines Zusammenwirkens dieser endogenen Substanzen mit den von außen zugeführten Pharmaka wird es zu einer gegenseitigen Verstärkung bzw. Abschwächung ihrer jeweiligen Wirkungen gekommen sein. Ferner könnte eine nach der Transplantation noch verminderte Noradrenalin-Clearance für die verstärkte systemische Katecholaminwirkung der Empfänger mitverantwortlich gewesen sein.

Unseren Untersuchungsergebnissen zufolge, hängt der Erfolg einer vasoaktiven Therapie in der akuten postoperativen Lebertransplantationsphase u.a. von der Schwere des entstandenen hepatischen I/R-Schadens ab. So kann im Falle einer Prostacyclingabe nur bei Empfängern gering ischämisch geschädigter Lebern von einer positiven Beeinflussung der systemischen und hepatischen Hämodynamik und Oxygenierung ausgegangen werden. Bei Empfängern von stärker ischämisch geschädigten Lebern sind dagegen keine nennenswerten Prostacyclineffekte zu erwarten.

Noradrenalineffekte – zumindest auf die systemische Hämodynamik (Abnahme des HZV, Anstieg der intravaskulären Drücke) - scheinen indessen mit der Schwere des I/R-Schadens des Transplantats zuzunehmen. Da dadurch jedoch mit keiner Beeinträchtigung der systemischen und hepatischen Oxygenierung zu rechnen ist, dürfte die Verabfolgung des Katecholamins in dieser Hinsicht unbedenklich sein.