

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von postoperativen Infektionen und Entzündungsreaktionen auf die Leberregeneration nach einer großen Leberresektion im Rattenmodell untersucht.

Aus klinischen und experimentellen Untersuchungen ist gut bekannt, daß bei ungestörter Regeneration 75 bis 80 % des Leberparenchyms reseziert werden können, so daß große Leberresektionen heute eine Routineoperation darstellen. Trotzdem tritt bei einem geringen Prozentsatz von Patienten eine temporäre oder dauerhafte postoperative Leberinsuffizienz auf, die oft mit einer vorbestehenden Lebererkrankung oder postoperativen Komplikationen assoziiert ist und potentiell lebensbedrohlich werden kann. Bei einem Teil dieser Fälle spielen postoperative Infektionen eine wichtige Rolle. Trotz zahlreicher klinischer und experimenteller Hinweise existieren bisher keine systematischen Untersuchungen zur Interaktion von bakteriellen Infektionen und der Leberregeneration nach Resektion.

Daher mußte zur weiteren Klärung dieser Fragestellung zunächst ein entsprechendes Kleintiermodell etabliert werden. Die Kombination der beiden etablierten Rattenmodelle der 70 prozentigen Leberresektion und der coekalen Ligatur und Punktion (CLP) erwies sich unter Beachtung gewisser technischer Parameter (22 Gauge Punktion, kleines Keimreservoir) als geeignetes Modell. Es fand sich eine ausreichende Überlebensrate (>90%), bei relativ stabilen und reproduzierbaren Parametern der Leberregeneration und Leberfunktion. Als weiteres Modell für eine enterogene Infektion wurde die experimentell angelegte Kolonstenose in Kombination mit einer 70 prozentigen Leberresektion evaluiert. Hier konnte gezeigt werden, daß auch eine relevante Translokation wie sie z.B. im Rahmen einer Magen-Darmatonie bzw. eines Subileus häufig postoperativ auftritt, die Leberregeneration signifikant verzögerte. Allerdings war die Regenerationsverzögerung deutlich geringer als bei simultaner Leberresektion und CLP und zusätzlich waren Störfaktoren wie Exsikkose und Hämokonzentration bei den Tieren zu beobachten, so daß dieses Modell insgesamt weniger geeignet für die weiteren Untersuchungen erschien.

Es konnte gezeigt werden, daß durch eine simultane CLP die Leberregeneration nach 70% Resektion signifikant verzögert wurde. Insgesamt kam es zu einem nur geringfügig verzögerten Beginn des Regenerationsprozesses, aber zu einer deutlich verringerten maximalen Regenerationsrate. Insbesondere die Progression zur Mitose, aber auch der gesamte Zellzyklus, wurde durch die simultane Infektion deutlich verlangsamt. Bei der deutlich flacheren Regenerationskinetik nach simultaner Leberresektion und CLP persistierte die regenerationskinetische Aktivität deutlich länger als bei alleiniger Leberresektion, und so war in den Gruppen mit LR+CLP auch nach 72 und 96 h noch eine persistierend erhöhte regenerationskinetische Aktivität nachweisbar.

Besonders aufschlußreich zeigte sich die Charakterisierung der Leberfunktion während des ungestörten und des gestörten Regenerationsprozesses mit Hilfe von Serumparametern (Bilirubin, Quick), der Gesamt-Galleproduktion und der ICG Clearance. In der Gruppe mit simultaner Infektion sah man unmittelbar postoperativ keine Unterschiede zur alleinigen Leberresektion, aber im Verlauf der ersten 48 h kam es zu einer signifikanten weiteren Einschränkung der Leberfunktion. Diese war -

verglichen mit alleiniger Leberresektion - nach 48h am deutlichsten ausgeprägt. Dies korrelierte mit einem Anstieg der regeneratorischen Aktivität zu diesem Zeitpunkt. Somit stellt die erhöhte metabolische Belastung bzw. die Leberfunktionsstörung eine mögliche Verbindung zwischen Infektionen und Leberregeneration dar, da aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion eine maximale Regenerationsrate - als energieintensiver Prozeß - nicht erreicht werden kann.

Die Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen der Regenerationsstörung steht noch aus, anhand der vorliegenden Ergebnisse konnten jedoch potentielle Mediatoren identifiziert werden. Insgesamt scheint die Hemmung der Regeneration durch die erhöhte Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen im Rahmen der Entzündungsreaktion vermittelt zu werden. Dabei könnte insbesondere IL-1 β eine wichtige Rolle spielen, da es ein potenter Inhibitor der Leberregeneration ist. Die systemischen, aber auch insbesondere die lokalen IL-1 β Konzentrationen waren nach simultaner Leberresektion und CLP signifikant erhöht. Zusätzlich war 24 h postoperativ eine signifikante Korrelation zwischen den lokalen IL-1 β Konzentrationen und den Regenerationsparametern nachzuweisen. Auch eine allgemein erhöhte inflammatorische Aktivität mit erhöhter Akkumulation von Leukozyten konnte in der Frühphase (6 h postoperativ) nach simultaner Leberresektion und CLP nachgewiesen werden, nicht jedoch zu den späteren Zeitpunkten. Dagegen ist eine direkte Wirkung von lebenden Mikroorganismen als Hauptursache für die Regenerationsverzögerung anhand der vorliegenden Daten eher unwahrscheinlich, da die hepatischen Bakterienkonzentrationen in der Phase der maximalen Hemmung der Regeneration relativ niedrig waren.

Insgesamt scheinen sich somit schwere bakterielle Infektionen und die Leberregeneration wechselseitig zu beeinflussen: während septische Reaktionen bekanntermaßen die Leberfunktion beeinträchtigen, konnte hier erstmals gezeigt werden, daß schwere Infektionen auch die Leberregeneration per se inhibieren und somit insgesamt nach Leberresektion im Extremfall zu einem Circulus vitiosus mit konsekutiver weiterer Verschlechterung von Leberfunktion und Leberregeneration führen könnten.

Parallel wurde ein Rattenmodell mit einer abakteriellen Entzündung in Kombination mit einer 70% Leberresektion etabliert, um Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen bakteriellen und abakteriellen Entzündungsreaktionen in dieser speziellen Situation herauszuarbeiten. Als kliniknahes Modell wurde die lokalisierte gallige Peritonitis durch Erzeugen eines segmentalen Gallecks ausgewählt. Auch hier konnte eine signifikante Hemmung der Leberregeneration ohne bakterielle Superinfektion nachgewiesen werden. Die Regenerationskinetik bei Galleck ähnelte der nach simultaner Leberresektion und bakterieller Infektion stark. Wie auch bei der LR+CLP, war bei Leberresektion mit Galleck die Gesamt-Wachstumsfraktion erniedrigt und die Zellzyklus-Progression verzögert, auch hier besonders die Progression zur Mitose. Dagegen fand sich eine etwas veränderte Zytokinantwort mit vornehmlicher Freisetzung von TNF- α und IL-6. Wie auch bei Infektionen war die verzögerte Regeneration bei simultanem Galleck von einer signifikanten Einschränkung der Leberfunktion begleitet. Diese war auch hier 48 h postoperativ am stärksten ausgeprägt und korrelierte ebenfalls mit einem Anstieg der regeneratorischen Aktivität zu diesem Untersuchungszeitpunkt.

Als weiterer Schritt sollte untersucht werden, ob generell eine Beeinflussung dieser Regenerationsstörung möglich ist. Hierfür wurde sich des endogenen Schutzmechanismus des Organismus durch Präkonditionierung bedient. Als Präkonditionierung wird eine endogene Protektion

vor einer Schädigung bezeichnet, die durch eine vorangegangene Schädigung induziert wird. So sind verschiedene Auslöser der Präkonditionierung bekannt (z.B. Ischämie, Verbrennungen, generelles operatives Trauma, Infektionen, LPS oder andere Inflammationsreaktionen), allen gemeinsam ist, daß sie eine Streßreaktion des Körpers auslösen, die eine gewisse Protektion gegen verschiedenste sukzessive Noxen bieten. Es konnte gezeigt werden, daß die Störung der Leberregeneration bei gleichzeitigen Infektionen grundsätzlich sowohl durch eine unspezifische Streß-Präkonditionierung (Sham-Operation) als auch durch eine Präkonditionierung mittels einer vorbestehenden Infektion vermindert werden kann. Allerdings konnte bei weitem nicht das Niveau der ungestörten Regeneration erreicht werden. Mit der verbesserten Regeneration einher ging auch eine tendenziell niedrigere Mortalität, trotz insgesamt eher Verschlechterung der Leberfunktion (Exkretions- und Syntheseleistung). Dagegen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der inflammatorischen Zytokinantwort, insbesondere auch nicht in den lokalen IL-1 β Konzentrationen, so daß eher von einer Adaptation oder Resistenz der Zielorgane an die erhöhten Zytokinspiegel ausgegangen werden muß. Zusätzlich war die Leukozytenakkumulation in der CLP präkonditionierten Gruppe etwas niedriger als möglicher Hinweis für eine abgeschwächte entzündliche Antwort in der Frühphase nach Leberresektion. Die beiden angewendeten Formen der Präkonditionierung unterschieden sich nur geringfügig in ihrer Effektivität. So war die Präkonditionierung durch eine vorhergehende CLP dabei etwas effektiver als eine alleinige Sham Operation.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit erstmals direkt nachgewiesen werden, daß infektiöse und inflammatorische Zustände die Leberregeneration signifikant inhibieren und damit eine deutliche Verschlechterung der Leberfunktion einhergeht. Eine therapeutische Beeinflussung der Regenerationsstörung scheint - wie anhand der präkonditionierten Versuchsgruppen gezeigt - grundsätzlich möglich, so daß in weiteren Studien potentielle praktikable Interventionen untersucht werden könnten.