

**Aus der Tierexperimentellen Einrichtung der Charité
Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin**

**Die isoliert autolog hämoperfundierte
Schweineleber: Effekte von Polidocanol und
Diclofenac**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jeannette Pfeffer
Tierärztin
aus Düsseldorf

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. F. G. Schmidt

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. C. Grosse-Siestrup

2. Univ.-Prof. Dr. R. Rudolph

3. Univ.-Prof. Dr. H. Martens

eingereicht: 21.06.2002

Datum der Promotion: 29.08.2002

Für meine Eltern,

die mir meinen Traumberuf ermöglichten.

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	1
1.1	Aufgabenstellung	2
2	<i>Literatur</i>	4
2.1	Anatomische Grundlagen	4
2.2	Leberfunktion	5
2.3	Galleproduktion und -sekretion	5
2.4	Funktion im Kohlenhydratstoffwechsel	6
2.5	Funktion im Proteinstoffwechsel	6
2.6	Entgiftungsfunktion	7
2.7	Arzneimittelprüfung	7
2.8	Einflüsse durch Polidocanol und Diclofenac	8
2.8.1	Polidocanol	9
2.8.1.1	Historie	9
2.8.1.2	Pharmakokinetik	9
2.8.1.3	Klinische Anwendung	10
2.8.1.4	Wirkung auf die Leber	10
2.8.1.5	Wirkung auf Membranen	11
2.8.1.6	Wirkung auf den Kreislauf	12
2.8.2	Diclofenac	12
2.8.2.1	Historie	12
2.8.2.2	Pharmakologie	12
2.8.2.3	Pharmakokinetik	13
2.8.2.4	Klinische Anwendung	13
2.8.2.5	Wirkung auf die Leber	14
2.8.2.6	Einfluss auf den Energiestoffwechsel	14
2.8.2.7	Einfluss auf den Enzymhaushalt	15
2.8.2.8	Wirkung auf den Säure-Basen-Haushalt	16
2.9	Einflüsse des Spenderorgans auf das Perfusionssystem	17
2.10	Konservierungslösungen	18
2.11	Organschäden durch Ischämie und Spülung	22
2.12	Perfusionssysteme	23
2.12.1	Leberunterstützungssysteme	24
2.12.2	Hybride Bioreaktoren und künstliche Leberunterstützungssysteme	24
2.12.3	Humane Leberunterstützungssysteme mit und ohne Schweinespenderleber	25
2.12.4	Isolierte Hämoperfusion	26
2.13	Kontrolle und Aufrechterhaltung der Organvitalität unter der Perfusion	27
2.14	Normwerte	29
3	<i>Material und Methode</i>	30
3.1	Organbeschaffung	30
3.2	Perfusionsaufbau und hämodynamische Parameter	32
3.3	Vorbereitung der Perfusionskreisläufe	36
3.4	Vorbereitung des Organs	37
3.5	Verwendete Substanzen	38
3.5.1	Konservierungslösung: Euro-Collins-Lösung	38
3.5.2	„warm rinsing“-Lösung: Ringer Laktat-Lösung	38
3.5.3	Dialysat	39
3.5.4	Polidocanol	39
3.5.5	Diclofenac	39

3.5.6	Blutgerinnungshemmer: Heparin	39
3.6	Kochsalz-Lösung	40
3.7	Versuchsablauf	40
3.8	Untersuchungsparameter	41
3.8.1	Bestimmung Gallenmenge	41
3.8.2	Blutgasparameter	41
3.8.3	Klinisch-chemische und hämatologische Parameter	42
3.9	Statistische Auswertung	44
3.10	Computer und Programme	45
4	Ergebnisse	46
4.1	Polidocanol	46
4.1.1	Klinisch-chemische und hämatologische Parameter	46
4.1.1.1	AST-Konzentration	46
4.1.1.2	ALT-Konzentration	47
4.1.1.3	Kaliumkonzentration	48
4.1.1.4	Hämatokritkonzentration	49
4.1.1.5	Erythrozyten	50
4.1.1.6	Hämoglobin	52
4.1.1.7	Kreatinin	53
4.1.1.8	Bilirubin	54
4.1.1.9	Albumin	54
4.1.1.10	Protein	55
4.1.2	Kreislaufparameter	56
4.1.2.1	Arterieller Druck	56
4.1.3	Leberparameter	57
4.1.3.1	Lebergewicht	57
4.1.3.2	Gallefluss	58
4.2	Diclofenac	60
4.2.1	Klinisch-chemische und hämatologische Parameter	60
4.2.1.1	Laktatkonzentration	60
4.2.1.2	pH	61
4.2.1.3	Bikarbonatkonzentration	62
4.2.1.4	Kaliumkonzentration	64
4.2.1.5	Kalziumkonzentration	65
4.2.1.6	Hämatokritkonzentration	66
4.2.1.7	Erythrozyten	67
4.2.1.8	Hämoglobin	68
4.2.1.9	Base Excess	69
4.2.1.10	AST Konzentration	70
4.2.1.11	ALT Konzentration	72
4.2.1.12	Kreatinin	73
4.2.1.13	Bilirubin	74
4.2.1.14	Albumin	75
4.2.1.15	Protein	76
4.2.2	Stoffwechselfparameter	77
4.2.2.1	Glukosegehalt im arteriellen Blut	77
4.2.2.2	Sauerstoffpartialdruck (pO ₂)	79
4.3	Diclofenac bei zwei Laborschweinen im OP	81
4.3.1	Klinisch-chemische und hämatologische Parameter	81
4.3.1.1	Laktatkonzentration	81
4.3.1.2	pH	82

4.3.1.3	Bikarbonatkonzentration	83
4.3.1.4	Kaliumkonzentration	84
4.3.1.5	Kalziumkonzentration	86
4.3.1.6	Hämatokritkonzentration	87
4.3.1.7	Erythrozyten	88
4.3.1.8	Hämoglobin	89
4.3.1.9	Base Excess	90
4.3.1.10	AST Konzentration	92
4.3.1.11	ALT Konzentration	93
4.3.1.12	Kreatinin	94
4.3.1.13	Bilirubin	95
4.3.1.14	Albumin	96
4.3.1.15	Protein	97
4.3.2	Stoffwechselfparameter	98
4.3.2.1	Glukosegehalt im arteriellen Blut	98
4.3.2.2	Sauerstoffpartialdruck (pO ₂)	99
4.4	Parameter im Dialysat bei Polidocanol und Diclofenac	101
4.4.1	Kalium	101
4.4.2	Harnstoff	102
4.4.3	Glukose	103
4.4.4	pH	104
4.4.5	Bikarbonat	105
5	<i>Diskussion</i>	<i>108</i>
5.1	Diskussion der Methode	108
5.1.1	Perfusionsaufbau	108
5.1.2	Organentnahme	109
5.1.3	Ischämie und Reperfusion	111
5.1.4	Organlagerung	113
5.2	Diskussion der Ergebnisse	113
5.2.1	Polidocanol	113
5.2.2	Diclofenac	117
1.1.1	Dialysat	119
5.2.3	Arzneimittelprüfung	119
6.	<i>Zusammenfassung</i>	<i>123</i>
7.	<i>Summary</i>	<i>125</i>
8.	<i>Literatur</i>	<i>128</i>
9	<i>Anhang</i>	<i>143</i>

II Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Darstellung der in der Literatur angegebenen Normwerte für das Schwein.	29
Tab. 2: Zusammensetzung der Euro-Collins-Lösung.	38
Tab. 3: Zusammensetzung der Ringer-Laktat-Lösung.	39
Tab. 4: Zusammensetzung Dialysat.	39
Tab. 5: Messparameter bei der Blutgasanalyse der Polidocanol- und Diclofenacversuche.	42
Tab. 6: Verlauf der AST-Konzentration (U/l) bei der Kontrolle, Polidocanol und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	143
Tab. 7: Verlauf der ALT-Konzentration (U/l) bei der Kontrolle, Polidocanol und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	144
Tab. 8: Verlauf des arteriellen Druckes (mmHg) bei der Kontrolle und Polidocanol mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	145
Tab. 9: Verlauf von Kalium (mmol/l) bei der Kontrolle, Polidocanol und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	145
Tab. 10: Verlauf des Hämatokrits (%) bei der Kontrolle und Polidocanol mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	146
Tab. 11: Verlauf des Galleflusses (ml/h) bei der Kontrolle und Polidocanol mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	147
Tab. 12: Verlauf der Erythrozytenkonzentration (10 ⁶ /pl) bei der Kontrolle und Polidocanol mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	148
Tab. 13: Verlauf des Hämoglobins (mg/dl) bei der Kontrolle und Polidocanol mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	149
Tab. 14: Verlauf des Kreatinins (mmol/l) bei der Kontrolle, Polidocanol und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	150

Tab. 15: Verlauf des Bilirubins (mg/dl) bei der Kontrolle, Polidocanol und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	151
Tab. 16: Verlauf des Albumins (g/dl) bei der Kontrolle, Polidocanol und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	152
Tab. 17: Verlauf des Proteins (g/dl) bei der Kontrolle, Polidocanol und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	153
Tab. 18: Verlauf des Laktats (mmol/l) bei der Kontrolle und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	154
Tab. 19: Verlauf des pH bei der Kontrolle und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	155
Tab. 20: Verlauf des Bikarbonats (mmol/l) bei der Kontrolle und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	155
Tab. 21: Verlauf des Base Excess (mmol/l) bei der Kontrolle und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	155
Tab. 22: Verlauf des Sauerstoffpartialdruck (mmHg) bei der Kontrolle und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	157
Tab. 23: Verlauf Glukosegehaltes (mg/dl) im arteriellen Blut bei der Kontrolle und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	158
Tab. 24: Verlauf Kalziumgehaltes (mmol/l) im arteriellen Blut bei der Kontrolle und Diclofenac mit Angabe der Einzelwerte, der Mittelwerte (Mw.) und der Standardabweichung (St.Abw.).	159
Tab. 25: Verlauf Kaliumwert (mmol/l) im Dialysat in allen drei Versuchsgruppen.	159
Tab. 26: Verlauf Harnstoffwert (mg/dl) im Dialysat in allen drei Versuchsgruppen.	160
Tab. 27: Verlauf Glukosewertes (mg/dl) im Dialysat in allen drei Versuchsgruppen.	160
Tab. 28: Verlauf des pH im Dialysat in allen drei Versuchsgruppen.	161
Tab. 29: Verlauf des Bikarbonatwertes (mmol/l) im Dialysat in allen drei Versuchsgruppen.	161

Tab. 30: Organgewichte Kontroll- und Polidocanolgruppe vor und nach der Perfusion.

I Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Summenformel Polidocanol	9
Abb. 2: Summenformel Diclofenac	12
Abb. 3: Photo der doppelten Schlauchventilpumpe nach Affelt, K.	33
Abb. 4: Schemazeichnung des Aufbaues mit Dialysatkreislauf und Organkreislauf	34
Abb. 5: Photo des Aufbaus, hier der Organkreislauf	34
Abb. 6: Photo des Aufbaus, hier der Dialysatkreislauf	35
Abb. 7: Photo einer Übersichtsaufnahme vom Computer inkl. Aufbau	37
Abb. 8: AST-Konzentration (U/l) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).	47
Abb. 9: ALT-Konzentration (U/l) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).	48
Abb. 10: Verlauf der Kaliumkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).	49
Abb. 11: Verlauf der Hämatokritkonzentration (%) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).	50
Abb. 12: Verlauf der Erythrozytenkonzentration (10 ⁶ /pl) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).	51
Abb. 13: Verlauf der Hämoglobinkonzentration (mg/dl) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).	52
Abb. 14: Verlauf der Kreatininkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).	53
Abb. 15: Verlauf der Bilirubinkonzentration (mg/dl) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).	54

- Abb. 16: Verlauf der Albuminkonzentration (g/dl) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 55
- Abb. 17: Verlauf der Proteinkonzentration (g/dl) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 56
- Abb. 18: Verlauf des arteriellen Druckes (mmHg) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 57
- Abb. 19: Veränderung des Organgewichtes in der Kontroll- und der Polidocanolgruppe (Stern = Substanzeinfluss signifikant). 58
- Abb. 20: Verlauf des Galleflusses (ml/h) in der Kontroll- und in der Polidocanolgruppe 0, 30, 60 und 90 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 59
- Abb. 21: Verlauf der Laktatkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 61
- Abb. 22: Verlauf des pH in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30., 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 62
- Abb. 23: Verlauf der Bikarbonatkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 63
- Abb. 24: Verlauf der Kaliumkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 64
- Abb. 25: Verlauf der Kalziumkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und in der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 66
- Abb. 26: Verlauf der Hämatokritkonzentration (%) in der Kontroll- und in der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 67
- Abb. 27: Verlauf der Erythrozytenkonzentration (10⁶/pl) in der Kontroll- und in der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 68

- Abb. 28: Verlauf der Hämoglobinkonzentration (mg/dl) in der Kontroll- und in der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 69
- Abb. 29: Verlauf des Base Excess (mmol/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 70
- Abb. 30: Verlauf der AST-Konzentration (U/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 71
- Abb. 31: Verlauf der ALT-Konzentration (U/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 72
- Abb. 32: Verlauf der Kreatininkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 73
- Abb. 33: Verlauf der Bilirubinkonzentration (mg/dl) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 74
- Abb. 34: Verlauf der Albuminkonzentration (mg/dl) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 76
- Abb. 35: Verlauf der Proteinkonzentration (g/dl) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 77
- Abb. 36: Verlauf der Glukosekonzentration im arteriellen Blut (mg/dl) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 78
- Abb. 37: Verlauf des Sauerstoffverbrauches (mm/Hg) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 80
- Abb. 38: Verlauf der Laktatkonzentration (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons, Stern = Substanzeinfluss signifikant). 81

- Abb. 39: Verlauf des pH in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 83
- Abb. 40: Verlauf der Bikarbonatkonzentration (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant). 84
- Abb. 41: Verlauf der Kaliumkonzentration (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 85
- Abb. 42: Verlauf der Kalziumkonzentration (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 86
- Abb. 43: Verlauf des Hämatokrit (%) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 88
- Abb. 44: Verlauf des Erythrozytengehaltes (10⁶/pl) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 89
- Abb. 45: Verlauf der Hämoglobinkonzentration (mg/dl) in der Kontroll- und in den Versuchen mit den Minipigs im OP mit Diclofenaceinsatz 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 90
- Abb. 46: Verlauf des Base Excess (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 91
- Abb. 47: Verlauf der AST-Konzentration (U/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 92
- Abb. 48: Verlauf der ALT-Konzentration (U/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons). 93

- Abb. 49: Verlauf der Kreatininkonzentration (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).
94
- Abb. 50: Verlauf der Bilirubinkonzentration (mg/dl) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).
95
- Abb. 51: Verlauf der Albuminkonzentration (g/dl) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).
97
- Abb. 52: Verlauf der Proteinkonzentration (g/dl) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).
98
- Abb. 53: Verlauf des Glukosegehaltes im arteriellen Blut (mg/dl) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).
99
- Abb. 54: Verlauf des Sauerstoffpartialdruckes (mmHg) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).
100
- Abb. 55: Kaliumkonzentration des Dialysates bei der Kontroll-, Polidocanol- und Diclofenacgruppe (Pfeile = Gabe der Pharmaka).
102
- Abb. 56: Harnstoffkonzentration des Dialysates bei der Kontroll-, Polidocanol- und Diclofenacgruppe (Pfeile = Gabe der Pharmaka, Stern = Substanzeinfluss signifikant).
103
- Abb. 57: Glukosekonzentration des Dialysates bei der Kontroll-, Polidocanol- und Diclofenacgruppe (Pfeile = Gabe der Pharmaka, Stern = Substanzeinfluss signifikant).
104
- Abb. 58: pH des Dialysates bei der Kontroll-, Polidocanol- und Diclofenacgruppe (Pfeile = Gabe der Pharmaka).
105
- Abb. 59: Bikarbonatgehalt des Dialysates bei der Kontroll-, Polidocanol- und Diclofenacgruppe (Pfeile = Gabe der Pharmaka, Stern = Substanzeinfluss signifikant).
106

10. Eigene Veröffentlichungen

Originalarbeiten

GROSSE-SIESTRUP, C., NAGEL, S., UNGER, V., MEISSLER, M., **PFEFFER, J.**, FISCHER, A., GRONEBERG, D. A.

The isolated perfused liver: A new model using autologous blood and porcine slaughterhouse organs.

In: J. Pharmacol. Toxicol. Methods Im Druck (2002).

PFEFFER, J., GROSSE-SIESTRUP, C., WEVERS, P., NAGEL, S., UNGER, V., GRONEBERG, D. A.

Hepatotoxic effects of polidocanol in a model of isolated hemoperfused porcine livers.

Manuskript in Vorbereitung (2002).

GROSSE-SIESTRUP, C., **PFEFFER, J.**, WEVERS, P., UNGER, V., NAGEL, S., GRONEBERG, D. A.

Effects of diclofenac on isolated hemoperfused porcine livers.

Manuskript in Vorbereitung (2002).

Abstracts

PFEFFER, J.; WEVERS, P.; LEITERER, ; NAGEL, S.; GROSSE-SIESTRUP, C.

The isolated hemoperfused porcine liver - Effects of polidocanol and diclofenac

Vortrag: 38. Wissenschaftliche Tagung der Gesellschaft für Versuchstierkunde (2000).

SCHMITT, R.; GROSSE-SIESTRUP, C., UNGER, V., **PFEFFER, J.**, GRONEBERG, D. A.

Isoliert-hämoperfundierte Schweinenieren als Modell in der Transplantationsmedizin.

Vortrag: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (2002).

11. Lebenslauf

1978 – 07.1982 Städt. kath. Grundschule Düsseldorf
1982 – 06.1991 St. Ursula Gymnasium Düsseldorf
1991 Abitur mit der Note 1.9 bestanden
09.1991 Studium der Architektur FH Düsseldorf
02.1993 Ausbildung zur Tierarzhelferin
06.1995 Abschluss der Ausbildung zur Tierarzhelferin mit der Note 2.0
11.1995 Studium der Veterinärmedizin an der FU Berlin
09.1996 Vorphysikum mit der Note 2.0 bestanden
09.1997 Physikum mit der Note 2.5 bestanden
06.1998 Beginn der prakt. Dr.Arbeit in der Tierexperimentellen
Einrichtungen des Universitätsklinikums der Charité, Berlin
09.1998 1. Staatsexamen mit der Note 2.0 bestanden
09.1999 2. Staatsexamen mit der Note 1.5 bestanden
12.2000 3. Staatsexamen mit der Note 1.9 bestanden
01.2000 Approbation zur Tierärztin
03.2000 Hospitanz in einer Kleintierklinik in Bayern
05.2000 beschäftigt am Paul-Ehrlich-Institut in Langen

12. Danksagung

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. C. Große-Siestrup, Leiter der Tierexperimentellen Einrichtung der Charité und Tierschutzbeauftragter für die Überlassung des Themas und seine ständige Unterstützung und Hilfestellung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. D. A. Groneberg, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, der zu jeder Tages- und Nachtzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenso sei sehr herzlich Herrn und Frau Dr. Schurig gedankt, die mich im letzten Stadium der Dissertation tatkräftig und mit produktiven Diskussionen unterstützt haben.

Eine große Unterstützung waren auch die vielen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Tierexperimentellen Einrichtung der Charité, die mich während der Versuchsphase unterstützt haben: Frau G. Böckl, Frau V. Essig, Frau Dr. C. Fehrenberg, Frau S. Sprenger, Frau M. Zimmermann, Herr M. Dunz, Herr M. Meissler, Herr Dr. S. Nagel und Herr Dipl.-Ing. V. Unger.

Darüber hinaus bin ich Herrn Prof. Dr. Dr. R. Kroker, Direktor des Fachbereiches 6, Tierarzneimittel, des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin für die Beratung im Bereich Pharmakologie und die Auswahl der Prüfsubstanzen sehr dankbar.

Herrn Dr. P. Volkers, Abteilung für Biostatistik des Paul-Ehrlich-Instituts sei gedankt für die kompetente Beratung im Bereich Statistik.

Meinen lieben Eltern, die mir das Studium überhaupt erst ermöglicht haben gilt mein größter Dank, da sie mich immer ermutigt haben die Arbeit weiterzuführen. Auch meiner Freundin und Kollegin Frau Dr. Petra Wevers sei gedankt für die gute Zusammenarbeit und die schöne gemeinsame Studienzeit. Ein besonderes Dankeschön möchte ich noch an meinen Freund Herrn Thorsten Dickhaut richten der mich computertechnisch beraten, seine Hardware zur Verfügung gestellt hat und mich unverdrossen ermutigt hat, die Arbeit zu Ende zu bringen.

13. Selbständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Die isoliert autolog hämoperfundierte Schweineleber: Effekte von Polidocanol und Diclofenac“ selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Ich habe keine anderen als die im Literaturverzeichnis aufgeführten Quellen benutzt.

Berlin, 21.06.2002