

# 1. Einleitung und Aufgabenstellung

## 1.1. Einleitung

Isoliert perfundierte Organe bieten die Möglichkeit, die unterschiedlichsten Untersuchungen *in vitro* durchzuführen. Bei der Organgewinnung sind Ischämieschäden und später auftretende Reperfusionsschäden unvermeidbar. Das verwendete Organ ist damit mehr oder weniger vorgeschädigt. Um die Niere bestmöglich für die Reperfusion zu präparieren, kommen verschiedene Konservierungslösungen und Zusätze zum Einsatz.

Im Modell der isolierten Niere wurden bereits zahlreiche Pharmaka untersucht (Schwartz *et al.* 1985; Chan *et al.* 1994; Ajayi *et al.* 2003; Santos-Neto *et al.* 2003) und andere biomedizinische Fragestellungen bearbeitet (Belzer *et al.* 1968; van Etten *et al.* 2005). Dabei stellte sich immer wieder heraus, dass Organperfusionen eine Reihe von funktionalen Defiziten aufweisen, wie z. B. die oben schon erwähnte Problematik des Reperfusionsschadens (Boehnert *et al.* 2005; Compagnon *et al.* 2005). Außerdem können Organe während der isolierten Perfusion absterben, und ein längerfristig auftretender Sauerstoffmangel mit der darauf folgenden Entstehung freier Sauerstoffradikale führt zu nur begrenzt funktionierenden und aussagekräftigen Perfusionen. Es wurden noch keine absolut optimalen Bedingungen für eine *ex vivo* Organkonservierung gefunden. So müssen Ischämieschäden weiter minimiert und Blutzellschädigungen effektiver vermieden werden.

Albumin wird während der Perfusion verbraucht und durch Oberflächenadhäsion dem Kreislauf entzogen. Zusätzlich zugegebenes Albumin zum Perfusionsmedium soll in diesem Versuch die Blutzellen schützen und so dazu beitragen, die Funktionsergebnisse der Niere zu verbessern.

*In vitro* Versuche zeigen, dass Albumin temperaturabhängig mit den glomerulären Kapillarwänden interagiert (Adal *et al.* 1995) und dadurch beiträgt, die Filtrationsbarriere in den Glomeruli zu stärken (Huxley *et al.* 1985; Ghinea *et al.* 1988).

In einem extrakorporalen Kreislauf werden die Blutbestandteile, besonders die Erythrozyten, mechanisch belastet. Beschädigungen der Erythrozytenmembran können auftreten, wenn durch Scherkräfte oder Aufprall auf Fremdfächen (z. B. Filter, Ventile, Klappen...) die biaxialen Spannungen eine kritische Grenze überschreiten, dadurch wird Hämoglobin freigesetzt (Leverett *et al.* 1972). Das freie Hämoglobin wirkt besonders in Anwesenheit von Erythrozytentrümmern nierenschädigend (Feola *et al.* 1990). Albumin beschichtet die Erythrozytenmembranen sehr gleichmäßig und verhindert so Brückenbildungen zwischen den Blutzellen (Sumpelmann *et al.* 2001).

## Einleitung und Aufgabenstellung

Albumin, als Kolloid mit elektrostatischen Ladungen, hat einen protektiven Effekt auf die Erythrozyten aufgrund dieser elektrostatischen Wechselwirkungen. Diese Schutzwirkung lässt sich schon in niedrigen Konzentrationen nachweisen (Sumpelmann *et al.* 2001).

Albumin verhindert weiterhin eine Verklumpung der Erythrozyten im Hämofilter (Dialysem modul) und wirkt somit einem Zellverlust durch Verstopfung und dadurch veränderten Fließeigenschaften des Perfusionsmediums über den Perfusionsverlauf entgegen (Unger *et al.* 2005).

Daher wird in dieser Versuchsreihe der Zusatz von Albumin in unterschiedlichen Konzentrationen untersucht.

Im biomedizinischen Bereich sind in den letzten Jahren vermehrt Schweine als Versuchstiere eingesetzt worden. Sie ersetzen häufig Versuche an Primaten und Hunden. Aufgrund ihrer Anatomie und Physiologie sind sie besonders gut geeignet, um analoge Rückschlüsse auf humanpathologische Verläufe zu ziehen (Swindle *et al.* 1994).

Schweine finden außerdem Verwendung in der Transplantationsforschung und in experimentellen Kreisläufen mit isolierten Organen.

Um reproduzierbare Versuche an isolierten Organen (speziell der Niere) durchführen zu können, die den Anforderungen im Bereich der Grundlagenforschung, in der klinischen Forschung, der Transplantationsforschung und der pharmakotoxikologischen Testung genügen, wird eine körperwarme Perfusion mit autologem Blut durchgeführt.

Modelle mit isoliert hämoperfundierten Organen können dazu beitragen, akute Tierversuche zu ersetzen. Sie ermöglichen die Beantwortung verschiedener Fragestellungen durch eine vergleichbare Validität des Modells mit Versuchen an lebenden Tieren (Baeyer *et al.* 1997). Die Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch sollen unter Einhaltung der „3R-Systematik“ („Refinement“, die Minderung der Leiden und der Schmerzen der Tiere, „Reduction“, die Verminderung der Versuchstieranzahl und „Replacement“, das Ersetzen von Tierversuchen) die Zahl der eingesetzten Versuchstiere vermindern.

Zum Ersatz der Tierversuche gehört neben *in vitro* Testverfahren, die eine Untersuchung der Reaktionen auf zellulärer Ebene an unterschiedlichen Zellreihen ermöglichen, auch das Modell der isolierten Organperfusion (BMVEL 2005).

## **1.2. Aufgabenstellung**

Im Modell der isoliert normotherm hämoperfundierten Schweineniere soll an mindestens 20 Nieren untersucht werden, ob der Zusatz von Albumin zum Perfusionsmedium die Nierenfunktion verbessern kann.

Dazu sollen die Organe nach etablierter Art und Weise perfundiert werden. (Dittrich *et al.* 2002). In einer zweiten Gruppe sollen dem Blut zu Beginn der Perfusion geringe Mengen Albumin zugesetzt werden. Eine dritte Gruppe erhält die größte Albuminsubstitution.

Die Ergebnisse in diesen drei Gruppen werden untereinander verglichen und ausgewertet.

Neben hämodynamischen, laborchemischen und speziellen Funktionsparametern sollen auch exemplarisch histologische Untersuchungen durchgeführt werden. Insbesondere sollen Parameter untersucht werden, die die bekannte Schutzfunktion des Albumins auf Blutzellen auch in dem benutzten Aufbau nachweisen können.