

## II LITERATURÜBERSICHT

### 2.1 Sauerstoffversorgung der Organsysteme

#### 2.1.1 Sauerstoffangebot ( $\text{DO}_2$ )

Eine wesentliche Aufgabe des kardiorespiratorischen Systems liegt in der ausreichenden Versorgung der Organsysteme mit Sauerstoff (Guyton 1986, Reinhart et al. 1995, Busse 1997). Diese hängt vor allem vom arteriellen Sauerstoffangebot ab, das sich für den Gesamtorganismus aus dem Produkt von Herzzeitvolumen (HZV) und arteriellem Sauerstoffgehalt ( $\text{CaO}_2$ ) ergibt (Larsen 1999). Für die einzelnen Organe wird das Sauerstoffangebot von ihrer jeweiligen Durchblutung und dem arteriellen Sauerstoffgehalt bestimmt (Reinhart 1988, Busse 1997, Larsen 1999):

$$\text{Gesamt-DO}_2 = \text{HZV} \times \text{CaO}_2$$

$$\text{Organ-DO}_2 = \text{Organblutfluss} \times \text{CaO}_2$$

Aufgrund der dualen Blutversorgung der Leber über die Arteria hepatica und über die Vena portae ist das hepatische Sauerstoffangebot zudem von dem portalvenösen Sauerstoffgehalt abhängig (McCuskey, 1994).

Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes setzt sich aus dem chemisch gebundenen und dem physikalisch gelösten Sauerstoff zusammen. Er hängt von der arteriellen Hämoglobinkonzentration (Hb), der arteriellen Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) ab (Reinhart 1988, Larsen 1999):

$$\text{CaO}_2 = \text{Hb} \times \text{SaO}_2 \times 1,39 \times 10^{-2} + (\text{PaO}_2 \times 0,0031)$$

1,39 = Hüfner Zahl, die quantitativ die  $\text{O}_2$ -Bindungskapazität des Hämoglobins beschreibt (Thews 1999)

0,0031 = Löslichkeitskonstante von  $\text{O}_2$  im menschlichen Plasma (Striebel 2003)

Das Gesamt-Sauerstoffangebot an den Organismus wird demnach von folgenden Variablen bestimmt (Larsen 1999):

- Herzzeitvolumen
- arterieller Hämoglobingehalt
- arterielle Sauerstoffsättigung
- arterieller Sauerstoffpartialdruck

Die üblicherweise gemessenen hämodynamischen Überwachungsparameter wie Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, Füllungsdrücke, arterielle und venöse Blutgase sowie die nichtinvasive Pulsoxymetrie informieren demnach nur unzureichend über den Sauerstofftransport zum Gewebe. Vielmehr erfordert die Bestimmung der zur Berechnung des Sauerstoffangebots benötigten Parameter ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheter (Reinhart 1988, Reinhart et al. 1995). So kann mithilfe dieses Einschwemm-katheters (Swan-Ganz-Katheter) neben dem zentralen Venendruck, dem Druck in der Pulmonalarterie und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck auch das

Herzzeitvolumen gemessen und zusätzlich gemischtvenöse Blutproben entnommen werden (Larsen 1999, Striebel 2003).

### 2.1.2 Sauerstoffverbrauch ( $\text{VO}_2$ )

Beim Gesunden besteht ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot an die einzelnen Organ- bzw. Zellsysteme und dem Sauerstoffverbrauch des Organismus. Die Höhe des Sauerstoffbedarfs eines Gewebes wird vom Funktionszustand der einzelnen Zellen bestimmt. So führen Stress, Schmerzen, Fieber, Traumata, Infektabwehr u.a. zur Zunahme des Sauerstoffverbrauchs, Schlaf, Sedativa, Anästhetika, Auskühlung u.a. zu seiner Abnahme. Änderungen des Sauerstoffverbrauchs können demnach Aufschluss über den Funktionszustand des Organs geben und sind somit zum Monitoring therapeutischer Maßnahmen geeignet.

Der Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus ergibt sich aus dem Produkt von Herzzeitvolumen und der arterio-venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ( $\text{avDO}_2$ ), jener der einzelnen Organe aus dem Produkt von Organdurchblutung und der regionalen arterio-venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz (Reinhart et al. 1995, Grote 1997, Larsen 1999):

$$\text{Gesamt-VO}_2 = \text{HZV} \times \text{avDO}_2$$

$$\text{Organ-VO}_2 = \text{Organblutfluss} \times \text{avDO}_2$$

### 2.1.3 Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ( $\text{S}\bar{\text{V}}\text{O}_2$ )

Das Verhältnis von Sauerstoffverbrauch zu Sauerstoffangebot wird als Sauerstoffextraktion bezeichnet. Beim Menschen beträgt die Sauerstoffextraktion unter Ruhebedingungen etwa 25%, d.h., dem arteriellen Blut wird bei der Zirkulation  $\frac{1}{4}$  des Sauerstoffgehaltes entzogen. Die Sauerstoffsättigung, die arteriell 96-98% beträgt, fällt dabei auf 71–73% gemischtvenös (Arteria pulmonalis) ab (Reinhart 1988, Larsen 1999). Bei einer akuten  $\text{VO}_2$ -Steigerung bzw.  $\text{DO}_2$ -Erniedrigung kann die Ausschöpfung des arteriellen Blutes bis zum Dreifachen gesteigert werden, wobei die gemischtvenöse Sättigung deutlich abfällt (Reinhart 1988).

Die Sauerstoffsättigung in der Arteria pulmonalis, die über einen weiten, klinisch relevanten Bereich das Verhältnis von  $\text{DO}_2$  zu  $\text{VO}_2$  reflektiert, kann somit Änderungen der globalen Sauerstoffbalance widerspiegeln (Wendt et al. 1990, Reinhart et al. 1995).

### 2.1.4 Shunt-Fraktion ( $\dot{Q}_s/\dot{Q}_T$ )

Kommt es zur Vermischung von arteriellem Blut mit suboxygeniertem oder gemischtvenösem Blut, liegt eine venöse Beimischung bzw. ein Shunt vor. Er spiegelt sich in der Differenz zwischen dem arteriellen und dem pulmonalen end-kapillären Sauerstoffpartialdruck wider und lässt sich als Shunt-Fraktion nach einer Standardformel berechnen. Diese umfasst u.a. den Anteil des pulmonalarteriellen Blutes, der unter

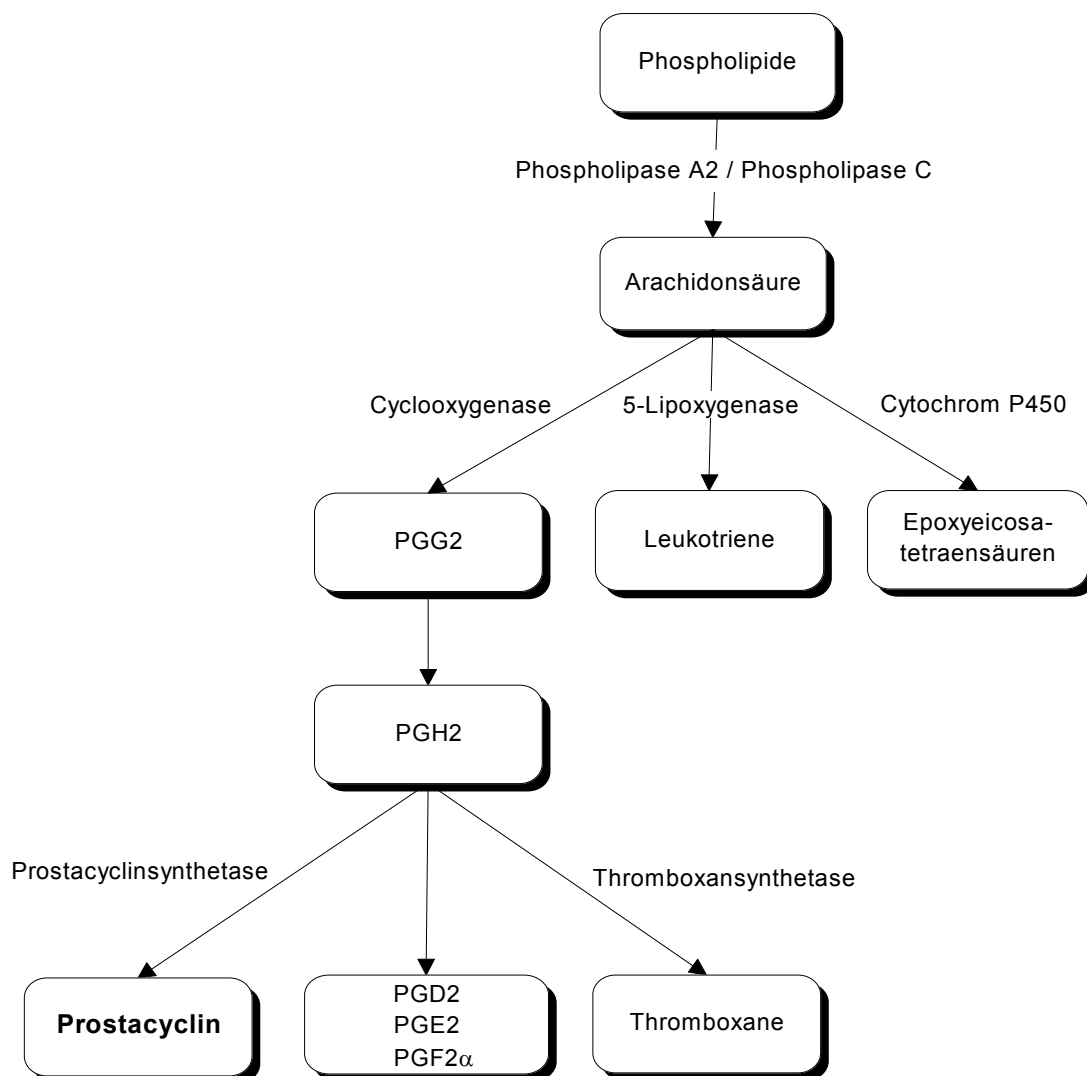
Umgehung der Lungenkapillaren v.a. über die Vv. bronchiales und die Vv. Thebesii aber auch über Rechts-Links-Shunts congenitaler Herzerkrankungen direkt in den großen Kreislauf mündet. Ferner tragen nicht belüftete Alveolen bzw. pulmonale Abschnitte mit niedrigen Ventilations-/ Perfusionsverhältnissen wie z.B. bei Atelektasen oder Bronchialobstruktionen aufgrund einer unzureichenden Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes zur Erhöhung der Shunt-Fraktion bei (Nunn 1993, Larsen 1999, Striebel 2003). Physiologischerweise beträgt die Shunt-Fraktion beim Menschen 2-8% (Striebel 2003).

## 2.2 Vasoaktive Substanzen

Vasoaktive Substanzen können durch Beeinflussung des Gefäßtonus zu einer Veränderung des peripheren Gefäßwiderstands und des arteriellen Mitteldrucks führen und somit zur Optimierung der systemischen und der organbezogenen Hämodynamik beitragen.

### 2.2.1 Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)

Als Metabolit der Arachidonsäure wurde Prostacyclin (Prostaglandin I<sub>2</sub>) 1976 zufällig bei der Untersuchung von Thromboxan A<sub>2</sub> entdeckt und zunächst PGX genannt (Moncada et al. 1976).



**Abb. 1:** Biosynthese der Prostaglandine und Thromboxane (PG: Prostaglandin)  
(nach Löffler 1997 a)

Die Arachidonsäure gehört zu den Strukturkomponenten der Phospholipide in der Zellmembran, aus denen sie unter Einwirkung von Phospholipasen freigesetzt wird. Über verschiedene Wege erfolgt ihr enzymatischer Abbau zu unterschiedlichen Metaboliten. Prostaglandine, biologisch aktive, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, zu denen auch das Prostacyclin zählt, entstehen auf dem Cyclooxygenaseweg (Abb. 1).

Prostacyclin wird vor allem in der Gefäßwand, der Magenwand, der Lunge und der Niere gebildet. Im isolierten Gefäßgewebe ist es der Hauptmetabolit der Arachidonsäure und wird vorrangig von den Endothelzellen, aber auch von den glatten Muskelzellen produziert (Moncada et al. 1976, Moncada und Vane 1979, Quiroga und Prieto 1993, Vane und Botting 1995, Peskar 2001, Löscher 2003). Im Gegensatz zu den anderen Prostaglandinen wird Prostacyclin bei der Passage durch die Lunge nicht inaktiviert, vielmehr setzt die Lunge kontinuierlich noch kleine Mengen der Substanz in die Blutbahn frei (Moncada und Vane 1979, Firth et al. 1983, Peskar 2001). Bei einer Zirkulation durch die peripheren Gewebe werden dagegen etwa 50% des zirkulierenden Hormons inaktiviert. Mit einer Halbwertszeit von nur wenigen Minuten hydrolysiert  $\text{PGI}_2$  bei neutralem pH spontan zu einem biologisch inaktiven Metaboliten (Moncada et al. 1976, Moncada und Vane 1979, Sikujara et al. 1983, Quiroga und Prieto 1993, Peskar 2001).

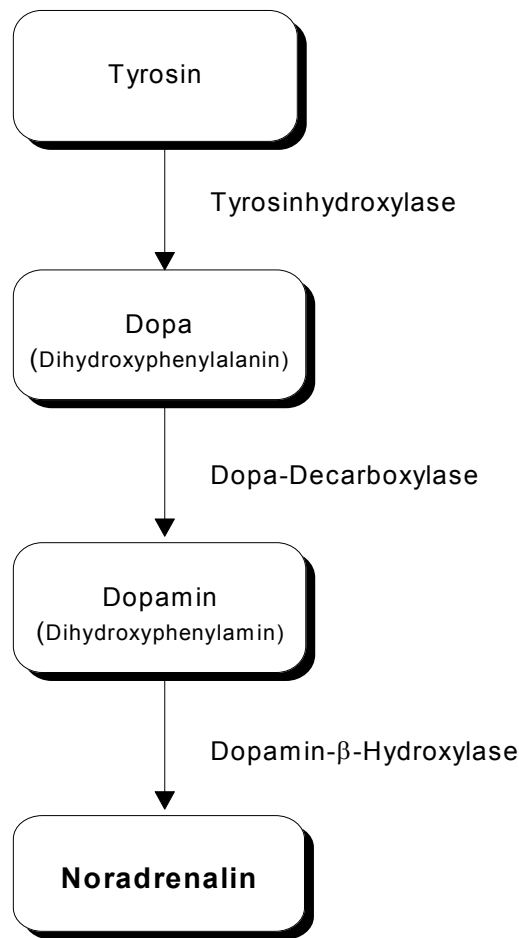
Von seinem breiten Wirkspektrum sind vor allem der stark gefäÙdilatorische und der thrombozytenaggregationshemmende Effekt hervorzuheben. Als Vasodilatator ist Prostacyclin ein potenter Gegenspieler vasokonstriktorisch wirkender Substanzen und trägt somit zur Aufrechterhaltung des normalen GefäÙtonus bei. Es wirkt zum einen direkt auf die glatte GefäÙmuskelzelle (Sikujara et al. 1983, Shimakowa et al. 1988, Quiroga und Prieto 1993, Jahr et al. 1995, Anthuber et al. 1996), zum anderen fördert es die Freisetzung des endogenen Vasodilatators Stickstoffmonoxid bzw. interagiert mit diesem (Shimakowa et al. 1988, Jahr et al. 1995, Kaisers et al. 1996). In der glatten Muskelzelle führt Prostacyclin durch Aktivierung der Adenylatcyclase zu einem Anstieg des intrazellulären cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP). Dieser second messenger vermindert in der Effektorzelle die Calciumkonzentration und damit ihre Kontraktilität. Durch Vasodilatation kommt es zu einer Senkung des peripheren GefäÙwiderstands und des arteriellen Mitteldrucks. Auch die Leberdurchblutung und ihre Sauerstoffversorgung können positiv beeinflusst werden (Firth et al. 1983, Sikujara et al. 1983, Bihari et al. 1987, Shimakowa et al. 1988, Quiroga und Prieto 1993, Anthuber et al. 1996, Kaisers et al. 1996, Peskar 2001). Über einen Anstieg des cAMP wird auch die Fähigkeit des  $\text{PGI}_2$  zur Hemmung der Thrombozytenaggregation und –adhäsion sowie zur Auflösung bereits bestehender Thromben vermittelt (Moncada und Vane 1979, Sikujara et al. 1983, Shimakowa et al. 1988, Quiroga und Prieto 1993, Jahr et al. 1995, Anthuber et al. 1996).

Darüber hinaus werden dem Prostacyclin zytoprotektive Eigenschaften zugeschrieben. Hierzu zählen die durch Verhinderung der Leukozytenadhäsion verminderte Entzündungsneigung von Geweben und ein membranstabilisierender Effekt. Durch Erhöhung des intrazellulären cAMP greift es in die intrazelluläre Calciumhomöostase ein, was zur Stabilisierung von Plasma- und Lysosomenmembranen führt (Araki und Lefer 1980, Monden und Fortner 1982, Sikujara et al. 1983, Quiroga und Prieto 1993, Fujiwara et al. 1995, Jahr et al. 1995, Vane und Botting 1995, Anthuber et al. 1996, Ejiri et al. 1996, Mashima et al. 1996). Ferner berichten verschiedene Autoren, dass Prostacyclin bzw. inzwischen entwickelte stabilere Analoga die Toleranz einiger Organe, insbesondere der Leber, gegenüber warmer und kalter Ischämie deutlich erhöhen (Araki und Lefer 1980, Monden und Fortner 1982, Sikujara et al. 1983, Steininger et al. 1988, Suzuki et al. 1991, Quiroga und Prieto 1993, Kim et al. 1994, Vane und Botting 1995, Ejiri et al. 1996, Mashima et al. 1996, Chen et al. 1998, Totsuka et al. 1998).

Therapeutisch werden Prostacyclin und seine Analoga zur Behandlung der primären und sekundären pulmonalen Hypertension angewandt (Fujiwara et al. 1995, Vane et al. 1995, Zobel et al. 1995, Ejiri et al. 1996, Mashima et al. 1996). Zudem hat man sich den zyto- und speziell hepatoprotektiven Effekt von Prostacyclin bei der Behandlung unterschiedlicher Lebererkrankungen zunutze gemacht. Die größten Erfolge wurden nach Lebertransplantationen speziell bei der Therapie der primären Nonfunktion eines Transplantates und bei der Behandlung des toxininduzierten akuten Leberversagens erzielt. Dagegen blieb seine Wirksamkeit bei den akuten Virushepatitiden gering (Sikujara et al. 1983, Quiroga und Prieto 1993, Fujiwara et al. 1995, Anthuber et al. 1996, Ejiri et al. 1996).

### **2.2.2 Noradrenalin (NA)**

Noradrenalin, ein endogenes Katecholamin, ist im Organismus der Säugetiere weit verbreitet, wurde aber auch bei Wirbellosen und sogar in Pflanzen gefunden (Döcke 2000b). Bei den höher entwickelten Spezies wird es in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks (NNM), in spezifischen Neuronen des ZNS sowie in den postganglionären sympathischen Nervenendigungen über verschiedene Zwischenschritte aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert (Abb. 2). Seine Speicherung erfolgt in Sekretgranula, aus denen bei Bedarf seine Freisetzung aufgrund nervaler Reize erfolgt (Mutchler 1996, Döcke 2000a und b). Seinem Entstehungsort entsprechend wirkt Noradrenalin entweder als Hormon (bei Freisetzung aus dem NNM) oder als Transmitter des sympathischen Nervensystems (Löscher 2003). In den Zellen der Erfolgsorgane und auch in der Leber wird es enzymatisch zu unwirksamen Metaboliten abgebaut, die renal ausgeschieden werden. Seine biologische Halbwertszeit beträgt nur wenige Minuten (Mutchler 1996, Döcke 2000 a und b).



**Abb. 2: Biosynthese von Noradrenalin** (nach Löffler 1997 b)

Die Effekte der Katecholamine werden über (nor)adrenerge  $\alpha$ - und  $\beta$ - Rezeptoren vermittelt, wobei Noradrenalin vorwiegend über die  $\alpha$ 1-Rezeptoren wirkt. Letztere finden sich in erster Linie an den glatten Muskelzellen der Gefäßwände und anderer Organe. Ihre Stimulation führt zur Kontraktion der glatten Muskelzellen, was an den Blutgefäßen einer Konstriktion entspricht (Löscher 2003, Mutchler 1996). Aufgrund einer Verstärkung des peripheren Gefäßwiderstandes kommt es zur Erhöhung des arteriellen Blutdrucks und zur Abnahme des Herzminutenvolumens (Mutchler 1996, Döcke 2000b). Auch im Splanchnicusgebiet, dessen Blutgefäße eine hohe Dichte an  $\alpha$ 1-Rezeptoren aufweisen, führt Noradrenalin zu einer deutlichen Vasokonstriktion mit konsekutiver Abnahme der Durchblutung (Bearn et al. 1951, Grayson und Johnson, 1953, Turk und Shoemaker, 1962, Richardson und Withrington. 1979 und 1981b, Gardemann et al. 1991, Krentz et al. 1996, Mutchler 1996, Marsh et al. 1998) und des Leberblutvolumens (Rothe und Maass-Moreno 1998 und 2000). Einer Untersuchung von Gardemann et al. (1991) zufolge, scheinen dabei die beiden Stromgebiete der Leber

unabhängig voneinander agieren zu können. So kam es durch die Infusion von Noradrenalin in die Arteria hepatica zu einem starken Flussabfall in diesem Gefäßbett, während der Rückgang des portalvenösen Blutflusses moderat ausfiel. Die Noradrenalinapplikation in die Pfortader führte dagegen zu einer stärkeren portalvenösen Flussminderung, der leberarterielle Blutfluss aber blieb unbeeinflusst. Nach Lauth (1977) und Ming et al. (1999) ruft jedoch eine anhaltende Katecholaminapplikation wie auch die kontinuierliche Stimulation des die Leberarterie versorgenden Nervengeflechts eine „autoregulatorische Escape“ der Arteria hepatica hervor. Hierbei lässt die durch beide Vorgänge hervorgerufene Vasokonstriktion allmählich nach. Es kommt sogar zu einer nachfolgenden Vasodilatation, die vermutlich durch den endogenen Gefäßrelaxant Stickstoffmonoxid mediiert wird. Eine unzureichende Blutversorgung der Leber wird dadurch vermieden.

In geringem Ausmaß führt Noradrenalin auch zur Hemmung der Darmperistaltik und der Insulinfreisetzung. Zudem wird die Thermogenese gefördert (Landsberg et al. 1984, Katzeff et al. 1986, Mutchler 1996, Döcke 2000 b).

Therapeutisch wird Noradrenalin vornehmlich in der Schocktherapie und Lebertransplantationschirurgie zur Normalisierung des Blutdrucks eingesetzt (Mutchler 1996, Döcke 2000 b, Moysey und Freeman 2000, Löscher 2003).



## 2.3 Die Leber

Als größte Drüse des Organismus weist die Leber eine Reihe von wichtigen metabolischen Funktionen auf. So synthetisiert sie zahlreiche Proteine und spielt eine entscheidende Rolle in der Erhaltung der Normoglykämie, der Regulation der Liponeogenese, der Sekretion von Gallenflüssigkeit und dem Abbau von Bilirubin. Bedingt durch ihre große vaskuläre Kapazität stellt die Leber aber auch ein großes Blutreservoir dar und ist für die Flüssigkeitshomöostase des Körpers bedeutsam (Guyton 1986, Parks et al. 1994, Paulsen 1996).

### 2.3.1 Physiologie der Leberdurchblutung

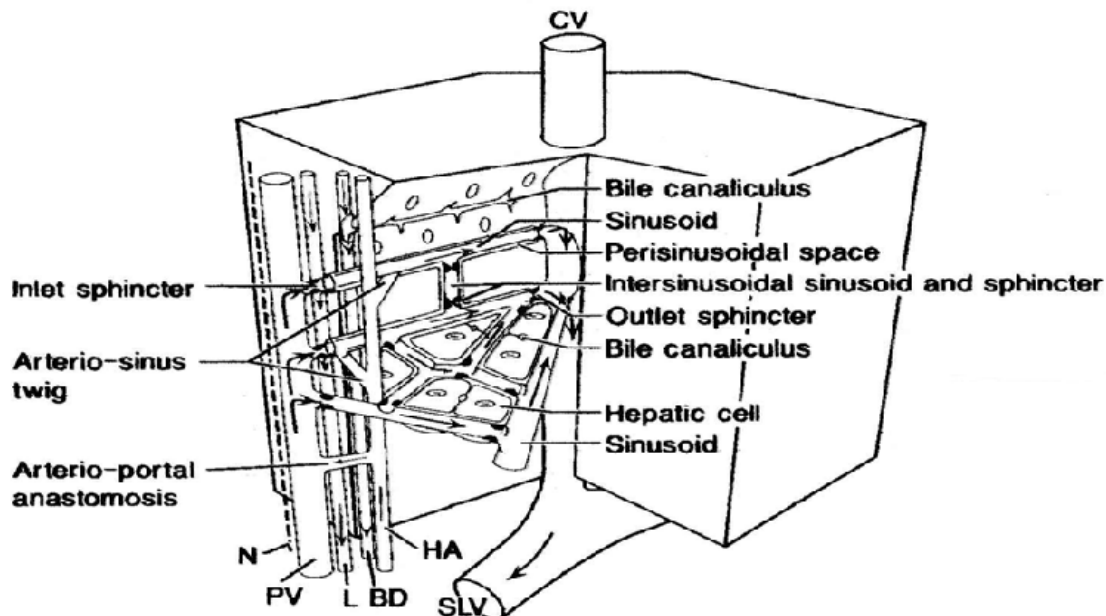
Die Säugetierleber weist eine im Organismus einzigartige duale Blutversorgung auf, die sich aus den Flüssen der sauerstoffärmeren Vena portae und der sauerstoffreichen Arteria hepatica zusammensetzt. Beide Gefäße treten am Hilus (porta hepatis) in die Leber ein (McCuskey, 1994, Vollmerhaus und Roos 1999). Die Vena portae enthält das schon teilweise desoxygenierte Blut vom gesamten kapillären System des Magens, der Milz, des Pankreas, des Darmes und der Gallenblase (Campra und Reynolds 1988, Parks et al. 1994). Sie liefert zwischen 67 und 90% des totalen Leberblutflusses, jedoch nur etwa die Hälfte des Sauerstoffangebotes an die Leber. Der übrige Sauerstoffbedarf wird durch die Arteria hepatica gedeckt, obgleich über ihr Strombett nur die verbleibenden 10-33% des hepatischen Blutflusses fließen (Lautt und Greenway 1987, McCuskey 1994, Parks et al. 1994, Shah et al. 1997). Einem isolierten Leberperfusionsmodell zufolge ist die Arteria hepatica auch in der Lage, die gesamte Sauerstoffversorgung des Organs allein zu übernehmen (Paulsen 1996).

Beim Menschen beträgt der Lebergesamtfluss unter Ruhebedingungen 800 bis 1.450 ml/min, was etwa 20-29% des Herzzeitvolumens entspricht (Richardson und Withrington 1981a, Guyton 1986, Lautt und Greenway 1987, Campra und Reynolds 1988, Steltzer et al. 1993, Parks et al. 1994). Einflüsse wie Anästhetika oder abdominalchirurgische Maßnahmen können zu Veränderungen der hepatischen Zirkulation führen (Gelman 1976, Andreen 1982, Tranquilli et al. 1983, Gelman et al. 1987, Yamamoto et al. 1992, Steltzer et al. 1993, Rothe und Maass-Moreno 1998). Der hepatische Blutfluss anästhesierter Läufer Schweine wird mit 15-23% des Herzzeitvolumens angegeben (Nöldge et al. 1991, Nöldge 1993, Ayuse et al. 1995).

Das Sauerstoffangebot an die Leber ( $D_{\text{HEP}O_2}$ ) wird vom Gesamtleberblutfluss und dem Sauerstoffgehalt der Vena portae und der Arteria hepatica bestimmt. Der hepatische Sauerstoffverbrauch ( $V_{\text{HEP}O_2}$ ) setzt sich aus der Sauerstoffaufnahme über die Vena portae und über die Arteria hepatica zusammen (Campra und Reynolds 1988). Im Gegensatz zu anderen Geweben wird dem jeweiligen Sauerstoffbedarf der Leber nur die

Sauerstoffextraktion angepasst, während der Leberblutfluss  $O_2$ -bedarfsunabhängig konstant bleibt (Campra und Reynolds 1988, Gottlieb et al. 1993, Nöldge 1993, Steltzer et al. 1993).

### 2.3.2 Mikrozirkulation der Leber



**Abb. 3: Hepatische Mikrozirkulation** (nach McCuskey 1993)

N: nerve, PV: portal venule, L: lymphatic, BD: bile ductule, HA: hepatic arteriole, SLV: sublobular hepatic venule, CV: central venule

Die mikrovaskuläre Einheit der Leber ist der Azinus (Lautt und Greenway 1987, Campra und Reynolds 1988). Er wird um eine vertikale Achse geformt, die aus einer terminalen portalen Lebervenule, einer Leberarteriole, einem Gallengang, Lymphgefäßen und Nerven besteht. Im Zentrum des Leberazinus verbinden sich die Terminaläste der Vena portae und Arteria hepatica zu den Lebersinusoiden, spezielle fenestrierte Kapillaren, die von Endothel-, Kupffer-, Ito- und Pit-Zellen gesäumt werden. In den Sinusoiden kommt es zu einer vollständigen Durchmischung des Blutes beider Gefäßsysteme (Rappaport 1973, Lautt und Greenway 1987, Campra und Reynolds 1988, Oda et al. 2000). Dabei ist die pulsatile Entleerung der terminalen arteriellen Äste Voraussetzung dafür, dass auch das unter nur geringem Druck stehende portalvenöse Blut in die Sinusoide drainiert wird (Rappaport 1976, Campra und Reynolds 1988). Das die Hepatozyten des Azinus umspülende Blut fließt dann unidirektional vom Azinuszentrum zur Azinusperipherie und drainiert dort in eine terminale Lebervenule, um schließlich über größere Venae hepaticae in die Vena cava inferior abzufließen (Campra und Reynolds 1988). Durch die zahlreichen endothelialen Fenestrae, die in so genannten Siebplatten des dünnen Zytoplasmas organisiert sind, wie auch durch

das Fehlen einer Basalmembran besteht ein enger Kontakt zwischen dem sinusoidalen Blut und den in Zellbalken angeordneten Hepatozyten (Oda et al. 2000).

Aufgrund der gleichgerichteten Perfusion der Hepatozyten ergeben sich zwischen der periportal, zentral gelegenen und der perivenösen, peripher gelegenen Azinusregion starke Gradienten für Sauerstoff, Nährstoffe und Substrate, die von den Hepatozyten während der Azinuspassage sezerniert wurden (Lautt und Greenway 1987, Lemasters 2001). Ihrer Sauerstoffversorgung entsprechend können die Hepatozyten eines Azinus in drei Zonen unterteilt werden (Rappaport und Schneiderman 1976). Während die zentrale Zone 1 den höchsten Oxygenierungsgrad aufweist, werden die peripheren Hepatozyten (Zone 3) mit sauerstoffarmem Blut versorgt, das bereits Gase und Metaboliten von den vorangehenden Zellen enthält. Zone 2 stellt eine eigenständige intermediäre Übergangszone dar. Diese einzigartige mikrovaskuläre Anordnung führt zu einer metabolischen Heterogenität von periportal nach perivenös (Gumucio 1983, Parks et al. 1994, Lemasters 2001). Die Zellen der Zone 1 enthalten zahlreiche Mitochondrien und eignen sich hervorragend für den oxidativen Metabolismus und die Glykogensynthese. Zellen der Zone 3 dagegen sind gut an den anaeroben Metabolismus angepasst, reagieren aber am empfindlichsten auf zirkulatorische Störungen. Zustände, die mit einer Verminderung der Sauerstoffversorgung einhergehen, führen demnach primär zu hypoxischen Schäden der perivenösen Hepatozyten (Parks et al. 1994, Lemasters 2001).

Bedingt durch ihre Ausstattung mit glatten Muskelzellen wird sowohl den Leberarteriolen als auch den portalen und hepatischen Venulen eine regulatorische Rolle der Lebermikrozirkulation zugeschrieben. Ob auch spezialisierte sphinkterähnliche Strukturen zwischen den afferenten bzw. efferenten Gefäßen und den Sinusoiden existieren, ist unklar (McCuskey 2000, Oda et al. 2000). Eine Beteiligung der Lebersinusoide an der Regulation ihrer Perfusion wurde lange Zeit ausgeschlossen, da ihnen die zu ihrer Konstriktion benötigten glatten Muskelzellen fehlen. Heute besteht dagegen Einigkeit darüber, dass die Sinusoide über verschiedene andere morphologische Gegebenheiten ihre Perfusion wesentlich mit beeinflussen. Insbesondere die fettspeichernden perisinusoidalen Ito-Zellen, aber auch die sinusoidalen Endothel- und Kupffer-Zellen scheinen kontraktile Eigenschaften aufzuweisen. Unter dem Einfluss verschiedener vasoaktiver Substanzen ist so eine Beteiligung an der Regulation des sinusoidalen Tonus möglich (Suematsu et al. 1996, Clemens und Zhang 1999, McCuskey 2000, Oda et al. 2000).

### **2.3.3 Regulation der Leberdurchblutung**

Obleich der Großteil des Leberblutvolumens dem Organ über die Vena portae zugeleitet wird, spielt die intrahepatische Kontrolle des Pfortaderstroms bei der Regulation der Lebergesamtdurchblutung eine nur untergeordnete Rolle. Zwar induziert eine maximale

Aktivierung der intrahepatischen Sphinkteren einen Anstieg des portalvenösen Druckes um das Zwei- bis Dreifache, der Blutfluss in der Vena portae bleibt jedoch unverändert. Vielmehr wird er vom arteriellen Strömungswiderstand der extrahepatischen präportalen Organe und dem daraus resultierendem venösen Zustrom aus diesen Organen bestimmt (Lautt und Greenway 1987).

Die wesentliche Rolle in der Regulation der Leberdurchblutung spielt hingegen der vaskuläre Strömungswiderstand der Arteria hepatica, der den Blutfluss in diesem Gefäßbett festlegt. Seine Kontrolle unterliegt überwiegend intrinsischen und extrinsischen Faktoren, während der metabolische Bedarf des Organs nebensächlich bleibt (Rappaport und Schneiderman 1976, Richardson und Withrington 1981a und b, Lautt 1983b und 1985, Lautt und Greenway 1987, Campora und Reynolds 1988, Greenway und Lautt 1988, Nagano et al. 1990, Parks et al. 1994).

### **2.3.3.1 Intrinsische Regulation**

Die intrinsische, von neuronalen und humoralen Faktoren unabhängige Vasoregulation, umfasst

- die klassische arterielle Druck-Fluss-Autoregulation
- die metabolische Kontrolle
- die „hepatic arterial buffer response“ (HABR)

#### **2.3.3.1.1 Druck-Fluss-Autoregulation**

Eine Druck-Fluss abhängige Autoregulation resultiert aus der Tendenz des lokalen Blutflusses, trotz Änderung des systemischen arteriellen Drucks, konstant zu bleiben. Dabei kommt es durch einen erhöhten arteriellen Perfusionsdruck zur regionalen Vasokonstriktion und umgekehrt (Parks et al. 1994).

Auch im leberarteriellen System wurde eine gewisse Adenosin-vermittelte Autoregulationskapazität nachgewiesen (Hansen und Johnson 1966, Richardson und Withrington 1981a, Lautt und Greenway 1987, Ezzat et al. 1987, Parks et al. 1994), die nach Maze (1990) jedoch nur postprandial in einer stoffwechselaktiven Leber existiert, nicht aber im nüchternen Zustand.

#### **2.3.3.1.2 Metabolische Kontrolle**

Änderungen in der portalvenösen und/oder leberarteriellen Blutzusammensetzung können den Leberblutfluss unterschiedlich beeinflussen. Hyperkapnie, Hypoxämie und die postprandiale Hyperosmolarität führen zur Erhöhung des Blutflusses sowohl in der Vena portae als auch in der Arteria hepatica. Veränderungen des pH-Wertes dagegen führen zu gegenläufigen Reaktionen beider Stromgebiete. Während eine Azidose den portalvenösen Blutfluss vermindert und den leberarteriellen steigert, kommt es bei einer Erhöhung des pH-Wertes zur vermehrten Durchblutung der Vena portae und zu einem verminderten Fluss

in der Arteria hepatica (Richardson und Withrington 1981, Mathie und Blumgart 1983, Nagano et al. 1990, Parks et al. 1994).

#### **2.3.3.1.3 “Hepatic Arterial Buffer Response” (HABR)**

Der wohl effektivste Regulationsmechanismus der Leberdurchblutung ist die von Lauth als HABR bezeichnete Fähigkeit der Arteria hepatica auf Veränderungen der portalvenösen Durchblutung mit gegensätzlichen Änderungen ihres Blutflusses zu reagieren. So kommt es bei Abfall der Pfortaderdurchblutung zu einer Verminderung des leberarteriellen Strömungswiderstandes und folglich zu einer Steigerung des Blutflusses durch die Arteria hepatica (Lauth 1983, Lauth 1985). Dieses zwischen Arteria hepatica und Vena portae bestehende semireziproke Verhältnis ist weitgehend linear (Lauth et al. 1990). Es strebt sowohl nach der Aufrechterhaltung einer konstanten hepatischen Gesamtdurchblutung und Sauerstoffversorgung als auch nach der Bewahrung der damit verbundenen Clearance zahlreicher endogener und exogener Substanzen (Lauth 1985, Lauth und Greenway 1987).

Der der HABR zugrundeliegende Mechanismus scheint das Auswaschen bzw. die Akkumulation des lokal produzierten Vasodilatators Adenosin zu sein. Es wird angenommen, dass Adenosin kontinuierlich in den periarteriolen Raum der Leber ausgeschüttet wird und von dort den Vasomotorentonus der Leberarteriole bestimmt. Bei Abfall des Pfortaderflusses kommt es zur regionalen Akkumulation des Adenosins, das durch Bindung an die arteriolen Adenosinrezeptoren zur Vasodilatation und konsekutiver Flusssteigerung in der Arteria hepatica führt. Umgekehrt wird Adenosin bei erhöhter portalvenöser Durchblutung vermehrt ausgewaschen. Der Abfall seiner lokalen Konzentration führt dann zur Vasokonstriktion und Flussminderung in der Leberarterie (Lauth 1985, Lauth et al. 1985, Ayuse et al. 1995).

Die „buffer response“ wurde bei Katzen, Hunden, Ratten, Schweinen und beim Menschen nachgewiesen (Lauth und Greenway 1987, Ayuse et al. 1994, Jakob et al. 2001) und kann je nach untersuchter Spezies eine 22 bis 100 %ige Reduktion des portalvenösen Flusses ausgleichen (Lauth 1983, Mathie und Blumgart 1983, Lauth et al. 1985 und 1990, Ayuse et al. 1994). Da die Produktion des Adenosins energieabhängig ist, scheint es jedoch bei anhaltender schwerer Hypoperfusion des Splanchnicusgebietes zu einer Erschöpfung der HABR und Beeinträchtigung der Leberfunktion zu kommen (Jakob et al. 2001).

#### **2.3.3.2 Extrinsische Regulation**

Die extrinsische Regulation der Leberdurchblutung umfasst sowohl neuronale als auch humorale Faktoren.

### **2.3.3.2.1 Neuronale Faktoren**

Die Innervation der Leber erfolgt über das sympathische und das parasympathische Nervensystem. Äste des N. vagus und des N. splanchnicus treten vornehmlich in Verbindung mit den Blutgefäßen oder Gallengängen in die Leber ein. Sympathische und parasympathische Nerven formen einen korrespondierenden Plexus, der an Arteriolen und Venulen endet. Das Ausmaß und die Lokalisation der Innervation ist speziesabhängig (Lautt 1980 und 1983a, Richardson und Withrington 1981a, Parks et al. 1994, Paulsen 1996).

Der hepatische Blutfluss ist überwiegend sympathisch innerviert. Über einen  $\alpha$ -adrenergen Mechanismus führt die Stimulation der sympathischen Nervenäste zu einer ausgeprägten Vasokonstriktion vor allem der Arteria hepatica (Lautt 1977 und 1981, Mathie und Blumgart 1983, Henderson et al. 1989, Gardemann et al. 1992). Die Vena portae ist etwas weniger davon abhängig. Es gibt aber auch hier ein sympathisch kontrolliertes Regulationssystem (Henderson et al. 1989, Kato et al. 1996). Neben der Aufrechterhaltung des normalen Gefäßtonuses kann auf diesem Weg auch ein Großteil der hepatischen Blutreserven mobilisiert werden. So ruft die Stimulation der sympathischen Nervenäste eine abrupte Reduktion des hepatischen Blutflusses und somit auch des Blutvolumens hervor, das schnell und präzise als Antwort auf seine autonome Innervation verteilt werden kann (Lautt 1980, Richardson und Withrington 1981b, Lautt 1983b, Parks et al. 1994, Paulsen 1996, Rothe und Maass-Moreno 1998).

Die parasympathische Innervation scheint über eine Stimulation präsinusoidaler Sphinktere weniger den globalen Leberblutfluss als vielmehr die regionale hepatische Blutverteilung zu beeinflussen (Lautt 1980, Richardson und Withrington 1981a, Lautt 1983a, Parks et al. 1994, Nishida et al. 2000).

### **2.3.3.2.2 Humorale Faktoren**

Unter physiologischen Bedingungen wird die Perfusion der Leber vor allem von dem vasokonstriktorisch wirkenden Endothelin-1 und den gasförmigen Vasodilatoren Stickstoffmonoxid (NO) und Kohlenmonoxid (CO) beeinflusst (Yanagisawa et al. 1988, Bauer et al. 1994, Okumura et al. 1994, Zhang et al. 1994 und 1997, Suematsu et al. 1996, Shah et al. 1997, Kaneda et al. 1998, Pannen und Bauer 1998, Oda et al. 2000).

Endotheline (ET) sind Peptide, die als potente Vasokonstriktoren in unterschiedlichen Organen gebildet werden. Die für die Leber wichtige Isoform ET-1 wird in den sinusoidalen Endothel- und Kupffer-Zellen gebildet (Yanagisawa et al. 1988, Clemens und Zhang 1999, Kolb und Güttner 2000, Pannen 2002).

Stickstoffmonoxid, ein gasförmiger Mediator, der die biologische Aktivität des „endothelium-derived relaxing factors“ widerspiegelt (Palmer et al. 1987), spielt eine wichtige Rolle in der

Reduktion des basalen Tonus vieler Gefäßbetten, einschließlich denen der Leber. Es wird über das Enzym NO-Synthase generiert, das in verschiedenen Zellen des Lebergewebes wie den Hepatozyten, Endothelzellen, Kupffer-Zellen, Gallenepithelien und auch den Ito-Zellen zu finden ist (Suematsu et al. 1996, Grund et al. 1997, Shah et al. 1997, Zhang et al. 1997, Pannen und Bauer 1998).

Kohlenmonoxid ist ein gasförmiges Molekül, das als endogener Relaxant hepatische Gefäße erweitert. In der Leber wird es hauptsächlich in den Parenchymzellen gebildet, die den sinusoidalen Raum umschließen. Ferner entsteht es bei dem Abbau von Häm zu Biliverdin durch das Enzym Häm-Oxygenase (Suematsu et al. 1996, Pannen und Bauer 1998).

Beide Monoxide tragen über die Aktivierung des löslichen Enzyms Guanylat-Cyclase zur Bildung des cyclischen Guanosinmonophosphats (cGMP) und damit zur Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen bei (Suematsu et al. 1996, Shah et al. 1997, Zhang et al. 1997, Pannen und Bauer 1998).

Neben den genannten Substanzen können aber auch diverse andere humorale Substanzen zur Regulation der Leberdurchblutung beitragen. So führen Adrenalin, Noradrenalin, Vasopressin und Angiotensin II zur Konstriktion der Lebergefäße, Glukagon, Gastrin, Cholezystokinin und endogene Prostaglandine indessen zu ihrer Dilatation (Richardson und Withrington 1981a und b, Lutt und Greenway 1987, Parks et al. 1994).

## 2.4 Leberischämie

Im Verlauf einer Lebertransplantation stellt der Erhalt der Zellviabilität eine große Herausforderung dar, die vor allem von Art und Dauer der unvermeidbaren Ischämie abhängt (Morimoto et al. 1991, Ejiri et al. 1996, Jaeschke 1998).

Die Unterbrechung des Leberblutflusses führt zwangsläufig auch zur Unterbrechung der Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr, zum Erliegen des aeroben Stoffwechsels, zur Akkumulation von Metaboliten und zur raschen Erschöpfung der Energiereserven. Durch die anschließende Reperfusion kommt es in erster Linie zu akuten Entzündungsreaktionen und zu einer mikrozirkulatorischen Störung der Leber, die ihrerseits signifikante Zellschäden und eine Organdysfunktion bis hin zum Leberversagen hervorrufen können. In schweren Fällen ist selbst mit Schädigungen entfernterer Organsysteme zu rechnen. Diesem Ischämie- und Reperfusionsschaden liegen komplexe Pathomechanismen zugrunde. So trägt die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und proinflammatorischer Mediatoren von verschiedenen intrazellulären Quellen ebenso zur Leberschädigung bei, wie die Akkumulation und Aktivierung von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten (Kurokawa et al. 1996, Lentsch et al. 2000, Jaeschke 2003).

Es wird zwischen warmer und kalter Leberischämie unterschieden. Zu einer warmen Ischämie kommt es, wenn nach einem Kreislaufstillstand die physiologische Organtemperatur nahezu erhalten bleibt. Im Falle der kalten Ischämie wird das Organ dagegen nach Unterbrechung des Blutflusses gekühlt, in der Regel nach Flushen mit einer Konservierungslösung. So wird eine zu transplantierende Leber im Verlauf einer orthotopen Lebertransplantation (OLT) nach Entblutung des Spenders und Abklemmen der Aorta bereits intraoperativ via arterieller und portaler Zirkulation mit kalter Konservierungslösung geflucht und mithilfe von Eisschlamm gekühlt. Nach anschließender Explantation unterliegt das Organ üblicherweise einer mehrstündigen kalten Konservierung (Eisbad !), um nach entsprechender Vorbereitung des Empfängers diesem kalt implantiert zu werden. Abgesehen von einer vernachlässigbar kurzen warm ischämischen Phase unmittelbar vor dem Flushen mit der Konservierungslösung, bleibt das Transplantat im Verlauf einer OLT bis zur Reperfusion kalt ischämisch (Farmer et al. 2000).

Im Falle einer Transplantation warm ischämisch geschädigter Lebern (z.B. bei „non-heart-beating-donors“) ist der warmen Ischämie eine kalte Konservierung (s.o.) anzuschließen.

Während die warme Ischämie insbesondere zur Beeinträchtigung der Hepatozytenfunktion führt, kommt es durch die kalte Ischämie vorwiegend zur Schädigung der Sinusendothel- und der Kupffer-Zellen. Die warme Ischämie wird deutlich kürzer toleriert als die kalte (McKeown



et al. 1988, Delva et al. 1989, Cisneros et al. 1991, Morimoto et al. 1991, Ikeda et al. 1992, Schön et al. 1993 und 1998, Ejiri et al. 1996, Clavien 1998, Bilzer und Gerbes 2000, Jaeschke 2003).

## **2.4.1 Warme Leberischämie**

### **2.4.1.1 Ischämie- und Reperfusionsschaden**

Nach Jaeschke (1998 und 2003) folgen einer warmen Ischämie und der anschließenden Reperfusion zwei verschiedene Phasen der Leberschädigung SLV: ng. Die weniger als zwei Stunden dauernde initiale Phase ist vor allem durch Kupfer-Zell-induzierten oxidativen Stress charakterisiert. In der zweiten, weitaus schädlicheren Phase wird ein komplexer inflammatorischer Prozess in Gang gesetzt, durch den es zu einer hepatischen Akkumulation von neutrophilen Granulozyten kommt. Diese führen über die Freisetzung von Oxidationsprodukten und Proteasen zur direkten Schädigung der Hepatozyten (Jaeschke et al. 1990, Jaeschke 1998 und 2003, Lentsch et al. 2000).

#### **2.4.1.1.1 Reaktive Sauerstoffspezies**

Während der initialen Phase stellen durch die Ischämie aktivierte Kupfer-Zellen die Hauptquelle reaktiven Sauerstoffs in der hepatischen Mikrovaskulatur dar. Aber auch seine intrazelluläre Bildung durch das Enzym Xanthinoxidase und in den Mitochondrien kann zu dem Leberschaden beitragen. Nicht zuletzt ist die schädliche Wirkung von Superoxiden anzuführen, die ischämiebedingt sowohl in den Endothelzellen als auch den Hepatozyten von dem Enzym NADPH-Oxidase gebildet werden (Jaeschke und Farhood 1991, Jaeschke et al. 1992, Lentsch et al. 2000, Lemasters 2001, Jassem et al. 2002, Jaeschke 2003). Im Verlauf der späteren Reperfusionsphase werden vor allem die aktivierten neutrophilen Granulozyten als kritische Quelle reaktiven Sauerstoffs angesehen.

Trotz ihres überwiegend vaskulären Ursprungs verursachen die reaktiven Sauerstoffspezies einen beträchtlichen oxidativen Stress in den Hepatozyten. Dieser scheint sowohl direkt als auch indirekt über die Inaktivierung von Anti-Proteasen und anderen Mechanismen zu einer Zellschädigung zu führen (Jaeschke, 2003).

#### **2.4.1.1.2 Netzwerk pro- und antiinflammatorischer Mediatoren**

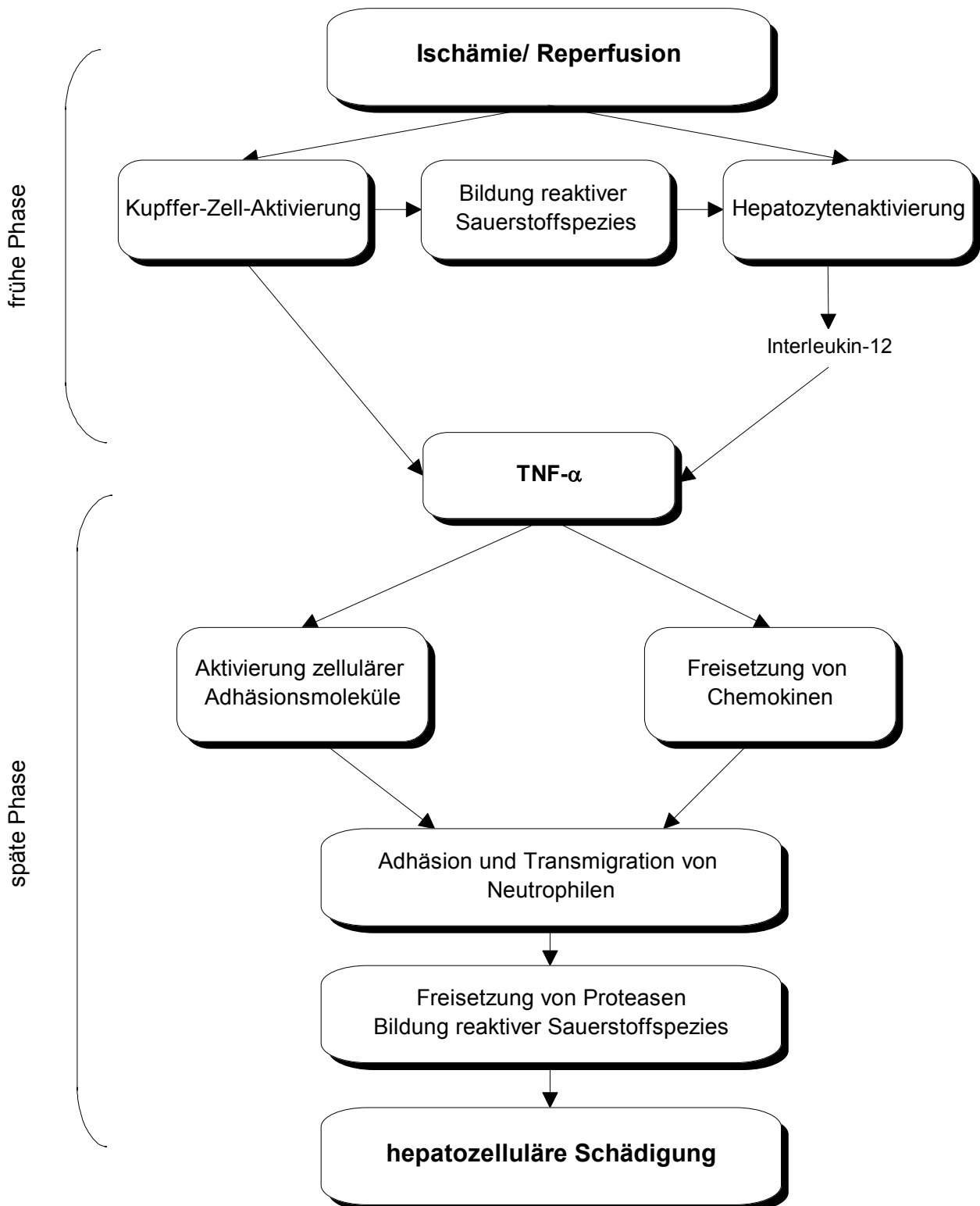
Unter der Einwirkung verschiedener Mediatoren, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen kommt es nach Akkumulation neutrophiler Granulozyten in den Lebersinusoiden und postsinusoidalen Venulen zu ihrer Transmigration in das Leberparenchym und Anheftung an die Hepatozyten. Hier wird eine starke Entzündungsreaktion initiiert (Colletti et al. 1996, Farhood et al. 1995, Garcia-Criado et al. 1995, Vollmar et al. 1995, Hisama et al. 1996, Jaeschke 1998, Yadav et al. 1999, Martinez-Mier et al. 2000).

Die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten geht vor allem von den vorwiegend in den Kupffer-Zellen gebildeten proinflammatorischen Zytokinen Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 aus (Suzuki und Toledo-Pereyra 1994, Jaeschke 1998, Lemasters 2001). Die Bildung des TNF- $\alpha$  scheint neben den Kupffer-Zellen auch von Endothelzellen, extrahepatischen Makrophagen und aktivierten Hepatozyten über Interleukin-12 mediiert zu werden. TNF- $\alpha$  unterstützt die inflammatorische Reaktion unter anderem über die Aktivierung von zellulären Adhäsionsmolekülen an den Gefäßendothelien und über die Stimulierung der Freisetzung von Chemokinen. Letztere werden sowohl von den Endothelien als auch von den Parenchymzellen gebildet. Während die endothelialen Chemokine in die initiale Aktivierung der Neutrophilen involviert sind, bilden die parenchymalen Chemokine einen chemotaktischen Gradienten, der die transmigrierten Neutrophilen direkt an den Ort der Schädigung in das Leberparenchym leitet. Neben Oxidationsprodukten setzen die aktivierten Neutrophilen dort große Mengen an Proteasen und anderen hydrolytischen Enzymen frei, die für die Hepatozyten direkt zytotoxisch sind (Colletti et al. 1996, Lichtman und Lemasters 1999, Lentsch et al. 2000) (Abb.3).

Neben den proinflammatorischen Wirkungen darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass TNF- $\alpha$  auch in den Prozess der Leberregeneration nach Ende der Ischämie involviert ist (Jaeschke 2003).

Ein weiteres kritisches Ereignis während der frühen Reperfusionperiode stellt die Komplementaktivierung dar. Durch die Freisetzung zellulärer Proteine kann die Komplementkaskade schnell aktiviert werden. Bestimmte Komplementfaktoren fördern die Rekrutierung der neutrophilen Granulozyten in den Lebersinusoiden sowie die von den Neutrophilen und Kupffer-Zellen ausgehende Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Auch direkte Zellschädigungen treten auf (Jaeschke et al. 1993, Lemasters 2001, Jaeschke 2003).

Neben den zahlreichen entzündungsfördernden Mediatoren wirken an dem komplexen Entzündungsprozess, der sich einer Ischämie/Reperfusion anschließt, auch eine Reihe entzündungshemmender Zytokine mit. So können verschiedene Interleukine und Protease-Inhibitoren den Entzündungsvorgang über unterschiedliche Mechanismen abschwächen (Jaeschke 2003).



**Abb. 4:** Pathomechanismen der Entzündungsreaktionen nach Leberischämie und Reperfusion (nach Lentsch et al. 2000).

#### **2.4.1.1.3 Mikrozirkulatorische Störungen**

Bereits in der initialen Phase nach warmer Ischämie treten mikrozirkulatorische Störungen auf, deren Schwere direkt mit der Ischämiedauer korreliert (Jaeschke 1998). Sie rühren von intravaskulären Koagulationen, von Schäden der Gefäßauskleidung, von vasokonstriktorisches Kapazitäten reaktiver Sauerstoffspezies sowie von einem Ungleichgewicht zwischen Vasokonstriktoren und –dilatoren her (Kawamoto et al. 1995, Jaeschke 1998, Pannen et al. 1998, Serracino-Inglott et al. 2001). Während das vasokonstriktorisches ET-1 in den ersten Stunden nach Reperfusion eine hohe Konzentration sowohl im Plasma als auch im Leberparenchym aufweist, ist die Bildung des vasodilatatorischen NO zunächst behindert (Goto et al. 1994, Nakamura 1995, Serracino-Inglott et al. 2001). Nach der erlittenen Ischämie sind zum einen die für die NO-Bildung benötigten NADPH- und Sauerstoffreserven erschöpft, zum anderen kommt es zur Freisetzung großer Mengen des Enzyms Arginase, das den Vorläufer des Stickstoffmonoxids L-Arginin aufspaltet (Serracino-Inglott et al. 2001). Nach Kurokawa und Takagi (1999) besteht auch ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Prostanoiden Prostacyclin und Thromboxan A<sub>2</sub> zugunsten des vasokonstriktorisches und thrombozytenaggregationsfördernden Thromboxans.

An den Gefäßen werden vor allem Schwellungen der Endothel- und Kupffer-Zellen beobachtet. Sie sind Ausdruck intrazellulärer Ödeme, zu denen es nach Versagen des aktiven Transmembrantransports aufgrund des ischämiebedingten Energiedefizits gekommen ist (Jaeschke 1998 und 2003, Serracino-Inglott et al. 2001). Die vornehmlich durch Vasokonstriktion und Zellschwellung hervorgerufene Einengung des sinusoidalen Lumens führt zu einer verzögerten Leukozytenpassage durch die Lebersinusoide, was ein zusätzliches Flusshindernis darstellt.

Aufgrund der resultierenden Mikrozirkulationsstörungen bleibt das Lebergewebe nach Reperfusion stellenweise ischämisch, was die Leberschädigung noch verstärkt (Jaeschke 1998, Serracino-Inglott et al. 2001).

Im weiteren Verlauf der Reperfusion trägt eine vermehrte NO-Bildung zur Erholung der Leber bei. Aufgrund seines vasodilatatorischen Effekts wird die Gewebeoxygenation verbessert und die Hepatozytenschädigung limitiert (Pannen et al. 1998). Die durch die Reaktion von NO mit Superoxiden hervorgerufene Bildung von zytotoxischem Peroxynitrit scheint von eher untergeordneter Bedeutung zu sein (Jaeschke 1998 und 2003, Pannen et al. 1998, Lemasters 2001).

#### **2.4.1.1.4 Zelltod**

Führt die Ischämie und anschließende Reperfusion zum Zelluntergang, werden Apoptosen beobachtet (Kohli et al. 1999). Überwiegend kommt es jedoch zu onkotischen Nekrosen. Die betroffenen Zellen, vornehmlich Hepatozyten (aber auch Endothelzellen), weisen für die Nekrose charakteristische Merkmale wie z.B. Schwellungen, Eosinophilie, Kariolyse und Freisetzung zellulären Inhalts auf (Gujral et al. 2001).

#### **2.4.1.2 Toleranz der warmen Ischämie**

Da die Schwere der Leberschädigung direkt mit der Ischämiedauer korreliert, sollte die Ischämiezeit bei Lebertransplantationen so kurz wie möglich gehalten werden (Vollmar et al. 1994, Jaeschke 1998). Die Dauer, über die die warme Ischämie toleriert wird, scheint spezieabhängig zu sein. So blieben Rattenlebern bei warmer Ischämie kaum mehr als 30 Minuten viabel (Morimoto et al. 1991, Ikeda et al. 1992), die menschliche Leber tolerierte Ischämiezeiten von über 60 Minuten (Delva et al. 1989, Cisneros et al. 1991) und Schön et al. berichteten 1993 über viable Schweinelebern nach 75-minütiger Unterbrechung der Blutzufuhr. Experimentelle Studien an Schweinen und Pavianen haben sogar gezeigt, dass Blutmangel von mehr als zwei Stunden nicht zwingend mit dem Organtod einhergehen (Holper et al. 1974, Nordlinger et al. 1980, Kahn et al. 1986).

Ein Kriterium der Leberzellviabilität stellt der hepatische „adenylate energy“ Metabolismus dar, der sich in der mitochondrialen ATP-Produktion widerspiegelt (Tokunaga et al. 1987, Kamiike et al. 1988, Morimoto et al. 1991). Da diese ischämiebedingt zum Erliegen kommt, hängt die Höhe der ATP-Reserven und somit die Wiederaufnahme der Organfunktion nach erfolgter Transplantation direkt von der Ischämiedauer ab. Bei Ratten beispielsweise erholt sich der ATP-Spiegel nach einer 15-minütigen Ischämie noch schnell, bei länger andauerndem Sauerstoffentzug verlängert sich die Erholungszeit (Kamiike et al. 1988, Sumimoto et al. 1988). Wie der ATP-Spiegel geben auch der Gallenfluss und der Blutspiegel intrazellulärer Leberenzyme unmittelbar im Anschluss an die Rezirkulation Hinweise auf Viabilitätseinbußen der transplantierten Leber (Kamiike et al. 1988, Sumimoto et al. 1988, Karwinski et al. 1989, Schön et al. 1993).

#### **2.4.2 Kalte Leberischämie**

Organkonservierung stellt die Grundlage der Organtransplantation dar (Southard et al. 1995). Sie kann sowohl durch Flushen des Organs mit einer Konservierungslösung und anschließende Kühlung (kalte Ischämie) als auch durch kontinuierliche Organperfusion mit entsprechenden Perfusionsmaschinen erreicht werden (Mühlbacher et al. 1999).

Die hypotherme Organkonservierung zielt auf die Verlangsamung des Metabolismus ab, was zum Erhalt essentieller intrazellulärer Bestandteile beiträgt und die Schädigung des Gewebes durch die Akkumulation toxischer Endprodukte minimiert (Collins et al. 1992, Southard und Belzer 1995, Jaeschke 1996, Bilzer und Gerbes 2000).

#### **2.4.2.1 Ischämie- und Reperfusionsschaden**

Wie im Falle der warmen Ischämie geht aber die Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr auch bei der kalten Ischämie mit dem vollständigen Erliegen des aeroben Stoffwechsels einschließlich der ATP-bildenden mitochondrialen Atmungskette einher. Das Fehlen energiereicher Phosphate führt durch Hemmung der Natrium-Kalium-Pumpe zum Einstrom von Natrium in die Zelle und unterstützt von der osmotischen Aktivität intrazellulärer Proteine und Phosphat-Anionen zusätzlich zum Einstrom von Wasser. Ferner bewirkt der Verlust des Ruhemembranpotentials den Ausstrom von Kalium in den Extrazellulärraum und die einsetzende anaerobe Glykolyse führt durch Akkumulation von Laktat zur intrazellulären Azidose (Collins et al. 1992, Walcher und Marzi 1995, Bilzer und Gerbes 2000).

Wie bei der warmen Ischämie trägt die sich der kalten Konservierung und Transplantation anschließende Reperfusion der Leber noch zu einer Steigerung des Ischämieschadens bei (Jaeschke 1996, Bilzer und Gerbes 2000). Die diesem Reperfusionsschaden zugrundeliegenden komplexen Pathomechanismen ähneln jenen, die nach warmer Ischämie in Gang gesetzt werden (siehe 2.1.1.4) (Jaeschke 1996, Lemasters und Thurman 1997, Bilzer und Gerbes 2000).

Im Gegensatz zur warmen Ischämie reagieren die sinusoidalen Endothelzellen (SEC) empfindlicher auf die kalte Ischämie als die Hepatozyten. So geht die Hypothermie bei diversen Endothelzellen mit morphologischen Veränderungen einher. Vermutlich aufgrund aktiver proteolytischer Prozesse kommt es nach Abrundung zum Loslösen der SEC von der Matrix. In der Regel bleiben sie jedoch bis zur Reperfusion viabel, viele sterben aber unmittelbar danach ab (McKeown et al. 1988, Caldwell-Kenkel et al. 1989 und 1991, Holloway et al. 1990, Ikeda et al. 1992, Clavien 1998, Lichtman und Lemasters 1999, Bilzer und Gerbes 2000). Die SEC gehen vorwiegend in die Apoptose, die durch Proteasen und reaktive Sauerstoffspezies vermittelt wird (Clavien 1998, Gao et al. 1998, Bilzer und Gerbes 2000). Vor allem Konservierungen von über 24 Stunden und anschließender warmer Reperfusion beschleunigen den Endothelzelluntergang und begünstigen damit die Adhäsion der neutrophilen Granulozyten an den entblößten Sinusoidwänden (Lemasters und Thurman 1997, Clavien 1998, Lichtman und Lemasters 1999). Hepatozyten dagegen bleiben auch nach weit längeren kalten Konservierungen und der anschließenden Reoxygenation viabel. Sie werden sekundär vor allem durch die Endothel- und Kupfer-Zell-bedingten

Mikrozirkulationsschäden beeinträchtigt (McKeown et al. 1988, Lemasters und Thurman 1997, Lichtman und Lemasters 1999, Kukan und Haddad 2001, Shimizu et al. 2001). Nach Kumamoto et al. (1999) könnten die Hepatozyten und die sinusoidalen Endothelzellen in der frühen Reperfusionphase selbst auch Quellen oxidativen Stresses sein.

Je nach Schwere kann der Ischämie-Reperfusionsschadens zu primären Non- oder Dysfunktionen der Leber nach Transplantation führen (Jaeschke 1996, Bilzer und Gerbes 2000).

#### **2.4.2.2 Organkonservierung in der University of Wisconsin-Lösung**

Die Entwicklung von Flush-Lösungen für die hypotherme Organkonservierung zielt auf die Verminderung der pathophysiologischen Ischämieeffekte ab (Walcher und Marzi 1995, Collins 1997). Vor allem der Zellschwellung soll durch den Zusatz osmotisch aktiver Lösungsbestandteile entgegengewirkt werden. Aber auch den Ionenaustausch an der Zellmembran sowie die Entstehung einer Azidose gilt es durch entsprechende Lösungszusätze zu unterdrücken (Wahlberg et al. 1986, Collins 1997). Um den Reperfusionsschaden möglichst gering zu halten, kann eine Konservierungslösung überdies andere Bestandteile wie Antioxidantien, Antimetaboliten oder Pharmaka enthalten (Collins 1997).

Eine der ersten Konservierungslösungen für Nieren war die Collins-Lösung (Collins et al. 1969), die nach Modifikation durch die Eurotransplant Organisation als Euro-Collins-Lösung über 15 Jahre in Europa als Standardkonservierungslösung galt. Um dem Austausch intrazellulärer Bestandteile mit dem Extrazellulärraum entgegenzuwirken, entspricht ihre Elektrolytzusammensetzung in etwa der des intrazellulären Milieus. Zur Verhinderung des Zellödems wird der Lösung Glukose als osmotisch wirksames Substrat zugesetzt. Zudem enthält sie einen starken Phosphat-Puffer (Collins et al. 1992, Mühlbacher et al. 1999).

Während mit der Euro-Collins-Lösung akzeptable Ergebnisse bei der Konservierung von Nieren zu erzielen sind, erwies sie sich vor allem aufgrund ihres Gehalts an Glukose für die Leberkonservierung als ungeeignet. Im Gegensatz zur Niere kann Glukose in der Leber während der Ischämiephase in die Zelle aufgenommen und enzymatisch zu Laktat abgebaut werden, was die Azidose verstärkt und letztendlich zum Zellödem führt (Belzer und Southard 1988, Walcher und Marzi 1995, Mühlbacher et al. 1999). Dies gab Anstoß für zahlreiche Studien, die auf das Verständnis der Aktionsweisen und die Verbesserung von Konservierungslösungen abzielten (Collins und Wicomb, 1992). Unter der Leitung von F.O. Belzer wurde schließlich die heute für abdominale Organe als Standardkonservierungslösung akzeptierte University of Wisconsin (UW)-Lösung entwickelt (Wahlberg et al. 1986 und 1987 a, Collins et al. 1992, Mühlbacher et al. 1999).

Im Gegensatz zur Euro-Collins-Lösung wird die osmotische Konzentration der UW-Lösung nicht mehr durch Glukose, sondern durch zellimpermeable, metabolisch inaktive Substrate wie das Anion Lactobionat und das Trisaccharid Raffinose aufrechterhalten. Beide Komponenten weisen ein hohes Molekulargewicht auf und verhindern die Aufnahme von Zellwasser und damit das Anschwellen der Zellen während der kalt-ischämischen Lagerung eines Organs (Wahlberg et al. 1986, Sumimoto und Kamada 1990, Southard und Belzer 1995, Collins 1997, Mühlbacher et al. 1999). Ferner findet sich in der UW-Lösung Hydroxyethylstärke, die aufgrund ihrer onkotischen Eigenschaften die Entstehung interstitieller Ödeme verhindern soll (Wahlberg et al. 1986, Collins und Wicomb 1992, Collins 1997), gleichwohl aber auch zu einer Erhöhung der Lösungsviskosität führt (Collins 1997). Darüber hinaus wird der Zusatz von Glutathion, Allopurinol und Adenosin für die verbesserten Konservierungsergebnisse der UW-Lösung verantwortlich gemacht. Während der Reperfusionphase unterstützen sie die Wiederaufnahme des normalen Metabolismus. So vergrößern Glutathion und Allopurinol die antioxidative Kapazität des Organs und Adenosin stimuliert das Generieren hoch energetischer Phosphate (Wahlberg et al. 1986, Collins und Wicomb 1992, Southard und Belzer 1995, Mühlbacher et al. 1999). Wie die Euro-Collins-Lösung enthält auch die UW-Lösung Phosphat zur Azidosenkontrolle und eine hohe Kaliumkonzentration, um den Verlust intrazellulärer Kationen zu minimieren (Collins 1997).

#### **2.4.2.3 Toleranz der kalten Ischämie**

Mit der UW-Lösung werden sehr lange kalte Ischämie-Toleranzen von bis zu 72 Stunden bei Hundenieren (Ploeg et al. 1988) und 48 Stunden bei Hundelebern (Jamieson et al. 1988) erreicht. Dennoch wurde empfohlen, Lebern innerhalb von 24 Stunden zu transplantieren, da es einen direkten Zusammenhang zwischen der Konservierungszeit und der Inzidenz von primären Nonfunktionen, Abstoßungsreaktionen und schlechteren Langzeitresultaten gibt (Furukawa et al. 1991, Collins 1997). Während eine 24-stündige Konservierung in UW-Lösung zu einer nur minimalen Schädigung der Leber führt, kommt es im Verlauf einer 48-stündigen Konservierung zu einem deutlich höheren Grad an Leberschädigung mit Freisetzung von intrazellulären Enzymen und einer Reduktion der Gallenproduktion (Jamieson et al. 1988).