

V DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden randomisierten, tierexperimentellen Untersuchung war es, die Effekte zweier vasoaktiver Substanzen – Prostacyclin und Noradrenalin – auf die systemische wie auch hepatische Hämodynamik und Sauerstoffversorgung vor und nach Lebertransplantationen zu evaluieren. Die transplantierten Organe wurden zuvor vier Stunden kalt konserviert (Empfänger A) oder zunächst einer einstündigen warmen Ischämie ausgesetzt, um im Folgenden ebenfalls vier Stunden kalt konserviert zu werden (Empfänger B). Zugleich interessierte in diesem Zusammenhang der Einfluss der unumgänglichen Leberdenervierung.

Ferner galt es herauszufinden, ob sich in dem vorliegenden Lebertransplantationsmodell Änderungen der lebervenösen Sauerstoffsättigung in der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung und Änderungen der systemischen Hämodynamik im hepatischen Blutfluss reflektieren.

5.1 Kritik der Methode

5.1.1 Versuchstiere

Wegen seiner anatomischen und physiologischen Ähnlichkeiten mit dem Menschen (Dodds 1982, Bollen et al. 2000) wurde in der vorliegenden Studie das Deutsche Hausschwein als Versuchstier ausgewählt. Obgleich die Anatomie der Schweineleber einige Besonderheiten im Vergleich zum Menschen aufweist, ist sie gut als Modell für die humane orthotope Lebertransplantation geeignet (Calne 1987).

5.1.2 Wahl der applizierten Pharmaka

Prostacyclin, ein Metabolit der Arachidonsäure, weist einen stark gefäßdilatierenden Effekt auf, der über einen Anstieg des intrazellulären cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) sowie über die Interaktion mit dem „endothelial-derived relaxing factor“ (EDRF) vermittelt wird (Moncada und Vane 1979, Sikujara et al. 1983, Shimakowa et al. 1988, Anthuber et al. 1996, Kaisers et al. 1996). Durch Senkung des peripheren Gefäßwiderstands und des arteriellen Blutdrucks können Kontraktionskraft des Herzens und seine Frequenz zunehmen. Auch die Leberdurchblutung und ihre Oxygenierung sollen durch die Applikation von Prostacyclin positiv beeinflusst werden (Firth et al. 1983, Sikujara et al. 1983, Bihari et al. 1987, Shimakowa et al. 1988, Quiroga und Prieto 1993, Kaisers et al. 1996, Pescar 2001). Selbst in der Präparation Epoprostenol als Natriumsalz (Flolan^R) hat Prostacyclin eine nur kurze Halbwertszeit von wenigen Minuten (Moncada und Vane 1979, Vane und Botting 1995). Die in unserem Versuch eingehaltene 15-minütige Phase zwischen Ende der Prostacyclin- und Beginn der Noradrenalininfusion dürfte demnach ausreichend gewesen sein, um das

Prostacyclin vollständig abzubauen. Eine Überlagerung der Noradrenalineffekte durch eventuell noch vorhandenes Prostacyclin ist weitgehend auszuschließen.

Die gewählte Prostacyclindosis von 5 ng/kg/min richtete sich nach den Empfehlungen des Arzneimittelherstellers. Zwar führte sie bei den gesunden Spendertieren zu nur geringen Änderungen ihrer Hämodynamik und Sauerstoffversorgung, reichte aber aus, um bei den Empfängern A deutliche systemische wie auch hepatische Effekte zu erzielen.

Noradrenalin, ein endogenes Katecholamin, führt über die Stimulation noradrenerger α -Rezeptoren zur Kontraktion glatter Muskelzellen, was an den Blutgefäßen einer Konstriktion entspricht. Aufgrund einer Verstärkung des peripheren Gefäßwiderstands kommt es zur Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks und zur Abnahme des Herzzeitvolumens (Mutchler 1996, Döcke 2000b). Auch in der Leber führt Noradrenalin zur Vasokonstriktion und kann dadurch das hepatische Nettosauerstoffangebot kritisch vermindern (Bearn et al. 1951, Turk und Shoemaker 1962, Gardemann et al. 1991, Krentz et al. 1996). Seine Halbwertszeit beträgt ebenfalls nur wenige Minuten (Mutchler 1996, Döcke 2000a, Löscher 2003,). Der in der vorliegenden Arbeit 15 Minuten nach Ende der Katecholamininfusion gemessene Abschlusswert müsste also von dem zuvor applizierten Noradrenalin unbeeinflusst geblieben sein.

Die gewählte Noradrenalindosis entspricht mit 0,6 μ g/kg/min der für den Menschen klinisch üblichen Dosis zur Stabilisierung der Hämodynamik. Während die Effekte auf die systemische Hämodynamik und die Sauerstoffversorgung der Spender gering blieben, kam es zu signifikanten Änderungen ihres hepatischen Blutflusses. Bei den Empfängern zeigten sich deutliche systemische Effekte.

5.1.3 Denervierung der Leber

Im Zusammenhang mit einer Lebertransplantation ist die Trennung des Organs von seinen neuralen Verbindungen unumgänglich. Durch den Verlust der sympathischen Innervation kommt es zum Wegfall ihres vasokonstriktorisches Effekts auf die hepatische Vaskulatur, was einer Verminderung vor allem des leberarteriellen aber auch des portalvenösen Gefäßtonuses entspricht. Während die hepatischen Ruheblutflüsse dadurch weitgehend unbeeinflusst bleiben (Lautt 1977, Ozier et al. 1989, Henderson et al. 1992a und c, Hickman et al. 1995, Ishikawa et al. 1995), führen zusätzliche Insulte wie Hypovolämie, Hypoxie, Hyperkapnie oder Obstruktion der Vena portae zu Veränderungen der Leberhämodynamik, die von jenen intakter Lebern abweichen (Mathie und Blumgart 1983, Ozier et al. 1989, Henderson et al. 1992c, Ishikawa et al. 1995). Zudem wurde eine veränderte Reaktivität der denervierten Lebergefäße auf die Gabe vasoaktiver Substanzen nachgewiesen (Kato et al. 1996).

Auch in dem vorliegenden Lebertransplantationsmodell dürften Unterschiede zwischen Spender- und Empfängertieren hinsichtlich ihrer hepatischen Hämodynamik, zumindest teilweise, auf der Leberdenervierung beruhen.

5.1.4 Leberischämie

Die bei einer Lebertransplantation unvermeidbare 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 zu akuten Entzündungsreaktionen und mikrozirkulatorischen Störungen, welche die Leber zusätzlich beeinträchtigen (Kurokawa et al. 1996, Lentsch et al. 2000, Jaeschke et al. 2003). Dabei führt eine warme Ischämie überwiegend zur Schädigung der Hepatozyten, die kalte Ischämie dagegen zur stärkeren Schädigung der Sinusendothel- und der Kupffer-Zellen (Ikeda et al. 1992, Schön et al. 1993, Ejiri et al. 1996, Jaeschke 2003). Das Ausmaß der Leberschädigung hängt neben der Ischämieform aber auch von ihrer Dauer ab. Mithin sollte die Ischämiezeit bei Transplantationen so kurz wie möglich gehalten werden (Vollmar et al. 1994, Ejiri et al. 1996, Jaeschke 1998). So werden warme Leberischämien speziesabhängig kaum länger als 60 (Mensch) bzw. 75 Minuten (Schwein) toleriert (Delva et al. 1989, Cisneros et al. 1991, Schön et al. 1993), kalte Ischämien dagegen bedeutend länger. Über erfolgreiche hypotherme Leberkonservierungen von bis zu 48 Stunden beim Hund wurde berichtet (Jamieson et al. 1988). Die vergleichsweise kurze Konservierungszeit von vier Stunden, wie sie in dem vorliegenden Experiment im Falle der Empfänger A gewählt wurde, ließ demnach eine gute Ischämietoleranz der Lebern erwarten.

Während die Indikationen für eine Lebertransplantation zunehmen, bleiben die verfügbaren Spender knapp. Daher wird versucht, auch Organe von „non-heart-beating-donors“ (NHBD) für Transplantationen heranzuziehen. Aufgrund von unkontrolliert warmen Ischämiezeiten entwickeln die Lebern von NHBD jedoch häufig Dysfunktionen, die durch die anschließende Konservierung und Reperfusion noch verschlimmert werden (Ohwada et al. 2002). Die einstündige warme Ischämie und anschließende kalte Konservierung der Empfängerlebern unserer Arbeit (Empfänger B) sollte zur Klärung der Frage beitragen, ob auch Lebern von NHBD als Transplantate in Betracht kommen.

5.1.5 Monitoring

Das Monitoring der systemischen Hämodynamik und Oxygenierung erfolgte in der vorliegenden Studie nach Standardmethoden mittels Elektrokardiogramm, arteriellem Katheter, Pulmonalarterienkatheter und den entsprechenden Messgeräten. Die Durchblutung der Leber wurde mit Hilfe der Doppler-Flowmetrie quantifiziert. Als eine direkte

Messmethode ermöglicht sie die getrennte Bestimmung der Blutflüsse in Arteria hepatica und Vena portae. Nach Messung des inneren Gefäßdurchmessers und der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit in dem betreffenden Gefäß wird der Blutfluss als Produkt beider Parameter berechnet. Hierfür sind spezielle Mikrosonden perivaskulär zu fixieren und mit einem Doppler-Flussmessgerät zu verbinden (Houssin et al. 1989, Payen et al. 1990). Nach Implantation der Sonden ist das Messverfahren einfach, schnell und sicher durchführbar. Bei Bedarf erlaubt es eine kontinuierliche Blutflussmessung und kann nach Lebertransplantationen zur aetiologischen Diagnostik früher postoperativer Komplikationen beitragen (Houssin et al. 1989, Payen et al. 1990, Henderson et al. 1992a). Neben der Doppler-Flowmetrie stehen noch zahlreiche andere Verfahren zur Messung der Leberdurchblutung zur Verfügung. Während in früherer Zeit überwiegend die indirekten Indikatorverdünnungs- und Clearancemethoden eingesetzt wurden, bevorzugt man heute direkte physikalische Messmethoden (Campra und Reynolds 1988, Paulsen 1996). Die in unserer Studie eingesetzte Flussmessung mit Hilfe von implantierten Dopplersonden wird vielfach als Methode der Wahl zur Bestimmung der hepatischen Durchblutung nach Lebertansplantation angesehen (Houssin et al. 1989, Payen et al. 1990, Henderson et al. 1992a).

Zur Bestimmung der Parameter für den hepatischen Gasaustausch unserer Versuchstiere war zudem die Katheterisierung der Vena portae sowie eines Astes der Venae hepaticae angezeigt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Hämodynamik und Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus

5.2.1.1 Baseline

Neben einem im Vergleich zu den Spendern tendenziell niedrigerem Herzzeitvolumen (HZV) fiel zu Versuchsbeginn in beiden Empfängergruppen ein deutlich verminderter arterieller Mitteldruck (MAP) auf (Empfänger A > Empfänger B). Auch der pulmonalarterielle Mitteldruck war leicht reduziert. Vergleichbare Beobachtungen machten Hickman et al. (1995). Hier blieb das während der anhepatischen Phase abgefallene HZV etwa eine Stunde, der Blutdruck insgesamt zwei Stunden nach Reperfusion niedrig. Zadrobilek et al. (1988) führten eine ähnlich langsame Erholung des MAP nach Transplantatdurchblutung auf eine systemische Vasodilatation aufgrund von in die Zirkulation eingeschwemmten vasoaktiven Substanzen zurück. Auch im Falle der Empfänger unserer Studie kann so kurz nach der Transplantation ein Überangebot endogener Vasodilatoren angenommen werden.

Von einer anderen Arbeitsgruppe (Schön et al. 2001) wurde an den Tieren unserer Studie gezeigt, dass die vierstündige kalte Leberischämie mit nur geringen hepatischen Veränderungen einherging (Empfänger A), eine zusätzliche Stunde warme Ischämie dagegen erhebliche Leberschäden verursachte (Empfänger B). So wies ein extremer Anstieg der Leberenzyme sowie der Hyaluronsäure auf stark geschädigte Lebern der Empfänger B hin. Auch Lebergewebeproben, die 60 Minuten nach der Reperfusion von den Empfängern B gewonnen wurden, zeigten deutliche morphologische Veränderungen. Es kam zur Aufhebung der intralobulären Architektur mit konfluierenden Nekrosen und massiven Blutungen (Schön et al. 2001). Wie unter Punkt 2.4 bereits dargelegt, liegen einem solchen Ischämie-/Reperfusionsschaden komplexe Pathomechanismen mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren, reaktiven Sauerstoffspezies, Toxinen u.a. zugrunde, die in schweren Fällen auch zur Beeinträchtigung extrahepatischer Organsysteme führen können (Kurokawa et al. 1996, Lentsch et al. 2000, Jaeschke et al. 2003). Abgesehen von einer starken inflammatorischen Reaktion kommt es zu deutlichen mikrozykulatorischen Störungen in der Leber, deren Schwere direkt mit der Ischämiedauer korreliert. Sie beruhen neben vasokonstriktorisches Kapazitäten der reaktiven Sauerstoffspezies vor allem auf einem Ungleichgewicht zwischen endogenen Vasokonstriktoren und –dilatoren. In den ersten Stunden nach der Reperfusion finden sich vermehrt Vasokonstriktoren wie Endothelin-1 und Thromboxan A sowohl im Leberparenchym als auch im Plasma (Goto et al. 1994, Kawamoto et al. 1995, Nakamura et al. 1995, Jaeschke 1996 und 1998, Pannen et al. 1998, Kurokawa und Takagi 1999, Bilzer und Gerbes 2000, Serracino-Inglott et al. 2001). Es ist zu vermuten, dass diese endogenen Vasokonstriktoren für den etwas höheren MAP der Empfänger B im Vergleich zu den Empfängern A unserer Arbeit verantwortlich waren.

Der gegenüber den Empfängern A zudem erhöhte zentralvenöse Druck der Empfänger B wird Ausdruck einer passageren Kardiomyopathie mit verminderter rechtsventrikulärer Pumpleistung sein.

Gleichzeitig blieben gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung insbesondere der Empfänger B unter den entsprechenden Werten der Spender, was bei unverändertem intrapulmonalem Rechts-Links-Shunt und nur mäßig vermindertem Sauerstoffangebot einer vermehrten Sauerstoffausschöpfung des arteriellen Blutes entsprechen dürfte. Bei ebenfalls erhöhtem hepatischen und damit Gesamtsauerstoffverbrauch (nicht signifikant) ist in diesem Zusammenhang von einer verstärkten metabolischen Aktivität der transplantierten Lebern auszugehen, die das Überwinden entstandener ischämie- und reperusionsbedingter Organschäden widerspiegelt.

5.2.1.2 Prostacyclin

Die systemische Hämodynamik und Sauerstoffversorgung gesunder Tiere (= Spender) waren durch die Prostacyclingabe nur wenig beeinflussbar. Dagegen zeigte sich bei den Empfängern A (4h kalte Leberischämie) eine deutliche Zunahme des Herzzeitvolumens sowie des Sauerstoffangebots. Durch eine zusätzliche einstündige warme Leberischämie (Empfänger B) wurde die Empfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel stark herabgesetzt. Anhaltende Prostacyclineffekte fehlten.

Bei den Spendern ging die Applikation des Prostacyclins zunächst mit einem Abfall des mittleren arteriellen Druckes einher (Messpunkt PGI₂1). Anders als in anderen Untersuchungen (Armstrong et al. 1978, Firth et al. 1983, Bihari et al. 1987, Zobel et al. 1995, Anthuber et al. 1996, Kaisers et al. 1996, Totsuka et al. 1998) erreichte der Blutdruck jedoch bereits im weiteren Verlauf der PGI₂-Infusion wieder Ausgangsniveau (Messpunkt PGI₂2). Ferner kam es zu einem deutlichen Rückgang der Herzfrequenz, und obgleich sich eine geringe Abnahme des Herzzeitvolumens abzeichnete, kann von einer Steigerung des Herzschlagvolumens ausgegangen werden.

Für den Menschen ist bekannt, dass Prostacyclininfusionen von 2-10 ng/kg/min zu einer durch Vasodilatation hervorgerufenen Senkung des peripheren Gefäßwiderstands und des arteriellen Blutdrucks führen. Als Folge davon können Kontraktionskraft des Herzens und seine Frequenz zunehmen (Firth et al. 1983, Bihari et al. 1987, Pittet et al. 1990, Kaisers et al. 1996, Pescar 2001). In Erwartung vergleichbarer Effekte wurde auch in dem vorliegenden Schweinetransplantationsmodell eine für den Menschen übliche (mittlere) Prostacyclindosis von 5 ng/kg/min gewählt. Tatsächlich entspricht die Reaktion des arteriellen Blutdrucks der Spender zumindest zum ersten PGI₂-Messzeitpunkt einem erwarteten Effekt des Prostacyclins, so auch die Zunahme des Herzschlagvolumens. Warum es jedoch zu einer

Abnahme der Herzfrequenz kam, bleibt unklar. Möglicherweise ist sie als Gegenregulation des erhöhten Schlagvolumens zur weitgehenden Konstanthaltung des HZV zu verstehen, da bei gesunden Tieren auch ohne seine Steigerung eine ausreichende Organperfusion gewährleistet ist. Zugleich könnte in diesem Zusammenhang eine für das gesunde Schwein unter den gegebenen Versuchsbedingungen zu niedrige PGI₂-Dosis angenommen werden. Selbst bei kranken Schweinen wird von signifikanten Zunahmen der Herzfrequenz erst ab einer Prostacyclindosis von 10 ng/kg/min berichtet (Zobel et al. 1995).

Abgesehen von einem leichten Rückgang des systemischen Sauerstoffangebots (nur zum Messpunkt PGI₂1 signifikant), dem vornehmlich das geringgradig verminderte HZV zugrunde liegen dürfte, blieb der systemische Gasaustausch der Spender von der Prostacyclinapplikation unbeeinflusst.

Im Vergleich zu den Spendern zeichnete sich bei den Empfängern A eine Empfindlichkeitssteigerung gegenüber der vasoaktiven Substanz ab. So lässt der signifikante Anstieg des Herzzeitvolumens auf eine deutlichere allgemeine Vasodilatation schließen als bei den Kontrolltieren. Dabei scheint das erhöhte HZV wieder auf eine Steigerung des Herzschlagvolumens zurückzugehen, da auch bei diesen Tieren ein Abfall der Herzfrequenz erkennbar war. Im Gegensatz zu den Spendern blieben die Veränderungen der Herzfrequenz jedoch ohne statistische Relevanz.

Der leichte Anstieg des zuvor erniedrigten MAP könnte der von Zadrobilek et al. (1988) und Hickman et al. (1995) beobachteten langsamen Erholung des MAP nach der Transplantatreperfusion entsprechen und somit den erwarteten Prostacyclineffekt (= MAP-Abfall) überdecken.

Parallel zu dem erhöhten HZV stieg auch das systemische Sauerstoffangebot signifikant an. Möglicherweise aufgrund der erheblichen Invasivität des Eingriffs kam es trotz nahezu unverändertem Sauerstoffverbrauch der Leber auch zu einem deutlich erhöhten systemischen Sauerstoffverbrauch. Da sich Sauerstoffangebot und -verbrauch aus Formeln ergeben, denen die gleichen Messwerte zugrunde liegen (s. Pkt. 8.2), könnte der erhöhte Sauerstoffverbrauch der Empfänger A aber auch Ausdruck einer mathematischen Kopplung beider Parameter sein. Diese pathologische Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs vom Sauerstoffangebot spiegelt sich in einem linearen Verhältnis von errechnetem Sauerstoffangebot und -verbrauch wider (Hanique et al. 1994b, Myles et al. 1996, Phang et al. 1994, Vermeij et al. 1990). Aus zahlreichen Studien an verschiedenen erkrankten Patienten ging jedoch hervor, dass Sauerstoffangebot und -verbrauch nicht zwingend korrelieren, sofern sie unabhängig voneinander bestimmt werden (Appel und Shoemaker 1992, Cilley et al. 1989, Hanique et al. 1994b, Myles et al. 1996, Phang et al. 1994, Vermeij et al. 1990 und 1991). So lässt sich der systemische Sauerstoffverbrauch auch direkt mittels indirekter

Kalorimetrie (Analyse der Respirationsgase) erfassen (Epstein et al. 2000, Hanique et al. 1994a und b, Phang et al. 1994). Einer entsprechenden Untersuchung an Hunden zufolge, blieb der Sauerstoffverbrauch trotz Abnahme des Sauerstoffangebots um nahezu 65% konstant. Erst bei einem Rückgang des Sauerstoffangebots um mehr als 65% fiel der Sauerstoffverbrauch linear zum Sauerstoffangebot ab (Cilley et al. 1989).

Die verglichen mit den gesunden Kontrolltieren deutlichere systemische Ansprechbarkeit der Empfänger A auf die Prostacyclingabe dürfte auf einem Synergieeffekt von in die Zirkulation eingeschwemmten endogenen Vasodilatoren und dem von außen zugeführten Arzneimittel beruhen. Möglicherweise trägt auch die Leberdenervierung zu der erhöhten Prostacyclinempfindlichkeit bei.

Bei den Empfängern B zeigte die Prostacyclingabe kaum Effekte auf die Hämodynamik und den Gasaustausch des Gesamtorganismus. Lediglich der mittlere pulmonalarterielle Druck fiel anfänglich ab (Messpunkt PGI₂ 1) und Herzzeitvolumen und Sauerstoffangebot stiegen etwas an. Der erkennbare Abfall des arteriellen Sauerstoffgehalts könnte unabhängig davon Ausdruck des gleichfalls leicht erniedrigten Hämoglobingehalts sein.

Die verglichen mit der Empfängergruppe A geringeren systemischen Prostacyclineffekte der Empfänger B könnten wieder auf dem starken hepatischen Ischämie-/Reperfusionsschaden mit vermehrter Freisetzung endogener Vasokonstriktoren beruhen, die den erwarteten vasodilatatorischen Effekt des verabfolgten Prostacyclins weitgehend ausschalteten.

5.2.1.3 Noradrenalin

Systemische Hämodynamik und Oxygenierung der gesunden Spender blieben von der Katecholamingabe nahezu unbeeinflusst. In beiden Empfängergruppen kam es dagegen zu einem deutlichen Abfall des Herzzeitvolumens und zur Zunahme des ZVD. Bei den Empfängern B stieg zudem der arterielle und pulmonalarterielle Druck signifikant an.

Die schwache Noradrenalinwirkung auf den systemischen Kreislauf der Spender lässt sich am ehesten mit einer für das gesunde Schwein zu niedrigen Dosierung des Pharmakons erklären. Zwar werden allgemein für die Schocktherapie des Tieres Noradrenalininfusionen mit 0,1-1 µg/kg/min empfohlen (Löscher 2003), eine Übertragung auf gesunde Schweine scheint aber nicht ohne weiteres möglich zu sein. Vielmehr deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass die gewählte Noradrenalinosis von 0,6 µg/kg/min bei den Spendern nicht ausreicht, um die körpereigene Regulation der Hämodynamik zu übersteigen. Zwar könnte die erkennbare allmähliche Zunahme der Herzfrequenz bei unverändertem Herzzeitvolumen auf eine Abnahme des Herzschlagvolumens infolge einer allgemeinen Vasokonstriktion oder auf die β-Rezeptor-medierte chronotrope Wirkung des

verabfolgten Katecholamins zurückgehen. Da die Herzfrequenz jedoch nicht über ihren Ausgangspunkt hinaus angestiegen ist, scheinen die Veränderungen eher das Wiedererlangen des hämodynamischen Niveaus zu Versuchsbeginn (vor der Prostacyclingabe) zu reflektieren.

Auch andere Hinweise auf Noradrenalin-induzierte Veränderungen der systemischen Hämodynamik oder des Gasaustausches fehlten. Die erkennbare Zunahme des Sauerstoffangebots und des Sauerstoffgehalts der A. pulmonalis ist vermutlich unabhängig von der Noradrenalininfusion auf den leichten Anstieg des Hämoglobingehalts des Blutes zurückzuführen.

Bei den Empfängern führte die gewählte Noradrenalininfusion dagegen zu einem deutlichen Abfall des Herzminutenvolumens, was auf eine allgemeine Vasokonstriktion schließen lässt. Da die Herzfrequenz der Empfänger A wie bei den Spendern allmählich wieder Ausgangsniveau erreichte und bei den Empfängern B unverändert blieb, muss das verminderte HZV auf einem Rückgang des Herzschlagvolumens basieren. Dieses relative Pumpproblem des Herzens spiegelte sich bei den Empfängern A in einem gegenüber dem Ausgangswert leichten, jedoch signifikanten Anstieg des zentralen Venendrucks wider. Und auch in der Empfängergruppe B stieg der ZVD zumindest zum Zeitpunkt NA1 signifikant an. Der zusätzliche arterielle und pulmonalarterielle Druckanstieg der Empfänger B kann als Ausdruck einer gegenüber den Empfängern A weitaus stärkeren allgemeinen Vasokonstriktion gewertet werden.

Die im Vergleich zu den Spendern deutlich stärkere Reaktion der systemischen Hämodynamik der Empfänger auf die Katecholamingabe könnte sich aus einer nach der Transplantation noch verminderten Katecholamin-Clearance der Leber erklären. Physiologischerweise werden in der Blutbahn zirkulierende Katecholamine durch neurale Aufnahmemechanismen oder extraneural, vor allem durch die Enzyme Katechol-O-methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO) der Leber, rasch inaktiviert (Mutchler 1996). Nach Untersuchungen von Aneman et al. (1996) werden 86% des die Leber erreichenden Noradrenalins von ihr eliminiert. Mit einer Halbwertszeit von nur wenigen Minuten ist Noradrenalin daher ein sehr labiler Wirkstoff. Es liegt jedoch nahe, dass die Leberfunktion unmittelbar nach einer Transplantation noch eingeschränkt ist. So wiesen in einer Studie von Glauser (1990) Leberfunktionstests erst mehrere Stunden nach erfolgreicher Transplantation auf eine Normalisierung der Leberfunktion hin. Wie Untersuchungen von Hickman et al. (1995) und Irita et al. (1998) ergaben, ist auch die hepatische Noradrenalin-Clearance zunächst noch vermindert. Erst zwei bis drei Stunden nach der Reperfusion kam es in diesen Studien zum Abfall des während der anhepatischen Phase deutlich angestiegenen endogenen Noradrenalin-Plasmaspiegels.

Auch in der vorliegenden Arbeit ist zum Zeitpunkt der Noradrenalingabe von einer noch eingeschränkten hepatischen Noradrenalin-Clearance der Empfänger auszugehen. Demnach dürfte auch das von außen zugeführte Noradrenalin langsamer metabolisiert worden sein, als bei den Spendern, was einer verlängerten Halbwertszeit und somit einem höheren Noradrenalin-Plasmaspiegel gleichkommt. Dies führte jedoch nicht dazu, dass die systemische Hämodynamik der Empfänger auch noch 15 Minuten nach Ende der Katecholamininfusion (Messpunkt Abschluss) vermindert war. Vielmehr verbesserte sie sich in diesem Zeitraum wieder signifikant.

In diesem Zusammenhang scheint auch Art und Dauer der der Transplantation vorangegangenen Leberischämie eine entscheidende Rolle gespielt zu haben. Tiere, deren Leber lediglich einer vierstündigen kalten Ischämie unterzogen worden waren (Empfänger A), reagierten etwas weniger empfindlich auf die Noradrenalingabe als solche, deren Leber zusätzlich einer einstündigen warmen Ischämie ausgesetzt waren (Empfänger B). Es ist davon auszugehen, dass der erhebliche hepatische Ischämie-/Reperfusionsschaden der Empfänger B für die stärkere Reaktion auf die Katecholamininfusion verantwortlich ist. Zum einen wird dadurch die hepatische Noradrenalin-Clearance stärker beeinträchtigt worden sein als bei den weniger geschädigten Lebern der Empfänger A. Zum anderen kann auch hier ein Synergieeffekt des Noradrenalins mit den von den geschädigten Lebern freigesetzten endogenen Vasokonstriktoren angenommen werden.

Überdies wurde die systemische Sauerstoffversorgung der Empfänger durch die Katecholaminapplikation beeinflusst. In der Empfängergruppe A kam es mit Anstieg der intrapulmonalen Shunt-Fraktion (Messpunkt NA1) zum Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und bei gleichzeitig reduziertem HZV zum Rückgang des systemischen Sauerstoffangebots. Auch der Sauerstoffverbrauch fiel weit ab. Nach Angaben in der Literatur wäre dagegen eher ein Anstieg des Sauerstoffverbrauchs zu erwarten, da es unter Noradrenalin durch β -adrenerge Stimulation zur allgemeinen Erhöhung des zellulären Metabolismus kommen soll (Ensinger et al. 1993). Möglicherweise deutet der beginnende Wiederanstieg des VO_2 zum zweiten NA-Messpunkt auf eine derartige Reaktion hin, die verzögert einsetzte, nach Interventionsende jedoch noch anhielt (erhöhter Abschlusswert!). Die ähnlichen Verläufe des Sauerstoffangebots und der Sauerstoffaufnahme könnten jedoch auch wieder Ausdruck einer mathematischen Kopplung beider Parameter sein.

In der Empfängergruppe B könnte dagegen der zu beiden Messzeitpunkten vom Sauerstoffangebot unabhängige Anstieg des Sauerstoffverbrauchs den von Ensinger et al. (1993) beschriebenen NA-induzierten Hypermetabolismus reflektieren. Bei gleichzeitig erniedrigtem Sauerstoffangebot ergab sich daraus ein Rückgang der gemischtvenösen

Sauerstoffsättigung. Der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt blieb bei diesen Tieren unverändert niedrig.

Zwar blieben die Änderungen der systemischen Sauerstoffversorgung innerhalb der Empfängergruppe B ohne statistische Relevanz. Die erhöhte Sauerstoffaufnahme erreichte jedoch zum Messzeitpunkt NA1 Signifikanz gegenüber den Empfängern A und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung lag zum Zeitpunkt NA2 deutlich unter dem entsprechenden Wert der Spender.

5.2.2 Hämodynamik und Sauerstoffversorgung der Leber

Zwischen Spendern und Empfängern A zeichneten sich während des Experiments nur geringe Unterschiede in Höhe und Verlauf der hepatischen Durchblutung wie auch des Sauerstoffangebots und seines Verbrauchs ab. Dagegen wurden die Lebern der Empfänger B sehr viel stärker durchblutet und mit mehr Sauerstoff versorgt, als die der übrigen Tiere. In den meisten Fällen war auch ihre Sauerstoffaufnahme erhöht.

5.2.2.1 Baseline

Ähnlich dem HZV fielen bei den Empfängern A zu Versuchsbeginn gegenüber den Spendern leicht verminderte Leberblutflüsse auf (Arteria hepatica > Vena portae), und der Anteil der beiden Lebergefäße an der hepatischen Gesamtdurchblutung war etwas zugunsten der Vena portae verschoben. So steuerte die Vena portae der Spender 74,7 % zum hepatischen Gesamtfluss bei, der Pfortaderanteil der Empfänger A betrug dagegen 83 % der Leberdurchblutung. Ähnliche Beobachtungen machten Henderson et al. (1993) an Patienten nach OLT, bei denen der Anteil der Vena portae bei unverändertem Herzzeitvolumen sogar auf 86 % des hepatischen Gesamtflusses anstieg. Da in der Empfängergruppe A unserer Arbeit sowohl die histologische als auch laborchemische Untersuchung auf eine nur geringe Schädigung der transplantierten Lebern hindeutete (Schön et al. 2001), müsste die relativ erhöhte portalvenöse Durchblutung auf der bei der Transplantation unumgänglichen Organdenerverierung beruhen.

Bei Unterbrechung der hepatischen Leitungsbahnen kommt es zur Verminderung des normalen Gefäßtonus` (Arteria hepatica > Vena portae), was einer Vasodilatation entspricht. Obgleich die hepatischen Ruheblutflüsse dadurch weitgehend unbeeinflusst bleiben sollen (Lautt 1977, Ozier et al. 1989, Henderson et al. 1992a und c, Hickman et al. 1995, Ishikawa et al. 1995), stieg im Falle der Empfänger A unserer Studie der portalvenöse Anteil der hepatischen Gesamtdurchblutung an, der leberarterielle Anteil ging dagegen zurück. Dies könnte als Reaktion der Arteria hepatica auf eine Erhöhung der Pfortaderdurchblutung im Sinne der HABR verstanden werden, die auch nach einer Lebertransplantation erhalten bleibt (Houssin et al. 1989, Payen et al. 1990, Henderson et al. 1992a, Paulsen und

Klintmalm 1992). Die intrinsische Flussregulation der Leber scheint demnach den Effekt der Denervation auf die Arteria hepatica überlagert zu haben.

Bei gleichzeitig leicht erniedrigtem Bluthämoglobingehalt erklärt sich daraus der ebenfalls dezent verminderte Sauerstofftransport zur Leber. Darüber hinaus lag auch der hepatische Sauerstoffverbrauch etwas unter dem der Spender, was auf einem nach der Transplantation noch nicht wieder vollständig normalisierten Lebermetabolismus beruhen könnte. Auch eine mathematische Kopplung mit dem Sauerstoffangebot wäre denkbar.

Im Gegensatz zu den Empfängern A wurden die transplantierten Organe der Empfänger B sehr viel stärker durchblutet, als die der Kontrolltiere. Bereits zu Beginn des Experiments strömten 38,7 % des HZV durch ihre Lebern, während die hepatische Gesamtdurchblutung der Spender und Empfänger A nur 17,3 bzw. 14,6 % des HZV ausmachten. Dieser extrem erhöhte Blutfluss der stark I/R-geschädigten Lebern der Empfänger B lässt eine hepatische Vasoplegie und eine verstärkte Shuntdurchblutung vermuten. Vor allem der Fluss durch die Vena portae lag signifikant über dem beider Vergleichsgruppen, aber auch die Arteria hepatica wurde etwas stärker durchblutet als die der Spender und Empfänger A. Ähnlich der Empfängergruppe A stieg der Pfortaderanteil der Empfänger B auf 84,0 % des gesamten hepatischen Blutflusses an. Die Leberarterie steuerte entsprechend weniger bei, was auch hier auf eine intakte HABR hinweist.

Zugleich wurde deutlich mehr Sauerstoff über beide Gefäße zur Leber transportiert als bei den Vergleichsgruppen. Der Unterschied zur den Empfängern A war statistisch signifikant.

Die in den meisten Fällen auch erhöhte hepatische Sauerstoffaufnahme der Empfänger B lässt auf eine gesteigerte metabolische Aktivität der transplantierten Lebern schließen, die vermutlich das Überwinden der entstandenen Ischämie-/Reperfusionsschäden widerspiegelt. Aufgrund des gleichzeitig vermehrten Sauerstoffangebots lag die lebervenöse Sauerstoffsättigung jedoch nur wenig unter jener der Spender.

5.2.2.2 Prostacyclin

Während die Wirkung des Prostacyclins auf die hepatische Durchblutung und Oxygenierung der Spender und Empfänger B gering blieb, zeichnete sich bei den Empfängern A eine etwas höhere Empfindlichkeit gegenüber der vasoaktiven Substanz ab.

Abgesehen von einem schwachen und kurzdauernden Anstieg der leberarteriellen Durchblutung (Messpunkt PGI_2) waren die Leberblutflüsse der Spender durch das Prostacyclin nicht zu beeinflussen. Es ist anzunehmen, dass die körpereigenen Regulationsmechanismen einen stärkeren Einfluss auf die hepatische Durchblutung der gesunden Tiere hatten als der von außen zugeführte Vasodilatator. Dennoch kam es zu

einer tendenziellen Zunahme des portalvenösen und somit auch des hepatischen Gesamtsauerstoffangebots, was sich bei unverändertem Sauerstoffverbrauch in einem leichten, jedoch signifikanten Anstieg der Sauerstoffsättigung und auch des Sauerstoffgehalts der Venae hepaticae widerspiegelte. Das Ausbleiben deutlicherer Prostacyclineffekte erklärt sich vermutlich wieder aus der für gesunde Schweine unter den gegebenen Versuchsbedingungen relativ geringen Dosis des Pharmakons.

Anders als bei den Kontrolltieren war der moderate leberarterielle Flussanstieg der Empfänger A signifikant gegenüber der Baseline und den NA-Werten und hielt bis zum Ende der PGI_2 -Gabe an. Diese erkennbare Empfindlichkeitssteigerung der Arteria hepatica gegenüber dem Arzneimittel könnte wieder auf der synergistischen Wirkung mit in der Zirkulation noch vermehrt vorhandenen endogenen Vasodilatoren beruhen. Aber auch die Leberdenervierung könnte zu der verstärkten Prostacyclinwirkung beitragen. So kommt es durch die fehlende sympathische Innervation zum Wegfall ihres vasokonstriktorisches Effekts auf die hepatische Vaskulatur (Henderson et al. 1989, Ishikawa et al. 1995). Verschiedene Studien haben jedoch gezeigt, dass die hepatischen Ruheblutflüsse davon unbeeinflusst bleiben (Lautt 1977, Ozier et al. 1989, Henderson et al. 1992 a und c, Hickman et al. 1995, Ishikawa et al. 1995). Auch bei den Empfängern A unserer Studie ist von einem Abfall des leberarteriellen Tonus auszugehen, der für sich zu keiner Änderung des Blutflusses in der Arteria hepatica führte (Messpunkt Baseline). Durch die zusätzliche Gabe des gleichgerichteten Prostacyclins kam es jedoch zu seinem Anstieg. Die zudem tendenziell erhöhte Pfortaderdurchblutung dürfte sich aufgrund des gleichzeitig erhöhten HZV auch aus einer Flusssteigerung im Splanchnicusgebiet als nur durch eine Vasodilatation der Vena portae erklären.

Der jeweilige Anteil beider Lebergefäße am hepatischen Gesamtfluss blieb nahezu unverändert. Ein der HABR entsprechender Effekt der Leberarterie scheint in dieser Versuchsgruppe durch den vasodilatatorischen und damit flusssteigernden Einfluss des Prostacyclins aufgehoben worden zu sein.

Analog zu den leicht erhöhten Leberblutflüssen kam es in der Empfängergruppe A auch zu einem Anstieg ihres leberarteriellen, portalvenösen und somit des gesamthepatischen Sauerstoffangebots. Anders als bei den Spendern erreichten diese Änderungen zu beiden Messzeitpunkten Signifikanz gegenüber den übrigen Messwerten dieser Versuchsgruppe.

Warum es dagegen zu einer dezenten Zunahme des hepatischen Sauerstoffverbrauchs kam, bleibt unklar. Denkbar wäre, dass erst aufgrund des erhöhten Sauerstoffangebots und der dadurch verbesserten Mikrozirkulation eine verstärkte hepatische Sauerstoffaufnahme zur Überwindung der leichten Ischämieschäden möglich geworden ist. Auch die steigende

Tendenz der lebervenösen Sauerstoffsättigung weist auf eine insgesamt verbesserte hepatische Sauerstoffversorgung hin.

Da die Lebern der Empfänger B im Zuge der Transplantation ebenfalls denerviert werden mussten, könnten in dieser Gruppe ähnliche Prostacyclineffekte zumindest auf den Fluss der Arteria hepatica erwartet werden. Anders als bei den Empfängern A führte jedoch die zusätzliche warme Leberischämie der Empfänger B zu einem erheblichen I/R-Schaden (Schön et al. 2001), so dass in den ersten Stunden nach der Reperfusion mit einem Überangebot endogener Vasokonstriktoren gerechnet werden kann (Goto et al. 1994, Kawamoto et al. 1995, Nakamura 1995, Jaeschke 1996 und 1998, Pannen et al. 1998, Kurokawa und Takagi 1999, Bilzer und Gerbes 2000, Serracino-Inglott et al. 2001). Wie schon für die systemische Hämodynamik angenommen, könnten diese vasokonstriktorisches Kapazitäten auch in der Leber dem erwarteten vasodilatatorischen Effekt des Prostacyclins entgegenwirken. So kam es nicht zum Flussanstieg in der Arteria hepatica, vielmehr zeichnete sich kurzfristig (Messpunkt PGI₂) sogar ein Abfall der leberarteriellen Durchblutung ab. Andererseits könnte auch die aufgrund der stark erhöhten Leberblutflüsse angenommene hepatische Vasoplegie für die verminderte Wirksamkeit des Prostacyclins verantwortlich sein. Vasoplegische Gefäße sind durch Atonie bereits so stark dilatiert, dass die Gabe eines Vasodilatators kaum Wirkung zeigen dürfte.

Der dezente Anstieg des Pfortaderflusses müsste dagegen wieder Ausdruck eines noch leicht erhöhten venösen Zustroms aus dem Splanchnicusgebiet sein. Die ohnehin verglichen mit den anderen Gruppen sehr viel stärkere Gesamtleberdurchblutung stieg dadurch noch auf etwas über 40% des HZV an. Der Anteil der beiden Lebergefäße verschob sich noch weiter zugunsten der Vena portae, die dann 86,5 bzw. 85,7 % (Messpunkt PGI₂ bzw. 2) zum Leberblutfluss beisteuerte. Der gleichzeitige Rückgang des leberarteriellen Anteils könnte wieder der HABR entsprechen. Statistisch blieben die Änderungen der Leberblutflüsse in dieser Gruppe jedoch ohne Relevanz.

Der hepatische Gasaustausch der Empfänger B war durch die Verabfolgung des Prostacyclins nicht zu beeinflussen. Sowohl das Sauerstoffangebot als auch der Sauerstoffverbrauch blieben unverändert hoch.

5.2.2.3 Noradrenalin

In der Spendergruppe entsprach der durch Vasokonstriktion hervorgerufene Abfall der Leberblutflüsse dem erwarteten Noradrenalineffekt. Dagegen ließen sich die hepatischen Gefäße der Empfänger durch die Verabfolgung des Katecholamins nicht wesentlich beeinflussen.

Im Gegensatz zur systemischen Hämodynamik war die gewählte Noradrenalinindosis ausreichend, um die hepatische Durchblutung der Spender zu vermindern. Vor allem der leberarterielle Fluss lag signifikant unter allen zuvor gemessenen Werten, und ihr Anteil an der Gesamtleberdurchblutung fiel auf 21,0 bzw. 19,8 % (Messpunkt NA1 bzw. 2) ab. Trotz unvermindertem HZV zeichnete sich aber auch ein leichter Rückgang des Pfortaderstroms ab, so dass die Leber insgesamt weniger durchblutet wurde als vor der Katecholamingabe. Es strömten nur noch 14,4 bzw. 13,4 % des HZV (Messpunkt NA1 bzw. 2) durch das Organ. Die nach der Aufrechterhaltung einer konstanten Leberdurchblutung strebende HABR (Lautt 1985, Lautt und Greenway 1987) scheint demnach von dem vasokonstriktorisches und somit flussmindernden Effekt des Katecholamins überstiegen worden zu sein.

Diese Ergebnisse decken sich mit Angaben in der Literatur, wonach Noradrenalin bei verschiedenen Spezies zu einer Reduktion des leberarteriellen und portalvenösen Blutflusses führte und folglich das Leberblutvolumen aktiv verminderte (Bearn et al. 1951, Turk und Shoemaker 1962, Richardson und Withrington 1978, Krentz et al. 1996, Rothe und Maass-Moreno 1998 und 2000).

Parallel zu dem verminderten leberarteriellen Blutfluss der Spender dieser Arbeit wurde auch deutlich weniger Sauerstoff via Arteria hepatica zur Leber transportiert als zu Versuchsbeginn. Das Gesamtsauerstoffangebot des Organs fiel jedoch kaum unter Ausgangsniveau. Bei unverändertem Sauerstoffverbrauch ging damit auch die lebervenöse Sauerstoffsättigung nur auf ihre anfängliche Höhe zurück.

Der kurzen Halbwertszeit des Medikaments entsprechend, stiegen hepatischer Blutfluss und Sauerstoffangebot nach Interventionsende wieder an.

In der Empfängergruppe A fiel der Fluss sowohl durch die Arteria hepatica (Messpunkt NA1 und 2) als auch durch die Vena portae (Messpunkt NA2) weit unter die Prostacyclinwerte, nicht aber unter den jeweiligen Ausgangswert. Und auch der Rückgang der hepatischen Gesamtdurchblutung erreichte 30 Minuten nach Beginn der Noradrenalininfusion Signifikanz gegenüber den Prostacyclinwerten, nicht aber gegenüber dem Ausgangswert. Noch 15,7 % des HZV erreichten die Leber, wovon der Großteil (ca. 85 %) durch die Vena portae strömten. Wie bei den Spendern stiegen die Leberblutflüsse nach Absetzen des Katecholamins wieder rasch an.

Der im Vergleich zu den Spendertieren etwas geringer ausgeprägte Noradrenalineffekt auf die leberarterielle und die hepatische Gesamtdurchblutung geht vermutlich wieder auf die vermehrten endogenen Vasodilatoren sowie auf die Denervierung der Leber zurück. Es ist anzunehmen, dass der daraus resultierende niedrige Gefäßtonus durch den Vasokonstriktor nicht in dem Maße angehoben werden konnte, wie bei den innervierten Spenderlebern mit normalem Gefäßtonus. Der dagegen stärkere Abfall des Pfortaderflusses wird auf dem

gleichfalls erniedrigten Herzzeitvolumen und dem damit verbundenen Flussrückgang im Splanchnicusgebiet beruhen. Ähnlich den Spendern war der Einfluss des vasoaktiven Medikaments auf die Leberdurchblutung stärker als die regulatorische Kapazität der HABR.

Durch den Rückgang der Leberdurchblutung kam es auch in der Empfängergruppe A zu einem Abfall des hepatischen Gesamtsauerstofftransports. Er lag signifikant unter den Prostacyclinwerten, fiel jedoch nicht unter die Baseline. Der hepatische Sauerstoffverbrauch blieb wieder unverändert.

Anders als in der vorliegenden Arbeit fiel in einer Untersuchung von Mehrabi et al. (2005) der Lebergesamtfluss nach Lebertransplantation beim Schwein (8-9 h kalte Ischämie) durch Noradrenalin deutlich unter den Ausgangswert ab. Die Erklärung ist in der von den Autoren weitaus höher gewählten Noradrenaldosis von 5 bzw. 10 µg/kg/min zu suchen.

In der Empfängergruppe B unserer Studie konnten die deutlich dilatierten, vermutlich vasoplegischen Lebergefäße trotz des angenommenen Überschusses endogener Vasokonstriktoren durch die Noradrenalingabe nicht konstringiert werden. Ihre Blutflüsse blieben trotz Abfall des Herzzeitvolumens bis zum Versuchsende unverändert hoch. Somit stieg der Anteil der Leberdurchblutung noch auf 46,3 bzw. 49,3 % (Messpunkt NA1 bzw. 2) des HZV an, wovon weiterhin nahezu 85 % durch die Vena portae flossen.

Auch auf das Sauerstoffangebot und auf den Sauerstoffverbrauch der ischämisch geschädigten Organe übte das Katecholamin keine Wirkung aus. Bedingt durch die Messwertstreuung in dieser Untersuchungsgruppe blieb der im Medianverlauf erkennbare Anstieg (Messpunkt NA1) und Abfall (Messpunkt NA2) beider Parameter ohne statistische Signifikanz.

5.2.3 Denervierung der Leber

Wie bereits aus den vorangegangenen Ausführungen hervorging, dürften Unterschiede zwischen Spender- und Empfängertieren hinsichtlich ihrer hepatischen Hämodynamik zumindest teilweise auf der transplantationsbedingten Leberdenervierung beruhen. Bei den Empfängern B trug überdies der erhebliche Ischämie-/Reperfusionsschaden der transplantierten Lebern zu den Veränderungen ihrer Hämodynamik bei.

Es ist anzunehmen, dass die gegenüber den Spendern relativ erhöhte portalvenöse Durchblutung beider Empfängergruppen auf ihre fehlende hepatische Innervation zurückgeht. Die Lebern der Empfänger A reagierten zudem etwas empfindlicher auf die Prostacyclingabe als die Kontrolltiere, dagegen zeichnete sich eine etwas schwächere Reaktion auf die Verabfolgung des Noradrenalins ab. So kam es unter Prostacyclin zu einem moderaten, jedoch signifikanten Anstieg der leberarteriellen Durchblutung, während dieser bei den Spendern zwar auch erkennbar, jedoch nicht signifikant oder anhaltend war.

Obgleich der durch die Denervierung verminderte Tonus der Arteria hepatica per se keine Änderung ihres Blutflusses bewirkte, führte offensichtlich die zusätzliche Gabe des Vasodilatators zu seinem Anstieg. Der normale leberarterielle Tonus der innervierten Spenderlebern ließ sich dagegen durch das Prostacyclin nicht in dem gleichen Maße senken, was den geringeren Flussrückgang in der Arteria hepatica der Kontrollgruppe erklärt. Andererseits vermochte das vasokonstriktorische Noradrenalin in der Empfängergruppe A den erniedrigten Gefäßtonus der Arteria hepatica nicht so weit zu erhöhen, wie bei den innervierten Lebern der Spender. Der Abfall der leberarteriellen Durchblutung fiel somit etwas geringer aus als bei den Spendern. Der zudem tendenziell erhöhte Pfortaderfluss der Empfänger A ergab sich bei gleichzeitig erhöhtem HZV mehr aus einer Flusssteigerung im Splanchnicusgebiet als durch eine Vasodilatation der Vena portae selbst.

Die im Vergleich zu intakten Lebern veränderte Reaktivität der denervierten Lebergefäße auf die Gabe vasoaktiver Substanzen sollte im klinischen Alltag Berücksichtigung finden.

Neben der erhöhten hepatischen Ansprechbarkeit auf die Prostacyclingabe kam es unter dem Medikament auch zu einer verglichen mit den Spendern deutlicheren Wirkung auf die systemische Hämodynamik und Oxygenierung. Es fiel vor allem ein signifikanter Anstieg des Herzzeitvolumens und des Sauerstoffangebots auf, der bei den Kontrolltieren fehlte. Wie aus anderen Arbeiten hervorgeht, spielt die Innervation der Leber auch eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der allgemeinen kardiovaskulären Homöostase (Ozier et al. 1989, Ishikawa et al. 1995). Ob und inwieweit aber der Gesamtorganismus der Empfänger A aufgrund der fehlenden Leberinnervation empfindlicher auf die Gabe des Prostacyclins reagiert hat, bleibt fraglich.

Ein weiterer wichtiger Aspekt im Zusammenhang mit einer Lebertransplantation ist die Klärung der Frage, wie sich die Durchtrennung der Nervenbahnen auf die Regulation der Leberdurchblutung auswirkt. Bei der intakten Leber unterliegt die Regulation ihres Blutflusses sowohl ex- als auch intrinsischen Faktoren, während der metabolische Bedarf, wenn überhaupt, eine nur untergeordnete Rolle spielt. Die extrinsische Regulation umfasst sowohl neuronale als auch humorale Faktoren (Rappaport und Schneiderman 1976, Richardson und Withrington 1981 a und b, Lutt 1983 und 1985, Lutt und Greenway 1987, Campra und Reynolds 1988, Nagano et al. 1990, Parks et al. 1994). Der Blutfluss der Vena portae wird zudem überwiegend vom venösen Zustrom aus dem Splanchnicusgebiet bestimmt (Lutt und Greenway 1987). Die intrinsische Regulation entspricht primär der als „hepatic arterial buffer response“ bezeichneten Fähigkeit der Arteria hepatica auf Veränderungen der portalvenösen Durchblutung mit gegensätzlichen Änderungen ihres Blutflusses zu reagieren (Lutt 1983 und 1985). Sie strebt nach der Aufrechterhaltung der

hepatischen Gesamtdurchblutung und Sauerstoffversorgung wie auch nach der Aufrechterhaltung der damit verbundenen Clearance zahlreicher endogener und exogener Substanzen (Lautt 1985, Lautt und Greenway 1987). Inwieweit sich die Denervierung der Leber auf die verschiedenen Regulationsmechanismen der hepatischen Durchblutung auswirkt, ist nicht völlig geklärt. Während die neuronale Kontrolle durch die Denervierung aufgehoben wird, können weiterhin humorale Faktoren auf die Leber einwirken. Auch bleibt die denervierte Leber durch den Blutfluss der präportalen Stromgebiete beeinflussbar. Darüber, ob auch die intrinsische Regulation fortbesteht, finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben. So fehlte die HADR bei isoliert perfundierten Katzenlebern (Lautt 1983b) und war auch in einer von Ishikawa und Mitarbeitern (1995) durchgeführten Studie an denervierten Schweinelebern nicht nachweisbar. Anderen Untersuchungen zufolge, bleibt die „buffer response“ trotz Lebertransplantation erhalten (Houssin et al. 1989, Payen et al. 1990, Henderson et al. 1992 a, Paulsen und Klintmalm 1992, Smyrniotis et al. 2002).

Bei den Empfängern der hier vorgestellten Arbeit führte die Leberdenervierung zu einem gegenüber den Spendern relativ erhöhtem portalvenösem Blutfluss (Spender: 74,7 %; Empfänger A: 83,0 %, Empfänger B: 84,0 %). Der entsprechende Rückgang der leberarteriellen Durchblutung weist auch hier auf eine intakte HADR hin.

5.2.4 Monitoring

Die Überwachung eines Patienten ist darauf ausgerichtet, frühzeitig Störungen des physiologischen Gleichgewichts zu erkennen, um gegebenenfalls umgehend Behandlungsmaßnahmen einleiten zu können (Larsen 1999). Neben anderem ist für den Kliniker vor allem die Sauerstoffversorgung der Organsysteme von entscheidendem Interesse. Kennt man das Verhältnis von Sauerstoffangebot zu -verbrauch, weiß man, inwieweit die vorhandenen Kompensations- bzw. Adaptationsmechanismen des Organismus gebraucht bzw. erschöpft sind.

5.2.4.1 Gemischtvenöse versus lebervenöse Sauerstoffsättigung

Nach Reinhart (1988) und Wendt et al. (1990) bietet die Sauerstoffsättigung in der Arteria pulmonalis eine gute Information über das Verhältnis von systemischem Sauerstoffangebot zu Sauerstoffverbrauch. Die Veränderung der \overline{SVO}_2 reflektiert einen Wechsel in zumindest einer ihrer Komponenten wie dem Hämoglobingehalt, dem Herzzeitvolumen, der arteriellen Sättigung oder dem Sauerstoffverbrauch (Dahn et al. 1988, Wendt et al. 1990). So kann die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung als orientierender Parameter angesehen werden, dessen aus dem Normbereich fallender Wert durch weitere Untersuchungen ursächlich abgeklärt werden muss (Wendt et al. 1990). Sie hat sich als „Frühwarnsystem“ etabliert, das ein sich anbahnendes Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und

Sauerstoffverbrauch des Organismus anzeigt, lange bevor es zur Änderung klassischer kardiorespiratorischer Untersuchungsparameter kommt (Reinhart et al. 1995). Aufgrund unterschiedlicher Durchblutung und Sauerstoffausschöpfung der Organsysteme reflektieren sich Änderungen der Sauerstoffbalance einzelner Organsysteme jedoch besser in der organvenösen Sauerstoffsättigung als in dem Globalparameter der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (Wendt et al. 1990, Meier-Hellmann et al. 1993, Wiesemes und Peters 1993, Reinhart et al. 1995). Für das Hepaticus-Splanchnicus-Gebiet ist das die Sauerstoffsättigung im Blut der Vv. hepaticae, dem venösen Ende aller Lebersinusoide. Während ein Anstieg der lebervenösen Sauerstoffsättigung nicht zwangsläufig Ausdruck einer verbesserten Durchblutung des Hepaticus-Splanchnicus-Gebietes sein muss, sondern auch durch eine verminderte O_2 -Aufnahme hervorgerufen sein kann (Meier-Hellmann et al. 1993), können erniedrigte lebervenöse Sauerstoffsättigungen ein Hinweis auf Leberdysfunktionen geben (Kainuma et al. 1992, Takano et al. 1994, Katsuramaki et al. 1997, Dahn et al. 1999). Auch nach Lebertransplantationen kann die $S_{VH}O_2$ als Maß für die Leberfunktion herangezogen werden. Vor allem Leberfunktionsstörungen aufgrund von mikrozirkulatorischen Störungen während der Reperfusion führen durch Verminderung des Blutflusses am venösen Ende der Sinusoide zum Abfall der $S_{VH}O_2$. Sie ist damit ein hilfreicher Parameter, mit dem der Erfolg einer Lebertransplantation schon frühzeitig abgeschätzt werden kann (Katsuramaki et al. 1997).

Unter bestimmten Bedingungen korreliert die lebervenöse Sauerstoffsättigung jedoch mit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung. So konnten Dahn et al. (1988) bei chirurgisch versorgten, nicht septischen Patienten keine Unterschiede zwischen der $S_{VH}O_2$ und der $S\bar{V}O_2$ feststellen. Ebenso führte in einer Studie von Ruokonen et al. (1991) die Gabe vasoaktiver sympathomimetischer Substanzen bei verschiedenen erkrankten Patienten zu einer parallelen Veränderung von $S_{VH}O_2$ und $S\bar{V}O_2$. Letztere erlaubte in diesem Zusammenhang zumindest eine orientierende Aussage über Änderungen der Sauerstoffversorgung im Splanchnicusgebiet. Ein ähnliches Resultat erzielten Kaisers et al. (1994) in einer Untersuchung an Patienten nach OLT.

Auch das hier vorgestellte Tierversuchsmodell ermöglichte die Gegenüberstellung von gemischt- und lebervenöser Sauerstoffsättigung. Ziel war die Klärung der Frage, ob unter den gegebenen Bedingungen Rückschlüsse von der Sauerstoffsättigung in der A. pulmonalis auf die Sauerstoffsättigung der Lebervenen gezogen werden können. In diesem Falle könnte zumindest in vergleichbaren Versuchsmodellen auf die zur Bestimmung der $S_{VH}O_2$ notwendige Katheterisierung eines Astes der Vv. hepaticae verzichtet werden. Anders als in den oben genannten Studien ergab sich jedoch in der vorliegenden Arbeit bei keiner der drei Versuchsgruppen ein paralleler Verlauf der untersuchten Sauerstoffsättigungen. Bei den Spendern verhielten sich gemischt- und lebervenöse Sauerstoffsättigung überwiegend

gegenläufig, und in den Empfängergruppen zeichneten sich erst ab der Noradrenalingabe ähnliche Verläufe beider Parameter ab. Diese über weite Teile unterschiedlichen Verläufe der untersuchten Sauerstoffsättigungen zeigen auf, dass in dem vorliegenden Modell mithilfe der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung kein Abschätzen der hepatischen Sauerstoffversorgung möglich ist. Unter den gegebenen Bedingungen scheint hierfür die Bestimmung der lebervenösen Sauerstoffsättigung unverzichtbar zu sein.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Dahn et al. (1988) und Meier-Hellmann et al. (1993), in deren Untersuchungen an septischen Patienten eine normale gemischtvenöse Sättigung mit einer deutlich erniedrigten Sättigung im venösen Stromgebiet der Leber einherging.

Zudem bestehen häufig individuell sehr unterschiedliche Differenzen zwischen der \overline{SVO}_2 und der S_{VHO}_2 , so dass Rückschlüsse von der gemischt- auf die lebervenöse Sauerstoffsättigung nicht ohne weiteres möglich sind (Kainuma et al. 1991, Ruokonen et al. 1991, Meier-Hellmann et al. 1993, Takano et al. 1994). In der vorliegenden Studie erlaubt die \overline{SVO}_2 allenfalls in den Empfängergruppen unter Noradrenalin eine begrenzte Aussage über den Verlauf der S_{VHO}_2 .

5.2.4.2 Herzzeitvolumen und Lebergesamtfloss

Ein weiteres Anliegen der vorliegenden Arbeit war es, herauszufinden, ob sich unter den gegebenen Versuchsbedingungen Änderungen des Herzzeitvolumens in der hepatischen Gesamtdurchblutung widerspiegeln.

Bei den Spendern blieb das Herzzeitvolumen über den gesamten Versuchsverlauf konstant. Im ersten Versuchsabschnitt (PGI_2 -Infusion) änderte sich auch der Leberblutfluss nicht, ging dann aber unter Noradrenalin signifikant zurück. Rückschlüsse vom Verlauf des HZV auf Änderungen der hepatischen Durchblutung sind zumindest während der Katecholamingabe nicht möglich. Dagegen änderten sich HZV und Leberfluss der Empfänger A sowohl während der Prostacyclin- als auch der Katecholamininfusion gleichsinnig. Es ist demnach davon auszugehen, dass die vasoaktiven Medikamente die gleichen Effekte auf HZV und $Flow_{HEP}$ hervorriefen. Denkbar wäre aber auch, dass die Arzneimittel den Blutfluss der denervierten Lebern nicht direkt, sondern nur indirekt über die Änderung des HZV beeinflussten.

Abgesehen von der Tatsache, dass die stark ischämisch geschädigten Lebern der Empfänger B sehr viel stärker durchblutet wurden, als die der Empfänger A, änderte sich ihr $Flow_{HEP}$ auch nicht mehr analog zum HZV. Zwar ähnelten sich ihre Verläufe im ersten Versuchsabschnitt, ob jedoch ein Zusammenhang zwischen beiden Parametern bestand, ist aufgrund der angenommenen Vasoplegie der Lebergefäße fraglich. Unter Noradrenalin kam es dann zu einem Abfall des HZV, während der hepatische Blutfluss zunächst noch etwas anstieg (Messpunkt NA1). Demnach strömte ein noch größerer Anteil des HZV durch die

Leber, was einer entsprechend schlechteren Blutversorgung der übrigen Organe gleichkommt. Im weiteren Versuchsverlauf fiel dann auch der Flow_{HEP} wieder leicht ab.

Wie bei den Spendern ist folglich auch in der Empfängergruppe B unter Noradrenalin mithilfe des HZV keine Aussage über den hepatischen Blutfluss möglich. Bei Empfängern von Lebern, die nur einer vierstündigen kalten Ischämie unterzogen wurden (Empfänger A), scheinen sich hingegen Änderungen des HZV im Lebergesamtfloss widerzuspiegeln.

5.2.5 Schlussfolgerung und mögliche klinische Bedeutung der Studienresultate

In dem vorliegenden tierexperimentellen Lebertransplantationsmodell konnten die Effekte von Prostacyclin und Noradrenalin sowohl präoperativ (= gesunde Spender) als auch in der akuten postoperativen Phase (= Empfänger) aufgezeigt werden.

Prostacyclin vermochte bei den Spendern weder die systemische noch die hepatische Hämodynamik und Sauerstoffversorgung zu beeinflussen. Empfängertiere, deren Leber vor der Transplantation einer vierstündigen kalten Ischämie unterzogen worden waren (geringer Ischämie-/Reperfusionsschaden), konnten indessen von einer Prostacyclininfusion profitieren. So verbesserten sich Hämodynamik und Oxygenierung sowohl des Gesamtorganismus als auch der Leber. Wurden die Transplantate zuvor einer zusätzlichen einstündigen warmen Ischämie ausgesetzt (ausgeprägter Ischämie-/ Reperfusionsschaden), blieb die Applikation des Vasodilatators ohne wesentliche Effekte.

Demzufolge können systemische und hepatische Hämodynamik und Sauerstoffversorgung in der akuten postoperativen Phase durch Prostacyclin positiv beeinflusst werden, sofern die Leber zuvor einen nur geringen Ischämie-/Reperfusionsschaden erlitten hat. Bei Empfängern von stärker ischämisch geschädigten Lebern kann dagegen von keinen nennenswerten Prostacyclineffekten ausgegangen werden.

Noradrenalin führte bei den Spendern vor allem zu einem Abfall des hepatischen Blutflusses, systemische Katecholamineffekte blieben aus. In beiden Empfängergruppen kam es hingegen zum Rückgang des Herzzeitvolumens. Bei den Empfängern von erheblich ischämisch geschädigten Lebern stieg zudem der arterielle und pulmonalarterielle Blutdruck an. Die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus wurde dadurch jedoch nicht beeinträchtigt. Die hepatische Hämodynamik und Oxygenierung beider Empfängergruppen blieben von der Noradrenalingabe weitgehend unbeeinflusst.

In der hier verwendeten Dosierung dürfte demnach die Gabe des Katecholamins unmittelbar vor und nach einer Lebertransplantation in dieser Hinsicht unbedenklich sein.

Ob die Ergebnisse der vorgestellten Arbeit jedoch uneingeschränkt auf den Menschen übertragbar und allgemein anwendbar sind, werden weitere Untersuchungen zeigen müssen.

Die verschiedentlich beschriebene Möglichkeit, Rückschlüsse von der gemischt- auf die lebervenöse Sauerstoffsättigung ziehen zu können (Dahn et al. 1988, Ruokonen et al. 1991, Kaisers et al. 1994), ließ sich in unserem Versuchsmodell nicht nachvollziehen. Vielmehr zeichneten sich weitgehend unterschiedliche Verläufe der untersuchten Sauerstoffsättigungen ab. Ein Abschätzen der hepatischen Sauerstoffversorgung mithilfe der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung war nicht möglich. Hierfür scheint die Bestimmung der lebervenösen Sauerstoffsättigung unverzichtbar zu sein.