
Künstliche Leber

Seminar: Künstliche Menschen

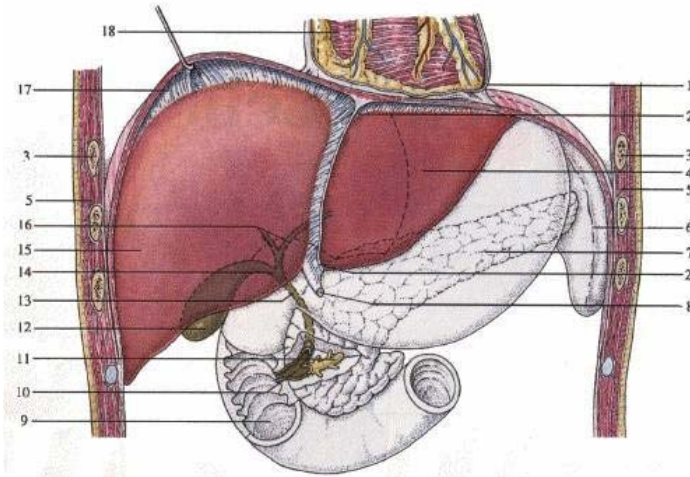
bearbeitet von

Ahmad Reza Nosrati und Falko Peter Hoffmann

Die menschliche Leber

- Gewicht: ca. 1,5 kg
- grösste Drüse des Menschen
- wird von 28 Prozent des Blutflusses durchströmt
- verbraucht etwa 20 Prozent des gesamten Körpersauerstoffes

Lage der Leber



<http://hepatitis-c.de/leber2.htm>

- 1 Pericard
- 2 Ligamentum falciforme
- 3 Costa (Rippe)
- 4 Hepar, Lobus sinister (li. Leberlappen)
- 5 Mm. intercostales (Zwischenrippenmuskeln)
- 6 Splen (Milz)
- 7 Pankreas
- 8 Ligamentum teres
- 9 Duodenum (Teil des Dünndarms)
- 10 Ampulla hepatopancreatica
- 11 Ductus pancreaticus
- 12 Vesica biliaris (Gallenblase)
- 13 Ductus choledochus
- 14 Ductus cysticus
- 15 Hepar, Lobus dexter (r. Leberlappen)
- 16 Ductus hepaticus sinister et dexter
- 17 Diaphragma (Zwerchfell)
- 18 Cor (Herz)

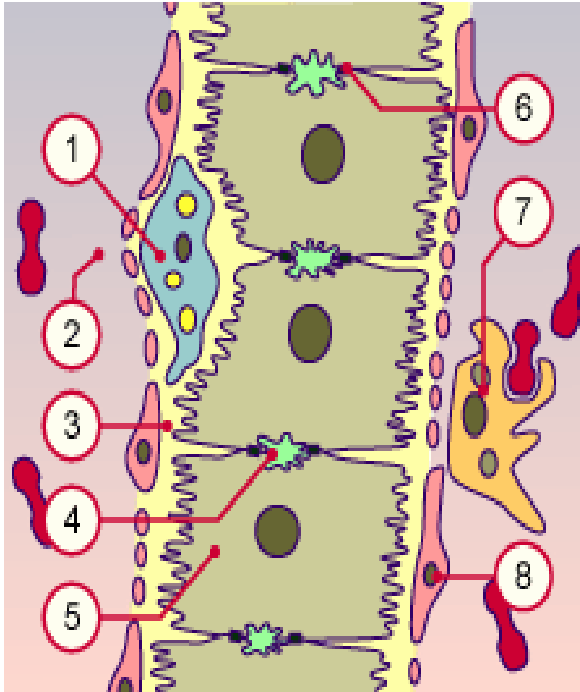
Aufbau der Leber (1)

- zwei große Leberlappen:
 - der rechte Leberlappen (*Lobus dexter*) (liegt unter dem Zwerchfell und ist mit diesem teilweise verwachsen)
 - linke Leberlappen (*Lobus sinister*), der bis in den linken Oberbauch reicht

Aufbau der Leber (2)

- Leberzellen
 - Synthese, Ab- und Umbau
- Ito-Zellen
 - Fett- und Vitamin-Speicherung
- Kupfferschen Sternzelle
 - leberspezifische Makrophagen
 - Immunabwehr
 - Eliminierung von alten Erythrozyten

Aufbau der Leber (3)



- 1. Itozellen
- 2. Sinus
- 3. Disse'scher Raum
- 4. Canaliculi biliferi
- 5. Hepatozyt
- 6. Tight junctions
- 7. Kupffer'sche Zelle
- 8. Sinusendothel

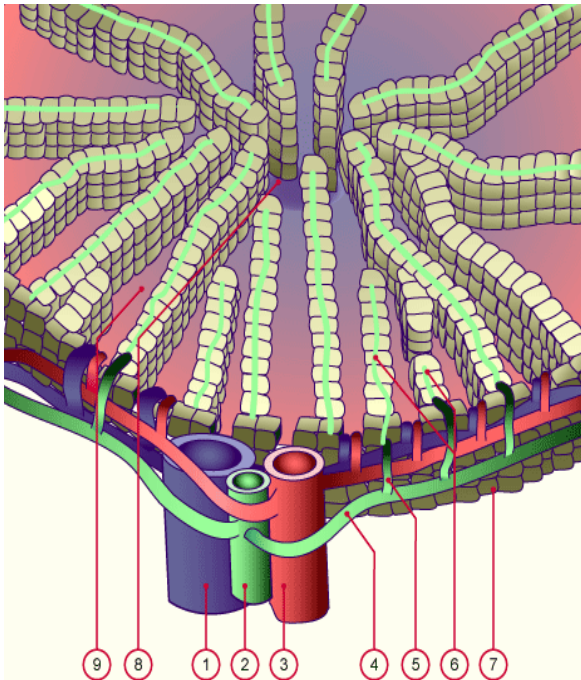
<http://www.unifr.ch/histologie/elearningfree/allemand/biochemie/verdauung/leber/d-leber.php>

Versorgung/Entsorgung (1)

- zwei "Zuflüsse,,:
 - Pfortader (ca. 70-80% des Blutes, Zuflüsse aus Magen, Darm, Pankreas und der Milz)
 - Leberschlagader (ca. 20-30% des Blutes, Zufluss aus dem Herzen)

- zwei "Abflüsse,,:
 - die Lebervene (fließt alles Blut, das die Leber durchströmt hat, wieder in den großen Blutkreislauf zurück)
 - die Gallengänge (Sekret der Leber (Galle), Giftstoffe werden in den Zwölffingerdarm geleitet)

Versorgung/Entsorgung (2)



<http://www.unifr.ch/histologie/elearningfree/allemand/biochemie/verdauung/leber/d-leber.php>

- 1. Äste der Vena portae (Pfortader)
- 2. Ductus biliferus
- 3. A. hepatica centralis (Leberschlagader)
- 4. Ductuli biliferi
- 5. Schaltstück (Hering Kanälchen)
- 6. Canaliculi biliferi
- 7. Grenzplatte des Leberläppchens
- 8. Vena (Lebervene)
- 9. Sinus

Funktionen der Leber (1)

■ Synthese:

- ❑ Gluconeogenese
- ❑ Ketonkörpersynthese
- ❑ Synthese von Cholesterol
- ❑ Synthese von Bluteiweißen
(*Albumin, Gerinnungsfaktoren*)
- ❑ Galle

Funktionen der Leber (2)

- Speicherung:
 - Glucose in Form von Glykogen
 - Glykogenbildung defekt bei Leberkranken, stattdessen Fetteinlagerung
 - Fett in Form von Lipoproteinen (*Chylomikronen, VLDL, IDL, LDL und HDL*)
 - einigen Vitaminen (*fettlösliche, E, D, K, A*)

Funktionen der Leber (3)

- **Abbau und Entgiftung:**
 - ❑ geschädigten und alten Erythrozyten durch Kupffersche Sternzellen (Leberspezifische Makrophagen)
 - ❑ Bilirubin (Abbauprodukt des Hämoglobins)
 - ❑ Ammoniak zu Harnstoff/Glutamin
 - ❑ Hormone
 - ❑ Medikamente

Funktionen der Leber (4)

- Immunologisch:
 - Abwehrmechanismen gegen Viren und Bakterien
 - die sie entweder vom Darm oder über den großen Blutkreislauf erreichen
 - Erkennung und Elimination von Tumorzellen
 - Sonstiges:
 - vorübergehend große Blutmengen zusätzlich aufzunehmen. z.B. um das Herz zu entlasten

Krankheiten

- Fettleber
- Hepatitis
- Leberzirrhose
- Akutes Leberversagen
- Hepatische Enzephalopathie
(Hirnleistungsstörungen bis zum Coma hepaticum)
- Immunologische Lebererkrankungen
- Lebermetastasen
- Hepatozelluläres Carcinom

Problem: Akutes Leberversagen

- ❑ Mortalität von 50 %-90 %
- ❑ Verlust komplexer Leberfunktionen wie Synthese und Entgiftung
 - Toxine an Transporteiweiße (z.B. Albumin) gebunden
 - Albuminbindungsstellen limitiert
 - Albuminspiegel im Blut des betroffenen Patienten mangels Synthese erniedrigt

-> **Erhöhung der freien Toxine**

(induzieren schwere Krankheitsbilder wie z.B. Koma, Nierenversagen, Multiorganversagen)

Schlagzeile

„Vor einer Woche wurde einem Patienten mit einer lebensbedrohlichen, sich rasch verschlechternden Lebererkrankung an der Chirurgischen Klinik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erstmals eine künstliche Leber eingesetzt“

http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin_gesundheit/bericht-967.html

Künstliche Leber: MARS®

- MARS: Molecular Adsorbent Recirculating System
- entwickelt an der Universität Rostock
- Dialyseverfahren
- wird in über 160 Krankenhäusern weltweit angewendet

Historie

- 1990 Entdeckung der MARS® Therapie an der Universität Rostock durch Dr. Jan Stange und Dr. Steffen Mitzner.
- 1992 Erste klinische Anwendung der MARS® Therapie
- 1993 erste Veröffentlichung:
 - „Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins„
- 1999 Erste Anwendung serienmäßig produzierter MARS Monitore in Krankenhäusern
- 2001 mit „Deutschem Zukunftspreis“ ausgezeichnet

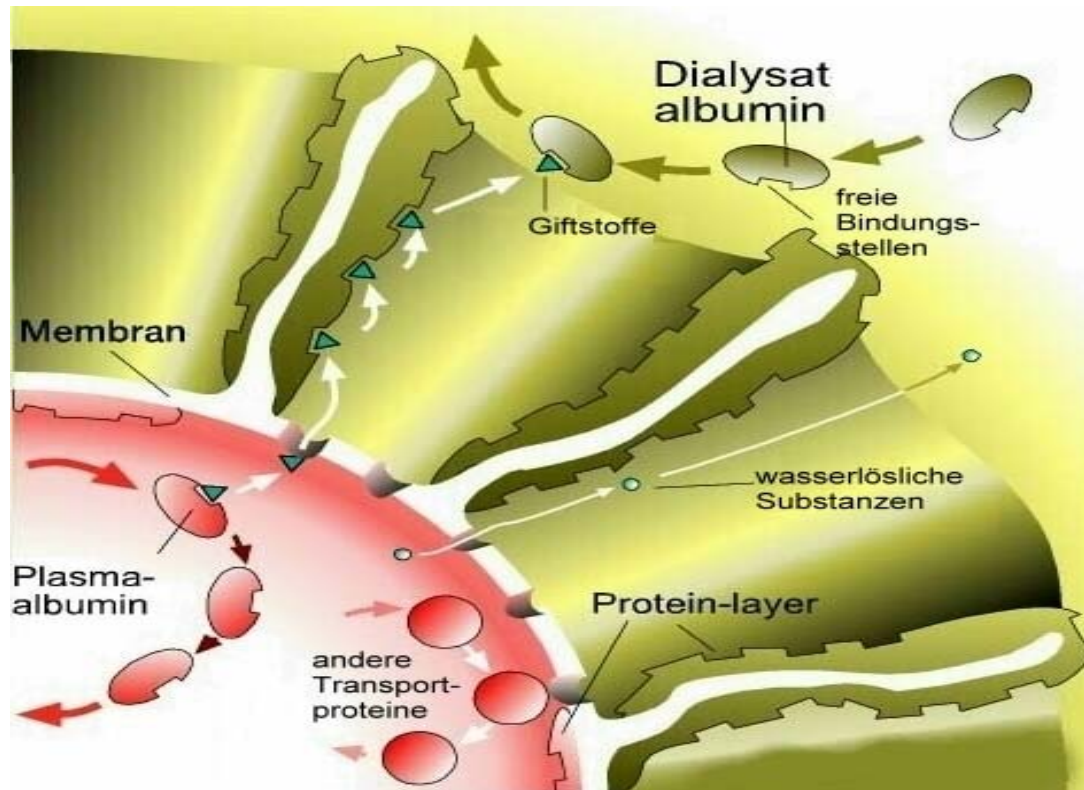
Funktionsweise

- relevante Gifte für Leberversagen sind an Albumin gebunden
- MARS benutzt Albumine mit freien Bindestellen als „Lockeiweiße“
 - Transport von fest verankerten Giftstoffen durch die Poren der Albumin beschichteten Dialysemembran

MARS®- Membran: Details

- Schonung wesentlicher Blutbestandteile
 - grosse Moleküle bleiben im Blut (Hormone, Wachstums- und Gerinnungsfaktoren oder eben Albumin)
- Membranaußenseite wird von einer rezirkulierenden Albuminlösung umspült/gereinigt

MARS®- Membran

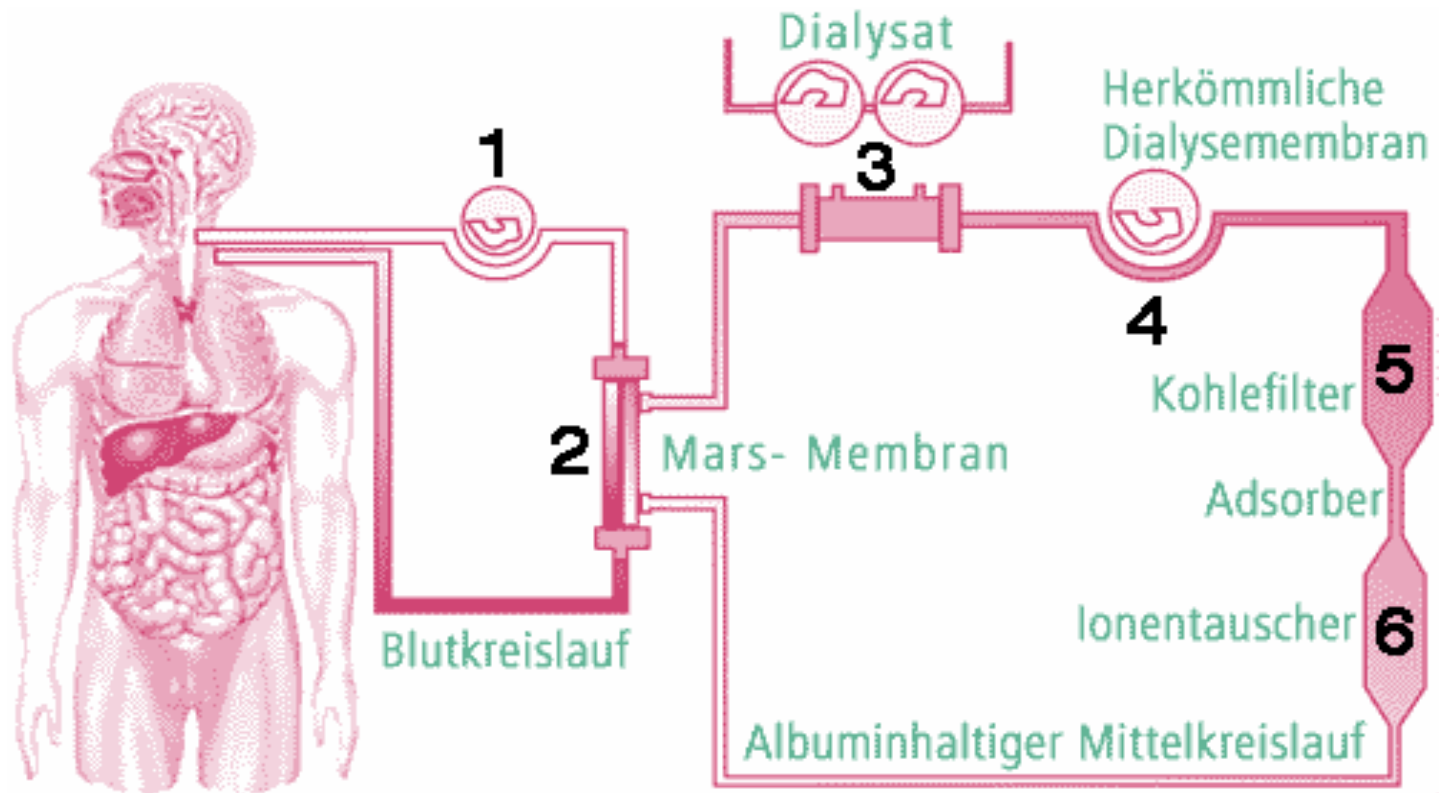


<http://www.mars-dialyse.de/lebertherapien/leberdialyse/mars/prinzip.htm>

Das MARS®- Verfahren: Details

- **[1] Pumpe**
 - zentralvenöses Blut wird mit einem Dialysekatheter in einen extrakorporalen Kreislauf gepumpt (200 bis 500 ml/min) und arteriell wieder zurückgegeben
- **[2] MARS®-Membran**
 - Giftstoffe im freien Blut als auch das an Albumin gebundene Toxin per freier Diffusion auf die Dialysatseite mit sauberen Albumin passieren zu lassen
- **[3] Low-Flux-Dialysator**
 - wasserlöslichen Giftstoffe werden entfernt
 - Kontrolle Wasser/Elektrolythaushalt
- **[4] Albuminpumpe**
 - Zirkulation der Albuminlösung
- **[5] Kohleadsorber**
 - klein-molekulare organische Substanzen
- **[6] Anionenaustauscher**

Das MARS®- Verfahren



<http://www.lebertransplantation.de/mars.htm>

MARS®-Monitor

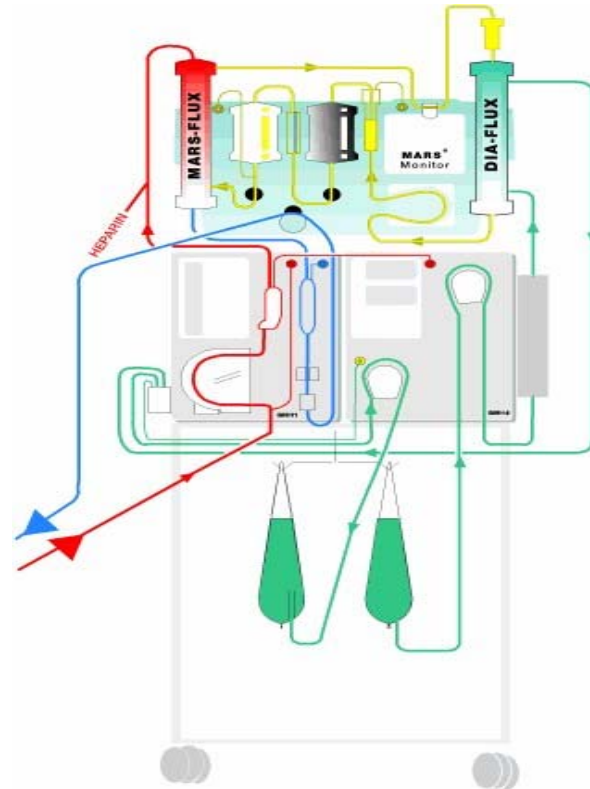


<http://www.hepanet.de/images/mars/Monitor%20MARS%20gr.jpg>

Technische Spezifikationen

- Abmessungen (BxHxL) ca. 530 x 300 x 290 mm
- Nettogewicht ca. 16 kg
- Elektrische Kenndaten 115/230V, 50-60Hz, max. 85VA
- Schnittstellen RS232, Druckeranschluss, Schwesternruf (Verbindung)
- Albumin Flussrate 50-250 ml/min
- Druckbereich -100 bis 500mmHg
- Volumen des Albuminkreislaufs
600ml 20% Albuminlösung

MARS®-Monitor mit Dialyseeinheit



<http://www.mars-dialyse.de/lebertherapien/leberdialyse/mars/aufbau.htm>

Wichtigste Substanzen:

- Gallensäuren
- Bilirubin
- Prostazykline
- Stickoxid
- Indol-/ Phenolmetaboliten
- toxische Fettsäuren
- Thiole
- digoxin-/diazepamähnliche Substanzen
- Ammoniak
- Laktat
- möglicherweise Zytokine

Einsatzmöglichkeiten

- Pilz- oder Medikamentenvergiftungen
- plötzlichen Versagen der Leber (Hepatitis B/C, Vergiftung, etc.)
- plötzlichen Verschlechterung einer bestehenden Lebererkrankung (bei Hepatitis B/C, oder alkohol-bedingter Lebererkrankung)
- Teilresektionen der Leber (Tumore)

Statistik

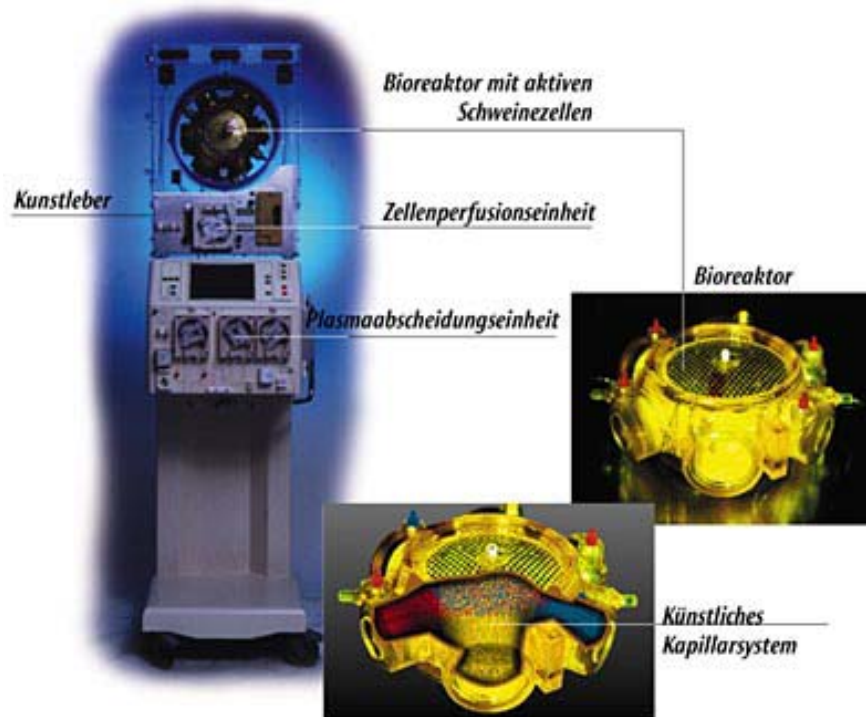
- Sterblichkeitsrate:
 - hepatorenalem Syndrom von 100 auf 75 Prozent gesunken
 - fortschreitendes Nierenversagen als Folge von chronischen Lebererkrankungen
 - akuter Dekompensation bei chronischem Leberversagen von 50 auf 10 Prozent gesunken
 - Multiorganversagen um etwa 30 Prozent gesenkt

Standorte

- **Deutschland:**
 - Bad Oeyenhausen
 - Bad Saarow
 - Berlin
 - Bielefeld
 - Bonn
 - Dessau
 - Dresden
 - Eberswalde
 - Erfurt
 - Erlangen
 - Essen
 - Flensburg
 - Freiburg
 - Gießen
 - Göttingen
 - Greifswald
 - Großenhain
 - Hamburg
 - Heidelberg
 - Homburg
 - Jena
 - Kaiserslautern
 - Leipzig
 - Lübeck
 - Magdeburg
 - Mannheim
 - Marburg
 - München
 - Münster
 - Nordhausen
 - Nürnberg
 - Quedlinburg
 - Regensburg
 - Rostock
 - Rüsselsheim
 - Schwedt
 - Schwerin
 - Tübingen
 - Würzburg
 - Zwickau

- **Österreich:**
 - Graz
 - Innsbruck
 - Wien
 - Linz
- **Schweiz:**
 - Bern
 - Zürich
- **Sonstiges:**
 - Ägypten
 - Belgien
 - China
 - Dänemark
 - Deutschland
 - Finnland
 - Frankreich
 - Großbritannien
 - Hongkong
 - Indien
 - Israel
 - Italien
 - Niederlande
 - Österreich
 - Polen
 - Russland
 - Schweden
 - Schweiz
 - Singapur
 - Spanien
 - Südkorea
 - Thailand
 - USA (Studien)

Künstliche Leber: bioartifizielle Leber



<http://europa.eu.int/comm/research/rtdinf23/de/biotech.html>

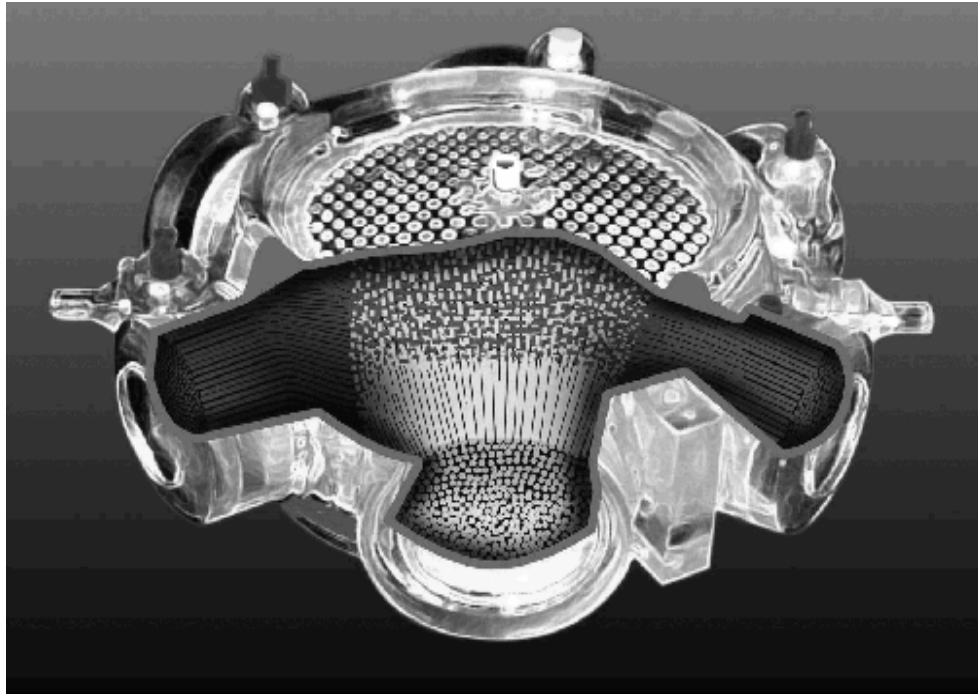
Künstliche Leber: bioartifizielle Leber

- Wozu ein Bioreaktor?
 - um Bedingungen für die Vermehrung von Mikroorganismen zu gewährleisten
- Wozu bioartifizielle Leber?
 - damit die Entgiftungs-, Synthese-, und Regulationsfunktionen der menschlichen Leber teilweise übernommen wird

bioartifizielle Leber :

- besteht aus zwei Kreisläufen und wird außerhalb des Körpers an den Blutkreislauf des Patienten angeschlossen:
 1. Plasmapherese-System:
 - die Blutzellen werden abgetrennt, so daß nur das Blutplasma in den Reaktor (zweites System) gelang
 2. Bioreaktor

Schematische Darstellung des Kapillarnetzwerkes



<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/mundt-adrian-phillip-2002-06-10/HTML/chapter2.html#N108A3>

Bioreaktor:

- Der Bioreaktor besteht aus einem Netzwerk von Kapillarrohrfasermembranen
- Das Kapillarbündel setzt sich aus miteinander verwobenen semipermeablen Membranbündeln (jeweils ca. 3000 Einzelkapillare) zusammen
- Zwei der drei Kapillarbündel durchsickert Patientenplasma durch den Bioreaktor
- Das dritte Kapillarbündel, dient der Sauerstoffversorgung der im Reaktor befindlichen Leberzellen

Fremdwörter

- extrakorporal außerhalb des Körpers befindlich
- endogen im Inneren
- Intoxikation Vergiftung
- hepatisch Leber betreffend
- Enzephalopathie krankhafte Gehirnveränderung
- Mortalität Sterberate
- MPS Monozytären Makrophagensystem

Referenzen

- Taschenatlas der Physiologie, Silbernagel
- Bau und Funktionen des menschlichen Körpers, Speckmann, Urban & Schwarzenberg
- Pschyrembel
- Taschenatlas der Biochemie, Koolmann, Röhm
- <http://www.tobias-schwarz.net/medizin/spezielle/leber.htm>
- www.wikipedia.de
- <http://hepatitis-c.de/leber2.htm>
- <http://www.leber-info.de/home>
- <http://www.unifr.ch/histologie/elearningfree/allemand/biochemie/verdauung/leber/d-leber.php>
- http://www.innovations-report.de/html/berichte/medizin_gesundheit/bericht-967.html
- http://www.rationale-phytotherapie.de/de/pdfs/buecherbroschueren/patienten_lebergalle.pdf
- <http://www.lebertransplantation.de/mars.htm>
- <http://www.teraklin.com/deu/reimbursement.html>
- <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/mundt-adrian-phillip-2002-06-10/HTML/>
- <http://www.charite.de/biofluidmechanik/downloads/SkriptBiofluidmechanik1.pdf>
- <http://www.klinikum.uni-leipzig.de/zeitung/>
- <http://europa.eu.int/comm/research/rtdinf23/de/biotech.html>

Danke