

Kurzzusammenfassung

„Künstliche Leber“

zum Seminar „Künstliche Menschen“ im Wintersemester 05/06

bearbeitet von

Ahmad Reza Nosrati und Falko Peter Hoffmann

Aufbau der Leber (Hoffmann)

Die gesunde menschliche Leber ist mit ihrem Gewicht von ca. 1500 Gramm die grösste Drüse und somit eines der wichtigsten Organe des Menschen. Bei Erkrankungen der Leber kann sich ihr Gewicht bis auf 3000 Gramm vergrössern. Sie besteht im groben Aufbau aus zwei grossen Leberlappen (rechter und linker Leberlappen). Der rechte Leberlappen liegt unter dem Zwerchfell und ist teilweise mit diesem verwachsen. Der linke Leberlappen reicht bis in den linken Oberbauch hinein. Jeder Leberlappen besteht aus drei Arten spezialisierter Zellen. Die Hepatozyten (Leberzellen) sind spezialisiert auf die Synthese und den Abbau von unterschiedlichen Molekülen. Für die Speicherung lebenswichtiger Vitamine und Energie, in Form von Glykogen und Fett, sind die Ito-Zellen zuständig. Eine wichtige Rolle in der Immunabwehr spielen die Kupfferschen Sternzellen, welche leberspezifische Fresszellen (Makrophagen) sind und beispielsweise für die Eliminierung von alten Erythrozyten oder auch entarteten Zellen zuständig. Die Zellen der Leber werden über zwei Zuflüsse mit Gift-, Nährstoffen oder auch Sauerstoff versorgt. Da die Leber 20 Prozent des Sauerstoffverbrauchs im menschlichen Körper ausmacht, ist eine direkt Versorgung über die Bauchschlagader, welche direkt vom Herzen kommt notwendig. Durch diese Schlagader fließen ca 25 Prozent des gesamten Blutes, das die Leber durchfließt. Die anderen 85 Prozent erreichen die Leber über die Pfortader. Die Pfortader fließt am Magen, Darm, Pankreas und der Milz vorbei und erhält Zuflüsse aus diesen. Diese Zuflüsse erhalten dadurch die Nährstoffe, Giftstoffe aus diesen Organen. Nachdem die Leber ihre Arbeit erledigt hat, müssen die Gift- oder aber auch die Synthesestoffe wieder aus der Leber, bzw. aus dem Organismus. Die Leber verfügt über zwei Abflüsse, über die dieses geschehen kann. Einer sind die Gallengänge, über den Giftstoffe und Gallensaft in die Gallenblase gelangen. Diese entleert sich in den Magen. Die Giftstoffe werden somit über den natürlichen Weg entsorgt. Der zweite Abfluss ist die Lebervene, welche wasserlösliche Teilchen (umgebaute Giftstoffe) und Syntheseprodukte wieder in den grossen Blutkreislauf zurückbefördert.

Syntheseigenschaften der Leber (Hoffmann)

Die Leber ist ein kurzfristiger Energiespeicher. Bei Energieüberschuss von beispielsweise Glucose, wird diese umgebaut zu Glykogen. Diese kann dann kurzfristig bei Energiemangel freigegeben werden um Muskeln oder andere Organe mit Energie zu versorgen. Eine etwas längerfristige Synthese von Glucose ist die Gluconeogenese. Es werden hierbei Aminosäuren und Fette enzymatisch zu Glucose umgebaut. Glucose ist zur Energieversorgung des Zentralen Nervensystems (ZNS) lebensnotwendig. Die

Gluconeogenese findet bei erhöhten sportlichen Tätigkeiten oder auch beim Fasten statt, wenn die Glykogenspeicher leer sind. Bei längerem Fasten kann die Leber auch über die Ketonkörpersynthese Acetyl-CoA (Brenztraubensäure) in grösseren Mengen herstellen. Der Körper stellt sich dann auf die Energiegewinnung aus AcetylCoA um. Auch das zentrale Nervensystem „lernt“ dies nach einer Weile. Eine erhöhte Ketonkörperkonzentration im Blut ist jedoch nicht ratsam, da dies zu einer Säurevergiftung (Ketoazidose) und zum bedrohlichen Koma führen kann. Dies ist häufig bei Diabetikern, wenn der Zucker nicht mehr in die Zellen transportiert werden kann und somit eine erhöhte Ketokörpersynthese stattfindet. Die Synthese von Cholesterin eines wichtigen Zellmembranbaustoffes und auch Vorstufe für viele Hormone findet in der Leber statt. Als wichtige Proteine, zum Gift- und Nährstofftransport, werden in der Leber Transporteiweisse, wie beispielsweise das Albumin zusammengebaut. Die Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber spielen eine wichtige Rolle bei Verletzungen in oder am Menschen. Als letztes zu erwähnendes synthetisiertes Produkt, wäre da die Galle. Diese ist notwendig, um die Fette im Magen-/Darmtrakt zu spalten und für den Körper verwendbar zu machen.

Speichereigenschaften der Leber (Nosrati)

Das synthetisierte Glykogen wird in den Itozellen der Leber gespeichert. Diese Zellen haben auch noch die Eigenschaft Fett und somit auch fettlösliche Vitamine zu speichern. Bei Lebererkrankungen ist die Glykogenbildung defekt und somit lagert der Körper mehr Fett ein. Daraus resultiert meistens eine Fettleber. Da Fett nicht wasserlöslich und somit nicht transportabel, bzw. speicherbar ist, wird dieses in Lipoproteine verpackt. Diese sind nach aussen hin polar und somit werden diese fehlenden Eigenschaften ergänzt. Lipoproteine sind beispielsweise Chylomikronen, LDL, VLDL.

Abbau und Entgiftung durch die Leber (Hoffmann)

Neben der Synthese und der Speicherung hat die Leber noch eine lebenswichtige Funktion, die Entgiftung. Die Elimination von alten, aber auch geschädigten Erythrozyten erfolgt durch die Kupfferschen Sternzellen. Diese werden enzymatisch verdaut. Das Abbauprodukt des Hämoglobins, das Bilirubin, wird in der Leber an Glucuronsäure gebunden und über die Gallenwege in den Darm gebracht. Bei Lebererkrankungen ist das Bilirubin ein Indikator der Schwere der Erkrankung. Bei Menschen mit einem gestörten Abbauprozesses in der Leber ist eine hohe Bilirubinkonzentration im Blut. Dieses lagert sich in der Haut ab und färbt diese gelb (Gelbsucht). Wichtig wäre auch noch der Umbau von Ammoniak zu Harnsäure, da sich durch eine erhöhte Ammoniakkonzentration im Blut eine stark ausgeprägte Alkalose bilden würde und diese zu einer Hirnleistungsstörung und sogar bis zum Koma führen kann (Hepatische Enzephalopathie). Die Leber ist desweiteren für den Abbau von Hormonen, Medikamenten und natürlich auch dem Alkohol zuständig.

Leberversagen (Hoffmann)

Die Leber hat viele lebensnotwendigen Aufgaben. Versagt die Leber, so ist das Leben des einzelnen Menschen in Gefahr. Es stellt sich die Frage, ist das Leberversagen reversibel oder

irreversibel. Bei reversiblen Leberschädigungen kann man die Zeit, die eine Leber zum Regenerieren braucht mit Hilfe von Dialysevorgängen überbrücken. Handelt es sich um eine nicht umkehrbare Leberschädigung, kommt man nicht um eine Transplantation herum. Die Zeit vom akuten Leberversagen bis zum Tod des Patienten ist mit wenigen Tagen/Wochen sehr kurz. Mit Dialyseverfahren kann man die Zeit bis zur Transplantation der Leber manchmal überbrücken. Meistens findet sich aber kein geeigneter Spender oder man bekommt auf Grund seiner Vorgeschichte (Alkoholiker) keine Spenderleber. Die Dialyse kommt nur kurzfristig zum Einsatz, da ihr nur Möglichkeiten zur Entgiftung und keinerlei Syntheseigenschaften gegeben sind. An akutem Leberversagen sterben deswegen meist 50 bis 90 Prozent der Erkrankten, je nach Schwere der Symptome.

Dialyse: Künstliche Leber MARS (Hoffmann)

Um in Notsituationen, wie das Warten auf die Regeneration/Transplantation der Leber, reagieren zu können, wurde ein neues Dialyseverfahren im Jahre 1990 von der Universität in Rostock entwickelt. Dieses Verfahren wurde erstmals 1992 klinisch angewendet und 1993 öffentlich vorgestellt. Es ist seit 1999 serienmäßig in vielen Krankenhäusern quer über den Globus im Einsatz. Das Verfahren beruht auf der Wissensgrundlage, dass ein Hauptgiftstoffträger das Albumin ist. Durch eine beschränkte Leberfunktion, werden die an das Albumin gebundenen Giftstoffe nicht mehr ab- oder umgebaut. Die Bindungsstellen am Albumin sind limitiert, so dass die Konzentration des „freien“ Albumins im Blut sinkt. Ist alles Albumin besetzt erhöht sich die Toxinkonzentration im Blut und induziert lebensbedrohliche Krankheitsbilder. Das Marssystem trennt die Giftstoffe vom Albumin und führt diese eigenen Entgiftungsstationen zu, so dass der Körper die Giftstoffe verliert.

Genaue Funktion der MARS-Therapie (Hoffmann)

Der Blutkreislauf des Menschen wird über ein Dialysekatheter in einen extrakorporalen Kreislauf gepumpt und arteriell wieder dem Menschen zurückgegeben. Auf dem Weg des extrakorporalen Kreislaufes, fließt das Blut an einer semipermeablen Membran vorbei. Diese Membran ist nur für die an das Albumin gebundene Giftstoffe, sowie auch wasserlösliche kleine Moleküle durchlässig. Auf der anderen Seite der Membran fließt ein in sich geschlossener Kreislauf von freiem Albumin an der Membran vorbei. Das Konzentrationsgefälle von Giftstoffen ist auf der Blutkreislaufseite grösser als auf der Seite mit der albuminhaltigen Lösung. Auf Grund des Konzentrationsgefälles und der Durchlässigkeit der Membran für die albumingebundenen Giftstoffe wandern diese durch die Membran (Diffusion) und werden von dem freien Albumin gebunden. Durch den Kreislauf wandert das Albumin mit den Giftstoffen auf der Dialyseseite zu den unterschiedlichen Entgiftungsstationen. Die erste Entgiftungsstation ist eine komplette Dialyseapparatur, welche aber mehr die wassergelösten Moleküle (Giftstoffe) herausfiltert und den Elektrolytgehalt überprüft. Die zweite ist ein Aktivkohlefilter, der Giftstoffe filtert, die nicht anionisch sind. Anionische Giftstoffe verlassen den Kreislauf über einen Anionenfilter. Das so gereinigte Albumin kann dann wieder an der Membran Giftstoffe aufnehmen. Somit wird das Albumin auf der Blutkreislaufseite wieder frei und kann neue Giftstoffe zur MARS-Membran transportieren. Der Körper wird entgiftet.

Da dieses Verfahren nur die Entgiftung des Körpers als Funktion der Leber übernehmen kann, ist dies nur kurzfristig einsetzbar. Die ganzen Syntheseprozesse können so nicht ersetzt werden und somit fehlen dem Körper lebenswichtige Enzyme, Transportproteine,

Grundbausteine für andere Moleküle, und weitere. Ohne diese synthetisierten Stoffe kann der menschliche Körper nicht überleben.

Künstliche Leber: bioartifizielle Leber (Nosrati)

Wie schon besprochen, ist die Aufgaben einer Leber alle Abfallprodukte und Gifte aus dem Blut rauszufischen und gleichzeitig den Körper mit Energie und wichtigen Proteinen und Hormonen zu versorgen.

Bis jetzt ist es mit dem MARS-System ,im Falle eines akuten Leber-Versagens, nur möglich die Müllabfuhr-Funktion der Leber zu ersetzen.

Das Problem daran ist, dass alles was über die Filterfunktion der Leber hinausgeht sich technisch nicht so leicht nachahmen lässt.

Man kann jede Leberzelle mit einer kleinen Fabrik vergleichen, die ständig Hunderte verschiedener Produkte herstellt, und es wird auch nicht versucht eine Leber genau nachzubauen, da man einfach zu wenig über die genaue Funktionsweise weiß.

Daher setzt man auf die Geräte, die mit lebenden Leberzellen bestückt sind und durch sie das Blut des Patienten hindurchgeschleust wird.

Die Idee ist es, Leberzellen zu isolieren und ihnen eine echte Leber vorzugaukeln.

Das soll mit den Erkenntnissen der Membran- und Adsorptionstechnologie in Verbindung mit dem Wissen in der Zellbiologie vereinigt werden.

Künstliche Leber (Bioreaktor) (Nosrati)

Der Bioreaktor ist eine Anlage, welche die Bedingungen für die Vermehrung von Mikroorganismen gewährleistet, die in einem Nährmedium kultiviert werden.

Das Gerät besteht aus zwei Kreisläufen und wird außerhalb des Körpers an den Blutkreislauf des Patienten angeschlossen. Erstmal wird das Blut in ein Plasmapherese-System geleitet. Da werden die Blutzellen abgetrennt, so dass anschließend nur das Blutplasma in den Reaktor (zweites System) gelangt, damit keine Abstoßungsreaktionen zu befürchten sind.

Drei Bündel aus feinen Röhrchen durchziehen den Bioreaktor. Sie dienen der Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff sowie dem Abtransport von Stoffwechselprodukten. Diese entstehen in den Leberzellen, die zwischen den Röhrchen angesiedelt werden.

Tatsächlich bilden so eingebettete Leberzellen eine Art Lebergewebe, in dem dann die gleichen Stoffwechselforgänge ablaufen wie in der Leber.

Das so aufbereitete Blutplasma fließt dann wieder zusammen mit den Blutkörperchen zu den Patienten zurück.

Obwohl sich die Zellen nicht mehr in der Leber befinden, produzieren sie die gleichen Stoffe wie sonst auch. Normalerweise sterben Zellen außerhalb des Körpers in wenigen Stunden ab, aber im Bioreaktor überleben sie. Ihre Form ändert sich, was jedoch keine weiteren Folgen für ihre Funktion hat.

Bis jetzt wurden Leberzellen von Schweinen verwendet aber in letzter Zeit, damit auf diesem Weg keine Krankheiten von Schweinen auf den Patienten übertragen werden, werden häufiger die nicht benötigte Leberzellen von der Transplantation oder nicht verwendete Spendeorgane von Menschen verwendet. Menschliche Leberzellen sind aber problematisch, weil sie sehr schwer zu vermehren und am Leben zu erhalten sind und sie sind auch noch knapper als gesunde Spenderorgane. Das hat dazu geführt alternative Quellen für Leberzellen zu suchen und mittlerweile konzentrieren sich die Wissenschaftler auf die Herstellung von Leberzellen aus Stammzellen.