

# EIN NEUARTIGES ORGAN-UNTERSTÜTZUNGS-SYSTEM ZUR LEBENDERHALTUNG VON ARTERIEN UNTER PHYSIOLOGISCHEN BEDINGUNGEN

M.W. Waliszewski, N. Stergiopulos, J.-J. Meister

Laboratoire de Génie Médical, PSE-Ecublens, EPFL, CH-1015 Lausanne, Schweiz

## EINLEITUNG

Durch Arteriosklerose hervorgerufene Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Haupttodesursache in industrialisierten Ländern. Aufgrund der Vielzahl der einflussnehmenden Größen ist die Kontrollierbarkeit der hämodynamischen Bedingungen in der Arteriosklerose-Forschung, wie Blutdruck und -strömung, von höchster Bedeutung. Während in Zellkulturen bei guter Kontrollierbarkeit nur ein Bruchteil des arteriellen Gewebes modelliert werden kann, mangelt es bei *in-vivo* Tierversuchen unter physiologischen Testbedingungen an dieser Kontrollierbarkeit. Die Anfang der 80iger Jahre von D.L. Fry in den USA entwickelte Organ-Unterstützungs-Technologie wurde an der EPF Lausanne zu einem universellen Testsystem von Arterien weiterentwickelt. Mit diesem Organ-Unterstützungs-System (OUS) können metabolisch unterstützte Arterien durch Simulation ihrer *in-vivo* Umgebung für Tage unter kontrollierten Testbedingungen am Leben erhalten werden. Ziel des laufenden Projektes ist es das sog. "Wall Remodeling" von Arterien unter kontrollierten, hypertonen Testbedingungen zu untersuchen.

## METHODE

Das an der EPF Lausanne entwickelte Organ-Unterstützungs-System besteht aus dem Doppelkammer Arterien-Simulations-system, einem Pentium™ PC, einem Ultraschall-Meßsystem und der CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> Gasversorgung. Sämtliche Datenerfassungsroutinen, Meß- und Regelkreise wurden in einem eigenentwickelten Software Paket (C++) realisiert, die sog. Protokolldateien von Temperatur, pH-Wert und Druck des Perfusionsmediums sowie CO<sub>2</sub>- und O<sub>2</sub>- Gehalt der OUS-Atmosphäre erstellt.

Die Funktion der Lungen wird von einem CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> Gasgemisch simuliert, wohingegen die Nierenfunktion ggf. durch ein Dialysem modul ersetzt werden kann.

Zur Arterienpräparation wird die A. communis sinistra mit dem truncus bicaroticus von Kälbern entnommen. Nach anschließendem Sezieren werden zwei etwa 25 mm lange Teilstücke von überflüssigem Gewebe entfernt, bevor sie an speziellen Konnektoren angebracht werden. Diese Konnektor-Arterien-Anordnungen werden mit ihrer Adventitia-Umströmungskammer in das OUS

eingesetzt. Als Perfusionsmedium wird gepooltes Kälberserum (Biochrom KG, Berlin) benutzt, welches durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> auf eine standardisierte Konzentration von 27 mmol/l gebracht wird. Als Umströmungsmedium wird eine Tyrodelösung mit der gleichen Bikarbonatkonzentration verwendet. Die Vitalität des Gewebes wurde anhand von Nukleotid Live/Dead™ Stains (Molecular Probes, Leiden, Niederlande), Glukose und LDH Veränderungen während einer 24 h Periode und anhand der Kontraktions bzw. Dilatationscharakteristika der Arterien beurteilt.

## ERGEBNISSE:

Vitalitätstests der Pilotstudien haben gezeigt, daß das arterielle Gewebe für z.Zt. 72 Stunden metabolisch unterstützt werden kann. So konnten Kontraktionen von bis zu 10% nach Verabreichung eines Norepinephrine Bolus beobachtet werden, was darauf hindeutet, daß die glatten Muskelzellen zumindest teilweise ihre Funktion beibehalten konnten. Darüberhinaus konnten spontane Durchmesseroszillationen beobachtet werden, die qualitativ gut mit *in-vivo* Studien übereinstimmen. Die Live/Dead™ Kolorierung der endothealen Zellkerne deuteten auf die Integrität des Endothels hin. Jedoch werden erst weitere Untersuchungen diese vorzeitigen Ergebnisse näher quantifizieren.

## DISKUSSION:

Es ist die Überzeugung der Autoren, daß eine derartige Technologie ein vielversprechendes Potential in der Arterioskleroseforschung, in der Erforschung des Wall Remodeling und in der Überbrückung von Wartezeiten bei Organtransplantationen hat.

## LITERATUR:

- [1] Fry, D.L. et al., Arteriosclerosis and Thrombosis, Vol.12, p.357-368 (1992)
- [2] Waliszewski et al., *Proceedings of the 1995 Bioengineering Conference*, BED-vol. 29, p.183-184, 1995.

