

Experimentelle Untersuchungen zum Säure-Basen-Haushalt und Laktatmetabolismus der Leber

G. Nöldge-Schomburg¹, K. Armbruster¹, K. Geiger¹, R. Zander²

¹Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg

²Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz

Einleitung

Die Aufrechterhaltung des pH-Wertes im Extrazellulärraum in einem Bereich zwischen 7,35 und 7,45 ist unabdingbar zur Gewährleistung zahlreicher regulatorischer biologischer Funktionen. Um diese pH-Homöostase zu garantieren, besitzt der Organismus verschiedene Regulationssysteme. Nach traditionellen Vorstellungen sind lediglich die Lunge und die Niere an der Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichts beteiligt. In den letzten 15 Jahren erfuhr das bisher geltende „Zwei-Organ-Konzept“ eine Renovierung dahingehend, daß nach neuem Verständnis der Leber als drittem Organ eine entscheidende Bedeutung bei der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes im Extrazellulärraum zukommt (1,2). Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, mit Hilfe experimenteller Untersuchungen an einem Tiermodell den Säure-Basen-Haushalt der Leber unter physiologischen Bedingungen sowie unter Endotoxinämie zu charakterisieren.

Methodik

Nach Genehmigung des Studienprotokolls durch das zuständige Regierungspräsidium wurden die Untersuchungen an 8 anästhesierten (Flunitrazepam, Ketamin), relaxierten (Vecuronium) und künstlich beatmeten (pO_2 : 95 - 115 mmHg, pCO_2 : 38 - 42 mmHg) Hausschweinen (24 ± 2 kg KG) vorgenommen. Nach Laparotomie und Freipräparation der entsprechenden Gefäße wurden elektromagnetische Flußmeßköpfe um die Arteria hepatica und die Vena portae angebracht. Katheter wurden eingeführt in die Arteria pulmonalis (7F Swan-Ganz Thermodilution Catheter, American Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA), Aorta abdominalis (7 FR \times 8-inch radiopaque polyurethane Zwei-Lumen-Katheter, Arrow, Reading, PA, USA) via Arteria femoralis rechts, in die Vena portae (4 FR \times 5 - 1/8 inch Zwei-Lumen-Katheter, Arrow, Reading, PA, USA) durch Seldinger-Technik und in die Vena hepatica (16-G radiopaque polyurethane Katheter, Arrow, Reading, PA, USA) nach transparenchymaler Punktion, wie früher ausführlich beschrieben (3,4). Aus den verschiedenen Gefäßprovinzen wurden Blutproben entnommen zur Bestimmung derjenigen Parameter, die den Säure-Basen-Status der Leber charakterisieren.

Gemessene Parameter:

- Arterieller Mitteldruck (MAP, mmHg).
- Herzzeitvolumen (Thermodilutionsmethode) (HZV, l/min).
- Blutfluß (ml/min) (elektromagnetische Flußmessung) in der Arteria hepatica (BF_{AH}) und Vena portae (BF_{VP}); Lebergesamtdurchblutung (BF_{LEB}), errechnet als Summe aus BF_{AH} und BF_{VP} .
- pH-Wert und CO_2 -Partialdruck (ABL 505, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) im Blut der Arteria hepatica (pH_{AH} , $pCO_{2\ AH}$), Vena portae (pH_{VP} , $pCO_{2\ VP}$) und Vena hepatica (pH_{VH} , $pCO_{2\ VH}$).

- Hämoglobinkonzentration (cHb, g/dl) und Sauerstoffsättigung (OSM 3 Hämoxymeter, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) im Blut der Arteria hepatica ($sO_{2\ AH}$), Vena portae ($sO_{2\ VP}$) und Vena hepatica ($sO_{2\ VH}$).
- Laktatkonzentrationen (cLak, $\mu\text{mol/ml} = \text{mmol/l}$, enzymatisch-photometrisch) (5) im Blut der Arteria hepatica ($cLak_{AH}$), Vena portae ($cLak_{VP}$) und Vena hepatica ($cLak_{VH}$).

Berechnete Parameter:

- Bikarbonatkonzentrationen im Blutplasma der Arteria hepatica ($cHCO_{3\ AH}$), Vena portae ($cHCO_{3\ VP}$) und Vena hepatica ($cHCO_{3\ VH}$) nach folgender Formel:

$$cHCO_{3\ i} = 0,0304 \times pCO_{2\ i} \times 10^{(pH_i - 6,1)}$$
- Base Excess (BE, mmol/l) im Blut der Arteria hepatica (BE_{AH}), Vena portae (BE_{VP}) und Vena hepatica (BE_{VH}) nach folgender Formel:

$$BE = (1 - 0,0143 \times cHb) \times \{ (cHCO_{3\ i} - 24,26) + [(1,63 \times cHb + 9,5) \times (pH - 7,4)] \} - 0,2 \times cHb \times (1 - sO_2)$$

Da sich die Hämoglobinkonzentrationen im Blut der verschiedenen Gefäßprovinzen nicht unterschieden, wurde in alle Gleichungen die cHb des arteriellen Blutes eingesetzt.

- Umsatz an fixen Säuren durch die Leber (UmH^+_{LEB}) nach folgender Formel:

$$UmH^+_{LEB} = (BE_{AH} - BE_{VH}) \times BF_{AH} + (BE_{VP} - BE_{VH}) \times BF_{VP}$$

- Bikarbonatumsatz der Leber ($UmHCO_{3\ LEB}$) nach folgender Formel:

$$UmHCO_{3\ LEB} = (cHCO_{3\ AH} - cHCO_{3\ VH}) \times BF_{AH} + (cHCO_{3\ VP} - cHCO_{3\ VH}) \times BF_{VP}$$

Laktatumsatz der Leber ($UmLak_{LEB}$) nach folgender Formel:

$$UmLak_{LEB} = (cLak_{AH} - cLak_{VH}) \times BF_{AH} + (cLak_{VP} - cLak_{VH}) \times BF_{VP}$$

Experimentelles Protokoll:

Nach Abschluß der Präparation und einer anschließenden Stabilisierungsphase wurden unter Basisbedingungen die Ausgangswerte aller Variablen bestimmt. Anschließend wurden $0,5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$ hochgereinigtes Salmonellen-Lipopolysaccharid (LPS) als kontinuierliche Infusion in die Vena portae infundiert. Die Flüssigkeitssubstitution während der gesamten Versuchsdauer betrug konstant $20 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$ (im Mittel 8 ml/min) Ringerlösung. Wiederholungsmessungen wurden nach 60 min, 120 min, 240 min und 360 min vorgenommen. Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und den Daten der verschiedenen Meßzeitpunkte wurden mit Hilfe des Friedman und Wilcoxon Tests auf Signifikanz überprüft.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm SEM in der Tabelle 1 zusammengefaßt dargestellt.

Hämodynamik

Unter Basisbedingungen nimmt die Lebergesamtdurchblutung ca. 20% des Herzzeitvolumens ein. Der totale Leberblutfluß verteilt sich zu ca. 70% auf die Vena portae und zu ca. 30% auf die Arteria hepatica. Unter Endotoxin-

Tab. 1 Säure-Basen-Regulation der Leber unter Basisbedingungen (Kontrolle) und unter LPS-Infusion.

Variable	Kontrolle	60 min LPS	120 min LPS	240 min LPS	360 min LPS
MAP (mmHg)	106 ± 3	86 ± 3*	82 ± 4*	101 ± 4	93 ± 5
HZV (l/min)	3,0 ± 0,2	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,3	2,1 ± 0,2*	3,0 ± 0,3
BF _{AH} (ml/min)	164 ± 21	173 ± 19	107 ± 13*	83 ± 15*	132 ± 22
BF _{VP} (ml/min)	408 ± 48	353 ± 38*	378 ± 42	358 ± 46*	445 ± 55
BF _{LEB} (ml/min)	572 ± 49	526 ± 34	485 ± 40*	441 ± 40*	577 ± 48
pH _{AH}	7,38 ± 0,01	7,35 ± 0,01*	7,32 ± 0,01*	7,29 ± 0,02*	7,26 ± 0,02*
pH _{VP}	7,33 ± 0,01	7,29 ± 0,02*	7,26 ± 0,02*	7,23 ± 0,01*	7,20 ± 0,02*
pH _{VH}	7,35 ± 0,01	7,32 ± 0,02*	7,29 ± 0,02*	7,25 ± 0,02*	7,22 ± 0,02*
pCO _{2AH} (mmHg)	38 ± 1	39 ± 1	38 ± 1	40 ± 1	42 ± 2*
pCO _{2VP} (mmHg)	46 ± 1	49 ± 1	50 ± 1*	52 ± 1*	52 ± 2*
pCO _{2VH} (mmHg)	44 ± 1	47 ± 1	49 ± 1*	53 ± 1*	52 ± 2*
sO _{2AH} (%)	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 1
sO _{2VP} (%)	70 ± 4	63 ± 2	56 ± 4*	50 ± 2*	57 ± 3*
sO _{2VH} (%)	51 ± 3	46 ± 3	36 ± 4*	19 ± 2*	26 ± 2*
cHb (g/dl)	10,2 ± 0,3	10,5 ± 0,4	10,4 ± 0,4	10,2 ± 0,3	10,1 ± 0,3
CHCO _{3AH} (mmol/l)	21,9 ± 0,5	20,6 ± 0,6*	19,1 ± 0,5*	19,2 ± 0,6*	18,7 ± 0,1*
CHCO _{3VP} (mmol/l)	23,7 ± 0,5	22,9 ± 0,7*	21,9 ± 0,6*	21,2 ± 0,8*	20,1 ± 0,8*
CHCO _{3VH} (mmol/l)	24,2 ± 0,5	23,5 ± 0,6*	23,0 ± 0,6*	22,6 ± 0,7*	21,1 ± 0,7*
UmH ₂ CO _{3LEB} (μmol/min)	510 ± 105	720 ± 120	910 ± 100*	800 ± 210	790 ± 210
BE _{AH} (mmol/l)	-2,54 ± 0,58	-4,25 ± 0,79*	-6,17 ± 0,71*	-6,73 ± 0,92*	-7,92 ± 0,92*
BE _{VP} (mmol/l)	-2,56 ± 0,57	-4,36 ± 0,97*	-6,17 ± 0,71*	-7,41 ± 1,06*	-8,68 ± 0,92*
BE _{VH} (mmol/l)	-2,13 ± 0,64	-3,62 ± 0,85*	-4,79 ± 0,95*	-6,41 ± 1,02*	-8,02 ± 0,92*
UmH ⁺ _{LEB} (μmol/min)	210 ± 35	380 ± 42	710 ± 49*	400 ± 32	270 ± 34
cLak _{AH} (μmol/ml)	1,113 ± 0,189	1,012 ± 0,139	1,466 ± 0,214*	1,377 ± 0,141	1,237 ± 0,197
cLak _{VP} (μmol/ml)	1,119 ± 0,153	1,191 ± 0,145	1,675 ± 0,211*	1,425 ± 0,141	1,340 ± 0,198
cLak _{VH} (μmol/ml)	0,678 ± 0,118	0,770 ± 0,136	0,935 ± 0,159*	0,833 ± 0,117	0,805 ± 0,155
UmLak _{LEB} (μmol/min)	254 ± 40	195 ± 32	340 ± 53*	264 ± 42	283 ± 48

Mittelwerte ± SEM, * = p < 0,05 versus Kontrolle, Abkürzungen siehe Text.

ämie sinkt der mittlere arterielle Blutdruck ab der 1. Stunde bis zur 2. Stunde ab und erholt sich spontan auf den Ausgangswert ab der 4. Stunde. Zu einem signifikanten Abfall des Herzzeitvolumens kommt es 4 Stunden nach Start der Endotoxininfusion. Am Ende der LPS-Infusion hat das Herzzeitvolumen wieder das Ausgangsniveau erreicht. Die Pfortaderdurchblutung nimmt 60 min nach Endotoxin-Start um ca. 20% ab; im Gegensatz hierzu sind der leberarterielle Blutfluß und die Lebergesamtdurchblutung zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant verändert. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem Abfall aller regionalen Blutflüsse, der zwischen der 2. und 4. Stunde besonders ausgeprägt im leberarteriellen Gefäßbett ist. Nach 6 Stunden haben sich sowohl die Lebergesamtdurchblutung als auch ihre einzelnen Komponenten spontan erholt.

Sauerstoffversorgung

Entsprechend der Vorgabe einer Normoxämie bleibt die O₂-Sättigung im arteriellen Blut kontinuierlich bei 99 ± 1%. Unter Ausgangsbedingungen weist das lebervenöse Blut die niedrigste O₂-Sättigung auf. Im Verlauf der Endotoxinämie sinkt die O₂-Sättigung im portalvenösen und lebervenösen Blut deutlich ab; die niedrigsten Werte werden 4 Stunden nach Start der LPS-Infusion in der Vena hepatica gemessen. Wenngleich sich ein gewisser Anstieg beider venöser O₂-Sättigungswerte zur 6. Stunde andeutet, bleiben beide Werte signifikant unter dem Ausgangsniveau.

Die Hämoglobinkonzentration ist im Blut aller drei Gefäßprovinzen quantitativ vergleichbar und ändert sich während des Versuches nicht. In der Tabelle ist repräsentativ nur die Hb-Konzentration im arteriellen Blut dargestellt. Der Gesamt-O₂-Verbrauch der Leber (nicht dargestellt) bleibt konstant und steigt erst zum Ende der Untersuchung um 50%.

CO₂-Umsatz der Leber

Den Erfordernissen des experimentellen Protokolls entsprechend bleibt der pCO₂ im arteriellen Blut im vorgegebenen Bereich von 38–42 mmHg. Im Vergleich zum arteriellen und lebervenösen Blut weist das Pfortaderblut unter Basisbedingungen den höchsten CO₂-Partialdruck auf. Unter Endotoxinämie steigen die CO₂-Partialdruckwerte ab der 2. Stunde in der Pfortader und Lebervene an. Im Sinne einer CO₂-Produktion bzw. -Freisetzung nimmt der pCO₂ erwartungsgemäß vom arteriellen zum lebervenösen Blut zwischen 6 und 13 mmHg zu. Im Portalkreislauf innerhalb der Leber findet sich hingegen eine bemerkenswerte Abnahme des pCO₂ von 2 mmHg. Diese ändert sich unter Endotoxinämie bis zu einer Zunahme von maximal nur 1 mmHg, auch wenn sich hier der O₂-Verbrauch der Leber bzw. die CO₂-Produktion um 50% erhöht haben. Somit verbraucht die Leber zu allen Zeitpunkten über den Teilkreislauf Vena portae - Vena hepatica CO₂, was sich auch in einer pH-Zunahme zwischen 0,02 und 0,03 äußert.

H⁺-Umsatz der Leber

Unter Basisbedingungen liegt der arterielle pH-Wert deutlich über dem portalvenösen pH und dieser wiederum deutlich unter dem lebervenösen pH-Wert. Unter Endotoxinämie kommt es zur progredienten Azidose im Blut aller Gefäßbette. Die niedrigsten pH-Werte werden 6 Stunden nach Endotoxininfusion in der Vena portae beobachtet. Der negative arterio-lebervenöse sowie der positive portal-lebervenöse pH-Wert-Gradient ändert sich jedoch während der gesamten Versuchszeit nicht signifikant. Unter Ausgangsbedingungen weist das Blut der Vena hepatica ein deutlich geringeres Basendefizit auf als das Blut der Arteria hepatica und der Vena portae. Unter Endotoxinämie wird der BE in allen Gefäßprovinzen zunehmend negativer.

Zu allen Meßzeitpunkten nimmt der BE in beiden Teilkreisläufen immer ab oder bleibt gleich, was einer laufenden Netto-H⁺-Aufnahme der Leber entspricht. Somit eliminiert die Leber fixe Säuren (H⁺) in einer Größenordnung von 10–45 mmol/h, wobei ca. 75 % dieses Umsatzes auf den Portalkreislauf entfallen.

Bikarbonatumsatz der Leber

Unter Ausgangsbedingungen liegt die arterielle Bikarbonatkonzentration im Plasma deutlich unter den Werten der beiden venösen Gefäßprovinzen. Die höchste Bikarbonatkonzentration weist das lebervenöse Blutplasma auf. Endotoxinämie führt zunehmend zum Bikarbonatverlust in allen regionalen Gefäßbetten. Die qualitativen und quantitativen Unterschiede zwischen den Gefäßprovinzen bleiben jedoch über die gesamte Beobachtungszeit bestehen. Der über alle Meßzeitpunkte gemittelte Bikarbonat-Umsatz der Leber aus dem Plasma beträgt 0,75 mmol/min bzw. 45 mmol/h.

Laktatumsatz der Leber

Unter Ausgangsbedingungen liegen die Laktatkonzentrationen im Blut aller Gefäßprovinzen im physiologischen Bereich. Die Werte im arteriellen und portalvenösen Blut liegen deutlich über jenen des lebervenösen Blutes. Unter Endotoxinämie bleiben alle Werte innerhalb der physiologischen Grenzwerte, ebenso bleiben die zwischen den Gefäßprovinzen beobachteten qualitativen und quantitativen Unterschiede bestehen. Der Netto-Laktatumsatz der Leber ist charakterisiert durch eine Laktataufnahme, die unter Ausgangsbedingungen und im weiteren Verlauf unter Endotoxinämie 12–20 mmol/h beträgt. Hier trägt der Portalkreislauf mit 60–80 % zum Netto-Laktatumsatz bei.

Diskussion

Kritik der Methode

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an Hausschweinen unter Basisanästhesie, kontrollierter Beatmung und nach Laparotomie vorgenommen. Im Gegensatz zu anderen Tierspezies kann das Schwein zur Beantwortung physiologischer Fragestellungen speziell im Splanchnikusgebiet als besonders geeignet angesehen werden, da es im kardiovaskulären System und bei der Entwicklung des Leberenzymsystems anatomische und physiologische Ähnlichkeiten mit dem Menschen aufweist (6,7). Die eingesetzten Basisanästhetika wurden deshalb ausgewählt, weil nach Ergebnissen

früherer Untersuchungen Ketamin zu keinen nennenswerten Veränderungen der Leberdurchblutung führt (8). Gleiches ist für Vecuronium bekannt (9). Kontrollierte Beatmung und Laparotomie beeinflussen die Leberdurchblutung (10). Bei der Interpretation der Ergebnisse muß daher berücksichtigt werden, daß sowohl die unter Ausgangsbedingungen als auch alle unter Endotoxinämie erhobenen Befunde die durch Anästhesie, Beatmung und chirurgische Intervention hervorgerufenen Veränderungen einschließen.

Die exakte Berechnung des BE im Blut der verschiedenen Gefäßprovinzen setzt die Berechnung der entsprechenden HCO₃⁻-Konzentrationen voraus. Da momentan kein Blutgas-Analysator zur Verfügung steht, der den BE korrekt berechnet, wurden in den vorliegenden Untersuchungen nicht die BE-Werte aus dem ABL 505-Blutgas-Analysator übernommen, sondern mit einer modifizierten Müller-Plathe-Gleichung berechnet (11). Die Berechnung nach dieser Gleichung berücksichtigt die unterschiedlichen O₂-Sättigungen im Blut und stellt sicher, daß der BE als allein nichtrespiratorische, von der Oxygenierung (sO₂) und vom pCO₂ unabhängige Größe des Säure-Basen-Status in jeder Gefäßprovinz korrekt bestimmt wird. Die Angabe des BE in den verschiedenen Lebergefäßen in mmol/l fixer H⁺-Ionen im Zusammenhang mit den Angaben der Blutflüsse ermöglicht die Berechnung des H⁺-Umsatzes durch die Leber. In gleicher Weise wurde aus den entsprechenden Bikarbonatkonzentrationen im Plasma der Netto-Bikarbonatumsatz der Leber berechnet.

Die Laktatkonzentrationen in den verschiedenen Blutproben wurden enzymatisch-photometrisch nach einer akzeptierten Standardmethode (5) gemessen. Die Berechnung des Laktatumsatzes der Leber ermöglicht Aussagen über die metabolische Leistungsfähigkeit der Leber im Intermediärstoffwechsel.

Diskussion der Ergebnisse Hämodynamik

Der unter Ausgangsbedingungen gemessene Anteil der Lebergesamtdurchblutung am Herzminutenvolumen sowie die intrahepatische Verteilung der Leberdurchblutung auf die beiden zuführenden Gefäße entsprechen den physiologischen Gegebenheiten, wie sie auch für den Menschen beschrieben sind (12). Die unter Endotoxinämie beobachteten hämodynamischen Veränderungen werden durch das hier dargestellte grobe Meßzeitpunkt-Raster (ein- bzw. zweistündliche Abstände) nicht ausreichend reflektiert. Sie werden in anderem Zusammenhang und an anderer Stelle (13) als multiphasische hämodynamische Antwort genauer demonstriert.

Säure-Basen-Haushalt

Im Ausgangszustand zeigt das Pfortaderblut im Vergleich zum leberarteriellen Blut einen deutlich niedrigeren pH-Wert. In der Lebervene hingegen ist der pH-Wert höher als in der Vena portae, jedoch niedriger als im arteriell einströmenden Blut. Diese Ergebnisse entsprechen Daten aus früheren Arbeiten (3, 14).

Unter Endotoxinämie kommt es zu einer progredienten metabolischen Azidose im arteriellen Blut, an den negativen BE-Werten erkenntlich. Es kommt aber zu keiner signifikanten Veränderung des arteriolebervenösen bzw. por-

tolebervenösen pH-Wert-Gradienten. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Zunahme des arteriovenösen pH-Wert-Gradienten als Zeichen einer inadäquaten O₂-Versorgung gewertet werden könnte (15). Die trotz fortschreitender arterieller Azidose unveränderten transhepatischen pH-Wert-Gradienten unter Endotoxinämie lassen den Schluß zu, daß es in den vorliegenden Untersuchungen offenbar nicht zu einer „Dysoxie“ der Leber gekommen ist und daß die Azidose im lebervenösen Blut als Folge der systemarteriellen Azidose anzusehen ist. Da die niedrigste O₂-Sättigung im lebervenösen Blut noch 19% (pO₂ = 24 mmHg, nicht dargestellt) beträgt, ist die O₂-Versorgung zu keinem Zeitpunkt limitiert, weil für die Leber eine O₂-Utilisation bis zu nahezu 100% nachgewiesen wurde (16).

Die genaue Charakterisierung der Leberfunktion bezüglich des Säure-Basen-Status der beiden Teilkreisläufe wird hier erstmals mit vier unterschiedlichen arterio-lebervenösen und portal-lebervenösen Differenzen vorgenommen, nämlich dem BE zur Beschreibung des Umsatzes an H⁺-Ionen, dem pCO₂ zur Erfassung der CO₂-Konzentration, der Plasma-HCO₃⁻-Konzentration zur Beurteilung des HCO₃⁻-Umsatzes und der Laktatkonzentration zur Charakterisierung der metabolisierbaren Anionen. Sowohl unter physiologischen Ausgangsbedingungen als auch während pathologischer Endotoxinämie ist die Leber in der Lage, 10–45 mmol/h an fixen H⁺-Ionen umzusetzen, d. h. metabolisch zu verbrauchen. Auf diese Weise setzt sie im Mittel 45 mmol/h an HCO₃⁻ allein aus dem Plasma frei. Auf den Menschen mit einem Körpergewicht von 65 kg übertragen entspräche dies einem stündlichen Verbrauch an fixen H⁺-Ionen von ca. 30–120 mmol. Es kann angenommen werden, daß der Verbrauch an H⁺ dem Metabolismus von Laktat zugeführt wird.

Hier wird erstmals ein Verbrauch der Leber an CO₂ nachgewiesen, ersichtlich an einem Abfall des pCO₂ auf dem Wege von der Vena portae zur Vena hepatica. Dieser Befund ist einmalig und nur vergleichbar mit der negativen CO₂-Partialdruckdifferenz der Lunge. Eine Abnahme des pCO₂ bei gleichzeitigem beträchtlichem Verbrauch von O₂ (ersichtlich an der Abnahme der sO₂ von ca. 20% in diesem Teilkreislauf) und damit einer Produktion von CO₂ muß somit einem erheblichen CO₂-Verbrauch entsprechen.

Während auf dem Weg von der Arteria hepatica zur Vena hepatica wie in jedem Organ CO₂ produziert und an das Blut abgegeben wird, kann nur auf dem Weg von der Vena portae zur Vena hepatica CO₂ verbraucht werden. Damit ist die von Walser bereits 1986 (17) zu Beginn der Diskussion über die intrahepatische Harnstoff-Synthese aufgeworfene Frage wie folgt beantwortet: Wenn über den intrahepatischen Portalkreislauf CO₂ verbraucht und HCO₃⁻ freigesetzt werden, dann kann die „moderne“ Hypothese einer Harnstoff-Synthese aus HCO₃⁻ unter Freisetzung von CO₂ nicht zutreffen und es bleibt weiterhin bei der „traditionellen“ Annahme einer neutralen Synthese von Harnstoff unter Verbrauch von CO₂.

Laktatmetabolismus

Die Laktatkonzentrationen im Blut aller Lebergefäße liegen im physiologischen Bereich, die niedrigsten Werte werden in der Lebervene gemessen. Die Berechnung des Netto-Laktatumsatzes zeigt, daß die Leber Laktat auf-

nimmt. Unter adäquater O₂-Versorgung wird Laktat in der Leber zu CO₂ und H₂O verstoffwechselt bzw. in die Glukoneogenese eingeschleust. Die Metabolisierung von Laktat ist jedoch nur als Milchsäure möglich, so daß dem Extrazellulärraum bei der Verstoffwechslung von Laktat Wasserstoffionen (aus H₂CO₃) entzogen werden. Hierbei werden gleichzeitig HCO₃⁻-Ionen freigesetzt (16).

Die Ergebnisse zeigen, daß die Leber in etwa äquimolaren Mengen Laktat sowie fixe H⁺-Ionen aufnimmt und daß hierbei HCO₃⁻ freigesetzt wird. Diese metabolische Leistung der Leber bleibt auch unter Endotoxinämie unverändert erhalten. Weiterhin zeigen die während des gesamten Beobachtungszeitraums im physiologischen Bereich bleibenden Laktatkonzentrationen, daß die progrediente Azidose nicht durch eine Laktazidose bedingt war. Andere Ursachen für die Entstehung vermehrter H⁺-Ionen unter Endotoxinämie, wie z. B. eine gesteigerte ATP-Hydrolyse, müssen in diesem Zusammenhang diskutiert werden.

Schlußfolgerungen

Sowohl unter physiologischen Bedingungen als auch während pathologischer Endotoxinämie ist die Leber in der Lage, etwa äquimolare Mengen fixer H⁺-Ionen und Laktat-Ionen zu verbrauchen und somit als Milchsäure zu metabolisieren. Die etwa äquimolaren Mengen daraus freigesetzter HCO₃⁻-Ionen werden dem Organismus zur Verfügung gestellt. Die Tatsache, daß die Leber nur im intrahepatischen Portalkreislauf zusätzlich CO₂ verbrauchen kann, belegt, daß die „traditionelle“ Hypothese der Harnstoff-Synthese aus NH₃ und CO₂ weiterhin Gültigkeit hat. Im Vergleich zur Niere mit einer täglichen H⁺-Elimination von 50–100 mmol erweist sich die Funktion der Leber im Säure-Basen-Haushalt mit einer vergleichbaren stündlichen H⁺-Eliminationsrate als offensichtlich überlegen bei der nichtrespiratorischen Regulation des Säure-Basen-Haushaltes.

Literatur

- 1 Cohen RD: Roles of the liver and kidney in acid-base regulation and its disorders. *Brit. J. Anaesth.* 1991;67:154–164.
- 2 Gerok W, Häußinger D: Neukonzeption der systemischen Säure-Basen-Regulation – die Bedeutung der Leber. *Internist* 1987;27:429–436.
- 3 Nöldge GFE, Priebe H-J, Bohle W, Buttler KJ, Geiger K: Effects of acute normovolemic hemodilution on splanchnic oxygenation and on hepatic histology and metabolism in anesthetized pigs. *Anesthesiology* 1991;74:908–918.
- 4 Nöldge GFE, Priebe H-J, Kopp KH, Pelchen T, Riegel W, Geiger K: Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. *Anesth. Analg.* 1990;71:258–267.
- 5 Bergmeyer HU: Grundlagen der enzymatischen Analyse. VCH Chemie, Weinheim 1977; S. 171–176.
- 6 Dodds WJ: The pig model for biomedical research. *Fed. Proc.* 1982;41:247–256.
- 7 Short CR, Stuth RD: Perinatal development of hepatic microsomal mixed function oxidase activity in swine. *Biochem. Pharmacol.* 1973;22:1309–1319.
- 8 Thomson IA, Fitch W, Campbell D, Watson R: Effects of ketamine on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. Studies in the anesthetized greyhound. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1988;32:10–14.
- 9 Saxena PR, Dhasmana KM, Prakash O: A comparison of systemic and regional hemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium. *Anesthesiology* 1983;59:102–108.

- ¹⁰ *Gelman S*: General anesthesia and hepatic circulation. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1987;65:1762–1779.
- ¹¹ *Zander R*: Die korrekte Bestimmung des Base Excess (BE, mmol/l) im Blut. *Anaesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. Sonderheft 1* 1995;30:S. 36 – S. 38
- ¹² *Brown BR*: Liver blood supply and regulation. In: *Brown BR* (ed.) *Anesthesia and biliary tract disease*. FA Davis Company, Philadelphia 1988; pp 17–32.
- ¹³ *Nöldge GFE, Pannen BHJ, Armbruster K, Geiger KK*: Endotoxemia induces more profound impairment of small intestinal than of hepatic oxygenation in pigs. *Anesthesiology* 1993;79:A253.
- ¹⁴ *Nöldge GFE, Priebe H-J, Geiger K*: Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in the anesthetized pig. *Anesth. Analg.* 1992;75:660–674.
- ¹⁵ *Bowles SA, Schlichtig R, Kramer D, Klions HA*: Arteriovenous pH and partial pressure of carbon dioxide detect critical oxygen delivery during progressive hemorrhage in dogs. *J. Crit. Care* 1992;7(2):95–105.
- ¹⁶ *Zander R*: Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewußten Umgang mit HCO_3^- . *Infusions-ther. Transfusionsmed.* 1993;20:217–235.
- ¹⁷ *Walser M*: Roles of urea production, ammonium excretion, and amino acid oxidation in acid-base balance (editorial review). *Amer. J. Physiol. (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 19)* 1986;250:F181–F188.