

Aus der Klinik für  
Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

**Dissertation**

Therapeutische Strategien zur Minimierung der hämodynamischen Auswirkung beim  
Kapnoperitoneum - Beeinflussung der Leber- und Nierendurchblutung sowie der renalen  
Ausscheidung und Leberfunktion

eine tierexperimentelle Studie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Frau Felicitas Dörner  
aus Halle/Saale

- Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. T. Junghans  
2. Prof. Dr. med. St. Behrens  
3. Priv.-Doz. Dr. med. I. Rundshagen

Datum der Promotion: 30.01.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. <u>Einleitung</u></b>	6
<b>2. <u>Theoretischer Hintergrund</u></b>	8
2.1 Leber- und Nierendurchblutung, Leberfunktion sowie renale Ausscheidung während eines Kapnoperitoneums	8
2.1.1 Leberdurchblutung und -funktion während eines Kapnoperitoneums	8
2.1.2 Kapnoperitoneum und Nierendurchblutung sowie renale Ausscheidung	9
2.2 Kapnoperitoneum und Herz-Kreislaufreaktion	11
2.3 Körperposition als eine spezifische Bedingung	14
2.3.1 Modifizierung der Leber- und Nierendurchblutung bei erhöhtem intraabdominellen Druck durch Variation der Körperposition	16
2.4 Therapeutische Strategien zur Minimierung hämodynamischer Effekte	17
2.4.1 Konzept einer gezielten Vorlaststeigerung	17
2.4.2 Konzept der gezielten Nachlastsenkung durch Vasodilatation	18
2.4.3 Konzept der partiellen Sympathikusblockade	19
<b>3. <u>Material und Methodik</u></b>	21
3.1 Fragestellung	21
3.2 Hypothesen	22
3.3 Zielkriterien	22
3.4 Fallzahlberechnung	22
3.5 Messmethoden	23
3.5.1 Ultraschalllaufzeitmessung der Pfortader- und Nierendurchblutung	23
3.5.2 COLD-System	23
3.5.3 Renale Ausscheidung	25
3.5.4 Blutgasanalyse	25
3.6 Tiermodell	25
3.6.1 Gruppeneinteilung	26
3.6.2 Narkose	27
3.6.3 Operationen	27
3.6.4 Versuchsablauf – Messzeitpunkte	28

3.6.5	Fragestellungen und Auswertung	30
3.7	Datenverarbeitung und statistische Analyse	31
3.7.1	Protokollführung	31
3.7.2	Datenbank und Dateneingabe	31
3.7.3	Datenanalyse	32
<b>4.</b>	<b><u>Auswertung</u></b>	<b>33</b>
4.1	Sind die bisherigen physiologischen Vorstellungen über die Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf viszerale Funktionen in diesem Modell nachvollziehbar ?	33
4.2	Welche Auswirkungen ergeben sich auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere unter einer Erhöhung der kardialen Vorlast mittels Infusion einer kolloidalen Lösung ?	37
4.3	Beeinflusst eine partielle Sympathikusblockade durch Esmolol während eines Kapnoperitoneums die Funktion und Durchblutung von Leber und Niere ?	41
4.4	Wie wirkt sich eine gezielte Nachlastsenkung durch Gabe von Niprussid-Natrium auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere aus ?	45
<b>5.</b>	<b><u>Diskussion</u></b>	<b>49</b>
5.1	Sind die bisherigen physiologischen Vorstellungen über die Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf viszerale Funktionen in diesem Modell nachvollziehbar ?	49
5.2	Welche Auswirkungen ergeben sich auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere unter einer Erhöhung der kardialen Vorlast mittels Infusion einer kolloidalen Lösung ?	60
5.3	Beeinflusst eine partielle Sympathikusblockade durch Esmolol während eines Kapnoperitoneums die Funktion und Durchblutung von Leber und Niere ?	63
5.4	Wie wirkt sich eine gezielte Nachlastsenkung durch Gabe von Niprussid-Natrium auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere aus ?	70
<b>6.</b>	<b><u>Zusammenfassung</u></b>	<b>74</b>
<b>7.</b>	<b><u>Abkürzungsverzeichnis</u></b>	<b>76</b>
<b>8.</b>	<b><u>Literaturverzeichnis</u></b>	<b>78</b>

<b>9. <u>Abbildungsverzeichnis</u></b>	89
<b>10. <u>Tabellenverzeichnis</u></b>	91
<b>11. <u>Erklärung</u></b>	92
<b>12. <u>Danksagung</u></b>	93

## 1. Einleitung

Ein Pneumoperitoneum wird definiert als eine Luft- oder Gasansammlung im Peritonealraum. Im Rahmen pathologischer Ereignisse stellt es nach Magen-Darm-Perforationen ein schwerwiegendes Krankheitsbild dar. Artifizuell wird ein Pneumoperitoneum zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken durch die intraperitoneale Insufflation von Luft, Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) oder anderen Gasen in die Bauchhöhle angelegt. Dadurch wird bei der Laparoskopie eine verbesserte Übersicht im Operationsfeld erzielt. Das am häufigsten verwendete Insufflationsgas ist Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>), so dass hier von einem Kapnoperitoneum gesprochen wird.

Der deutsche Chirurg Georg Kelling berichtete erstmals im Jahre 1901 über die Technik des laparoskopischen Eingriffes. Mit Hilfe eines Cystoskopes, 1872 von Maximilian Nitze entwickelt, insufflierte er durch sterile Watte gefilterte Raumluft in die Bauchhöhle von Hunden und konnte so von außen die inneren Organe des Bauchraumes betrachten [64, 68, 69, 74]. 1910 nahm der Schwede Hans-Christian Jacobaeus die erste Bauchspiegelung beim Menschen vor [64, 74, 104]. Fast zeitgleich 1911 wurde die laparoskopische Chirurgie von Bertram Moses Bernheim in den USA unter Gebrauch eines Proktoskopes eingeführt [104]. Mit der Verwendung des nicht brennbaren Gases Kohlendioxid für die Insufflation in die Bauchhöhle gab der Schweizer Richard Zollikofer im Jahre 1924 den Weg frei, unter Einsatz elektrischer Methoden zu operieren [64, 104]. 1938 wurde durch den Ungarn Janos Veress ein weiterer Beitrag geleistet. Er benutzte zum Aufbau eines Pneumoperitoneums eine spezielle Nadel mit einem zentral liegenden, an der Spitze abgerundeten Stift, der mit einem Federmechanismus ausgestattet war, um Verletzungen innerer Organe bei der Punktion der Peritonealhöhle zu vermeiden. Sie findet in modifizierter Art auch heute noch breite Anwendung [64, 74, 104]. Die Bedeutung der Aufrechterhaltung eines konstanten intraperitonealen Druckes während der gesamten Operationsdauer erkannte in der Nachkriegszeit der Gynäkologe Prof. Semm aus Kiel und entwickelte das sogenannte monofil-bivalente Insufflationssystem. Er schuf eine Operationstechnik mit mehreren Zugängen über Stichinzisionen, wodurch zunächst kleinere therapeutische Eingriffe wie 1980 die Appendektomie ermöglicht wurden [64, 74, 104]. Einen großen Fortschritt brachte später 1988-1989 die Videolaparoskopie, die es erlaubte, größere und technisch schwierigere Operationen unter Assistenz durchzuführen [89, 104].

Gegenwärtig findet die laparoskopische Operationstechnik eine breite Anwendung, da sie als minimal invasive Operationsmethode eine schonendere und weniger belastende Operation für den Patienten darstellt. Sie begünstigt neben besseren kosmetischen Ergebnissen, verglichen mit konventionellen Operationstechniken wie zum Beispiel der Resektion eines kolorektalen Tumors

mittels Laparotomie, eine schnellere Rekonvaleszenz des Patienten und damit eine verkürzte Verweildauer, geringere medizinische Kosten im Krankenhaus, eine Verkürzung der Dauer des postoperativen Ileus, geringere Schmerzen sowie eine verminderte Rate an Wundinfektionen [2, 21, 24, 33, 78, 79].

Umstritten bleibt die Frage, ob kardiorespiratorisch erkrankte Patienten, ebenso wie solche mit vorbestehenden eingeschränkten Organfunktionen, von den Vorteilen des laparoskopischen Vorgehens im Vergleich zum offenen Verfahren profitieren können oder ob diese Operationsmethode eher eine Kontraindikation darstellt, da ein Pneumoperitoneum oft mit Veränderungen in der Hämodynamik und Organfunktion assoziiert ist, so dass hinsichtlich der Indikationsstellung zur laparoskopischen Operation individuell zu entscheiden ist [6, 11, 102, 103].

Konsekutiv stellt sich die Frage, wie die Reaktionen des Organismus auf die neue OP-Technik erklärt werden können. Bedingungen der laparoskopischen Operationsmethode, die sich stark von denen der konventionellen OP-Techniken unterscheiden, sind, dass ein Gas in die Bauchhöhle insuffliert, eine intraabdominelle Druckerhöhung induziert und die Körperposition zum Teil stark verändert wird, um eine optimale Exposition des OP-Gebietes zu gewährleisten. Inzwischen konnte die Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems durch den intraabdominellen Druck (IAP), die Lagerung des Patienten sowie die Art des Insufflationsgases nachgewiesen werden [6, 44, 51, 54].

Es zeigte sich, dass unter einem erhöhten intraperitonealen Druck der zentralvenöse Druck (ZVD) zunimmt, das Herzminutenvolumen (HMV) sowie das Schlagvolumen (SV) aufgrund einer verminderten kardialen Vorlast abnehmen und es zum Anstieg der Herzfrequenz (HF), des mittleren arteriellen Drucks (MAP) und des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) kommt [7, 28, 42, 75, 77]. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass durch eine intraabdominelle Druckerhöhung auch die Leber- und Nierendurchblutung sowie die renale Ausscheidung negativ beeinflusst werden können, so dass Berichte über Leber- und Nierenfunktionsstörungen bei laparoskopischen Operationen eine genaue Evaluation notwendig machen [38, 53, 84, 94, 103, 107].

Therapeutische Ansätze zur Minimierung der Herz-Kreislaufveränderungen bei laparoskopischen Operationen sind eine Anhebung des intravasalen Volumens, eine partielle Sympathikusblockade oder eine gezielte Nachlastsenkung durch Vasodilatation. In dieser Studie soll unter tierexperimentellen Bedingungen untersucht werden, ob diese therapeutischen Strategien auch geeignet sind, die Leber- und Nierenperfusion, die Leberfunktion sowie die Urinausscheidung bei laparoskopischen Eingriffen günstig zu beeinflussen.

## **2. Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Leber- und Nierendurchblutung, Leberfunktion sowie renale Ausscheidung während eines Kapnoperitoneums**

Durch eine intraabdominelle Druckerhöhung beim Etablieren eines Kapnoperitoneums wird neben kardiorespiratorischen Faktoren auch die Durchblutung der intraabdominellen Organe beeinflusst. Bisher ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, in welcher Größenordnung sich diese Durchblutungsänderung bewegt und in welchem Ausmaß sie eine Funktionsstörung oder sogar Schädigung der viszeralen Organe verursacht.

Die Verteilung des verminderten HMV auf die im großen Kreislauf parallel geschalteten Organe (u. a. Leber und Niere) geschieht dabei zum einen nach der Lebenswichtigkeit der Organe (Zentralisation des Kreislaufes) und zum anderen nach dem momentanen Bedarf, wobei die Steuerung der Organdurchblutung in erster Linie über die Änderung der Gefäßweite geschieht.

#### **2.1.1 Leberdurchblutung und -funktion während eines Kapnoperitoneums**

Obwohl die als “minimal invasiv” beschriebene Operationstechnik mittels Laparoskopie für zahlreiche Parameter als sicher und vorteilhaft gilt, gibt es darüber hinaus Berichte über eine Einschränkung der intestinalen Makro- und auch Mikrozirkulation. Die Auswirkungen im Splanchnikusgebiet und deren pathophysiologische Folgen sind dabei noch in vielerlei Hinsicht unbekannt.

Bisher vorliegende Arbeiten, die sich mit der Thematik eines veränderten Flows in den Lebergefäßen während eines Kapnoperitoneums befassen, legen in der Mehrzahl der Fälle dar, dass mit Erhöhung des Druckes im Bauchraum eine Reduktion der Leberdurchblutung zu verzeichnen ist [11, 36, 53, 97]. Eine Reduktion des Blutflusses im Splanchnikusgebiet, welches die Leberdurchblutung entscheidend mit reguliert, spielt hierbei eine wesentliche Rolle, so dass die Perfusion der Splanchnikusorgane durch eine intraabdominelle Druckerhöhung entscheidend mitbeeinträchtigt wird [45, 92, 99]. Aber auch die A. mesenterica superior, über die fast der gesamte Darm versorgt wird und dessen Abflussgebiet in weiten Teilen die Leber darstellt, wird in ihrer Durchblutung gedrosselt [19, 45]. So ist es nur verständlich, dass die Leberdurchblutung, die im wesentlichen von den hämodynamischen Gegebenheiten in diesen Bereichen gesteuert wird, ebenfalls eine Reduktion erfährt. Man nimmt an, dass bei ansteigendem IAP, verbunden mit einer Abnahme des HMV, durch eine humoral vermittelte Vasokonstriktion sowie durch eine mechanische Kompression der Splanchnikusgefäße, mit der Konsequenz eines zunehmenden

gastrointestinal sowie portal/hepatisch vaskulären Widerstandes und einem steigenden portal venösen Druck, die Flussveränderungen bedingt werden [11, 45, 92, 97].

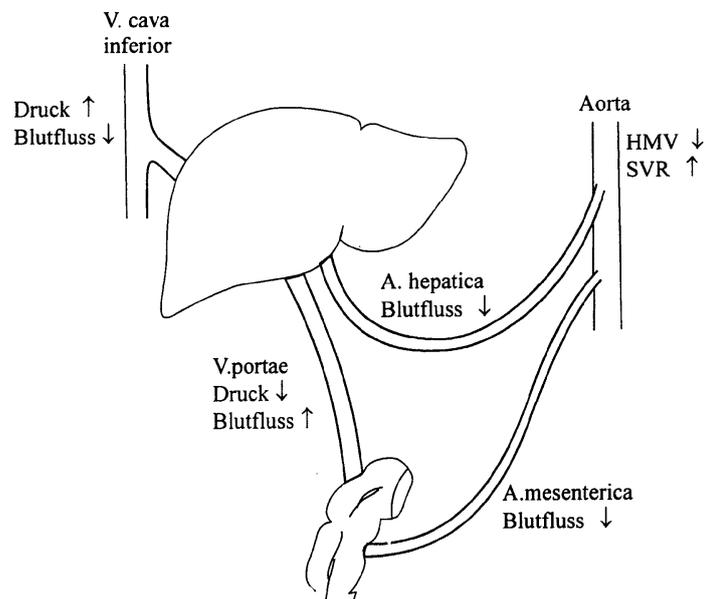


Abbildung Nr. 1: Veränderungen des Druckes und Blutflusses in den viszerale Gefäßen durch einen erhöhten IAP [7]

Aus tierexperimentellen und klinischen Studien, in denen der Einfluss eines erhöhten intraabdominellen Druckes auf die viszerale Organdurchblutung untersucht wurde, geht hervor, dass ein erhöhter IAP mit CO<sub>2</sub> von mehr als 10-12 mmHg während laparoskopischer Operationstechniken, vergesellschaftet mit einer Abnahme des HMV, eine Abnahme des Blutflusses mit reduzierter Leber-, Darm- und Nierendurchblutung bedingt [11, 38, 45, 49, 99]. Ein Anstieg der Konzentration des antidiuretischen Hormons (ADH) - wird ebenfalls diskutiert [3, 80], wodurch der vasokonstriktorisches Effekt zusätzlich verstärkt wird. Auch eine mechanische Kompression der Gefäße bei hohen intraabdominellen Drücken kommt als mögliche Ursache für einen Anstieg des Gefäßwiderstandes in Betracht [45, 56]. Ein IAP von 10-12 mmHg hingegen scheint keine relevanten viszerale Durchblutungs- und Funktionsstörungen intestinaler Organe zu bewirken [19, 35, 99].

### 2.1.2 Kapnoperitoneum und Nierendurchblutung sowie renale Ausscheidung

Die respiratorischen und kardiovaskulären Veränderungen, hervorgerufen durch einen ansteigenden intraabdominellen Druck, wurden bisher in zahlreichen Studien ausreichend

beschrieben. Weniger Aufmerksamkeit fand bisher die Nierenfunktion in solch einer Situation. Da die laparoskopische Operationstechnik auch bei Patienten mit einer reduzierten Nierenfunktion angewandt wird, die einer Erkrankung wie dem Diabetes mellitus, einer Hypertonie oder aber einer Arteriosklerose zugrunde liegt, gilt es diesen Sachverhalt weiter zu fokussieren, um eventuell fatale Zwischenfälle gerade bei diesen Patienten vermeiden zu können. In mehreren Tierstudien wurde experimentell untersucht, inwieweit ein erhöhter intraabdomineller Druck die Nierenfunktion und -durchblutung beeinträchtigt. In der Mehrzahl der Fälle kamen die Untersucher zu dem Ergebnis, dass ein Kapnoperitoneum mit steigendem IAP die Nierenperfusion sowie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu Beginn deutlich reduziert und damit eine Verminderung der Urinproduktion bewirkt [15, 37, 76, 93, 94]. Auch klinische Untersuchungen zur Veränderung der Nierenfunktion bei laparoskopischen Operationen, die bislang nur vereinzelt vorliegen, sprechen für diesen Sachverhalt [48, 60]. In den meisten experimentellen und klinischen Studien konnte nach Desufflation eine rasche Normalisierung der veränderten Funktionsparameter der Niere verzeichnet werden. Es gibt jedoch auch Studien, die bei erzeugtem Kapnoperitoneum mit entsprechenden Druckverhältnissen keine wesentlichen renalen Durchblutungsstörungen feststellen konnten [9, 11, 53].

Obwohl der exakte Mechanismus, der für eine veränderte Nierenfunktion bei steigendem IAP verantwortlich ist, schwer erfassbar bleibt, wurden bisher mehrere Theorien bzw. Mechanismen vorgeschlagen und auch widerlegt, die dieses Phänomen zu erklären versuchen. Mögliche Ursachen, die sekundär zu einem ansteigenden arteriell vaskulären Widerstand und einem verminderten renalen Blutfluss führen, können unter anderem eine renal vaskuläre Kompression, eine renale Parenchymkompression, eine Obstruktion der Ureteren und der V. cava inferior, eine Abnahme in der Herzauswurfleistung, eine Obstruktion der Aorta abdominalis sowie systemisch hormonale Effekte sein [13, 37, 48, 93, 94].

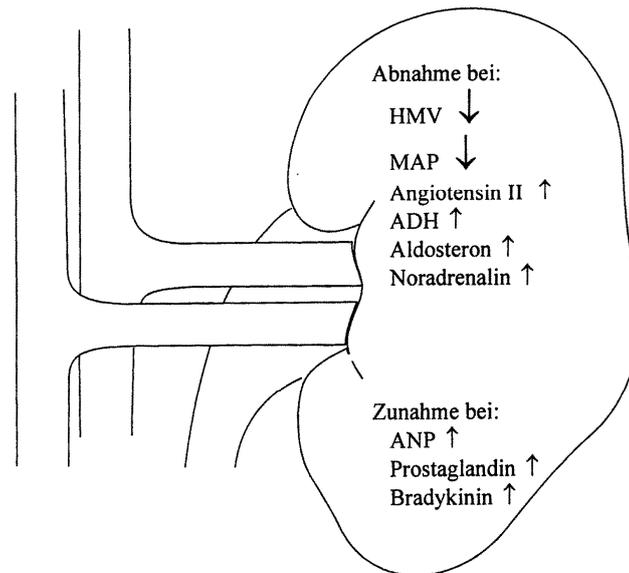


Abbildung Nr. 2: regulierende Einflüsse der Nierendurchblutung [7]

## 2.2 Kapnoperitoneum und Herz-Kreislaufreaktion

Das Einbringen von Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) in die Peritonealhöhle kann mehrere homöostatische Systeme beeinflussen und zu einer Änderung im Säure-Basen-Gleichgewicht, der Blutgase sowie in der kardiovaskulären und pulmonalen Physiologie führen. Obwohl bekannt ist, dass gesunde Individuen diese Veränderungen gut tolerieren, könnten sie einen steigenden physiologischen Stress bei Patienten mit vorbestehenden Leiden verursachen, mit einem erhöhten Risiko, perioperative Komplikationen zu erleiden [70]. Deshalb ist es wichtig, einen geeigneten Behandlungsplan zu erstellen bzw. zu formulieren, der eine präoperative kardiorespiratorische Optimierung und eine perioperative Überwachung einschließt. Unter optimalen Bedingungen sollten so geschwächte, entkräftete Patienten in der Lage sein, ein Kapnoperitoneum sicher zu tolerieren und von den Vorteilen der minimal invasiven Chirurgie profitieren.

Im Vergleich zu laparoskopischen Vorgehensweisen ohne Gasinsufflation in die Peritonealhöhle, verbunden mit einem weitestgehend stabilen kardiorespiratorischen Profil [12, 16], weisen tierexperimentelle wie auch klinische Studien darauf hin, dass bei der Errichtung eines Pneumoperitoneums durch die Erhöhung des IAP die Herzauswurfleistung abnimmt und die kardiale Nachlast zunimmt [18, 28, 43].

So konnte beobachtet werden, dass mit steigendem IAP ein Absinken des SV und des HMV bei gleichzeitiger Erhöhung des MAD, des ZVD, des SVR, des intrathorakalen Drucks sowie der HF bewirkt wird [39, 42, 47, 77, 103].

Obgleich die exakten Regulationsmechanismen noch nicht eindeutig bekannt sind, scheint die verminderte Herzauswurfleistung bei einem erhöhten IAP unter einem Kapnoperitoneum zum Teil auf einer abnehmenden Vorlast zu beruhen [73, 111]. Der Grund dafür wird in einem reduzierten venösen Rückstrom vermutet [47, 56]. Dieser lässt sich dadurch erklären, dass es unter einem erhöhten IAP zur Kompression der großen Gefäße kommt, konsekutiv dazu zu einer Zunahme des Widerstandes in den venösen Gefäßen, zu einer Abnahme des Blutflusses in der Vena cava inferior und verbunden damit zu einem Druckanstieg in der selbigen [17, 56]. Der venöse Rückstrom ist somit von der Druckdifferenz, die zwischen dem peripher venösen Gefäßsystem und rechtem Vorhof herrscht, abhängig und ein bedeutsamer Parameter für das HMV. Sowohl das Blutvolumen als auch der Widerstand im venösen Gefäßsystem wirken sich somit auf den venösen Rückstrom aus [7]. Ein Kapnoperitoneum führt dementsprechend mit zunehmenden IAP zu einer deutlichen Verlangsamung des venösen Rückstroms [47, 50, 87]. Des Weiteren steigt mit einer Erhöhung des IAP durch Verlagerung des Zwerchfells nach kranial der intrathorakale Druck [6, 28], welcher das Herz im Brustraum umgibt, verbunden mit einem gleichzeitigen Druckanstieg im rechten Vorhof [102]. Damit sinkt das venöse Druckgefälle zwischen dem mittleren Füllungsdruck und dem rechten Vorhof ab, welches für den venösen Rückfluss mitbestimmend ist. In der Folge reduziert sich das enddiastolische Füllungsvolumen der Ventrikel, so dass das Herz zwangsläufig weniger Blut in den Kreislauf befördern kann. Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass durch eine Druckerhöhung im Bauchraum der intrathorakale und der peripher venöse Druck zunehmen, während sich der Druckgradient im venösen System vermindert oder zumindest gleich bleibt und der venöse Rückstrom zum Herzen somit erniedrigt wird. Diese Kausalkette führt direkt zu einer Verminderung der kardialen Vorlast, ausgedrückt durch einen Abfall des linksventrikulär enddiastolischen Volumens (LVEDV) [73]. Konsekutiv sinken letztlich das HMV und das Herzschlagvolumen (HSV) als Folge des erhöhten IAP. Das heißt, es würde ein vermindertes HMV ausgeworfen werden, wenn sich nicht die myokardiale Kontraktilität und/oder die HF kompensatorisch anpassen würden.

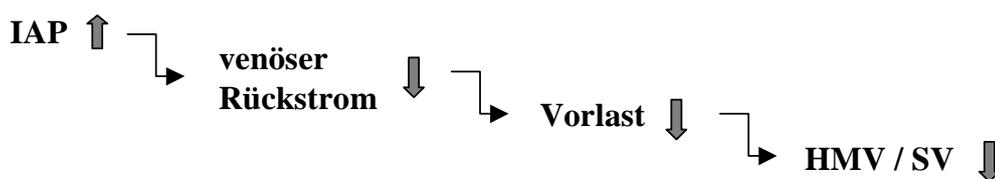


Abbildung Nr. 3: venöser Rückstrom und kardiale Vorlast bei erhöhtem IAP

Kompensatorisch dazu reagiert der Organismus mit einem Anstieg der HF, des MAP und des SVR [18, 39, 47, 54].

Die sympathikogene Durchblutungsregulation spielt dabei vor allem für die kurzfristige Regulation eine wichtige Rolle. Es handelt sich überwiegend um eine neural gesteuerte vasomotorische Umstellung. Durch eine abnehmende Herzauswurfleistung kommt es vor allem im Bereich des Karotissinus und im Aortenbogen zu einer abnehmenden Erregung der Presso- oder Barorezeptoren, die über eine Aktivierung entsprechender Areale im ZNS zu einem erhöhten Sympathikotonus führen. Die reflektorisch gesteigerte Aktivität der sympathischen vasokonstriktorisches und kardialen Fasern löst eine Zunahme des MAP und der Herzfrequenz aus, so dass der periphere Widerstand ansteigt.

Die hormonelle Beeinflussung der jeweils vorherrschenden Kreislaufsituation spielt hingegen für eine längerfristig adäquate Kreislaufregulation eine Rolle. Diese beruht in erster Linie auf Vorgängen, die das intravasale Flüssigkeitsvolumen in Relation zur Gefäßkapazität beeinflussen. Hierzu gehören das Renin-Angiotensin-System, das Atriopeptin (ANP) und das Adiuretin (Vasopressin). So reagiert der Organismus auf eine reduzierte Herzauswurfleistung und eine damit verbundene renale Minderdurchblutung mit einer Zunahme der Reninfreisetzung aus den juxtaglomerulären Zellen. Die vermehrte Ausschüttung dieses proteolytischen Enzyms ist Voraussetzung für die Bildung des stark vasokonstriktorisches wirksamen Angiotensin II im Plasma, welches die Homöostase des Kreislaufs beeinflussen und zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen kann. Des Weiteren wird durch Angiotensin II die Sekretion von Aldosteron stimuliert, das unter anderem über eine gesteigerte tubuläre Wasserrückresorption in der Niere den extrazellulären Flüssigkeitsbestand des Körpers erhöht und über konstriktorisches Reize die blutdrucksteigernde Wirkung unterstützt [101]. Eine gesteigerte Aktivität der sympathischen Nierennerven, wie sie als Folge einer verminderten Erregung der Vorhofrezeptoren und arteriellen Pressorezeptoren bei Abnahme des intravasalen Volumens auftritt, führt ebenfalls zu einer Erhöhung der Reninfreisetzung [101]. Des Weiteren bewirkt eine Abnahme des Blutvolumens und des kardialen Füllungsdruckes eine über hypothalamische Osmorezeptoren, über Dehnungsrezeptoren der Vorhöfe und über arterielle Barorezeptoren modulierte Vasopressinausschüttung (ADH) aus dem Hypophysenhinterlappen, um dem Volumenmangel über eine eingeschränkte renale Flüssigkeitsausscheidung entgegenzuwirken. Zugleich besitzt das ADH einen vasokonstriktorisches Effekt (deshalb auch als Vasopressin bezeichnet) [101]. So zeigten auch mehrere Studien, dass Veränderungen kardiovaskulärer Parameter (HF↑, MAP↑, HVM↓, SV↓, SVR↑) bei laparoskopischen Eingriffen mit einem Anstieg potentieller Mediatoren (ADH, Katecholamine, Renin-Angiotensin-System) einhergehen [6, 60, 72, 80, 85, 91, 108].

Auf einen erhöhten MAP reagiert der Körper genau entgegengesetzt. In der Niere kommt es zu einer Abnahme der Reninausschüttung und infolge einer gehemmten Sekretion des antidiuretischen Hormons zu einer vermehrten Urinausscheidung, wodurch das Blutvolumen vermindert wird. Das ANP wird hingegen durch Dehnung der Vorhöfe, wie sie bei einer Erhöhung des ZVD (dem Füllungsdruck) erfolgt, von Myozyten des linken und rechten Vorhofs vermehrt freigesetzt. Es löst eine Reihe biologischer Antworten aus, die letztlich alle auf eine Reduktion des Blutdrucks und des Blutvolumens zielen [101].

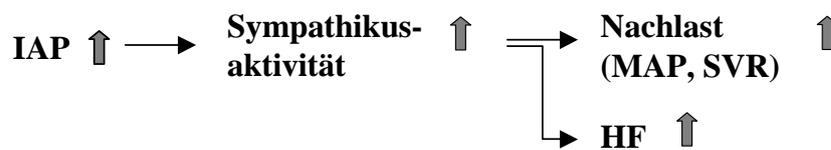


Abbildung Nr. 4: hämodynamische Auswirkungen eines Pneumoperitoneums

### 2.3 Körperposition als eine spezifische Bedingung

Bei der Frage, welche typischen Veränderungen das Kapnoperitoneum am Herz-Kreislaufsystem hervorruft, sollten spezifische Bedingungen der Laparoskopie zur besseren Exposition des Operationsgebietes Berücksichtigung finden. Das heißt, neben der intraabdominellen Druckerhöhung sollte auch der Einfluss der im Vergleich zu konventionellen Operationen häufig veränderten Körperposition evaluiert werden. Während die laparoskopische Cholezystektomie in Kopfhochlage durchgeführt wird, finden unter anderem laparoskopische Hernienreparationen oder Sigmaresektionen überwiegend in Kopftieflage statt.

Durch Variation und Kombination der einzelnen Bedingungen werden die unterschiedlichsten Voraussetzungen geschaffen, die im Wechselspiel die kardiovaskulären Effekte verstärken oder abschwächen könnten [22, 53].

Schon aus der Physiologie ist bekannt, dass ein Lagewechsel vom Liegen zum Stehen (Orthostase) zu einer Umverteilung des Blutvolumens und konsekutiv zu einer Aktivierung kreislaufregulatorischer Mechanismen führt. Dabei stehen die hydrostatisch bedingten Druckänderungen und die damit verbundene Umverteilung des Blutvolumens im Vordergrund. Es kommt zur Volumenverlagerung in die unteren Extremitäten und durch den "Blutverlust" im übrigen Gefäßsystem zu einem reduzierten Füllungsdruck, wodurch der venöse Rückstrom, der

ZVD, das SV und der systolische Blutdruck vorübergehend abnehmen (passive Wirkungen) [101]. Der Ausgleich dieser passiv ausgelösten Änderungen geschieht durch aktive Anpassungsvorgänge, ausgelöst durch die oben schon erwähnten Pressorezeptoren im arteriellen System und über Dehnungsrezeptoren in den intrathorakalen Gefäßabschnitten. So kommt es über eine vermehrte Katecholaminausschüttung (Sympathikusaktivierung) zu einer vasokonstriktorischen Reaktion der Widerstands- und Kapazitätsgefäße und zu einer Steigerung der HF (vasomotorische und kardiale Reaktionen). Durch die vasokonstriktorischen Reaktionen kommt es zum Anstieg des SVR mit dem Ergebnis, dass der MAP wieder in den Bereich der Ausgangswerte zurückkehrt. Mit der Steigerung der HF soll die Verminderung des SV und damit das Herzzeitvolumen (HZV) ausgeglichen werden. Gleichzeitig kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems sowie zu einer vermehrten ADH- und Aldosteronausschüttung im Sinne volumenregulatorischer Reaktionen [101]. Verändert man die Körperposition aus der Horizontallage in die Kopftieflage, kommt es ebenfalls zu einer Umverteilung des Blutvolumens und nachfolgend zu einer Aktivierung kreislaufregulatorischer Mechanismen.

Anhand bereits vorliegender Studien ergab sich, dass sowohl die Erhöhung des IAP als auch die Modifikation der Körperposition bei laparoskopischen Operationen einen eigenständigen Einfluss auf nahezu alle hämodynamischen Parameter des Herz-Kreislaufsystems ausüben [5, 28, 41, 56, 70, 96, 103, 110].

Offensichtlich werden in Kopfhochlage die kardiale Vorlast weiter gesenkt, die Nachlast erhöht und die Auswurfleistung des Herzens vermindert [51, 54], während es in Kopftieflage hauptsächlich zu einer relativen Zunahme der kardialen Vorlast bei gleichbleibender Nachlast kommt, die nur zu einem moderaten HVMV-Abfall führt [44, 57].

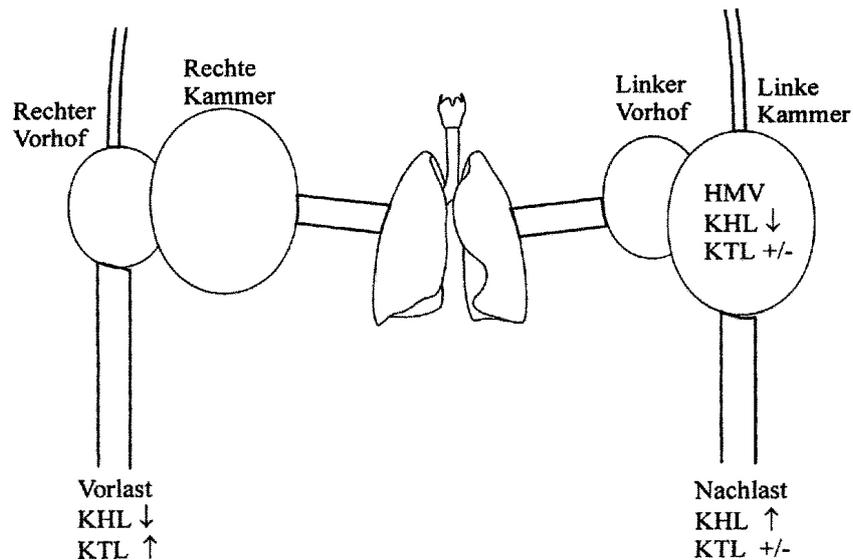


Abbildung Nr. 5: Einfluss einer Kopfhochlage (KHL) und Kopftieflage (KTL) auf das HMV, die Vor- und Nachlast [7]

So wurde in klinischen wie auch in tierexperimentellen Studien in Kopfhochlage über eine Abnahme des HMV, des HSV sowie des ZVD berichtet, während der SVR, die HF sowie der MAP anstiegen. In Kopftieflage zeigte sich hingegen ein Anstieg des ZVD, das HMV sank und der SVR blieb unverändert [22, 53]. In einer anderen Studie wiederum kam es in Kopftieflage zu keinen weiteren Veränderungen des MAP und der HF, während das Schlagvolumen und der periphere Widerstand wieder auf Ausgangswerte zurückgingen [39].

Es wird somit deutlich, dass sich die unterschiedlichen Bedingungen bei laparoskopisch durchgeführten Operationen gegenseitig beeinflussen. Das heißt, die sich ergebenden hämodynamischen Effekte unter einem Kapnoperitoneum werden bei zusätzlicher Lagerung in verschiedenen Körperpositionen weiter modifiziert.

### 2.3.1 Modifizierung der Leber- und Nierendurchblutung bei erhöhtem intraabdominellen Druck durch Variation der Körperposition

Wie schon unter 2.3 erwähnt, wurde in bisher vorliegenden Studien referiert, dass sowohl die Erhöhung des IAP als auch die Modifikation der Körperposition bei laparoskopischen Operationen weitestgehend einen eigenständigen Einfluss auf nahezu alle hämodynamischen Parameter ausüben. Ebenso konnte hinsichtlich der Leber- und Nierendurchblutung eine Veränderung durch eine zusätzliche Variation der Körperposition gezeigt werden. So wurde eine

Reduktion des hepatischen als auch des renalen Blutflusses in Kopfhochlage in Verbindung mit einer intraabdominellen Drucksteigerung beobachtet [53, 59].

Andere Untersuchungen hingegen ergaben, dass in Abwesenheit eines CO<sub>2</sub>-Pneumoperitoneums der portal venöse sowie der arterielle Leberblutfluss in Kopftieflage stiegen, in Kopfhochlage hingegen abnahmen, während in Kopftieflage in Gegenwart eines Kapnoperitoneums keine Veränderungen im Gesamtfluss der Leber beobachtet werden konnten [59].

Die Lagerung bekommt somit eine zusätzliche Relevanz für laparoskopische Operationen, besonders bei Patienten mit bereits vorbestehender Funktions- und Perfusionseinschränkung dieser Organe.

## **2.4 Therapeutische Strategien zur Minimierung hämodynamischer Effekte**

Nicht immer gelingt es während minimal invasiv chirurgischer Eingriffe die äußeren Bedingungen so zu optimieren, dass das Herz-Kreislaufsystem nach Etablierung eines Kapnoperitoneums stabil bleibt. Es fanden verschiedene Untersuchungen hinsichtlich geeigneter Maßnahmen statt, mit dem Ziel, die Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf das Herz-Kreislaufsystem zu minimieren. So konnte gezeigt werden, dass eine Volumensubstitution geeignet ist, die Hämodynamik beim Kapnoperitoneum zu verbessern [37, 55]. Ebenso wurde ein  $\beta$ -Blocker zur Nachlastsenkung eingesetzt und bei Risikopatienten empfohlen [62]. Des Weiteren konnte durch Vasodilatation mit Nitroglycerin eine Stabilisierung der Hämodynamik erzielt werden [23]. Es stellt sich die Frage, ob diese therapeutischen Konzepte zur Minimierung der hämodynamischen Veränderungen auch einen Einfluss auf die Durchblutung von Leber und Niere sowie deren Funktion zeigen.

### **2.4.1 Konzept einer gezielten Vorlaststeigerung**

Wenn das pathophysiologische Modell zutrifft und die Reduktion des HMV tatsächlich primär durch einen verminderten venösen Rückstrom bedingt ist, dann müsste sich das HMV durch eine Zunahme der Vorlast erhöhen lassen. In der Überlegung, dass ein erhöhter IAP den venösen Rückstrom und damit die kardiale Vorlast senkt, könnte es durch Volumensubstitution mittels einer kolloidalen Lösung (6%-ige HydroxyäthylstärkeLösung) gelingen, eine gezielte Erhöhung der kardialen Vorlast, durch eine Verbesserung des Druckgradienten zwischen dem mittleren venösen Füllungsdruck und dem Druck im rechten Vorhof, zu bewirken und damit das

Volumenangebot des Herzens, den Füllungsstatus sowie die kardiale Auswurfleistung zu verbessern.

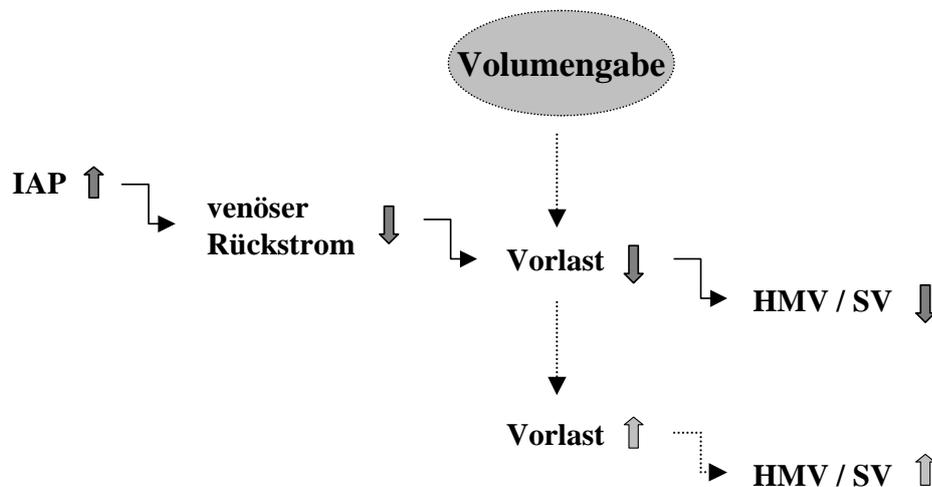


Abbildung Nr. 6: Prinzip der Volumengabe mit Anhebung der kardialen Vorlast und der Herzauswurfleistung

Fraglich bleibt dabei, inwieweit eine intravasale Volumenerhöhung die Leber- und Nierendurchblutung sowie deren Funktion unter einem Kapnoperitoneum beeinflusst bzw. ob sich die Volumengabe tatsächlich auch auf Leber und Niere auswirkt.

#### 2.4.2 Konzept der gezielten Nachlastsenkung durch Vasodilatation

Ein möglicher therapeutischer Ansatzpunkt, der in dieser Studie betrachtet werden soll, ist die Vasodilatation mit Nitroprussidnatrium (52,75 mg auf 50 ml 5% Glucoselösung), einem NO-Pharmakon (Me-N=O-Komplex), dessen Wirkung über die spontane Freisetzung von NO (Stickoxid – Nitrosogruppe der Nitrosamine) vermittelt wird. Durch die NO-Radikale wird die lösliche Guanylcyclase in den glatten Gefäßmuskelzellen stimuliert, die zur Relaxation derselben führt, wobei der Mechanismus der cGMP-abhängigen (cyclisches Guanodinmonophosphat) Gefäßdilatation noch weitgehend unbekannt ist. Neben der Senkung des zentralen Venendruckes über eine venöse Gefäßerweiterung, vermindert dieses NO-Pharmakon auch den peripher arteriellen Gefäßwiderstand, da es auch an arteriellen Gefäßen dilatierend wirkt [86, 101]. Ausgehend von diesem Wirkmechanismus steuert dieses therapeutische Konzept darauf hin, den MAP und den SVR zu senken und so die kardiale Nachlast zu reduzieren.

Sollte sich das Erklärungsmodell einer reduzierten Leber- und Nierenperfusion unter einem erhöhten IAP, primär infolge einer Kompression entsprechender Gefäßabschnitte mit konsekutiver intravasaler Widerstandserhöhung, venöser Abflussbehinderung und Aktivierung vasokonstriktorisch wirkender Mechanismen erhärten, so könnte dieser therapeutische Ansatz möglicherweise genutzt werden, um eine verbesserte Durchblutung von Leber und Niere zu bewirken.

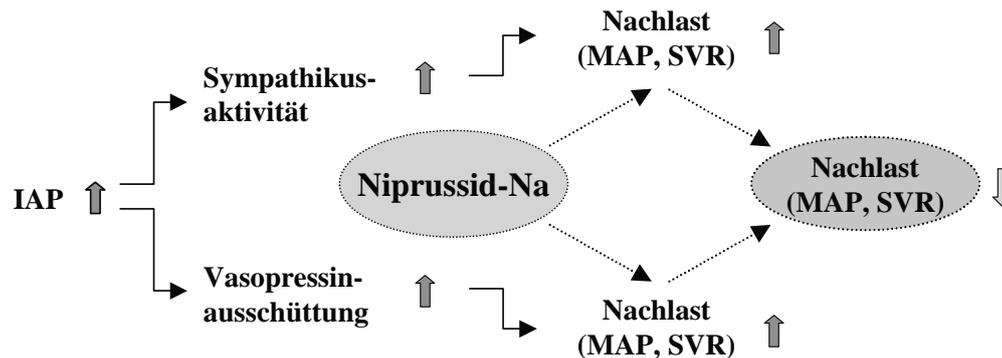


Abbildung Nr. 7: Schema der Nachlastsenkung durch Vasodilatation

### 2.4.3 Konzept der partiellen Sympathikusblockade

Unter der Annahme, dass es unter einem erhöhten IAP zu einem gesteigerten Sympathikotonus kommt, der eine Steigerung der HF und eventuell des MAP veranlasst [82], wird eine weitere therapeutische Strategie verfolgt, die darauf zielt, diesen Effekt zu unterbinden bzw. abzuschwächen.

Überträgerstoffe im Sympathikus sind das Noradrenalin und das Adrenalin. Während Noradrenalin über die Synapsen des 2. Neurons an den Zellen des Erfolgsorgans die Funktion als chemische Überträgersubstanz erfüllt, löst eine Erregung der zum Nebennierenmark ziehenden 1. Neurone dort eine Ausschüttung von Adrenalin aus, das sich mit dem Blut im Körper verteilt. Unter pharmakologischen Gesichtspunkten lassen sich für den Sympathikus vier verschiedene Rezeptortypen ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) unterscheiden, deren Dichte in den einzelnen Geweben sehr unterschiedlich ist. Während Adrenalin eine gleich hohe Affinität zu allen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren besitzt, unterscheidet sich davon das Noradrenalin durch seine hohe Affinität zu  $\alpha$ -Rezeptoren und eine geringe zu  $\beta_2$ -Rezeptoren. Für die kardiale Wirkung sind vor allem die  $\beta_1$ -Rezeptoren von Bedeutung, über die alle Herzfunktionen gesteigert werden können [86, 101]. Um die Wirkung eines gesteigerten Sympathikotonus am Herzen zu durchbrechen, soll in dieser Studie

das ultrakurz wirkende Sympathikolytikum Esmolol mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 8-10 min in einer Dosierung von  $200 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  verabreicht werden. Esmolol gehört zur Gruppe der  $\beta$ -Adrenozeptorantagonisten ( $\beta$ -Blocker), die kompetitiv die Bindung und Aktivierung  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren durch zirkulierendes Adrenalin und den Neurotransmitter des Sympathikus Noradrenalin hemmt. Es ist eine Substanz mit einer gewissen Bevorzugung bzw. Affinität der  $\beta_1$ -Adrenozeptoren (sog. "Kardioselektivität"), von der man zugleich eine geringere Nebenwirkungsquote an extrakardialen Organen mit bevorzugter  $\beta_2$ -Adrenozeptorausstattung erwartet [86]. Die pharmakologische Kardioselektivität darf jedoch nicht überschätzt werden. Die Präferenz für den  $\beta_1$ -Rezeptor gilt nur für einen begrenzten Dosisbereich, da die "Selektivität" mit höheren Dosen verloren geht.

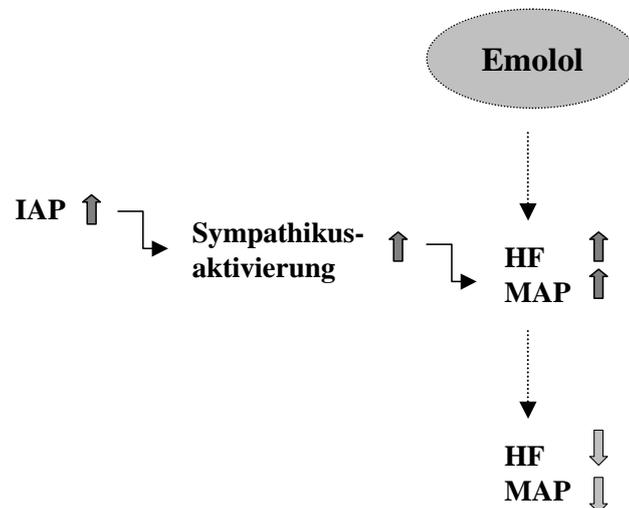


Abbildung Nr. 8: Konzept einer möglichen Abschwächung der erhöhten Sympathikuswirkung

Da Esmolol ein kardioselektiver  $\beta_1$ -Adrenozeptorblocker ist, bleiben die restlichen Subtypen der Adrenozeptoren von seiner Wirkung im weiteren Sinne unbeeinflusst. Somit stellt sich die Frage, ob unter diesem therapeutischen Ansatz, zur Verbesserung der kardialen Leistung, auch eine Verbesserung in der Perfusion und damit in der Funktion von Leber und Niere erzielt werden kann.

### **3. Material und Methodik**

In der tierexperimentellen Gesamtstudie an Läufer Schweinen wurden sowohl Daten zur Herzkreislauffunktion, zur viszeralen Perfusion und Organfunktion als auch zu den neuroendokrinen Hormonen erhoben. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Analyse und Auswertung von Leber- und Nierendurchblutung sowie ihrer Funktion als auch die Betrachtung von hämodynamischen Parametern.

#### **3.1 Fragestellung**

Aufgrund der Tatsache, dass es unter dem Einfluss eines erhöhten intraabdominellen Druckes (IAP) bei einem Kapnoperitoneum zu hämodynamischen Veränderungen im Herz-Kreislauf- und viszeralem Organsystem kommt, wurden therapeutische Ansatzpunkte, wie die gezielte und kontrollierte Veränderung des intravasalen Volumens oder einer Vasodilatation, zur Minimierung dieser Auswirkungen erarbeitet. Unter diesem Gesichtspunkt galt es, innerhalb der tierexperimentellen Studie den Sachverhalt zu untersuchen, inwieweit Leber und Niere in ihrer Organfunktion und Durchblutung von all diesen Faktoren mit betroffen werden. Dazu wurde entweder eine Erhöhung des intrathorakalen Blutvolumens mittels einer kolloidalen Infusion, eine selektive Sympathikusblockade durch Esmolol oder eine Vasodilatation durch Niprussid-Natrium induziert. Dabei sollte in allen Punkten die Lagerung in verschiedenen Körperpositionen berücksichtigt werden. Um eine Aussage über das Verhalten von Leber und Niere hinsichtlich ihrer Durchblutung und Funktion, im Zusammenhang mit den hämodynamischen Veränderungen während eines Kapnoperitoneums machen zu können, wurden der Fluss in der Pfortader und der Arteria renalis sowie die renale Ausscheidung und die Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff in der Leber bestimmt.

Folgende 4 Aspekte sollen hinsichtlich Ausscheidung, Funktion und Durchblutung untersucht und beantwortet werden:

1. Sind die bisherigen physiologischen Vorstellungen über die Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf viszerale Funktionen in diesem Modell nachvollziehbar ?
2. Welche Auswirkungen ergeben sich auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere unter einer Erhöhung der kardialen Vorlast mittels Infusion einer kolloidalen Lösung ?
3. Beeinflusst eine partielle Sympathikusblockade durch Esmolol während eines Kapnoperitoneums die Funktion und Durchblutung von Leber und Niere ?

4. Wie wirkt sich eine gezielte Nachlastsenkung durch Gabe von Niprussid-Natrium auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere aus ?

### 3.2 Hypothesen

Die Nullhypothese (H<sub>0</sub>) lautet, dass

1. die Perfusion von Leber und Niere während eines Kapnoperitoneums nicht verändert wird,
2. eine Erhöhung des ITBV beim Kapnoperitoneum die Perfusion von Leber und Niere nicht beeinträchtigt,
3. eine partielle  $\beta$ -Blockade während eines Kapnoperitoneums zu keiner Veränderung der Leber- und Nierendurchblutung führt,
4. eine Vasodilatation beim Kapnoperitoneum die Perfusion von Leber und Niere nicht verändert.

Die Alternativhypothese (H<sub>A</sub>) lautet, dass

1. die Perfusion von Leber und Niere während eines Kapnoperitoneums verändert wird,
2. eine Erhöhung des ITBV beim Kapnoperitoneum die Perfusion von Leber und Niere beeinträchtigt,
3. eine partielle  $\beta$ -Blockade während eines Kapnoperitoneums zu einer Veränderung der Leber- und Nierendurchblutung führt,
4. eine Vasodilatation beim Kapnoperitoneum die Perfusion von Leber und Niere verändert.

### 3.3 Zielkriterien

Hauptzielkriterien der vorliegenden Studie sind die Pfortader- und Nierendurchblutung in ml. Nebenzieldkriterien sind die Leberfunktion, gemessen als PDRig (Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff), die renale Ausscheidung in ml sowie das intrathorakale Blutvolumen (ITBV), das HMV, das SV, der MAP, der SVR und die HF.

### 3.4 Fallzahlberechnung

Zur Durchführung der Versuchsreihen wurde von der zuständigen Senatskommission für Tierschutz eine maximale Anzahl von n=54 Läuferschweinen genehmigt. Davon gingen 51 Tiere in die Untersuchung ein. Da es vor Beginn der Messungen bei 8 Tieren zu letalen intraoperativen Komplikationen und Herzversagen kam, mussten diese aus der Studie ausgeschlossen werden. Unter diesen Umständen ergibt sich eine Anzahl von insgesamt n=43 Schweinen, die für die

Auswertung zur Verfügung standen. Aufgrund der Maximalbegrenzung der genehmigten Versuchstiere auf  $n=54$  wurde mit einer Ausnahme von  $n=8$  die Gruppengröße auf  $n=7$  Tiere festgelegt.

### **3.5 Messmethoden**

#### **3.5.1 Ultraschalllaufzeitmessung der Pfortader- und Nierendurchblutung**

Die Ultraschalllaufzeitmessung (Transonic System Inc., Ithaca, New York) ist ein Verfahren, bei dem der Blutstrom in einem Gefäß über die Laufzeit von Ultraschallwellen gemessen wird. Dabei wird eine Sonde mit einem adaptierten Durchmesser (11mm  $\varnothing$  für die V. porta, 2mm oder 4mm  $\varnothing$  für die A. renalis), die auf der einen Seite mit zwei Ultraschallköpfen und auf der Gegenseite mit einem akustischen Reflektor ausgestattet ist, um das freipräparierte Gefäß platziert. Die Anordnung der Ultraschallköpfe erlaubt es, dass die Ultraschallwellen sowohl mit dem Blutstrom als auch entgegen der Strömungsrichtung ausgesendet werden. Die von einem Schallkopf ausgestrahlten Schallwellen werden nach Durchwanderung des Blutgefäßes in Richtung der Blutströmung an der komplementären Seite durch den akustischen Reflektor reflektiert, um dann vom zweiten Ultraschallkopf empfangen zu werden. Dieser zweite Schallkopf sendet Schallwellen aus, die im Gegensatz zu den vom ersten Schallkopf ausgestrahlten Schallwellen das Gefäß entgegen dem Blutstrom durchlaufen, ebenfalls auf der Gegenseite durch den akustischen Reflektor reflektiert und dann vom ersten Ultraschallkopf empfangen werden. Aufgrund der Tatsache, dass die Geschwindigkeit der Schallwellen auch von der Geschwindigkeit des Blutflusses abhängt, kann die Flussgeschwindigkeit in beiden Richtungen gemessen werden. Aus den Geschwindigkeiten der Ultraschallwellen kann ebenfalls, unter der Voraussetzung der Bestimmung des Gefäßdurchmessers, das durchströmte Blutvolumen berechnet werden.

#### **3.5.2 COLD-System**

Das COLD-System (Computerized Oxygenation and Lung water Determination, COLD Z-03, Fa. Pulsion Medizintechnik, München) ist ein integriertes Diagnose- und Therapiesteuerungssystem für die Intensivmedizin, bei dem die Messung mehrerer Parameter über eine einzige Messsonde erfolgt. Es handelt sich um ein computergestütztes Verfahren, das mit einem Doppelindikator-Dilutionsverfahren eine direkte Messung intravasaler Volumina erlaubt.

Das Prinzip der Funktionsweise ist die Kombination von Reflexionsfotometrie und Temperaturmessung unter Gebrauch eines spezifischen Indikators. Bei dieser Methode wird ein zentralvenöser Katheter zur Injektion der Indikatorlösung benötigt, der im rechten Vorhof platziert wird, sowie zur präzisen Messung der Indikatorkonzentration und des Temperaturverlaufes ein Faseroptik-Thermistor-Katheter, der über eine Schleuse transfemoral in die Aorta descendens eingebracht wird. Als Doppelindikator wird eisgekühlte Indocyaningrün-Lösung (ICG<sup>®</sup>) verwendet, ein gut verträglicher Farbstoff, der sich nach möglichst schneller Injektion in der Blutbahn an Plasmaproteine, vorwiegend an  $\beta$ -Lipoproteine, bindet und somit intravasal bleibt.

Optisch kann der zeitliche Konzentrationsverlauf des über den ZVK in das venöse Blut eingebrachten Farbstoffes Indocyaningrün (ICG-Pulsion<sup>®</sup>), nach Passieren des kleinen Blutkreislaufes, über die faseroptische Sonde in der Aorta descendens bestimmt werden (Farbstoffdilutionsverfahren). Der Indikator „Kälte“, das heißt der stromabwärts gerichtete Temperaturverlauf, wird über die Thermodilutionssonde bestimmt. Die Temperatur ist abhängig vom Blutfluss und vom Verteilungsvolumen, das sich nach Injektion eines Bolus der eisgekühlten Indikatorlösung ergibt (Thermodilutionsverfahren).

Mittels eines externen Reflektometers (Densitometer/Oxymeter, Modell IVH 4, Schwarzer-Picker International) und Thermistors (ZIB 03), die an einen Computer angeschlossen sind, werden nach wiederholter Messung des Temperaturverlaufes und des Verlaufes der Farbstoffkonzentration nach Indikatorinjektion Dilutionsprofile erstellt, aus denen das zirkulierende Blutvolumen und die Verteilung in verschiedene intra- und extravasale Kompartimente des Organismus errechnet werden.

Mit diesem PULSION COLD Z-03<sup>®</sup> System können unter anderem folgende Parameter ermittelt werden: das Herzminutenvolumen (**HMV**) in l/min, das Herzschlagvolumen (**SV**) in ml, das totale Blutvolumen (**TBV**) in ml, das intrathorakale Blutvolumen (**ITBV**) in ml und der systemische Gefäßwiderstand (**SVR**) in  $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ , der bestimmt wird durch  $\text{SVR} = [(\text{MAD} - \text{ZVD}) / \text{HZV}] \cdot 79,98$ .

Das HZV wird im COLD-System ausschließlich nach der Thermodilutionsmethode ermittelt und dient als Ausgangsparameter für die Berechnung der einzelnen Blutvolumina, durch Multiplikation mit charakteristischen Zeiten der mit dem COLD-System bestimmbaren Thermo- und Farbstoffdilutionskurven im arteriellen System. Hierzu berechnet das COLD-System aus jeder Indikatorverdünnungskurve die mittlere Durchgangszeit (MTt, engl. mean transit time) und die exponentielle Abfall- oder auch Auswaschzeit (DSt, engl. downslope time).

Da der Indikator Indocyaningrün (ICG-Pulsion®) selektiv in einem aktiven Prozess von den Leberhepatozyten aus dem Blut extrahiert wird, eignet er sich auch zur Bestimmung der Leberfunktion (**PDRig**, aus dem engl. Plasma Disappearance Rate - die Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff), die gleichfalls über das COLD-System ermittelt werden kann. Dabei gibt PDRig an, wieviel % des initial injizierten Farbstoffes pro Minute infolge hepatischer Elimination aus dem zirkulierenden Blut verschwindet.

### **3.5.3 Renale Ausscheidung**

Um die Urinausscheidung messen zu können wurde ein Einmalkatheter mit einem 1,5 Liter fassenden Urinbeutel verwendet. Nach transabdomineller Einbringung des Katheters in die Harnblase und transperitonealer Ausleitung konnte so der Urin gesammelt und die Menge dokumentiert werden.

### **3.5.4 Blutgasanalyse**

Zu jedem Messzeitpunkt wurden arterielle Blutproben aus der A. femoralis entnommen und der pH-Wert, der Hb-Wert, der pO<sub>2</sub>, der pCO<sub>2</sub> und der Base excess mit einem Blutgasmessgerät (ABL 300, Radiometer, Copenhagen, Denmark) bestimmt.

## **3.6 Tiermodell**

Nach Erhalt der Genehmigung zur Haltung der Versuchstiere und zur Durchführung der Versuchsreihen nach § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes von der zuständigen Tierschutzkommission des Senates der Stadt Berlin (Nummer REG 0026/00), wurden 43 gesunde männliche Läuferschweine mit einem Körpergewicht von 30±2,6 kg untersucht. Die Tiere waren bis zu einer Woche vor dem Versuchsablauf in der Abteilung für experimentelle Chirurgie der chirurgischen Klinik der Charité untergebracht. Einen Tag vor Narkosebeginn wurden die Tiere ausschließlich flüssig ernährt. Die Tiere wurden in standardisierter Narkose an ein invasives Monitoring angeschlossen, das einen arteriellen Katheter zur Ermittlung der COLD-Werte einschloss.

### 3.6.1 Gruppeneinteilung

Um auf die verschiedenen Fragen der Studie eingehen zu können, wurden die Tiere insgesamt in zwei Gruppen A und B unterteilt. Dabei entsprach die Gruppe A der Kontrollgruppe und die Gruppe B der Versuchsgruppe. In Gruppe A wurden die Ergebnisse nach Etablierung des Kapnoperitoneums, kontrollierter Erhöhung des intravasalen Volumens und Vasodilatation untersucht. Die Tiere der Gruppe B wurden nach gleichen Kriterien untersucht, mit dem Unterschied, dass diese vor Induktion des Kapnoperitoneums eine Bolusinjektion des ultrakurzwirksamen  $\beta$ -Blockers Esmololhydrochlorid ( $1\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) erhielten und diese Medikation als Dauerinfusion ( $200\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) über den Zeitraum des Versuches fortgesetzt wurde. Die Gruppe A erhielt statt Esmololhydrochlorid eine gleichvolumige Infusion einer 0,9%igen Kochsalzlösung. In beiden Gruppen wurden jeweils 7 Tiere mit einer Ausnahme von  $n=8$  (Gruppe 2A) in  $30^\circ$  Kopfhochlage (= 1A; 1B), in  $30^\circ$  Kopftieflage (=2A; 2B) und in Flachlage (=3A; 3B) positioniert.

#### Methodik

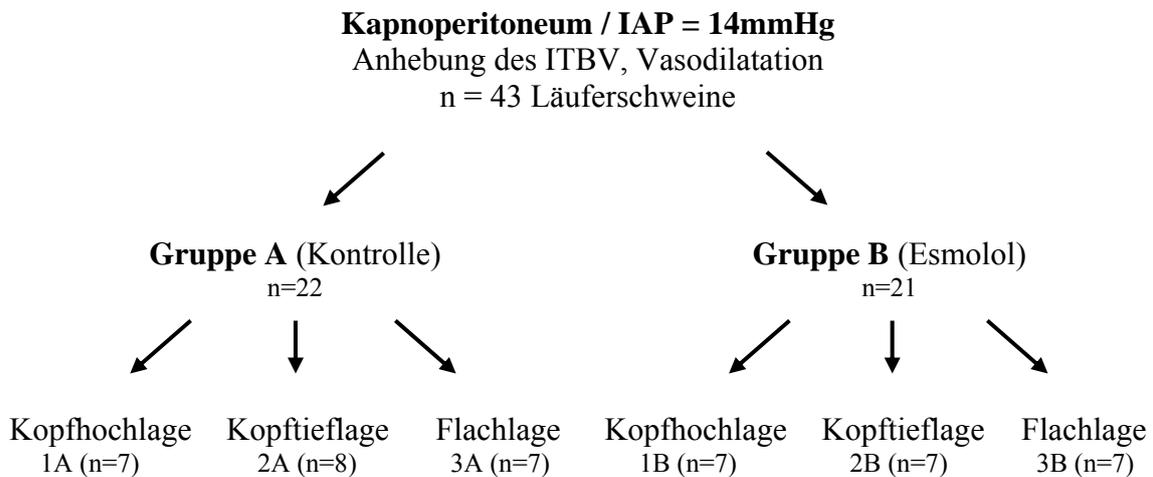


Abbildung Nr. 9: Methodik - Gruppeneinteilung

### 3.6.2 Narkose

Alle Eingriffe an den Versuchstieren wurden in standardisierter Vollnarkose durchgeführt. 24 Stunden vor Beginn der Operation erhielten die Schweine, wie auch im klinischen Alltag üblich, ausschließlich flüssige Nahrung. Zur präoperativen Sedierung wurden den Tieren  $100 \text{ mg} \cdot 10 \text{ kg}^{-1}$  KG Stressnil,  $250 \text{ mg} \cdot 10 \text{ kg}^{-1}$  KG Ketanest<sup>®</sup> und  $0,5 \text{ mg} \cdot 30 \text{ kg}^{-1}$  KG Atropin appliziert. Nach stattgefundenener Prämedikation wurden die Tiere in Rückenlage auf dem Operationstisch platziert und die Narkose mit  $7\text{-}10 \text{ mg}$  Etomidat<sup>®</sup> und  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  KG Fentanyl<sup>®</sup> über die rechte Ohrvene eingeleitet. Als muskelrelaxierendes Mittel erhielten die Läufer Schweine  $5\text{-}10 \text{ mg}$  Cisatracurium (Nimbex<sup>®</sup>). Nach der anschließenden orotrachealen Intubation wurde die Narkose mit einer 1-2 %igen Isofluranventilation und einer Fentanylinjektion von  $0,1\text{-}0,2 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$  aufrechterhalten. Um eine dauerhafte Relaxation zu gewährleisten, erhielten die Tiere weiterhin Cisatracurium (Nimbex<sup>®</sup>) in einer Dosierung von  $9\text{-}10 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ . Während der Narkose betrug die Sauerstoffzufuhr  $0,3 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ . Durch kontrollierte Hyperventilation wurde eine Normokapnie aufrechterhalten, indem der  $\text{pCO}_2$ -Wert im Bereich von  $4,7\text{-}6,0 \text{ kPa}$  gehalten und mittels  $\text{ETCO}_2$ -Monitoring angezeigt wurde. Zur Optimierung der Respiration wurden in 15 minütigen Abständen Blutgasanalysen durchgeführt und der expiratorische  $\text{pCO}_2$  durchgehend gemessen. Auch die Beatmungsvolumina und -drücke wurden präzise dokumentiert.

Über einen Infusomaten gesteuert erhielten alle Tiere fortlaufend eine zentrale Infusion mit physiologischer Elektrolytlösung (Thomajonin<sup>®</sup>) von  $0,2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Um thrombotische Komplikationen zu vermeiden wurde, nach einmaliger intravenöser Gabe eines Heparinbolus von 5000 I.E. zu Beginn der operativen Phase, mit einer kontinuierlichen Heparinzufuhr von 1000 I.E./h begonnen. Nach Beendigung des Versuches wurden die narkotisierten Tiere durch Injektion von T61 ( $0,3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht) eingeschläfert.

### 3.6.3 Operationen

Nach präoperativer Sedierung der Versuchstiere, Platzierung in Rückenlage und Einleitung der Narkose wurden die Vena jugularis interna und externa sowie die linke Arteria carotis communis freipräpariert. Venös wurden Infusionsschläuche eingebracht, über die Flüssigkeit zugeführt wurde und die Medikamentenapplikation stattfand. Um den ZVD ableiten zu können, wurde ein zentralvenöser Katheter über die rechte V. jugularis interna und die V. cava superior in den rechten Herzvorhof platziert. Des Weiteren fand über den selben Katheter die Injektion von 5 ml

der kalten Indikatorlösung statt. Durch die linke A. carotis communis wurde ein Ballonkatheter zur kurzfristigen Modifizierung der Nachlast in die Aorta descendens eingebracht. Die richtige Lage der eingebrachten Katheter wurde durch Messung der Druckwerte und anhand der Druckkurven kontrolliert. Weiterhin wurde die rechte Arteria femoralis freipräpariert und darüber ein COLD-Katheter in die Aorta descendens vorgeschoben. Im Anschluss daran fand über eine mediane Laparotomie die Freilegung der Pfortader und der Arteria renalis dextra oder sinistra statt. Um die Gefäße wurden zur Bestimmung des Blutflusses die Sonden zur Ultraschalllaufzeitmessung gelegt und fixiert. Zuvor wurde in die Harnblase ein Einmalkatheter eingebracht, mit Nähten befestigt und aus der Laparotomie ausgeleitet. Über einen Auffangbeutel mit einem Fassungsvermögen von 1,5 Litern konnte der Urin gesammelt und kontinuierlich dokumentiert werden.

Nach Beendigung aller operativer Vorbereitungen wurde vor dem Verschluss der Laparotomie eine 10 mm Trokarhülse (10 mm Durchmesser) unter Sicht zur späteren intraperitonealen Gasinsufflation in die Bauchhöhle im linken Mittelbauch platziert.

Alle Tiere erhielten zum Ausgleich einer möglichen präoperativen Hypovolämie nach der Narkoseeinleitung für die Dauer der operativen Maßnahmen eine kristalloide Infusion von 1 l einer 0,9%igen Kochsalzlösung.

### 3.6.4 Versuchsablauf - Messzeitpunkte

Die Messzeitpunkte sind wie folgt definiert und werden im Anschluss ausführlich erläutert.

•M1 - Messwerte nach Narkoseeinleitung in Horizontallage

•M2 - Basiswerte nach Operation in Horizontallage

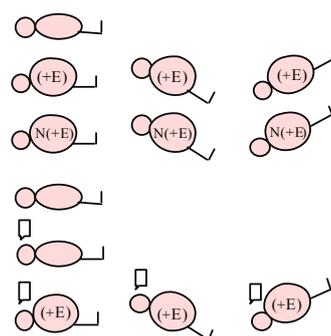
•M3 - Lagewechsel, IAP 14 mmHg (+Esmolol)

•M4 - Niprussid-Natrium (+Esmolol)

•M5 - Horizontallage ohne Kapnoperitoneum

•M6 - ITBV-Angleich (Vorlasterhöhung um 30%)

•M7 - Lagewechsel, IAP 14 mmHg (+Esmolol)



Erläuterungen: Horizontallage ohne KP =

mit KP =

Kopfhochlage mit KP =

Kopftieflage mit KP =

Infusion =

Abbildung Nr.10 : Messzeitpunkte der Gruppe A und (B)

Nachdem alle Messgeräte kontrolliert und kalibriert waren, wurden vor Eröffnung des Bauchraumes über einen Zeitraum von 15 min die Herz-Kreislaufparameter bestimmt und aufgezeichnet (Messzeitpunkt 1 = M1). Nach Einbringung der Trokarhülse und Verschluss der Bauchdecke fand nach einer Adaptationszeit von 15 min erneut die Dokumentation aller Parameter in Flachlage über einen 15 minütigen Zeitraum statt, die als Basiswerte für die kommenden Messungen galten (Messzeitpunkt 2 = M2). Nach Abschluss dieser Messphase wurden die Tiere in die jeweilige Körperposition, das heißt in 30° Kopfhochlage, verbleiben in Flachlage oder in 30° Kopftieflage gebracht und ein Kapnoperitoneum mit einem IAP von 14 mmHg aufgebaut. Anschließend begann wieder eine 15 minütige Adaptationphase, nach der sich eine erneute Messung anschloss (Messzeitpunkt 3 = M3). Durch eine kontinuierliche Niprussid-Natrium-Infusion (52,75 mg auf 50 ml 5% Glucoselösung) wurde danach der MAP, zur Minderung der kardialen Nachlast, um 10% des Ausgangswertes von M3 gesenkt und erneut alle Parameter gemessen (Messzeitpunkt 4 = M4). Nach Beendigung dieser Datenerhebung wurde die Niprussid-Natrium-Infusion unterbrochen, das Kapnoperitoneum desuffliert und das Tier (in Kopfhoch- oder Kopftieflage gelegen) erneut in Horizontallage gebracht. Im Anschluss an eine weitere mindestens 15 minütige Adaptationszeit fand abermals die Messung und Dokumentation der zu untersuchenden Parameter statt (Messzeitpunkt 5 = M5). Nachfolgend wurde durch Infusion von maximal 1,5 l einer 6%igen HydroxyäthylstärkeLösung das ITBV, ausgehend vom Wert der Messung M2, um 30% erhöht und die Erhaltungsdosis der Infusion auf ca. 500 ml\*h<sup>-1</sup> festgelegt. Im Anschluss einer Adaptationszeit von 15 min erfolgte die Bestimmung der Werte (Messzeitpunkt 6 = M6). Nach erneuter Anlage eines Kapnoperitoneums mit einem IAP von 14 mmHg und Lagerung des Tieres in der jeweiligen Körperposition (30° Kopfhochlage, verbleiben in Flachlage oder 30° Kopftieflage) fand die nächste Messung sämtlicher Parameter statt (Messzeitpunkt 7 = M7).

In der Gruppe B erhielten die Tiere jeweils direkt vor Aufbau des Kapnoperitoneums einen Bolus des kurzwirksamen  $\beta_1$ -Blockers Esmololhydrochlorid in einer Dosierung von 1 mg\*kg<sup>-1</sup> KG und während der Aufrechterhaltung des Kapnoperitoneums 200  $\mu$ g\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> als Dauerinfusion. Die Gruppen unter A fungierten als unbehandelte Kontrollgruppen, die anstelle des  $\beta_1$ -Blockers Esmololhydrochlorid eine gleichvolumige Infusion einer 0,9%igen Kochsalzlösung erhielten.

### 3.6.5 Fragestellungen und Auswertung

1. Sind die bisherigen physiologischen Vorstellungen über die Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf viszerale Funktionen in diesem Modell nachvollziehbar ?

Um eine Antwort auf diese Frage zu finden, wurden die Tiere der Kontrollgruppe (Gruppe A) zum Vergleich herangezogen. In der Gruppe 1A (n=7) fand das Anlegen des Pneumoperitoneums in 30° Kopfhochlage, in der Gruppe 2A (n=8) in 30° Kopftieflage und in der Gruppe 3A (n=7) in Flachlage statt. Der IAP betrug immer 14 mmHg. Durch den Vergleich der oben genannten Fluss- und Funktionsparameter zu den Messzeitpunkten M2 und M3 (Basiswerte nach operativer Vorbereitung in Flachlage = M2; Werte nach Anlegen eines Kapnoperitoneums von 14 mmHg in der jeweiligen Körperposition = M3) der jeweiligen Tiere der Gruppen 1A, 2A und 3A kann der Effekt des Kapnoperitoneums bestimmt werden.

2. Welche Auswirkungen ergeben sich auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere unter einer Erhöhung der kardialen Vorlast mittels Infusion einer kolloidalen Lösung ?

Das ITBV ist der hämodynamische Leitparameter für ein adäquates Blutvolumen hinsichtlich der kardialen Vorlast. Um die Frage beantworten zu können, wurden in den Gruppen 1A, 2A und 3A zunächst die entsprechenden Werte bei einem Kapnoperitoneum von 14 mmHg in Normovolämie gemessen (=M3), die als Ausgangswerte galten. Nach Desufflation des Kapnoperitoneums und einer weiteren Messung wurde das ITBV der Tiere durch eine Infusion von maximal 1,5 l einer 6%igen HydroxyäthylstärkeLösung um ca. 30% des Ausgangswertes der Messung M2 (Basiswerte in Flachlage) erhöht und damit eine Hypervolämie erzeugt. Nach erneuter Messung aller Parameter wurden nachfolgend die Werte bei einem Kapnoperitoneum von 14 mmHg in Hypervolämie gemessen (=M7). Durch den Vergleich der Leber- und Nierenperfusions- sowie -funktionsparameter zu den Messzeitpunkten M3 und M7 in den Gruppen 1A, 2A und 3A, das heißt der Werte unter Normovolämie und Hypervolämie, kann der Effekt der Volumenapplikation für jede Körperposition bestimmt werden.

3. Beeinflusst eine partielle Sympathikusblockade durch Esmolol während eines Kapnoperitoneums die Funktion und Durchblutung von Leber und Niere ?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden alle Tiere in zwei Hauptgruppen eingeteilt. In der Gruppe B (1B,2B,3B) erhielten die Tiere jeweils direkt vor Etablierung des Kapnoperitoneums einen Bolus des ultrakurzwirksamen  $\beta_1$ -Blockers Esmolol in einer Dosierung von  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ KG}$  und während der Aufrechterhaltung des anschließend erzeugten Kapnoperitoneums

200  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  als Dauerinfusion. Alle Werte wurden dokumentiert (=M3). Die Tiere der Gruppe A (1A,2A,3A) erhielten statt Esmolol eine gleichvolumige Infusion einer 0,9%igen Kochsalzlösung und wurden als unbehandelte Kontrollgruppe mitgeführt. Die relative Veränderung des Wertes der Messung M3 im Vergleich zum Ausgangswert der Messung M2 ( $M3/M2$  in %) wurde in den einzelnen Gruppen bestimmt. Durch den Vergleich der Leber- und Nierenperfusions- sowie -funktionswerte  $M3/M2$  in % zwischen den Gruppen 1A zu 1B, 2A zu 2B und 3A zu 3B, kann der Effekt der Sympathikolyse nach Induktion des Kapnoperitoneums in der jeweiligen Körperposition bestimmt werden.

#### 4. Wie wirkt sich eine gezielte Nachlastsenkung durch Gabe von Niprussid-Natrium auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere aus ?

Um diese Frage beantworten zu können, wurde nach der Messung M3 (Werte bei einem IAP von 14 mmHg in Normovolämie) unter einem Kapnoperitoneum in der jeweiligen Körperposition (30° Kopfhochlage, Flachlage, 30° Kopftieflage) zusätzlich die Nachlast, gemessen am MAP, gezielt mit Niprussid-Natrium (52,75 mg auf 50 ml 5% Glucoselösung) um 10% des Ausgangswertes von M3 gesenkt und sämtliche Parameter erneut bestimmt (= M4). Durch den Vergleich der Leber- und Nierenperfusions- sowie -funktionswerte zu den Messzeitpunkten M3 und M4 in den Gruppen 1A, 2A und 3A kann für jedes Tier festgestellt werden, welchen zusätzlichen Effekt eine Nachlastsenkung mit sich bringt.

### **3.7 Datenverarbeitung und statistische Analyse**

#### **3.7.1 Protokollführung**

Vor Beginn der gesamten Versuchsreihen wurde mit der Software Microsoft® Office 2000 ein Messprotokoll angefertigt. In diesem wurden gewonnene Daten, vor allem nicht durchgängig zu messende und nicht über ein EDV-Programm fortlaufend aufgezeichnete Parameter, schriftlich während der 15 minütigen Messungen in den einzelnen Messphasen (M1-M7) festgehalten. Alle 5 Minuten wurden die erfassbaren Werte notiert. Aus den jeweils pro Messzeitpunkt dokumentierten 3 Werten wurde später das arithmetische Mittel berechnet und notiert.

#### **3.7.2 Datenbank und Dateneingabe**

Mit Hilfe eines A/D Wandlers (Das16, Metrabyte Corp., Eichenau), der in einem Personalcomputer integriert ist, wurden alle kontinuierlich messbaren analogen Daten (Drücke,

Durchblutung von Leber und Niere) in digitale Daten umgewandelt und aufgezeichnet. Mit dem Signalverarbeitungsprogramm "Signalys for Windows" (Ziegler Instruments, Mönchengladbach) wurden die Daten weiterverarbeitet und die Mittelwerte der Drücke und Blutdurchflussvolumina aus den fortlaufenden Messungen berechnet. Alle Daten, einschließlich der errechneten arithmetischen Mittel der nicht dauerhaft gemessenen Parameter (schriftliche Dokumentation im Messprotokoll), wurden auf Massenspeichern (Festplatte, Diskette) zur weiteren Verarbeitung verwahrt. Diese wurden in eine Datenbank (Microsoft<sup>®</sup> Access) übernommen, gespeichert und mit einem Statistikprogramm (SPSS<sup>®</sup> Version 11.5) ausgewertet sowie graphisch bearbeitet bzw. dargestellt.

### **3.7.3 Datenanalyse**

Die vorliegende Skalenqualität kann als metrisch betrachtet werden. Aufgrund der Stichprobengröße, die als klein gewertet werden muss ( $n \leq 30$ ), kann eine sinnvolle Interpretation im Rahmen einer Intervalldatenstatistik nicht sicher gewährleistet werden. In Folge dessen wurden die metrischen Daten in Rangreihen transformiert, so dass zur statistischen Auswertung die ordinale Information herangezogen wurde. Zur Prüfung auf Signifikanz wurden nicht-parametrische Tests (Wilcoxon-Test, Mann-Whitney U-Test oder Kruskal-Wallis-Test) angewendet. Dabei lässt sich mit dem Wilcoxon-Test prüfen, ob sich beim Vergleich zweier abhängiger (verbundener) Stichproben zwei Variablen - z.B. Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2 - hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz signifikant unterscheiden (Datenvergleich innerhalb einer Versuchsgruppe auf Unterschiede). Der Mann-Whitney U-Test, auch als Wilcoxon Rangsummentest bezeichnet, dient zur Prüfung, ob sich die mittleren Ränge (Median) von zwei unabhängigen (unverbundenen) Stichproben signifikant unterscheiden (Datenvergleiche zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe). Mit dem Kruskal-Wallis-Test wird nach signifikanten Unterschieden zwischen den mittleren Rängen bei mehr als zwei Stichproben gesucht. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt, die graphischen Darstellungen erfolgten mittels Box- und Whisker-Plots.

## 4. Auswertung

### 4.1 Sind die bisherigen physiologischen Vorstellungen über die Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf viszerale Funktionen in diesem Modell nachvollziehbar ?

In den Gruppen 1A, 2A und 3A sollen die Veränderungen der Pfortader- und Nierendurchblutung, der Urinausscheidung sowie der Leberfunktion während eines Kapnoperitoneums unter Berücksichtigung der jeweiligen Körperpositionen dargestellt werden. Die nachfolgenden Graphiken zeigen die Ergebnisse in der Gruppe A (ohne Esmolol) zu den entsprechenden Messzeitpunkten M2 (Horizontallage) und M3 (jeweilige Körperposition bei einem IAP von 14 mmHg).

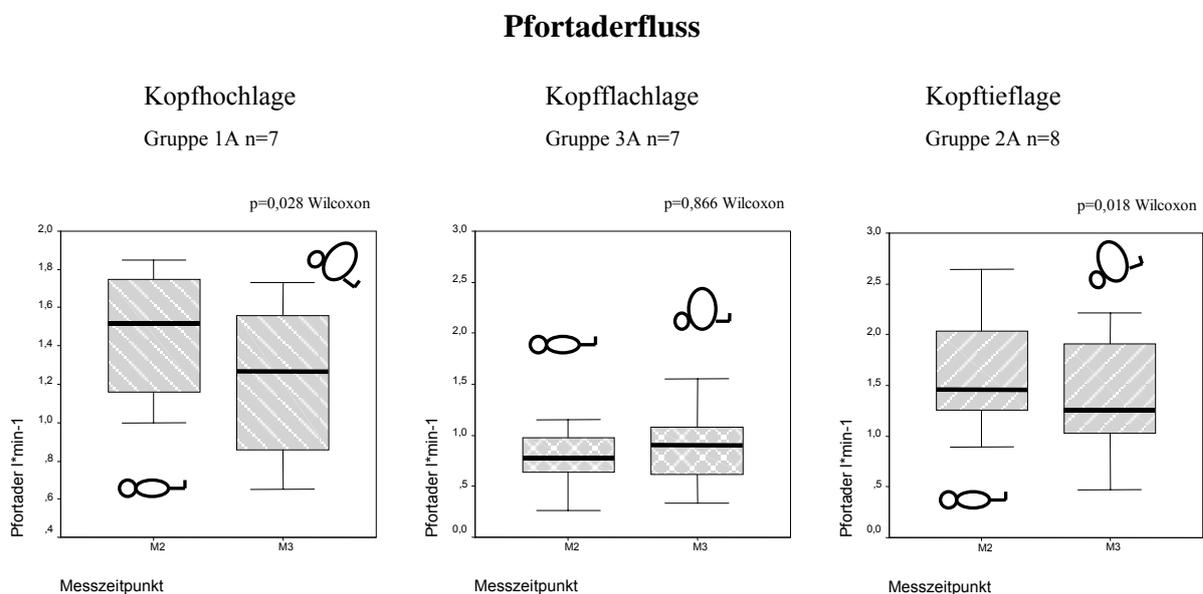


Abbildung Nr. 11: Einfluss des Kapnoperitoneums auf den Pfortaderfluss

Sowohl in Kopfhoch- als auch in Kopftieflage lässt sich ein Abfall des portalen Blutflusses nach Aufbau des Kapnoperitoneums beobachten, während sich in Flachlage kein Unterschied zeigt. Zwischen den Gruppen bestand dabei aber zum Ausgangsmesszeitpunkt M2 ein Unterschied ( $p=0,043$  Kruskal-Wallis-Test), indem die Pfortaderperfusion in der Gruppe, die unter dem Einfluss des Kapnoperitoneums in Flachlage keine Veränderungen zeigte, zum Zeitpunkt M2 schon niedriger war als in den anderen Gruppen.

## Fluss in der A. renalis

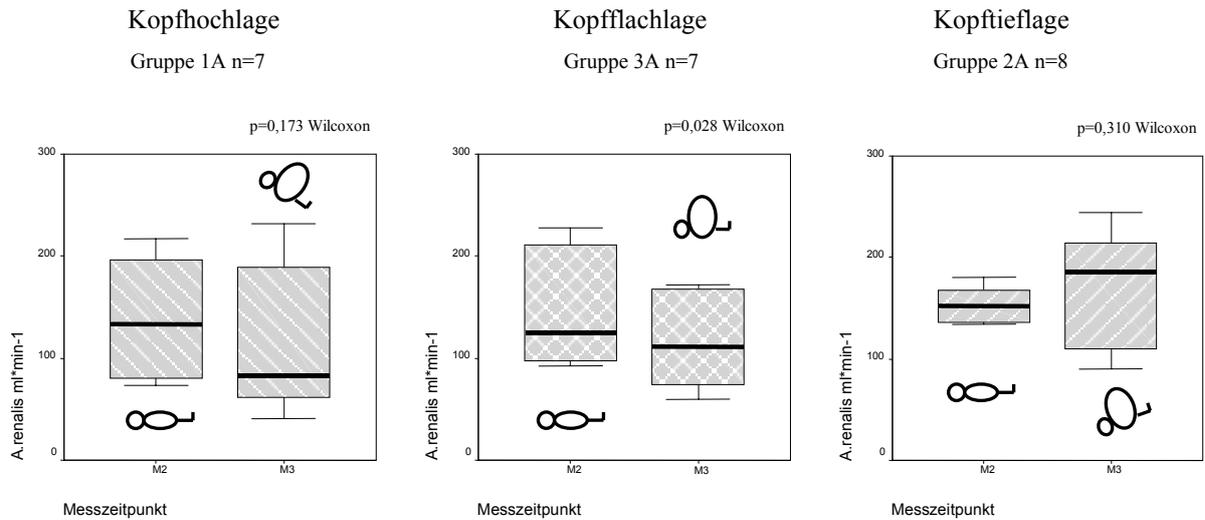


Abbildung Nr. 12: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Nierendurchblutung

Der Fluss in der A. renalis zeigt in Flachlage nach Erhöhung des IAP auf 14 mmHg einen Abfall, in Kopfhoch- und Kopftiefelage hingegen unterschieden sich die Durchblutungsparameter nicht von den Ausgangswerten.

Zum Messzeitpunkt M2 gab es hier zwischen den Gruppen keinen Unterschied (p=0,728 Kruskal-Wallis-Test).

## Urinausscheidung

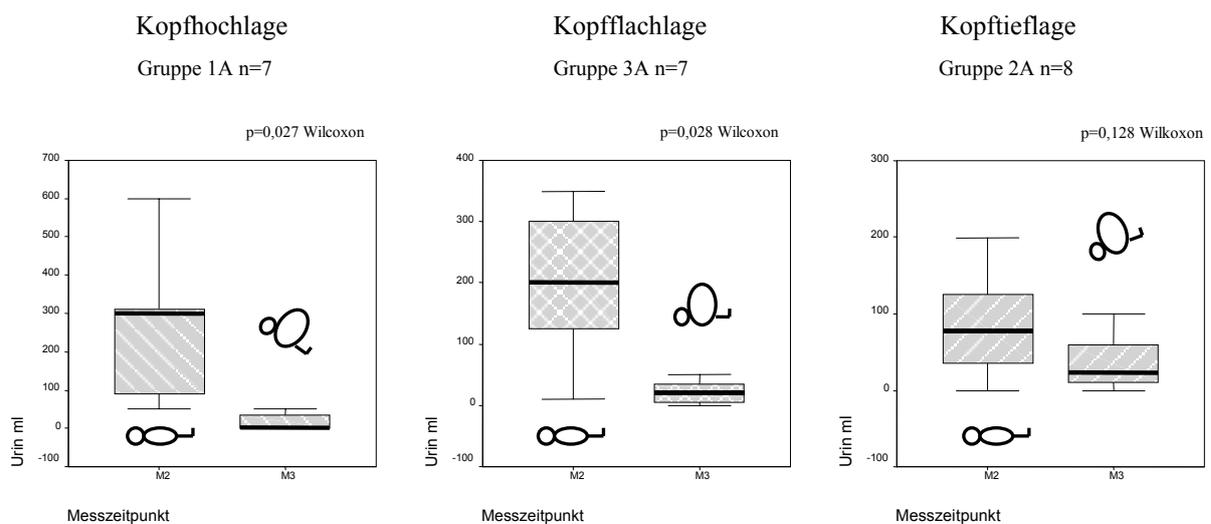


Abbildung Nr. 13: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die renale Ausscheidung

Während sich in Kopfhoch- und Kopfflachlage die Urinausscheidung nach Etablierung des Kapnoperitoneums deutlich reduzierte, veränderte sie sich in Kopftieflage entsprechend zum Ausgangswert M2 nicht signifikant.

Die Werte zum Zeitpunkt M2 unterschieden sich auch hier nicht zwischen den Gruppen ( $p=0,071$  Kruskal-Wallis-Test).

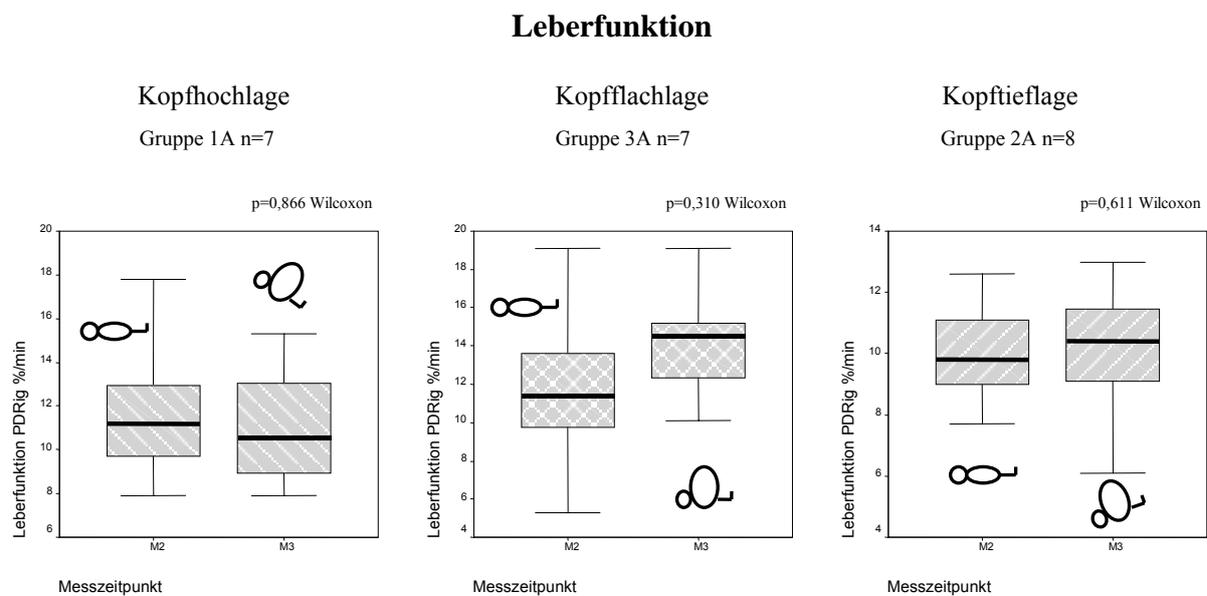


Abbildung Nr. 14: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Leberfunktion, gemessen als PDRig (Plasma Disappearance Rate)

Die Leberfunktion zeigte in allen drei Körperpositionen zum Messzeitpunkt M3 nach Anlage des Kapnoperitoneums keine Veränderung.

Zum Messzeitpunkt M2 bestanden hier ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,571$  Kruskal-Wallis-Test).

**Zusammenfassend** zeigte der portale Blutfluss bei einem erhöhten IAP in Kopfhoch- und in Kopftieflage, bei unveränderter Leberfunktion in allen Körperpositionen, einen Abfall. Der renale Blutfluss erfuhr lediglich in Flachlage eine nennenswerte Reduktion, die Urinausscheidung minimierte sich hingegen in Flach- und Kopfhochlage.

## Mögliche Wechselbeziehung zwischen den viszeralen und hämodynamischen Parametern

(Einfluss des **Kapnoperitoneums (M3)** von 14 mmHg)

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Korrelation der relativen Veränderungen des Wertes der Messung M3 im Vergleich zum Ausgangswert der Messung M2 zwischen den viszeralen (portaler und renaler Blutfluss, Urinausscheidung, Leberfunktion) und hämodynamischen (MAP, SVR, ITBV, SV, HVM, HF) Parametern in den Gruppen 1A, 2A, 3A.

Tabelle 1 Kopfhochlage (Gruppe 1A, n=7)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HVM	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	,719	-,061	,526	,629	,652	-,203
	Signifikanz (p)	,108	,909	,283	,181	,161	,700
Urinausscheidung	Korrelation (r)	-,028	-,232	,657	,634	,465	-,372
	Signifikanz (p)	,953	,616	,109	,127	,293	,411
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,147	-,264	-,400	,252	,540	,118
	Signifikanz (p)	,782	,613	,433	,630	,268	,824
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	,274	-,244	,070	,533	,253	-,406
	Signifikanz (p)	,552	,598	,882	,218	,584	,366

Tabelle 2 Kopfflachlage (Gruppe 3A, n=7)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HVM	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	,636	-,022	,238	,514	,495	-,566
	Signifikanz (p)	,174	,967	,650	,297	,318	,242
Urinausscheidung	Korrelation (r)	-,370	,037	-,253	-,468	-,327	,626
	Signifikanz (p)	,414	,936	,584	,289	,474	,133
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	,228	-,240	,227	,504	,430	-,667
	Signifikanz (p)	,623	,604	,624	,248	,336	,101
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	,431	,124	,192	,263	,142	-,414
	Signifikanz (p)	,335	,792	,681	,569	,762	,355

Tabelle 3 Kopftieflage (Gruppe 2A, n=8)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HVM	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,549	-,421	-,088	,746	-,063	-,913(**)
	Signifikanz (p)	,259	,347	,850	,054	,893	,004
Urinausscheidung	Korrelation (r)	-,292	-,246	-,129	,374	,247	-,351
	Signifikanz (p)	,634	,638	,807	,466	,637	,495
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	,412	,150	-,216	,256	-,188	-,510
	Signifikanz (p)	,416	,749	,642	,580	,686	,243
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	,524	,344	-,370	-,189	,358	,680
	Signifikanz (p)	,285	,449	,414	,684	,430	,093

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Eine deutliche Korrelation lässt sich lediglich in Kopftieflage zwischen dem renalen Blutfluss und der HF erkennen ( $r > 0,5$  bei  $p < 0,05$ ).

#### 4.2 Welche Auswirkungen ergeben sich auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere unter einer Erhöhung der kardialen Vorlast mittels Infusion einer kolloidalen Lösung ?

Zunächst wurde das ITBV als Leitparameter für die kardiale Vorlast mittels eines kolloidalen Volumenersatzmittels effektiv angehoben ( $p < 0,05$  in allen Gruppen). Nachfolgend wurde in den Gruppen 1A, 2A und 3A das Verhalten der Pfortader- und Nierendurchblutung, der Urinausscheidung sowie der Leberfunktion unter Bedingungen eines Kapnoperitoneums in verschiedenen Körperpositionen untersucht. Dazu werden in den folgenden Graphiken die Werte zu den Zeitpunkten M3 (jeweilige Körperposition bei einem IAP von 14 mmHg) mit den Werten von M7 (erhöhtes ITBV bei gleicher Körperposition und einem IAP von 14 mmHg) dargestellt.

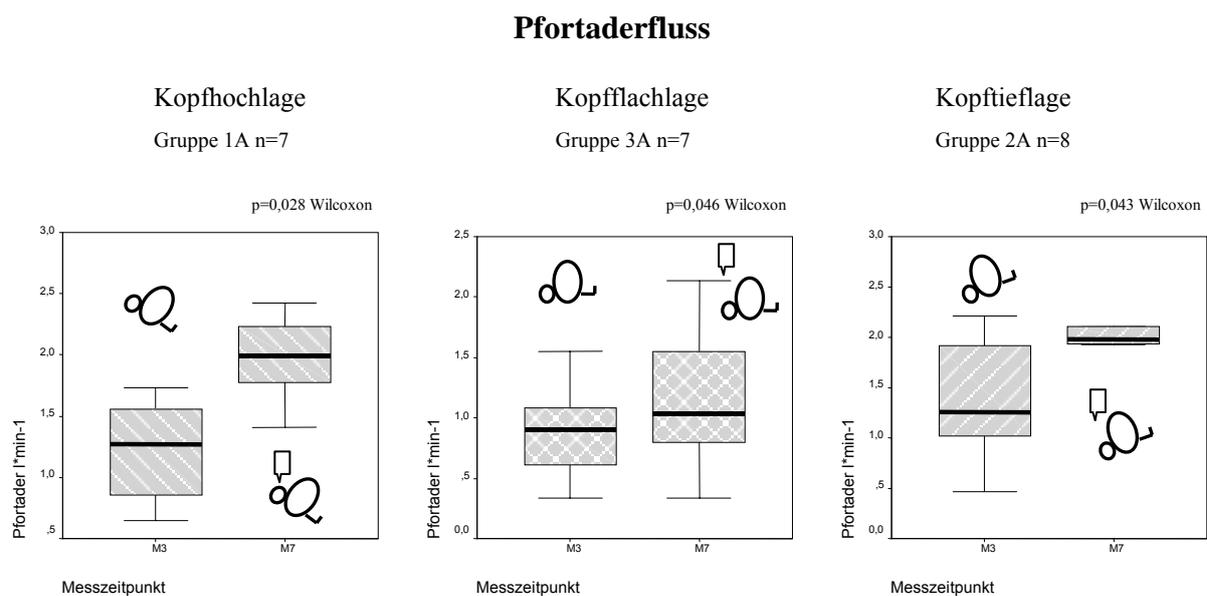


Abbildung Nr. 15: Einfluss des Kapnoperitoneums auf den Pfortaderfluss nach Volumengabe

In allen drei Körperpositionen führt der Anstieg der kardialen Vorlast zu einer Erhöhung des portalen Blutflusses.

## Fluss in der A. renalis

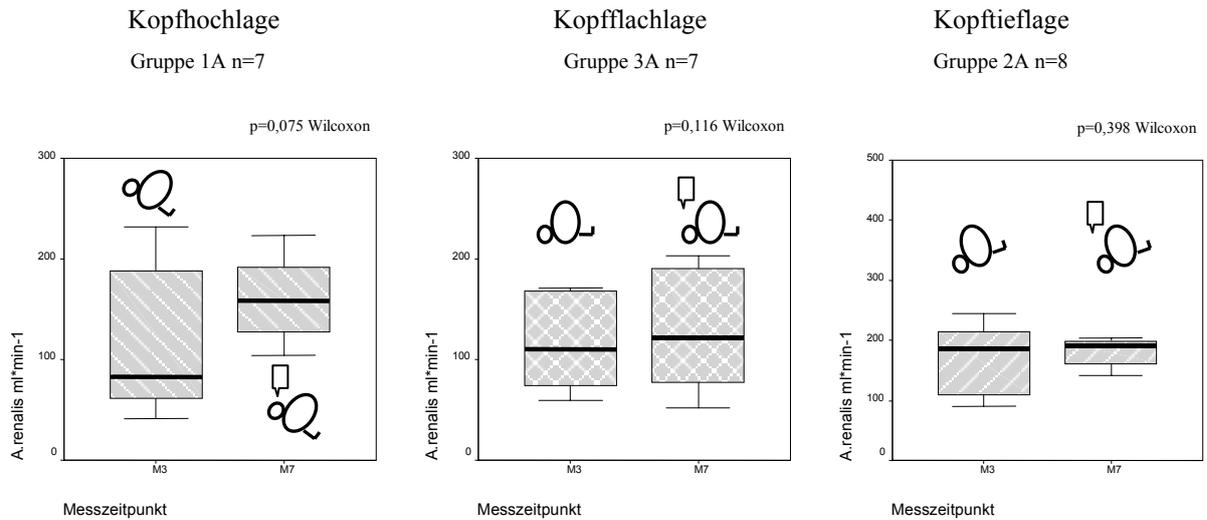


Abbildung Nr. 16: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Nierendurchblutung nach Volumengabe

In Kopfhochlage konnte eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Zunahme des renalen Blutflusses verzeichnet werden, in Horizontal- und Kopftiefelage blieb eine Veränderung des renalen Blutflusses nach Erhöhung des ITBV aus.

## Urinausscheidung

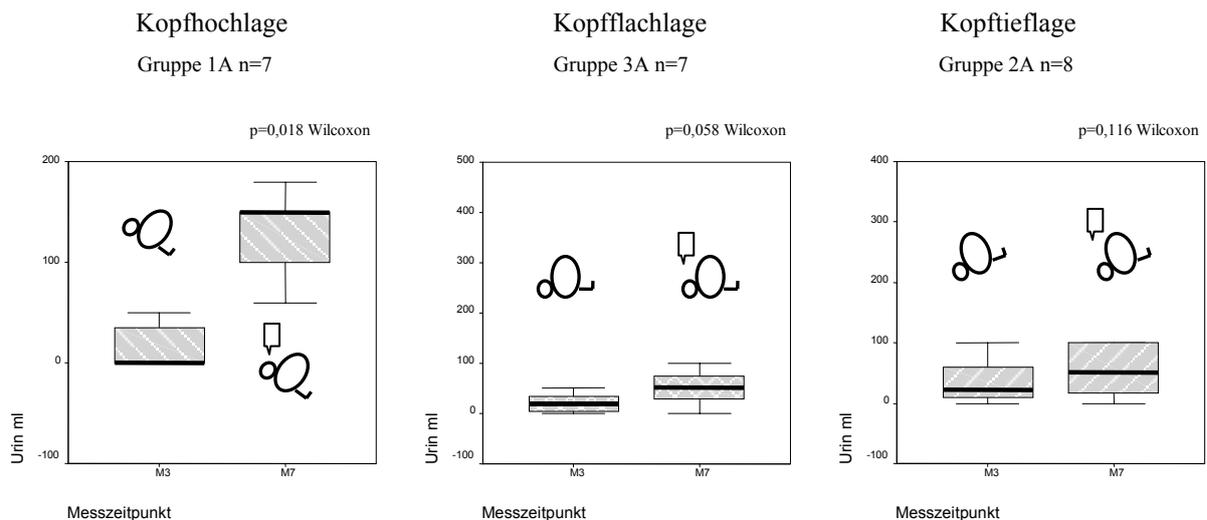


Abbildung Nr. 17: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Urinausscheidung nach Volumengabe

Lediglich in Kopfhochlage zeigte sich nach Volumengabe eine vermehrte Urinausscheidung, während es in Flachlage allenfalls tendenziell zu einer Zunahme und in Kopftiefelage zu keinem Unterschied zwischen den Messzeitpunkten M3 und M7 kam.

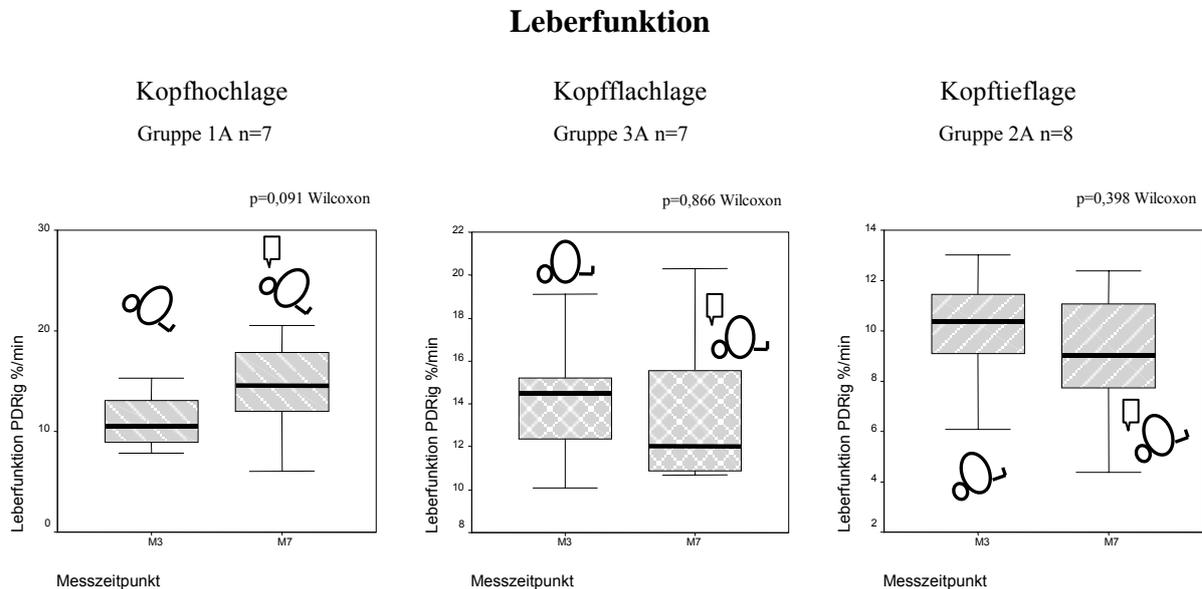


Abbildung Nr. 18: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Leberfunktion, gemessen als PDRig, nach Volumengabe

In keiner der jeweiligen Körperpositionen zeigt sich nach Erhöhung des ITBV eine Veränderung.

**Zusammengefasst** fand sich nach Erhöhung der kardialen Vorlast in allen Körperpositionen eine deutliche Anhebung des portalen, nicht aber des renalen Blutflusses. Die Leberfunktion blieb nach Anhebung des ITBV in allen 3 Gruppen unverändert, die Urinausscheidung stieg unter diesen Bedingungen lediglich in Kopfhochlage an.

### Mögliche Wechselbeziehung zwischen den viszerale und hämodynamischen Parametern

(Einfluss der ITBV-orientierten **Volumenerhöhung (M7)** beim Kapnoperitoneum von 14 mmHg)

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Korrelation der relativen Veränderungen des Wertes der Messung M7 im Vergleich zum Ausgangswert der Messung M3 zwischen den viszerale (portaler und renaler Blutfluss, Urinausscheidung, Leberfunktion) und hämodynamischen (MAP, SVR, ITBV, SV, HVM, HF) Parametern in den Gruppen 1A, 2A, 3A.

Tabelle 4 Kopfhochlage (Gruppe 1A, n=7)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HMV	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,258	,299	,433	,252	-,152	-,502
	Signifikanz (p)	,621	,565	,392	,631	,774	,311
Urinausscheidung	Korrelation (r)	,548	-,745	,990	,997	,989	-,969
	Signifikanz (p)	,631	,465	,089	,052	,096	,160
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,371	-,608	,067	,363	,678	,620
	Signifikanz (p)	,470	,200	,899	,479	,138	,189
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	,424	,079	-,021	-,176	-,148	-,137
	Signifikanz (p)	,343	,866	,965	,706	,751	,770

Tabelle 5 Kopfflachlage (Gruppe 3A, n=7)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HMV	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,801	-,801	-,191	-,806	-,073	,651
	Signifikanz (p)	,056	,056	,717	,053	,891	,162
Urinausscheidung	Korrelation (r)	-,241	-,241	,398	-,119	,190	,422
	Signifikanz (p)	,697	,697	,507	,849	,760	,479
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	,732	,732	,836(*)	,839(*)	,793(*)	-,289
	Signifikanz (p)	,061	,061	,019	,018	,033	,530
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	,421	,421	,644	,583	,488	-,159
	Signifikanz (p)	,347	,347	,118	,170	,266	,734

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 6 Kopftieflage (Gruppe 2A, n=8)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HMV	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	,214	,214	-,254	-,611	,323	,673
	Signifikanz (p)	,646	,646	,583	,145	,479	,098
Urinausscheidung	Korrelation (r)	,687	,687	,444	-,166	,566	,381
	Signifikanz (p)	,132	,132	,378	,753	,242	,457
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,195	-,195	-,795(*)	-,918(**)	,356	,837(*)
	Signifikanz (p)	,675	,675	,032	,004	,434	,019
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	,375	,375	,338	,581	-,059	-,266
	Signifikanz (p)	,407	,407	,458	,172	,900	,564

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Hier zeigt lediglich der portale Blutfluss sowohl in Flachlage als auch in Kopftieflage eine bedeutende Korrelation zum erhöhten ITBV und der Herzauswurfleistung ( $r > 0,5$  bei  $p < 0,05$ ).

### 4.3 Beeinflusst eine partielle Sympathikusblockade durch Esmolol während eines Kapnoperitoneums die Funktion und Durchblutung von Leber und Niere ?

Zu dieser Fragestellung wurden die Ergebnisse der Gruppen B, verglichen mit denen der Gruppen A, zu den Messzeitpunkten M2 (Flachlage ohne erhöhten IAP) und M3 (jeweilige Körperposition bei einem IAP von 14 mmHg) unten anstehend graphisch dargestellt. Es wurden dazu die prozentualen Veränderungen in der jeweiligen Körperposition im Vergleich zur Flachlage ohne Kapnoperitoneum nebeneinandergestellt. Die Tiere der Gruppen B erhielten das Medikament Esmolol unmittelbar vor Aufbau des Kapnoperitoneums. Zu Beginn der Messungen M2 gab es nur bezüglich der Pfortaderperfusion Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p < 0,05$  Kruskal-Wallis-Test), das heißt die Mittelwerte der Messungen in Flachlage lagen deutlich unterhalb der entsprechenden Werte in Kopfhoch- und Kopftiefelage. Alle übrigen Werte unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

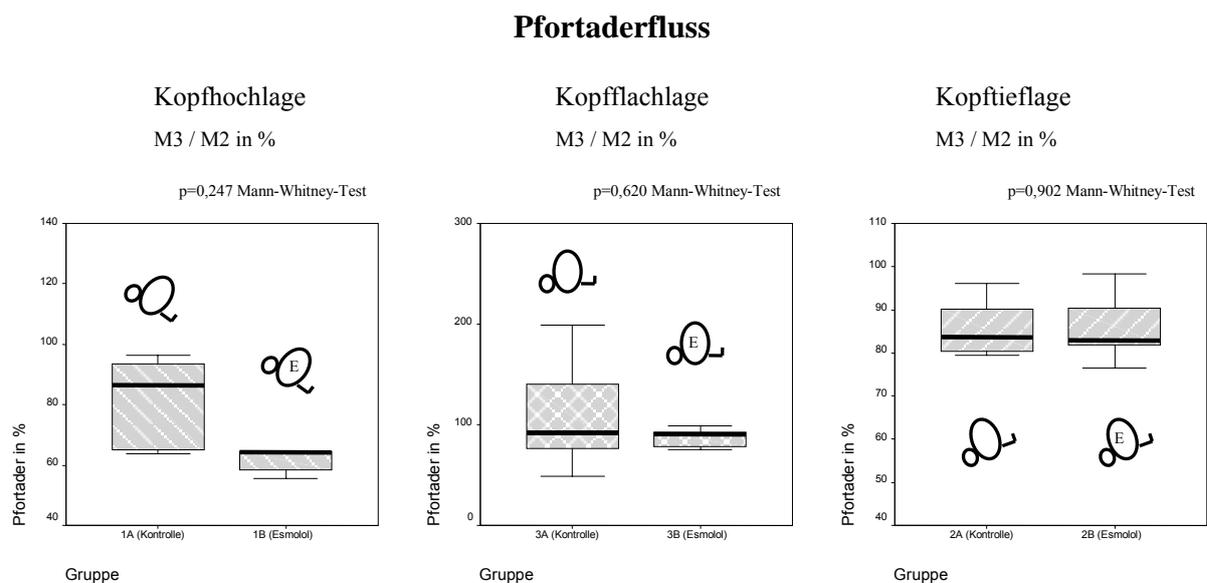


Abbildung Nr. 19: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die relative Veränderung des Pfortaderflusses nach selektiver  $\beta$ -Blockade

In keiner der jeweiligen Körperpositionen konnte eine Abweichung des portalen Blutflusses im Vergleich zwischen den beiden Gruppen A und B festgestellt werden.

## Fluss in der A. renalis

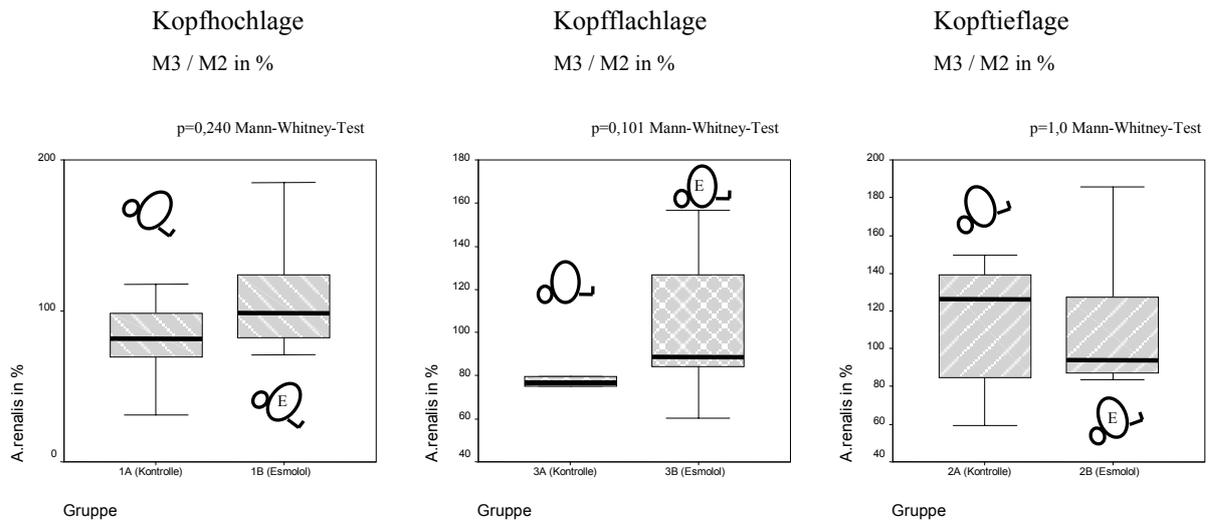


Abbildung Nr. 20: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die relative Veränderung der Nierendurchblutung nach selektiver  $\beta$ -Blockade

Auch der renale Blutfluss unterschied sich zwischen der Esmolol- und Kontrollgruppe in den verschiedenen Körperpositionen nicht.

## Urinausscheidung

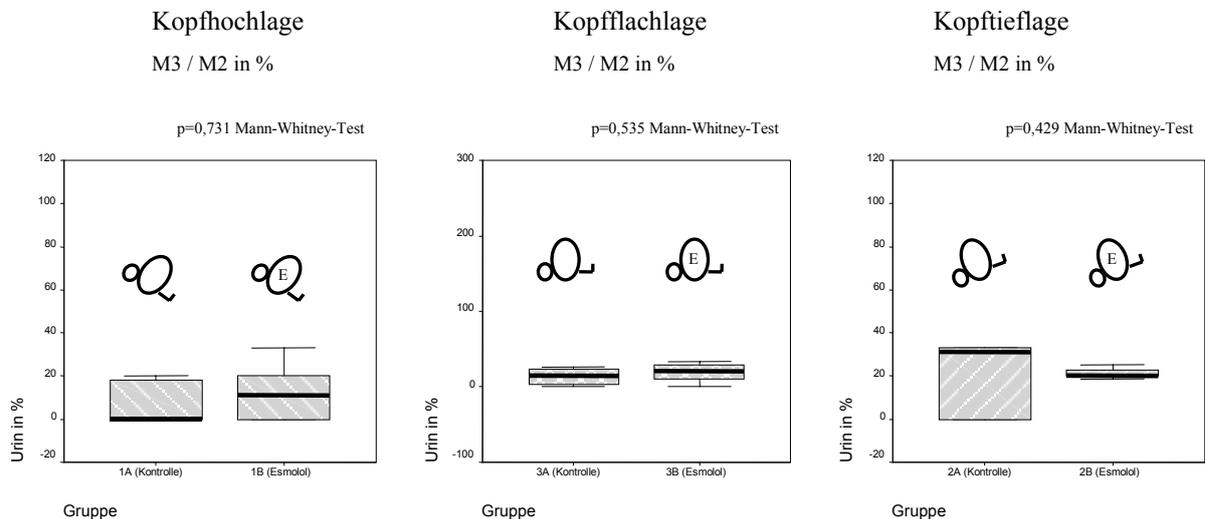


Abbildung Nr. 21: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die relative Veränderung der renalen Ausscheidung nach selektiver  $\beta$ -Blockade

Die Urinausscheidung zeigte ebenfalls keine Veränderung.

## Leberfunktion

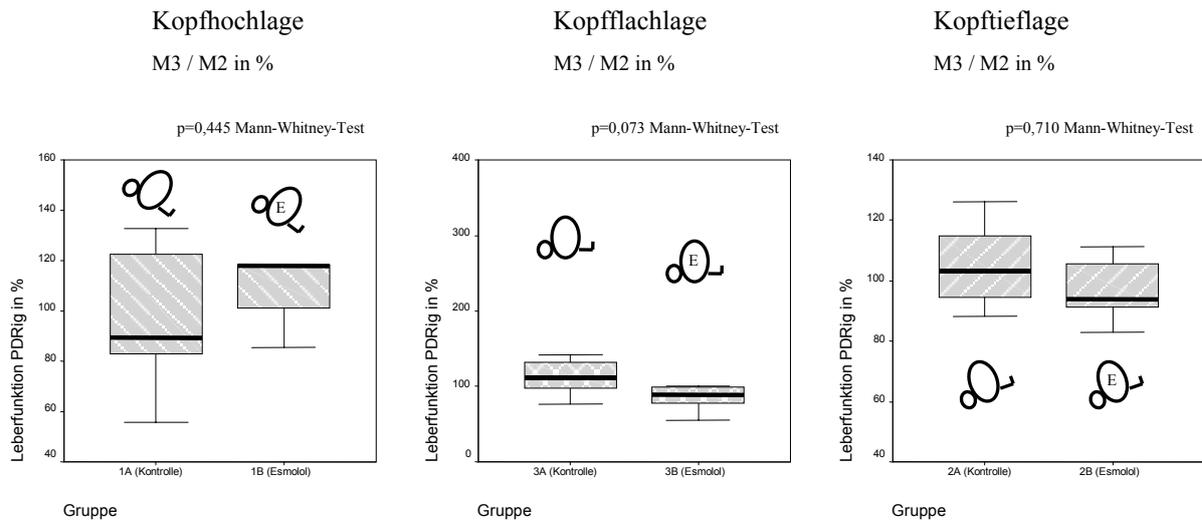


Abbildung Nr. 22: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die relative Veränderung der Leberfunktion, gemessen als PDRig, nach selektiver  $\beta$ -Blockade

Ebenso kam es zu keiner Divergenz der Leberfunktion in den drei Körperpositionen.

**Zusammenfassend** zeigte die selektive  $\beta$ -Blockade keinen Einfluss auf die portale und renale Durchblutung, auch die Urinausscheidung sowie die Leberfunktion blieben unbeeinflusst.

### Mögliche Wechselbeziehung zwischen den viszerale und hämodynamischen Parametern

(Einfluss der **selektiven  $\beta$ -Blockade** beim Kapnoperitoneum von 14 mmHg)

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Korrelation der relativen Veränderungen des Wertes der Messung M3 im Vergleich zum Ausgangswert der Messung M2 zwischen den viszerale (portaler und renaler Blutfluss, Urinausscheidung, Leberfunktion) und hämodynamischen (MAP, SVR, ITBV, SV, HMV, HF) Parametern in den Gruppen 1B, 2B, 3B.

Tabelle 7 Kopfhochlage (Gruppe 1B, n=7)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HMV	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,293	,229	-,142	-,322	-,389	-,001
	Signifikanz (p)	,573	,663	,789	,534	,445	,999
Urinausscheidung	Korrelation (r)	,212	-,154	-,800	-,453	,633	,647
	Signifikanz (p)	,686	,771	,056	,367	,178	,164
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,073	-,545	,785	,611	,432	-,393
	Signifikanz (p)	,907	,343	,115	,273	,467	,513
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	-,253	-,486	-,542	-,669	,212	,767
	Signifikanz (p)	,629	,328	,267	,146	,686	,075

Tabelle 8 Kopfflachlage (Gruppe 3B, n=7)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HMV	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,595	-,595	-,302	,474	,077	-,377
	Signifikanz (p)	,159	,158	,511	,282	,870	,404
Urinausscheidung	Korrelation (r)	-,026	,123	,245	,115	-,001	-,130
	Signifikanz (p)	,956	,793	,597	,807	,999	,782
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	,409	-,385	,371	,647	,590	-,049
	Signifikanz (p)	,362	,394	,413	,116	,164	,917
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	-,672	-,398	-,505	,058	-,001	,025
	Signifikanz (p)	,144	,435	,307	,914	,999	,963

Tabelle 9 Kopftieflage (Gruppe 2B, n=7)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HMV	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,724	-,526	-,351	-,280	-,559	-,235
	Signifikanz (p)	,066	,225	,441	,543	,192	,611
Urinausscheidung	Korrelation (r)	,340	-,215	,603	-,786	,502	,844
	Signifikanz (p)	,575	,728	,281	,115	,389	,072
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	,110	-,399	-,248	-,380	,526	,932(**)
	Signifikanz (p)	,815	,375	,592	,400	,225	,002
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	-,490	-,837(*)	,215	-,086	-,069	,098
	Signifikanz (p)	,264	,019	,644	,855	,883	,835

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Eine bezeichnende Korrelation lässt sich hier nur in Kopftieflage zwischen dem portalen Blutfluss und der HF, sowie zwischen der Leberfunktion und dem SVR festhalten ( $r > 0,5$  bei  $p < 0,05$ ).

#### 4.4 Wie wirkt sich eine gezielte Nachlastsenkung durch Gabe von Niprussid-Natrium auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere aus ?

Primär galt es den MAP durch Vasodilatation mittels Niprussidnatrium in allen Gruppen zum Messzeitpunkt M4 um 10% des Ausgangswertes von M3 zu senken. Dieses Ziel konnte erreicht werden ( $p < 0,05$  für alle Gruppen). Zur Betrachtung des Einflusses von Niprussidnatrium wurden die Messergebnisse der zu untersuchenden Parameter, in den Gruppen 1A, 2A und 3A, zu den Messzeitpunkten M3 (jeweilige Körperposition bei einem IAP von 14 mmHg) und M4 (gleiche Bedingungen wie bei M3 und Medikamentengabe) nachfolgend graphisch abgebildet.

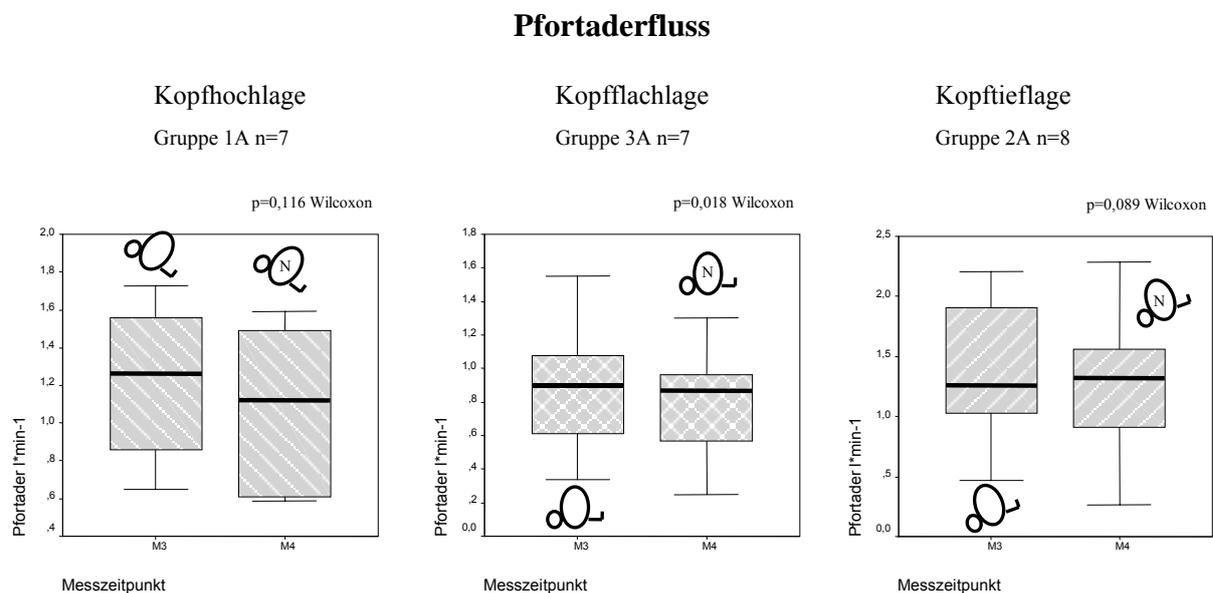


Abbildung Nr. 23: Einfluss des Kapnoperitoneums auf den Pfortaderfluss nach Vasodilatation

Während es in Flachlage zu einer Reduktion des Pfortaderflusses kam, blieb er in Kopfhoch- und Kopftieflage unbeeinflusst.

## Fluss in der A. renalis

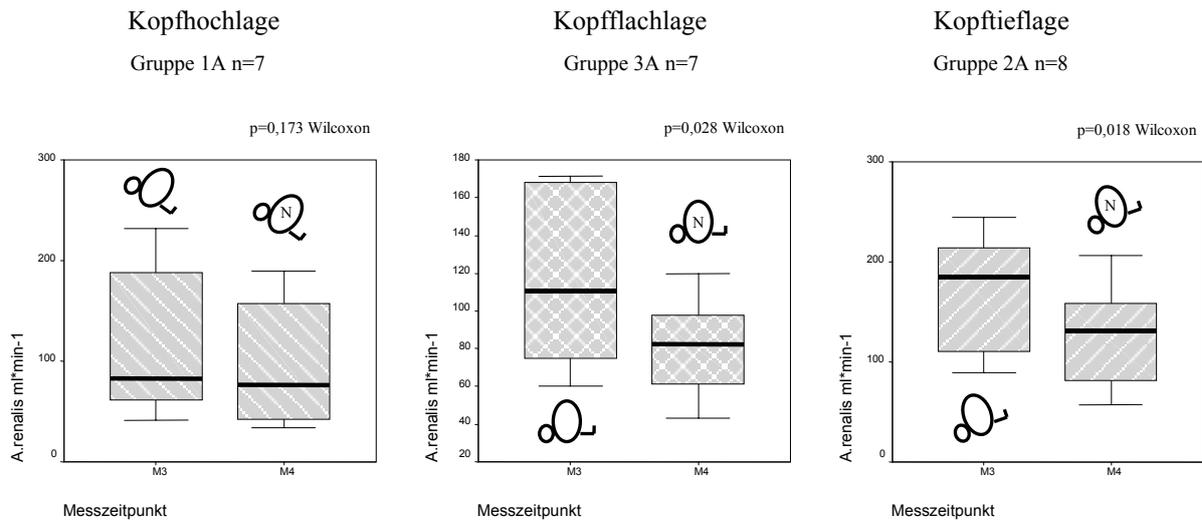


Abbildung Nr. 24: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Nierendurchblutung nach Vasodilatation

Der renale Blutfluss zeigte sich nur in Kopfhochlage unbeeinflusst, in Flach- und Kopftiefelage wurde er abgeschwächt.

## Urinausscheidung

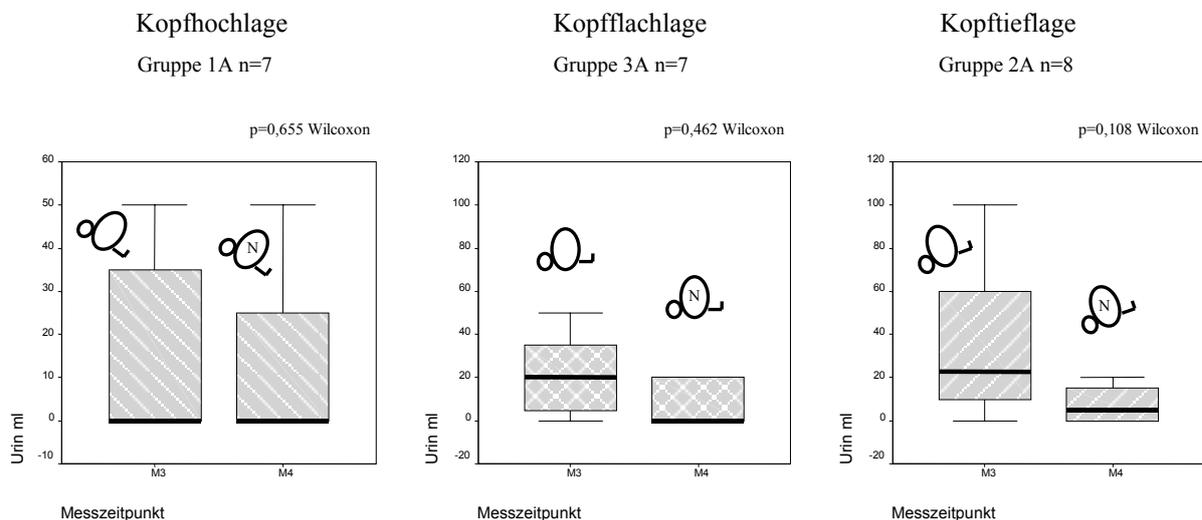


Abbildung Nr. 25: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die renale Ausscheidung nach Vasodilatation

Die Urinausscheidung wies in keiner der untersuchten Körperpositionen Unterschiede nach Senkung der Nachlast auf.

## Leberfunktion

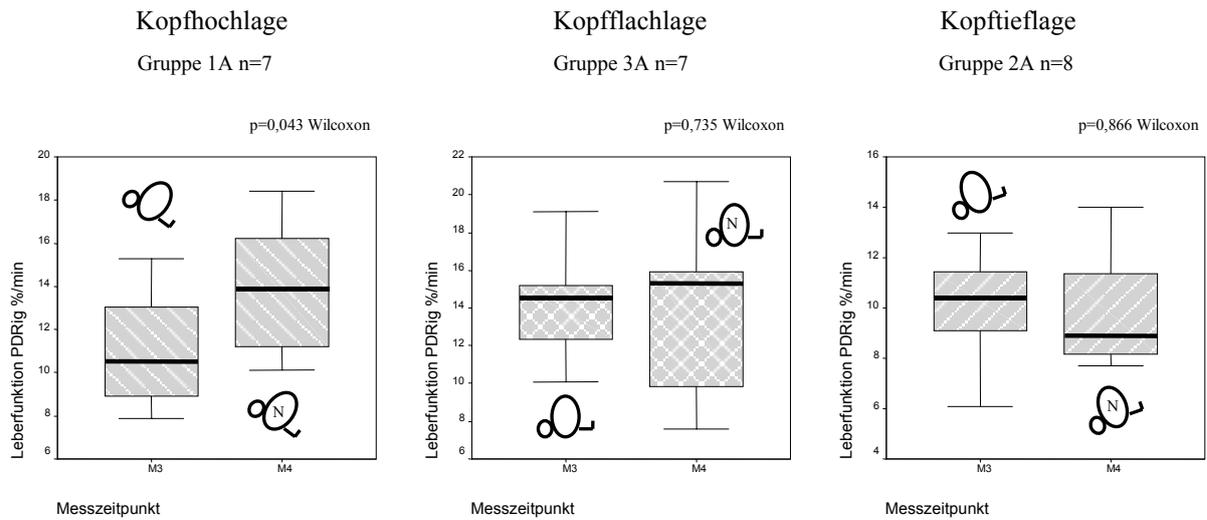


Abbildung Nr. 26: Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Leberfunktion, gemessen als PDRig, nach Vasodilatation

Die Leberfunktion zeigt lediglich in Kopfhochlage eine Veränderung, gemessen an einer erhöhten Plasmaabbaurrate von Indocyaningrünfarbstoff (PDRig).

**Zusammenfassend** wurde nach Induktion einer Vasodilatation der Blutfluss in der A. renalis nur in Flach- und Kopftieflage, der portale Blutfluss nur in Flachlage abgeschwächt. Die Leberfunktion wies eine Zunahme auf (gemessen an einer erhöhten Plasmaabbaurrate von Indocyaningrünfarbstoff)

### Mögliche Wechselbeziehung zwischen den viszeralen und hämodynamischen Parametern

(Einfluss der Niprussid gesteuerten **Vasodilatation (M4)** beim Kapnoperitoneum von 14 mmHg)

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Korrelation der relativen Veränderungen des Wertes der Messung M4 im Vergleich zum Ausgangswert der Messung M3 zwischen den viszeralen (portaler und renaler Blutfluss, Urinausscheidung, Leberfunktion) und hämodynamischen (MAP, SVR, ITBV, SV, HMV, HF) Parametern in den Gruppen 1A, 2A, 3A.

Tabelle 10 Kopfhochlage (Gruppe 1A, n=7)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HMV	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	,684	-,548	,904(*)	,535	,759	,287
	Signifikanz (p)	,134	,260	,013	,274	,080	,581
Urinausscheidung	Korrelation (r)	,989	,995	,841	,476	-,933	-,479
	Signifikanz (p)	,096	,065	,364	,684	,234	,682
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	,633	-,070	-,196	-,364	,053	-,397
	Signifikanz (p)	,178	,895	,709	,479	,921	,436
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	-,004	,436	,097	,038	-,284	-,623
	Signifikanz (p)	,994	,328	,837	,936	,537	,135

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 11 Kopfflachlage (Gruppe 3A, n=7)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HMV	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,660	-,660	,498	-,047	-,391	-,318
	Signifikanz (p)	,154	,154	,315	,929	,443	,539
Urinausscheidung	Korrelation (r)	,285	,285	,539	,071	,526	,427
	Signifikanz (p)	,642	,642	,348	,910	,362	,473
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	,545	,545	-,219	,237	,860(*)	,331
	Signifikanz (p)	,206	,206	,637	,609	,013	,469
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	,152	,152	,823(*)	,259	-,055	-,374
	Signifikanz (p)	,746	,746	,023	,575	,906	,408

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 12 Kopftieflage (Gruppe 2A, n=8)

		MAP	SVR	ITBV	SV	HMV	HF
Renaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,045	-,045	,334	,239	,388	-,002
	Signifikanz (p)	,924	,924	,465	,605	,390	,996
Urinausscheidung	Korrelation (r)	-,315	-,315	,421	,238	-,132	-,024
	Signifikanz (p)	,543	,543	,405	,650	,803	,964
Portaler Blutfluss	Korrelation (r)	-,476	-,476	-,153	,185	-,092	-,116
	Signifikanz (p)	,280	,280	,742	,691	,844	,805
Leberfunktion (PDRig)	Korrelation (r)	,423	,423	-,299	-,083	,219	,164
	Signifikanz (p)	,344	,344	,514	,860	,638	,726

In dieser Versuchsreihe korrelieren der renale Blutfluss mit dem ITBV in Kopfhochlage sowie der portale Blutfluss mit dem HMV in Flachlage bei  $r > 0,5$  und  $p < 0,05$ .

## 5. Diskussion

Über die physiologischen Auswirkungen des Kapnoperitoneums, speziell in Bezug auf die viszerale Perfusion und auch Funktion, existieren eine Vielzahl experimenteller und wenige klinische Studien [37, 45, 49, 61, 84, 93, 99]. Dabei ist ein Vergleich zwischen einzelnen Studien stets schwierig, weil die meisten Untersuchungen unter Bedingungen stattfinden, die sich in der Regel stark voneinander unterscheiden und somit vielfältigen Einflussmöglichkeiten unterliegen. Bekannte Einflussfaktoren auf Perfusionsverhältnisse und Organfunktionen bei laparoskopischen Operationen sind der intravasale Volumenstatus [55], die Höhe des IAP [18, 46], die Art des verwendeten Gases [43, 54], die Körperposition [6, 44], die Art und Dauer des operativen Eingriffes [28, 47] wie auch das Narkoseverfahren [30] und die Komorbidität.

In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb zunächst unter umfassend definierten Bedingungen, die der klinischen Situation möglichst nahe kommen sollten, die Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf die viszerale Perfusion und Funktion untersucht. Darauf aufbauend wurden mögliche therapeutische Konzepte zur Verminderung der Auswirkungen des Kapnoperitoneums, die sich aus theoretischen Überlegungen ableiten lassen und bisher zum Teil in wenigen klinischen Studien Anwendung gefunden haben [23, 55, 62], in Hinblick auf die viszerale Perfusion und soweit möglich auch Funktion überprüft. Die einzelnen Fragestellungen sollen in den folgenden Abschnitten getrennt diskutiert werden.

### **5.1 Sind die bisherigen physiologischen Vorstellungen über die Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf viszerale Funktionen in diesem Modell nachvollziehbar ?**

In der aktuellen tierexperimentellen Studie sollte zunächst der Einfluss des Kapnoperitoneums auf die einzelnen viszerale Perfusions- und Funktionsverhältnisse unter Berücksichtigung der Körperposition untersucht werden. Nach Etablierung des Kapnoperitoneums mit einem IAP von 14 mmHg ließ sich sowohl in Kopfhoch- als auch in Kopftieflage, den gebräuchlichsten Körperpositionen in der laparoskopischen Chirurgie, ein Abfall des portalen Blutflusses festhalten, während die Leberfunktion, gemessen an der Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff (PDRig), sich nicht veränderte. In Horizontallage blieb ein nachweisbarer Effekt in der Pfortaderdurchblutung und ebenso der Leberfunktion aus. Da sich jedoch die Reduktion des portalen Blutflusses, hervorgerufen durch das Kapnoperitoneum, in einem Bereich von 200 bis 300 ml\*min<sup>-1</sup> eingliedert, erscheint die klinische Relevanz der Veränderungen eher gering.

Der Fluss in der A. renalis reduzierte sich nach Erhöhung des IAP auf 14 mmHg lediglich in Flachlage, welche selten für laparoskopische Interventionen Gebrauch findet und somit eine weniger bedeutende Rolle einnimmt. In den gebräuchlichsten Körperpositionen, der Kopfhoch- und Kopftieflage, unterschieden sich die Durchblutungsparameter der A. renalis nicht von den Ausgangswerten. Dagegen zeigte sich eine Verminderung der Urinproduktion sowohl in Kopfhoch- als auch in Kopfflachlage, in Kopftieflage veränderte sich die Urinausscheidung nicht wesentlich.

In welchem Widerspruch jedoch stehen die gewonnenen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu den bisherigen experimentellen und klinischen Studien? Kontroverse Resultate über einen veränderten hepatischen und renalen Blutfluss sowie über eine resultierende veränderte Leberfunktion und Urinausscheidung bei Anhebung des IAP wurden veröffentlicht. Dabei könnten die unterschiedlichsten intraabdominell aufgebauten Drücke, diverse Methoden zur Drucksteigerung in der Bauchhöhle (Verwendung unterschiedlicher Gase wie Argon, Helium, Luft oder CO<sub>2</sub>, Salzlösungen oder aufblasbare Ballons), die verschiedenartigsten Tiermodelle (Hunde, Ratten, Schweine, Kaninchen, Schafe etc.), das jeweils angewandte Anästhesieverfahren, die Fallzahlen, die Länge der Untersuchung, die Körperlagerung oder auch die Messmethoden zur Bestimmung der Blutflüsse Ursachen für die Widersprüche sein.

Schmandra et al. [100] wiesen bei kontinuierlicher Erhöhung des IAP durch ein Kapnoperitoneum in Pentobarbitalnarkose einen linearen Abfall des portalen Blutflusses an 16 männlichen Ratten nach. Dabei wurde in der Experimentalgruppe (n=12) alle 10 min der IAP um 2 mmHg bis zu einem Enddruck von 12 mmHg erhöht. Der Blutvolumenfluss wurde durch eine periportale Flusssonde gemessen. Bereits bei einem IAP von 2 mmHg konnte ein Abfall des Pfortaderflusses auf 78,7% des Ausgangswertes ( $21,1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \pm 4,96$ ) gemessen werden, bei 12 mmHg fand sich noch ein durchschnittlicher Fluss von 13,5% ( $3,3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \pm 2,6$ ) des Ausgangswertes. In der Kontrollgruppe (n=4, ohne Kapnoperitoneum) wurde über den gesamten Zeitraum eine nicht signifikante Reduktion des Flusses auf  $19,1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \pm 3,4$  (90,8% des Ausgangswertes) festgehalten. Leister et. al. [67] untersuchten an einem Rattenmodell den Effekt eines ansteigenden IAP (4 oder 8 mmHg) auf die Mikrozirkulation und Bilirubinexkretion der Leber unter Verwendung intravital eingebrachter Mikroskope in den linken Leberlappen und Messung der Bilirubinausscheidung. Sie beobachteten ein Nachlassen der Sinusoidperfusion, vor allem in der Periportalregion, sowie eine beträchtliche Verminderung der Bilirubinexkretion bei einem Druck von 8 mmHg.

Im Kleintiermodell haben also bereits sehr niedrige intraabdominelle Drücke eine erhebliche Auswirkung auf die viszerale Perfusionsverhältnisse, so dass die verwendeten Drücke nicht linear auf die normale humane klinische Situation übertragbar sind.

Caldwell et al. [11] studierten hingegen an 9 Hunden in Pentobarbitalnarkose, in wieweit ein erhöhter intraabdomineller Druck die viszerale Durchblutung beeinträchtigt. Die Perfusion wurde mittels radioaktiver Mikrosphären bestimmt. Sie hielten mit Hilfe eines intraabdominell implantierten aufblasbaren Ballons einen IAP von 20 bzw. 40 mmHg über 30 min aufrecht und beobachteten, dass sich bei einem IAP von 20 mmHg die Perfusion von Ösophagus, Pankreas und Milz, bei einem IAP von 40 mmHg zusätzlich die Durchblutung von Magen, Darm und Leber reduzierte. Eine wesentliche renale Durchblutungsstörung konnten sie bei diesen Druckverhältnissen nicht feststellen. Da mit steigendem IAP auch das HMV signifikant abnahm, wurden die Veränderungen der Organdurchblutung in Relation zum HMV angegeben. Der MAP sowie der SVR zeigten bei 40 mmHg einen deutlichen Anstieg. In einer anderen Arbeit von Caldwell und Ricotta [10] konnte hingegen eine signifikante Reduktion der Urinausscheidung mit steigendem IAP dokumentiert werden. Der Versuchsablauf entsprach dabei dem oben genannten. Bei 7 Hunden erhöhten Harman et al. [37] unter Pentobarbitalanästhesie mit Hilfe eines aufblasbaren Ballons den intraperitonealen Druck auf 20 bzw. 40 mmHg. Mit zunehmendem Druck sanken der renale Blutfluss sowie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 10% des Ausgangswertes. 3 Hunde wurden anurisch. Die Messungen erfolgten unter Verwendung von Radionukliden. Auch Razvi et al. [93] beobachteten an 6 Hunden in Pentobarbitalnarkose eine Oligurie in Verbindung mit einem erhöhten intraperitonealen Druck. Sie interpretierten, dass eine direkte Kompression des Nierenparenchyms ein bedeutender Faktor in der Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung sein kann.

Auch wenn es in diesen Studien an einem bereits größeren Tier nach Anlage eines Pneumoperitoneums zu eindeutigen Veränderungen der viszerale Durchblutung kam, muss doch berücksichtigt werden, dass sehr hohe Drücke verwendet wurden, die nicht auf die klinische Situation übertragbar sind, weil derartige Druckverhältnisse bei laparoskopischen Operationen praktisch nie erreicht werden.

Im Folgenden sollen Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen dargestellt werden, die anhand vergleichbarer Schweinetiermodelle gewonnen wurden.

In einer Studie an 18 Schweinen wurde unter Injektionsanästhesie mit Ketanest und Droperidol von Junghans et al. [53] der Einfluss verschiedener Körperpositionen (Kopfhoch-, Flach-, Kopftieflage), Gase (Helium, Argon, CO<sub>2</sub>) und intraabdomineller Drücke (8, 12, 16 mmHg) auf die Leber- und Nierendurchblutung untersucht. Die Messung erfolgte mit dem Transonic

Volumen Fluss Messer. Die Leberdurchblutung wurde sowohl durch die Art des Gases, die Höhe des Druckes als auch von der Körperposition beeinflusst. Unter Argon sank die Leberdurchblutung weit mehr und signifikant als unter Gebrauch von Helium oder CO<sub>2</sub>. In Kopfhochlage und bei einem IAP von 16 mmHg fiel der hepatische Blutfluss auf 68% des Ausgangswertes. Diese Veränderungen beruhten dabei in erster Linie auf einer Verminderung des Pfortaderflusses. Der renale Blutfluss wurde am meisten, jedoch nicht signifikant, in Kopfhochlage und bei einem IAP von 16 mmHg reduziert. Unter CO<sub>2</sub>-Insufflation konnte in dieser Studie, entgegen den Erkenntnissen unserer Arbeit mit einem ähnlichen aber eben nicht identischen Versuchsablauf, keine eindeutig signifikante Veränderung weder des Pfortaderflusses noch des renalen Blutflusses in den verschiedenen Körperpositionen zu den unterschiedlichsten Drücken festgehalten werden. Mögliche Gründe dafür könnten in der noch kleineren Fallzahl, in der großen Spannungsbreite des Körpergewichtes der Versuchstiere, aber vor allem in der von unserer Studie abweichenden Flüssigkeitssubstitution vor sowie während der OP und damit in einem nicht vergleichbaren Volumenstatus zu Beginn der Messungen liegen. Shuto et al. [103] erforschten an 16 Schweinen in Lachgasanästhesie den Effekt einer IAP-Erhöhung unter Gebrauch von Helium (n=8) und CO<sub>2</sub> (n=8). Der IAP wurde schrittweise alle 20 min von 8 mmHg über 10, 12 und 16 auf 20 mmHg erhöht. In beiden Gruppen kam es zum signifikanten Anstieg des Druckes in der V. cava und zum Abfall des HMV, wobei sich auch hier erst bei einem klinisch nahezu irrelevanten IAP von 20 mmHg ein Effekt auf die kardiale Auswurfleistung fand. Der SVR stieg dabei an. Gleichzeitig wurde mit zunehmendem Druck ein deutlicher Abfall sowohl der Leber- als auch der Nierendurchblutung dokumentiert, wobei keine Unterschiede zwischen der CO<sub>2</sub>- und der Heliumgruppe bestanden. Bereits bei einem Druck von 8 mmHg zeigte sich eine signifikante Reduktion des Blutflusses von Leber und Niere um 20 bis 30% des Ausgangswertes, bei dem in der Klinik gebräuchlichsten Druck von 12 mmHg eine Reduktion um 40 %. Bei einem Druck von 20 mmHg, der jedoch in der klinischen Praxis keine Anwendung findet, war die Leberdurchblutung um 56% und die Nierendurchblutung sogar um 74% erniedrigt. Der Pfortaderdruck wurde dabei über einen in die Portalvene eingebrachten Katheter, die Gewebedurchblutung von Leber und Niere über eine in die rechte Nierenrinde sowie eine in den linken Mittellappen der Leber eingebrachte Platinelektrode gemessen. Ebenso war die Urinausscheidung in beiden Gruppen reduziert. Auch Sala-Blanch et al. [97] untersuchten an 12 Schweinen in Pentobarbitalnarkose den Einfluss unterschiedlicher Insufflationsprofile unter Helium (n=6) und CO<sub>2</sub> (n=6) zur Erhöhung des IAP auf 15 mmHg. Der Druck wurde für 150 min aufrechterhalten und die Leberdurchblutung (venöser Fluss) indirekt mittels der Clearance von Indocyaningrün bestimmt. Der hepatische

Blutfluss war in beiden Gruppen signifikant reduziert. Hashikura et al. [38] untersuchten in Ketamin-Thiopentalnarkose an einem Schweinemodell mit 7 Schweinen, ob ein Kapnoperitoneum von 6-24 mmHg die Durchblutung von Leber und Niere, gemessen mit der Wasserstoff-Clearance-Methode, beeinflusst. Auch in dieser Untersuchung nahmen die Nieren- sowie die Leberperfusion langsam aber kontinuierlich mit steigendem IAP ab. Eine signifikante Reduktion, bezogen auf die Kontrollwerte, zeigte die Leberdurchblutung jedoch erst bei einem Druck von 18 und 24 mmHg, der renale Blutfluss war signifikant geringer bei 24 mmHg. Beide Drücke, 18 und 24 mmHg, kommen allerdings in der klinischen Situation praktisch nicht vor. Diebel et al. [20] studierten an 5 Schweinen in Isoflurananästhesie, welchen Effekt ein erhöhter IAP auf die Perfusion der Leber hat. Hierbei wurde der Druck durch Instillation von Ringer-Lactat intraperitoneal von 10 mmHg über 20 und 30 auf 40 mmHg gesteigert. Der MAP wurde dabei mittels Infusion von kolloidalen Lösungen auf dem Level der Basiswerte aufrechterhalten. Obwohl es zu keiner Veränderung der Herzauswurfleistung kam, konnten sie einen signifikanten Abfall des hepatisch arteriellen (HABF), portal venösen (PVFB) und hepatisch microvasculären (HMVBF) Blutflusses mittels Doppler-Flowmetrie nachweisen. Der hepatisch arterielle und hepatisch microvasculäre Blutfluss sanken bereits signifikant bei 10 mmHg, bei 20 mmHg lag der HABF bei 45%, der PVFB bei 65% und der HMVBF bei 71% der Kontrollwerte. Bei 30 und 40 mmHg zeigte der hepatische Blutfluss eine weitere Reduktion. Tunón et. al. [107] untersuchten unter Propofol an 18 Schweinen mit einem Gewicht von 14-17 kg, ob die Pharmakokinetik des Farbstoffes Indocyaningrün (ICG) während laparoskopischer Operationen mit einem Kapnoperitoneum beeinflusst wird. Dazu wurden die Tiere zufällig in 3 Gruppen eingeteilt, die einer CO<sub>2</sub>-Insufflation (I), einer laparoskopischen Appendektomie mit einem CO<sub>2</sub>-Pneumoperitoneum (LS) oder einer Appendektomie unter Anwendung eines offenen Verfahrens (OS) unterzogen wurden. Zur Etablierung des Kapnoperitoneums wurde ein Druck von 14 mmHg aufgebaut. Zur Messung der ICG-Verfügbarkeit wurden Blutproben in gewissen Abständen entnommen, zentrifugiert und das Plasma auf den ICG-Gehalt untersucht. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede in der AST- (Aspartataminotransferase) und ALT- (Alaninaminotransferase) Serumaktivität zwischen den Gruppen, jedoch eine bedeutende Funktionsstörung in der ICG-Verfügbarkeit mit einer signifikanten Zunahme von 104%, 82% und 48% entsprechend der Gruppen I, LS und OS. Die scheinbare Halbwert-Zeit ( $t_{1/2}$ ) von ICG veränderte sich in der Gruppe OS nicht, stieg aber signifikant in den Gruppen I (+17%) und SL (+28%). Die ICG-Clearance reduzierte sich in der OS-Gruppe um 32% und in höherem Maße in den Gruppen I und LS (-45% und -46%). Die Ergebnisse zeigen, dass eine CO<sub>2</sub>-Insufflation, verglichen mit der Gruppe, bei der ein offenes Operationsverfahren angewandt wurde, beim

Schwein eine signifikante Reduktion der ICG-Clearance verursachen kann, was entsprechend der Pharmakokinetik von ICG auf einen reduzierten hepatischen Blutfluss hindeuten könnte. Allerdings wurde in dieser Studie keine Messung des hepatischen Blutflusses vorgenommen und auch die Basiswerte unterschieden sich schon in den einzelnen Versuchsgruppen. Betrachtet man Material und Methodik, so ergeben sich doch gewisse Unterschiede zu unserer Studie, so dass sich die Beobachtungen von Tunón et al. nicht mit den unsrigen vergleichen lassen. Brundell et al. [9] beschrieben in einer Arbeit mit 25 Schweinen unter Halothannarkose, dass eine intraabdominelle Druckerhöhung von 4, 8 sowie 12 mmHg mit Helium oder CO<sub>2</sub> keinen kennzeichnenden Effekt auf den renalen als auch auf den hepatischen arteriellen Blutfluss hat. Die Nierendurchblutung fiel zwar unter CO<sub>2</sub> bei allen etablierten Drücken, jedoch war der Abfall lediglich in der Gruppe signifikant, in welcher ein IAP von 8 mmHg aufgebaut wurde. Eine mögliche Ursache dafür sehen die Untersucher in einer kürzeren Anästhesiezeit als in den anderen Gruppen. Der Blutfluss wurde hierbei mittels radioaktiver Substanzen gemessen.

Fasst man die Ergebnisse der zahlreichen experimentellen Studien zusammen, werden in der Mehrzahl eine Abnahme des hepatischen und renalen Blutflusses sowie eine verminderte Urinausscheidung mit steigendem Druck in der Bauchhöhle beschrieben. Ungeachtet dessen, dass in vielen Untersuchungen der IAP so hoch gewählt wurde, wie er in der Praxis keine Anwendung findet, sprechen doch insgesamt viele tierexperimentelle Ergebnisse dafür, dass der IAP bei laparoskopischen Interventionen einen eigenständigen Einfluss auf die viszerale Perfusion zu haben scheint. Leider wurden bisher nur sehr wenige Studien durchgeführt, die sich mit der Konsequenz eines etablierten Kapnoperitoneums auf die Leberfunktion beschäftigten, so dass es gegenwärtig keine Übereinstimmung gibt, ob die experimentell gemessene jeweilige verminderte Organperfusion auch zu relevanten Organfunktionsstörungen führt. Die wenigen Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen zumindest, dass eine reduzierte Pfortaderdurchblutung bei Anhebung des IAP mit einer verminderten Exkretionsrate der Leber einhergehen kann. Allerdings sind die tierexperimentellen Studien in der Regel darauf ausgelegt, einen Effekt nachzuweisen. Konsekutiv wurden die Untersuchungsbedingungen darauf eingestellt, indem zum Teil sehr hohe IAP's verwendet wurden, die in Relation zur Größe der Versuchstiere die humane klinische Situation weit übersteigen. Möglicherweise sind die in der aktuellen eigenen Studie nachgewiesenen Effekte gerade deshalb nur gering und erscheinen klinisch weniger relevant, weil bewusst auf einen guten intravasalen Flüssigkeitsstatus und einen der klinischen Situation angepassten IAP geachtet wurde.

Auch klinische Studien, die den Einfluss eines erhöhten IAP auf die viszerale Durchblutung untersuchten, scheinen einige tierexperimentelle Ergebnisse zu reproduzieren.

Jakimowicz et al. [49] bestimmten während laparoskopischer Cholezystektomien an 11 Patienten den portalen Blutfluss bei 0, 7 und 14 mmHg. Dazu wurde eine Doppler-Sonde an der Pfortader platziert. Mit zunehmendem IAP sank der Pfortaderfluss von  $990 \pm 100$  auf  $440 \pm 56$   $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . Schilling et al. [99] untersuchten an 18 Patienten, die sich einer laparoskopischen Operation unterzogen, mittels Laser-Doppler-Fluss-Messung den Einfluss eines erhöhten IAP von 10 und 15 mmHg auf die viszerale Durchblutung. Bei einem IAP von 10 mmHg ließ sich lediglich eine Verminderung der Magendurchblutung feststellen, während die Durchblutung von Leber und Darm erst bei einem IAP von 15 mmHg um ca. 30-40% sank. Iwase et al. [48] evaluierten an 7 Patienten, die sich einer laparoskopischen Cholezystektomie (LAP) unterzogen, und an 7 Patienten, die mittels Minilaparotomie (MINI) cholezystektomiert wurden, die Charakteristika der stattfindenden Veränderungen in der Nierenfunktion während der laparoskopischen Operation. Der IAP bei der LAP wurde bei 12 mmHg aufrechterhalten und die Nierendurchblutung in beiden Gruppen mit der PAH-Clearance (p-Aminohippursäure) gemessen. Die intraoperative Urinausscheidung und die PAH-Clearance waren in der laparoskopischen Gruppe deutlich niedriger als in der Minilaparotomiegruppe, erholten sich aber nach der Desufflation rasch wieder. Miki et al. [83] verglichen die laparoskopische Cholezystektomie mit einem 12 mmHg Kapnoperitoneum (High-IAP Gruppe, n=7) und die gaslose laparoskopische Cholezystektomie unter Verwendung der Retraktions-Methode mit einem 4 mmHg Pneumoperitoneum (Low-IAP Gruppe, n=5). Sie beschrieben ebenfalls eine Abnahme des effektiven renalen Plasmaflusses (ERPF), der GFR und der Urinproduktion in der High-IAP Gruppe, während in der Low-IAP Gruppe keine signifikanten Veränderungen dieser Parameter beobachtet wurden. Auch Koivusalo et al. [60] wiesen in einer prospektiv randomisierten Studie nach, dass ein erhöhter IAP bei der laparoskopischen Cholezystektomie im Vergleich zur gaslosen Operationsmethode die Diurese erniedrigt und den Reninspiegel erhöht. In beiden Gruppen konnte jedoch weder im ADH-Spiegel noch in den postoperativen Clearance-Werten von Harnstoff und Kreatinin ein Unterschied gefunden werden. Morino et al. [84] berichteten in einer Studie mit 32 laparoskopischen Cholezystektomien und 20 nicht-hepatobiliären laparoskopischen Operationen über eine postoperative Erhöhung der Leberenzyme AST, ALT und Bilirubin, sowie über eine verlängerte Prothrombin-Zeit. Der Anstieg von AST und ALT war statistisch signifikant und sowohl von der Dauer der Operation als auch von dem intraabdominellen Druck (10 versus 14 mmHg) abhängig. Da es sich hier um eine nicht-randomisierte Studie an einem inhomogenen Patientengut handelt, ist nicht auszuschließen, dass unberücksichtigte Faktoren diese Veränderungen hervorgerufen haben könnten, so dass die Ergebnisse dieser Studie keineswegs den Schluss zulassen, dass die

Laparoskopie allein zu einer messbaren Leberschädigung führt. Des Weiteren führen Eingriffe an der Leber fast immer zu einer AST- und ALT-Erhöhung, insbesondere wenn sie mit nicht hepatobiliären OP's verglichen werden. Bessere Aussagen bezüglich des IAP-Einflusses auf einige hepatische Enzyme liefert eine prospektiv randomisierte Studie von Böhm et al. [8]. Darin wurden laparoskopische und konventionelle Kolonresektionen miteinander verglichen. Den Patienten wurde regelmäßig vor und nach dem operativen Eingriff Blut entnommen und Bilirubin, ASAT (Aspartataminotransferase) und ALAT (Alaninaminotransferase) bestimmt. In dieser Studie konnte zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden werden.

Betrachtet man die vielen laparoskopischen Operationen, die durchgeführt wurden, konnte bisher keine klinisch relevante Organfunktionsstörung eindeutig nachgewiesen werden, so dass es aus klinischer Sicht gegenwärtig keine Veranlassung gibt, eine Funktionsstörung oder Schädigung der viszerale Organe durch eine temporäre IAP-Erhöhung von 10-14 mmHg ernsthaft in Erwägung zu ziehen. Da jedoch die viszerale Durchblutung während eines Pneumoperitoneums eingeschränkt zu sein scheint und die negativen Auswirkungen mit zunehmendem Druck eindeutig ausgeprägter werden, sollte der IAP auf dem niedrigsten Druckniveau gehalten werden.

Ungeachtet dessen stellt sich die Frage, welche Mechanismen die Verminderung der Organperfusion beim Kapnoperitoneum bewirken. Dabei sind folgende Erklärungsmöglichkeiten zu diskutieren: die rein mechanische Kompression der Gefäße, humorale Mechanismen, Veränderungen des Säure-Basen-Status, Reaktionen des autonomen Nervensystems wie auch Veränderungen der Herz-Kreislauffunktion. So kann über einen erhöhten IAP der venöse Rückstrom komprimiert werden und konsekutiv ein vermindertes HSV resultieren, so dass der Sympathikotonus stimuliert und über eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen eine Vasokonstriktion der intestinalen Gefäße bewirkt wird [82, 109]. Ebenso ist über eine Reduktion der kardialen Vorlast, bei vermindert venösem Rückstrom, eine Aktivierung der kardialen Dehnungsrezeptoren und damit eine vermehrte Ausschüttung von Vasopressin beschrieben worden [60, 66, 91], welche die Vasokonstriktion bei einem erhöhten IAP verstärken kann. Infolge dessen steigen der Gefäßwiderstand, der intravasale Druck sowie die kardiale Nachlast an [39, 77], der Blutfluss und somit die kardiale Auswurfleistung nehmen ab [103].

Des Weiteren wurden Veränderungen der Blutgase hinsichtlich der Entwicklung einer Azidose bei vermindertem pH- und erhöhtem pCO<sub>2</sub>-Wert beschrieben [42, 103], so dass eine Beeinflussung der viszerale Durchblutung durch eine Veränderung des Säure-Base-Haushaltes ebenfalls möglich erscheint [19, 27]. Diskutiert wird hier der vasodilatatorische Effekt von CO<sub>2</sub>

mit einer Zunahme des portalvenösen- und totalhepatischen Blutflusses und einem offensichtlich daraus resultierenden Anstieg des portalvenösen Druckes [27, 29, 106] sowie der auf die Hepatozyten sich negativ auswirkende pH-Wert [31].

Zusätzlich spielt die Körperposition als wichtige Einflussgröße eine bedeutende Rolle und muss deshalb in jede vergleichende Interpretation von Studien mit einbezogen werden. So führt eine Kopftieflage zu einer Erhöhung des venösen Rückstromes, eine Kopfhochlage zu dessen Verringerung [44, 51, 53, 95], so dass kompensatorisch die Katecholaminausschüttung [81] sowie die Sekretion von Vasopressin [41] beeinflusst werden könnte. Dass nicht nur der IAP allein beim Kapnoperitoneum, sondern die Kombination mit der jeweiligen Körperlagerung wesentliche physiologische Reaktionen des Organismus induziert, wurde neben unseren Studienergebnissen auch von anderen Autoren beschrieben [53, 54]. Da laparoskopische Operationen praktisch nie in Horizontallage durchgeführt werden, sondern Eingriffe im kleinen Becken in Kopftieflage sowie Oberbaueingriffe in Kopfhochlage erfolgen, kommt dem eine besondere Bedeutung zu.

In unserer Studie verursachte ein Kapnoperitoneum von 14 mmHg eine Reduktion des Blutflusses in der Vena portae in den bei laparoskopischen Eingriffen gebräuchlichsten Körperpositionen. Dieser Effekt wurde weder durch eine Hypovolämie noch durch eine Azidose verursacht, da beides während des Versuchsablaufes vermieden wurde. Eine von anderen Autoren beschriebene Veränderung der Leberfunktion [67, 84, 105, 107] konnte in unserer Studie, gemessen an der Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff (PDRig), nicht belegt werden. Da allerdings der Pfortaderfluss durch den arteriellen Zufluss der Leber kompensiert werden kann, das heißt die gesamte Leberdurchblutung einem Autoregulationssystem, dem "hepatic arterial buffer response" [65] unterliegt, jedoch der Blutfluss in der A. hepatica nicht gemessen wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der totale Blutfluss der Leber unbeeinflusst blieb. Gründe für das Ausbleiben einer Veränderung des Pfortaderflusses in Horizontallage könnten in der relativ kleinen Fallzahl von  $n=7$  und in der bereits zum Zeitpunkt M2 etwas niedrigeren Pfortaderperfusion, bezogen auf die anderen Gruppen, liegen. Der Blutfluss in der Arteria renalis wurde hingegen in der vorliegenden Studie durch das Kapnoperitoneum weder in Kopfhoch- noch in Kopftieflage relevant beeinflusst. Sowohl die Isovolumie zu Beginn der Messungen, die Verwendung eines üblichen IAP's als auch der Autoregulationsmechanismus der Nierendurchblutung könnten Gründe sein, die zur stabilen Perfusion in der A. renalis beigetragen haben. Auch die relativ kleine Fallzahl mit  $n=7$  Tieren pro Gruppe, könnte für den nicht nachweisbaren Effekt ursächlich sein. Insgesamt jedoch kann das Resultat, dass es lediglich in Horizontallage nach Etablierung eines Kapnoperitoneums zu

einer signifikanten Abnahme der Perfusion in der Nierenarterie kam, nicht hinreichend erklärt werden.

Obwohl das Auftreten einer renalen Dysfunktion während eines ansteigenden IAP in anderen Studien beschrieben wurde [38, 76, 83, 103], das heißt eine Reduktion der Nierendurchblutung und der GFR mit verminderter Diurese, bleibt doch die Ätiologie unklar. Allerdings scheinen sich die Veränderungen in der Nierendurchblutung selbst nach länger andauernden laparoskopischen Operationen nicht klinisch auszuwirken, so dass fraglich bleibt, ob dem überhaupt eine klinische Relevanz zukommt. Des Weiteren ist die Körperflachlage für die laparoskopischen Verfahren klinisch nicht von größerer Bedeutung, da die meisten Interventionen in Kopfhoch- oder Kopftieflage durchgeführt werden, um die Übersicht zu verbessern.

Mit Verminderung des arteriellen renalen Blutflusses in Horizontallage sowie nach Lagewechsel in Kopfhochlage ließ sich in unserer Studie eine eingeschränkte Urinproduktion nach Etablierung eines Kapnoperitoneums dokumentieren. Dies entspricht den Berichten anderer Autoren [60, 61]. Die Ursachen für eine verminderte Urinausscheidung erscheinen dabei multifaktoriell. So könnte der ansteigende IAP eine direkte Kompression des Nierenparenchyms sowie der A. und V. renalis [14, 76, 94] verursacht haben. Auch eine Kompression der Vena cava mit einem vermindert venösen Rückstrom [56, 94], welcher bei Lagewechsel in Kopfhochlage weiter reduziert wird [53], könnte über eine verminderte Herzauswurfleistung und abnehmende GFR [37, 83, 93] potentiell ursächlich für die Entwicklung einer Oligurie während eines Kapnoperitoneums in Frage kommen. Auch eine erhöhte ADH-Sekretion bei verminderter kardialer Vorlast, unter Anhebung des IAP und Kopfhochlagerung, könnte zu der eingeschränkten Diurese beigetragen haben. Allerdings erscheint die Rolle der kardialen Vorlast in dieser Situation kontrovers und viele Studien zeigen, dass die Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Anhebung des IAP eher ein lokales Phänomen, verursacht durch die direkte Parenchymkompression, zu sein scheint und nicht mit den systemisch hämodynamischen Veränderungen korreliert [13, 37, 48]. Die Veränderungen in der Nierendurchblutung und Urinausscheidung scheinen sich jedoch selbst nach länger andauernden laparoskopischen Operationen nicht klinisch auszuwirken. Viele Autoren berichteten über eine Rückkehr der GFR und des renalen Blutflusses nach Desufflation in den Ausgangsbereich und darüber hinaus [14, 93]. Die in unserer Studie dokumentierte unveränderte Urinsekretion in Kopftieflage könnte in einem Anstieg des venösen Rückstroms in dieser Körperposition begründet liegen.

Da völlig undurchsichtig ist, ob die ungleichen Tiere in den verschiedenen experimentellen Modellen zu Beginn der Messungen normovoläm waren oder ob nach den operativen

Maßnahmen und Versuchsvorbereitungen ein relativer Volumenmangel bestand, müssen unsere Studienresultate den oben aufgeführten Ergebnissen nicht zwingend widersprechen, zumal keine Normwerte hinsichtlich der direkt messbaren kardialen Vorlast bei den Versuchstieren bestehen. Eine Korrelation ( $r > 0,5$  bei  $p < 0,05$ ) zwischen den systemisch hämodynamischen Parametern (HBMV, SV, MAP, SVR, ITBV) und dem renalen als auch hepatischen Blutfluss konnten wir nach Etablierung des Kapnoperitoneums in unserer Studie nicht feststellen. Auch zu den Säure-Base-Parametern des Blutes ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH-Wert) zeigte die viszerale Perfusion eine schlechte Korrelation.

Insgesamt kann man sagen, dass mit hohen Drücken durchaus Veränderungen der viszeralen Perfusion auftreten, Organfunktionsstörungen in relevantem Ausmaß jedoch bisher klinisch nicht in Erscheinung getreten sind. Insbesondere das angewendete Tiermodell scheint deshalb die klinische Situation recht zutreffend zu simulieren.

In den meisten klinischen und experimentellen Arbeiten wurde der Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Hämodynamik untersucht, zumal in der Anfangszeit der Laparoskopie Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren dieser Operationsmethode nicht unterzogen wurden, da die hämodynamischen Auswirkungen wenig bekannt waren. In neuerer Zeit werden vielmehr therapeutische Ansätze verfolgt, diese Patienten möglichst optimal auf die intraoperativen Veränderungen einzustellen, damit diese Patienten von den postulierten Vorteilen der Laparoskopie profitieren können. Auswirkungen auf die viszerale Perfusion bzw. Funktion wurden dabei bisher nicht komplex untersucht.

Im Folgenden sollen die therapeutischen Grundprinzipien im Hinblick auf eben diese Auswirkungen diskutiert werden. Da die Leber, als ein wichtiges Organ zur Blutvolumenreserve, von 25% des HBMV perfundiert wird und auch durch die Niere durchschnittlich 20-25% des HBMV fließen, stellt sich anhand der Physiologie der Leber- und Nierenperfusion und der bisher gewonnenen Ergebnisse bei Anhebung des IAP die Frage, ob therapeutische Maßnahmen, welche primär zur hämodynamischen Stabilisierung während des Kapnoperitoneums beitragen und klinisch gebräuchlich sind, sekundär auch die viszerale Durchblutung und einhergehend die Leber- sowie Nierenfunktion beeinflussen.

## **5.2 Welche Auswirkungen ergeben sich auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere unter einer Erhöhung der kardialen Vorlast mittels Infusion einer kolloidalen Lösung ?**

Dass der kardialen Vorlast eine bedeutende Stellung zukommt, inwieweit der Organismus die Bedingungen eines Kapnoperitoneums toleriert, wird aus den bisherigen Studien deutlich. Dass die Körperlagerung einen beträchtlichen Einfluss darauf hat, wird vor allem in Kopfhochlage deutlich, wo sich die Auswirkungen des IAP und der Körperposition summieren und zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung der kardialen Vorlast führen können. In Anbetracht der von vielen Autoren beschriebenen hämodynamischen Veränderungen durch die mechanischen Auswirkungen des Kapnoperitoneums, führt ein ansteigender IAP durch die Verringerung des venösen Rückstroms zum Absinken der kardialen Vorlast und somit des SV sowie des HMV [37, 73]. Daraus ergibt sich die Frage, ob es über eine Erhöhung des ITBV und somit der kardialen Vorlast durch eine kolloidale Volumensubstitution gelingt, die Erhöhung des IAP beim Kapnoperitoneum besser zu tolerieren, die Folgen abzuschwächen und somit eine verbesserte Perfusion von Leber und Niere gewährleistet werden könnte.

Harman et al. [37] erhöhten an 7 Hunden in Pentobarbitalnarkose den intraabdominellen Druck auf 20 und 40 mmHg. Nach Substitution einer kolloidalen Lösung von  $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ , bis das HMV auf das Zweifache des Basiswertes angestiegen war, verzeichneten sie einen Anstieg der kardialen Auswurfleistung bei vermindertem systemischen Widerstand, der renale Blutfluss und die GFR blieben jedoch unter 25% des Ausgangswertes. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei steigendem IAP ein lokales Phänomen durch die direkte Parenchymkompression ist und in keiner Relation zur Herzauswurfleistung steht, so dass eine Verbesserung des HMV die renale Dysfunktion nicht korrigiert. Hier ist jedoch zu bemängeln, dass die Untersucher anhand der Theorie, dass eine verminderte Diurese bei steigendem IAP auf ein vermindertes HMV zurückzuführen ist, den Volumenstatus an der Herzauswurfleistung festgemacht haben. Da das HMV jedoch kein Parameter zur Feststellung des Volumenstatus ist, ist eine Überwachung und Steuerung der Volumensubstitution darüber nicht sinnvoll und eine Aussage über eine möglicherweise eintretende Hypovolämie schwerlich zu treffen. Zu den klassischen Parametern, die in der klinischen Routine zur Beurteilung des Volumenstatus herangezogen werden, gehören der zentralvenöse Druck (ZVD) und der linksventrikulär enddiastolische Druck (LVEDP) bzw. der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP). Bei einer alleinigen Änderung des zirkulierenden Blutvolumens zeigen diese Messgrößen eine weitgehend direkte Auswirkung, ohne dass weitere zusätzlich wirksame Mechanismen zwischengeschaltet

werden. Als Standardmesswert der Vorlast gewinnt das ITBV jedoch heutzutage mehr an Bedeutung, da im Gegensatz zu den kardialen Füllungsdrücken (ZVD, LVEDP) das ITBV definitionsgemäß das enddiastolische Blutvolumen des gesamten Herzens (globales enddiastolisches Volumen = GEDV) sowie das Volumen der Lungenstrombahn (pulmonales Blutvolumen = PBV) umfasst. Es korreliert in höherem Maße mit dem SV und ist somit ein wesentlich besserer Parameter der kardialen Vorlast als der ZVD oder der PCWP. Auch wir haben zur Beurteilung des Volumenstatus das ITBV herangezogen und dieses gezielt um 30% des Ausgangswertes der Messung M2 zur Erzeugung einer Hypervolämie erhöht. Entsprechend des von unserer Studie abweichenden Volumenkonzeptes, kann die Studie von Harman et al. deshalb nicht direkt mit der unsrigen verglichen werden.

In einer weiteren Studie von Schachtrupp et al. [98] wurde anlehnend an die Ergebnisse von Harman et al. [37] dargelegt, dass eine direkte Parenchymkompression der viszerale Organe mit deren möglicher Schädigung, unabhängig von der Hämodynamik, einhergehen kann. An 6 Schweinen wurde ein Kapnoperitoneum mit einem Druck von 30 mmHg aufgebaut, weitere 6 Schweine fungierten als Kontrollgruppe. Die Untersuchungsdauer betrug 24 Stunden. Zusätzlich zum standardisierten Infusionsregime wurde den Versuchstieren eine Ringerlösung infundiert, so dass die kardiale Auswurfleistung im Niveau der Kontrollgruppe gehalten wurde. Obwohl die Flüssigkeitssubstitution einen Anstieg des ZVD bewirkte und das HMV, das ITBV, die Urinausscheidung sowie die Serumparameter (ALT, Lipase, AP, Lactat, Kreatinin) aufrecht erhielt, zeigten sich bei der histologischen Aufarbeitung mittlere bis hochgradige Schäden an Leber und Nieren. Die Untersucher wiesen anhand der Nierenproben in der Studiengruppe signifikant höhere Nekrosen am proximalen Tubulus sowie entzündliche Veränderungen am Nierengewebe und anhand der Leberproben stärkere parazentrale hypoxische Nekrosen, Leukozytenverklebungen sowie Mikrothromben als in der Kontrollgruppe nach. Da dieser Versuch auf 24 h begrenzt blieb, konnte nicht festgestellt werden, ob diese Parenchymveränderungen reversibel waren. Auch in dieser Studie wurde der Volumenstatus am HMV festgemacht. Eine gezielte Hypervolämie mit Anhebung des ITBV, entsprechend unserer Studie, wurde hier nicht aufgebaut, so dass ein nicht vergleichbarer Volumenstatus der Tiere vorliegt. Da es sich bei der ZVD-Messung lediglich um eine Druckbestimmung handelt, die somit von verschiedenen Faktoren beeinflussbar ist, und aufgrund des relativ großen Normbereiches, wodurch sich abweichende Werte erst bei größeren Volumenverschiebungen ergeben, ist die Verwertbarkeit dieser Parameter hinsichtlich ihrer Aussagekraft zum Volumenstatus eingeschränkt.

London et al. [71] hingegen zeigten an einem randomisierten Schweinmodell, dass eine intravaskuläre Volumenexpansion die Effekte eines Kapnoperitoneums auf die renale Hämodynamik abschwächt. Sie bauten ein Kapnoperitoneum von 15 mmHg auf und hielten dieses für 4 Stunden aufrecht. Die Tiere wurden entsprechend der intravasalen Volumensubstitution in drei Gruppen eingeteilt: in eine normovolämie ( $3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  isotone Kristalllösung) – das heißt anlehnend an ein bei Operationen gebräuchliches Infusionsregime, eine hypervolämie ( $15 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  isotone Kristalllösung) oder eine hypertone ( $3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  isotone Kristalllösung +  $1,2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  7,5% NaCl-Lösung). In der normovolämischen Gruppe verursachte der anhaltende erhöhte IAP einen reduzierten renalen Blutfluss, eine Oligurie und eine beeinträchtigte GFR. Diese Gruppe wurde als sogenannte Kontrollgruppe herangezogen. Die isotone und hypertone Volumenexpansion zusammen hoben die Veränderungen des renalen Blutflusses und der Urinausscheidung auf, die beeinträchtigte GFR blieb jedoch unverändert. Auch hier orientiert sich das Volumenkonzept an unterschiedlichen Schwerpunkten.

In der eigenen tierexperimentellen Studie wurde mittels eines sehr aufwendigen Modells, dem PULSION COLD Z-03<sup>®</sup> System, über ein Doppelindikator-Dilutionsverfahren das Intrathorakale Blutvolumen (ITBV) direkt intravasal gemessen. Da über dieses direkte Volumenmonitoring neben der Bestimmung von Herzauswurfleistung und SVR auch eine unmittelbare Volumenmessung möglich ist, eignet es sich besonders zur optimalen Steuerung des intravasalen Volumens oder kreislaufregulierender Medikamente. Zu Beginn der Messungen erhielten alle Tiere bei einem Körpergewicht von im Mittel 30 kg während der operativen Maßnahmen 1000 ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung, um eine mögliche Hypovolämie zu vermeiden. Über die Bestimmung des Urinvolumens vor Messbeginn konnte eine hypovolämiebedingte Mangelausscheidung ausgeschlossen werden. Anschließend bekamen alle Tiere, über einen Infusomaten gesteuert, fortlaufend eine zentrale Infusion mit physiologischer Elektrolytlösung (Thomajonin<sup>®</sup>) von  $0,2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Nach Anhebung des ITBV um 30% des Ausgangswertes M2, durch Infusion von maximal 1,5 l einer 6%igen Hydroxyäthylstärke-Lösung, zeigte sich eine signifikant verbesserte Pfortaderdurchblutung in allen drei Körperpositionen (Kopfhoch-, Kopftief- und Horizontallage). Dieser Effekt unterstreicht die Wichtigkeit des intravaskulären Volumenstatus während laparoskopischer Operationen bezüglich der viszeralen Perfusion. So beobachteten Gründel et al. [35] in einem ähnlichen Schweinmodell, dass eine akute Blutung während laparoskopischer Prozeduren den viszeralen Blutfluss vermindert. Die Leberfunktion, gemessen an der Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff (PDRig), wies in unserer Studie in keiner der jeweiligen Körperpositionen nach Anhebung des ITBV eine Veränderung auf. Der renale Blutfluss erfuhr eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Zunahme in Kopfhochlage, in

Horizontal- und Kopftieflage blieb eine Veränderung des renalen Blutflusses nach Erhöhung des ITBV aus. Da jedoch schon allein der IAP von 14 mmHg kaum zu Veränderungen in der renalen Durchblutung führte, die Tiere also offensichtlich schon gut bis vielleicht überkompensiert waren, ist davon auszugehen, dass sowohl die Isovolämie zu Beginn der Messungen als auch die Autoregulationsmechanismen der Niere zu einem stabilen Blutfluss in der Nierenarterie beigetragen haben. Parallel dazu konnte lediglich in Kopfhochlage nach Volumengabe eine vermehrte Urinausscheidung gemessen werden, was mit der tendenziell verbesserten renalen Durchblutung in dieser Körperposition gut vereinbar wäre. Da es nach Etablierung des Kapnoperitoneums in Kopfhochlage zu einer eingeschränkten Urinproduktion gekommen ist, scheint die Volumengabe über eine Anhebung der kardialen Vorlast den Kompensationsmechanismen, speziell der Sympathikusaktivierung und der ADH-Freisetzung, entgegengewirkt und zu einer verbesserten renalen Durchblutung mit Anhebung der Diurese geführt zu haben. Dies macht deutlich, dass bei laparoskopischen Interventionen, gerade bei Eingriffen wie der Cholezystektomie, die vorzugsweise in Kopfhochlage durchgeführt werden, eine Normovolämie und gegebenenfalls eine Volumengabe von Wichtigkeit sind.

Betrachtet man unsere Ergebnisse und vergleicht sie mit den oben aufgeführten Studienresultaten, so wird deutlich, dass die viszerale Durchblutung bei Etablierung eines Kapnoperitoneums sowohl vom Volumenstatus als auch von lokalen Kompressionsmechanismen abzuhängen scheint.

In unserer Studie zeigte sich keine Korrelation der Nierendurchblutung zu den hämodynamischen Parametern (MAP, SVR, ITBV, SV, HMV, HF). Da schon ohne eine gezielte ITBV-Erhöhung keine Änderungen der Nierenperfusion in Kopfhoch- und Kopftieflage gefunden wurden, könnte die präoperative Flüssigkeitsapplikation zur Aufrechterhaltung der Normovolämie auch ohne eine gezielte ITBV-Erhöhung ausreichen, um negative Auswirkungen des Kapnoperitoneums in Bezug auf die Nierendurchblutung zu verhindern.

### **5.3 Beeinflusst eine partielle Sympathikusblockade durch Esmolol während eines Kapnoperitoneums die Funktion und Durchblutung von Leber und Niere ?**

Geht man der Annahme nach, dass aufgrund eines erhöhten IAP und der daraus resultierenden Verringerung der kardialen Vorlast, des HMV und des SV eine physiologische Kompensation notwendig werden sollte, könnte es infolge einer Sympathikusaktivierung zu einem Katecholaminanstieg sowie zu einer vermehrten Ausschüttung von ADH und nachfolgend über eine Steigerung des SVR zu einer Anhebung der kardialen Nachlast kommen. Dies wiederum

könnte eine Erhöhung des Widerstandes im Splanchnikusgebiet und in der A. renalis nach sich ziehen, so dass eine verminderte Durchblutung der viszeralen Organe bis hin zu einer beeinträchtigten Organfunktion denkbar wäre. Könnte der Einsatz eines  $\beta$ -Blockers diesen Effekt abschwächen und über eine Verbesserung der Hämodynamik zu einer Optimierung der viszeralen Durchblutung und Verhinderung schwerer Organschäden bei laparoskopischen Operationen beitragen? Wenn der Versuch einer Kompensation über die medikamentöse Blockierung der Rezeptoren fehl schlägt, könnte dies infolge der verminderten Vorlast bei erhöhtem IAP, über eine weitere Stimulation der kardialen Barorezeptoren, zu einem vermehrt ansteigenden Hormonspiegel führen, so dass eine zunehmende Verschlechterung der Hämodynamik und damit eine weitere Reduktion der viszeralen Durchblutung mit einer möglicherweise zusätzlichen Verschlechterung der Organfunktion resultieren könnten. Sowohl Esmolol als auch andere auf die Hämodynamik wirksame Medikamente wurden bereits in anderen Versuchen eingesetzt, um bei laparoskopischen Eingriffen die Hämodynamik zu stabilisieren. Allerdings wurde der Effekt auf die viszerale Durchblutung nur unzureichend beschrieben.

Zur selektiven  $\beta_1$ -Blockade verwendeten wir in unserer Studie das Antiarrhythmikum Esmolol, welches keine intrinsische sympathomimetische Aktivität besitzt. In der vorliegenden Arbeit zeigte die selektive  $\beta$ -Blockade der mit Esmolol behandelten Tiere im Vergleich mit der Kontrollgruppe in keiner der verschiedenen Körperpositionen einen Einfluss auf die portale und renale Durchblutung. Auch die Urinausscheidung sowie die Leberfunktion, gemessen an der Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff (PDRig), blieben unverändert. Eine Korrelation zwischen den viszeralen und hämodynamischen Parametern lässt sich hier nur in Kopftieflage zwischen dem portalen Blutfluss und der HF, sowie zwischen der Leberfunktion und dem SVR festhalten ( $r > 0,5$  bei  $p < 0,05$ ). Aufgrund unserer Ergebnisse wäre es denkbar, dass der hämodynamisch stabile Status der Versuchstiere keine Kompensation nach Etablierung des Kapnoperitoneums erforderlich machte und so der Versuch einer gezielten Nachlastsenkung ohne zusätzlichen Nutzen blieb.

Freyschuss et al. [25] untersuchten in einer klinischen Studie an 30 gesunden Männern, inwieweit eine  $\beta$ -Blockade unter Voraussetzung von mentalem Stress (durch einen color-word-konflikt-Test hervorgerufen) die Katecholaminkonzentration im Serum sowie die Hämodynamik beeinflusst. Die Probanden erhielten intravenös entweder ein Placebo (isotone Kochsalzlösung), einen  $\beta_1$ -Blocker (Metoprolol) oder einen nichtselektiven  $\beta$ -Blocker (Propranolol). In der durch den Konflikttest reproduzierbaren mentalen Stressreaktion zeigte sich ein Anstieg des MAP um 20% sowie hauptsächlich von der HF abhängig ein 65%iger Anstieg des HMV. Diese

Veränderungen waren mit einer Reduktion des SVR um 25% assoziiert. Gleichzeitig verdoppelte sich die Epinephrinkonzentration im Plasma, die Norepinephrinkonzentration stieg um 50%. Während unter Meto- und Propranolol die HF deutlich gesenkt werden konnte, blieb der Adrenalin- und Noradrenalin Spiegel in der Stressreaktion unverändert hoch, so dass aus den Ergebnissen hergeleitet werden kann, dass der Einsatz eines  $\beta$ -Blockers nicht unbedingt die Katecholaminfreisetzung beeinflussen muss. Anlehnend an unsere Studie könnte anhand der Arbeit von Freyschuss et al. die Vermutung nahe gelegt werden, dass eine Kompensation der stressauslösenden Ursache und nicht der Folgen die wichtigste Voraussetzung für eine stabile Hämodynamik ist. In einer weiteren klinischen Studie erforschten Koivusalo et al. [62] an 28 Patienten, die sich einer laparoskopischen Cholezystektomie oder einer laparoskopischen Fundoplikatio unterzogen, ebenfalls den Effekt von Esmolol. Bei allen Patienten wurde unter Isoflurananästhesie ein standardisiertes laparoskopisches Verfahren in Kopfhochlage unter CO<sub>2</sub>-Insufflation und Verwendung eines IAP von 10-12 mmHg angewandt. Über ein randomisiertes Doppel-Blind-Verfahren wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt Esmolol und wurde mit der zweiten Gruppe, die statt dessen eine gleichvolumige HES-Infusion erhielt und als Kontrollgruppe fungierte, verglichen. Mittels Alfentanil wurde verhindert, dass der MAP um mehr als 25% des Ausgangswertes anstieg. Im Ergebnis zeigte sich, dass sich der MAP in der Esmololgruppe auf dem Niveau der Basiswerte hielt, in der Kontrollgruppe kam es zum signifikanten Anstieg des MAP. Die HF war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Esmololgruppe, der ZVD stieg in beiden Gruppen signifikant an. Das HMV wurde nicht gemessen. Des Weiteren zeigte sowohl die Adrenalin- als auch die ADH-Plasmakonzentration, trotz einer Senkung des MAP und der HF, in beiden Gruppen einen Anstieg, wobei dieser in der Esmololgruppe signifikant höher lag. Dies könnte dafür sprechen, dass die Esmololmedikation dem Organismus einen Kompensationsmechanismus genommen hat. Ebenfalls ließ sich in der Esmololgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant höhere Diurese bei erniedrigter Reninplasmakonzentration zu Beginn des Kapnoperitoneums festhalten, so dass Esmolol über eine Blockade der  $\beta$ -Adrenozeptoren eine renale Vasokonstriktion vermieden und so zu einer vermehrten Diurese geführt hat. Die Ausscheidung von N-acetyl- $\beta$ -D-glucoaminidase (NAG) im Urin stieg 60 min nach Etablierung des Kapnoperitoneums in der Kontrollgruppe an und blieb während der 180 minütigen Erholungsphase erhöht. In der Esmololgruppe wurde diesbezüglich keine Änderung beobachtet. Da ein Anstieg der NAG-Exkretion im Urin eine akute Schädigung in den proximalen Tubuluszellen reflektiert [90], scheint die Blockade von  $\beta$ -Rezeptoren über Esmolol mit

Vermeidung einer renalen Vasokonstriktion eine lokale Schädigung des renalen Systems zu lindern.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich eine antisymphatikotone Medikation unter Umständen offenbar positiv auswirken kann, allerdings bleibt fraglich, ob es bei ausreichendem präoperativem Volumenstatus überhaupt zu einer kompensationsbedürftigen Sympathikus- und Pressorezeptorenaktivierung gekommen wäre. Da in unserer Studie die selektive  $\beta$ -Blockade mit Esmolol im Vergleich mit der Kontrollgruppe keinen Einfluss auf die viszerale Durchblutung und Funktion zeigte, scheint die ausreichende Flüssigkeitsinfusion zur Stabilisierung der Hämodynamik ausreichend beigetragen zu haben. Des Weiteren, die Ergebnisse unserer Studie betrachtend, vermag eine selektive  $\beta$ -Blockade mit Esmolol den Kompensationsmechanismen nicht effektiv entgegenzuwirken, da die bereits nach Etablierung des Kapnoperitoneums eingeschränkte Pfortaderperfusion in den für laparoskopische Interventionen relevanten Körperpositionen (Kopfhoch- und Kopftieflage), der reduzierte Blutfluss in der A. renalis in Horizontallage sowie die verminderte Diurese in Kopfhoch- und –flachlage unter Applikation von Esmolol keine Änderungen erfuhren. Somit kann anhand der aktuellen tierexperimentellen Daten die Anwendung von Esmolol zur Minimierung der spezifischen Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf die viszerale Durchblutung und Organfunktion bei laparoskopischen Eingriffen nicht allgemein empfohlen werden.

Eine andere therapeutische Strategie wandten Agustí et al. [1] an. Sie analysierten an 21 Schweinen unter Isoflurananästhesie den Effekt von  $\beta$ -Adrenozeptoragonisten, im engeren Sinne von Dopamin und Dobutamin, auf den hepatischen Blutfluss. Sie bauten ein Kapnoperitoneum mit einem IAP von 15 mmHg auf und verzeichneten einen signifikanten Anstieg der HF, des MAP und des SVR, einhergehend mit einer Reduktion des HMV, des hepatischen arteriellen und portalvenösen Blutflusses (HABF, PVBF). Nach 60 min erhielten die Tiere über 30 min Dopamin in einer Konzentration von  $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (n=8), Dobutamin in einer Konzentration von  $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (n=8) oder eine Salzlösung (n=5, Kontrollgruppe). Der SVR zeigte in der Dopamin- und Kontrollgruppe einen weiteren Anstieg, während er unter Dobutamin auf das Niveau der Basiswerte zurückkehrte. Das HMV sank in der Kontrollgruppe mit der Zeit weiter ab, blieb unter Dopamininfusion relativ stabil und stieg unter Dobutamin an. Der PVBF erfuhr in allen drei Gruppen einen weiteren Abfall, der HABF zeigte ebenfalls in der Dopamin- und Kontrollgruppe eine stetige Reduktion und stieg hingegen in der Dobutaminingruppe an. Auch der total hepatische Blutfluss, die Summe aus PVBF und HABF, sank bei den Tieren unter Infusion von Salzlösung sowie Dopamin weiter und zeigte in der Dobutaminingruppe einen tendenziellen

aber nicht signifikanten Anstieg. Die Resultate dieser Studie zeigen, dass die Substitution der  $\beta$ -Adrenozeptoragonisten Dopamin und Dobutamin, basierend auf ihrer vorwiegend inotropen und an peripheren Gefäßen dilatativen Eigenschaft, ein weiterer Ansatzpunkt zur Stabilisierung der Hämodynamik und viszeralen Durchblutung bei laparoskopischen Interventionen sein kann. Allerdings können sich die verschiedenen pharmakologischen Effekte, vermittelt über die verschiedenen Rezeptortypen, an denen die Medikamente angreifen, überlappen und sind so von der Dosierung von Dopamin und Dobutamin abhängig. Da Agusti et al. unter Dopamin keinen bedeutenden Vorteil bezüglich der Splanchnikusperfusion beobachten konnten, schlussfolgerten sie, dass mögliche Fehlerquellen in einer unzureichenden Dosierung, in einer zu kleinen Fallzahl und in der großen Variabilität der Dopamin-Pharmakokinetik begründet liegen könnten. Fraglich ist jedoch auch hier, ob nicht eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution, zur Vermeidung einer Hypovolämie unter Erhöhung des IAP, die Applikation der  $\beta$ -Adrenozeptoragonisten überhaupt notwendig gemacht hätte. Auch Fujita et al. [26] prüften in einem Schweinmodell, welchen Einfluss die Substitution von Dopamin auf die viszerale Durchblutung bei einem Kapnoperitoneum hat. Bei einem IAP von 12 mmHg hielten sie bei unverändertem systemisch arteriellem Druck (SAP) eine Reduktion des portal venösen Blutflusses (PVF) sowie des hepatisch arteriellen Blutflusses (HAF) fest. Nach Injektion von Dopamin in einer Konzentration von  $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  über 2 Minuten zeigte sich dosisabhängig ein Anstieg des PVF, ohne dass eine Änderung im HAF oder des SAP eintrat. Bei einem Druck von 16 mmHg kam es nur zu einer eingeschränkten Verbesserung des PVF, der HAF sowie der SAP blieben auch hier unter gleicher Dosierung von Dopamin unverändert. Diese Untersuchung zeigt, dass Dopamin unter erhöhten IAP-Bedingungen einen effektiven Anstieg des PVF bewirken kann, wobei die zirkulatorische Verbesserung bei einem IAP unter 12 mmHg deutlich höher liegt.

Kim et al. [58] untersuchten anhand eines Rattenmodells ebenfalls den Einfluss von Dopamin sowie die Wirkung einer Endothelin-1-Antagonisierung mittels JKC-10 auf den portal venösen Blutfluss während laparoskopischer Operationen. Sie bauten in 2 mmHg Schritten ein Pneumoperitoneum mit  $\text{CO}_2$  (n=15) oder Helium (n=15) auf und verabreichten den Tieren in den jeweiligen Gruppen entweder Dopamin in einer Konzentration von  $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (n=5), einen selektiven Endothelin-1 (ET-1) Antagonisten (JKC-10, n=5) oder NaCl als Kontrolle (n=5). Sie konnten entgegen der Ergebnisse von Agustí et al. [1] beobachten, dass die Applikation von Dopamin und des ET-1-Antagonisten, im Vergleich zur Kontrollgruppe, zu einer signifikanten Verbesserung des viszeralen Blutflusses führte, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen der  $\text{CO}_2$ - und Heliumgruppe gefunden wurden. Dass jedoch die Wirkung von Dopamin sehr dosisabhängig ist, konnte auch in diesem Modell vorzugsweise in der  $\text{CO}_2$ -Gruppe

nachgewiesen werden. Während es, nach anfänglicher Reduktion des portalen Blutflusses bei 2 mmHg, bis zu einem IAP von 8 mmHg zu einer stetigen Zunahme kam, ließ sich ab 10 mmHg eine Reduktion des Flusses verzeichnen. Dieser Effekt würde sich über die Pharmakokinetik von Dopamin erklären lassen, das unter geringer Dosierung primär eine Stimulation dopaminerger D1-Rezeptoren mit einem vasodilatatorischen Effekt auf die renalen und mesenterialen Gefäße bewirkt, in höheren Dosen jedoch auch adrenerge  $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ -Rezeptoren stimuliert werden, über die eine Herzbeschleunigung und Vasokonstriktion hervorgerufen werden [32, 86]. Entgegen der CO<sub>2</sub>-Gruppe zeigte sich in der Heliumgruppe unter Dopamin von Beginn an eine kontinuierliche Reduktion des portalen Blutflusses, wobei die Reduktion bis 10 mmHg sehr gering ausfiel und eher einem steady state glich. Ein ähnliches Verhalten zeigte sich unter der Applikation von JKC-10, welches scheinbar den vasokonstriktorischen Effekt von ET-1 abpuffern konnte. Zusammengefasst demonstriert auch diese Studie, dass über die Substitution des  $\beta$ -Adrenozeptoragonisten Dopamin eine dosisabhängige Pufferung der unter Anhebung des IAP hervorgerufenen Veränderung des viszerale Blutflusses möglich wäre. Da der Flüssigkeitsstatus (Infusionsregime) der Tiere nicht annähernd dem unsrigen gleicht, keine Messung der hämodynamischen Parameter erfolgte und somit keine Aussage über das intravasale Volumen getroffen werden kann, sowie eine große Diskrepanz bezüglich der Art der Versuchstiere vorliegt, kann auch hier kein Vergleich zu unserer Studie gezogen werden.

Einen ähnlichen pharmakologischen Ansatz wählten Joris et al. [52], die in einer klinischen Studie an 20 gesunden Patienten die Auswirkungen des zentral antisymphathikoton wirksamen Medikamentes Clonidin bei laparoskopischen Cholezystektomien überprüften. Über ein Zufallsprinzip erhielten die Patienten entweder Clonidin ( $8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) über eine Stunde oder ein Placebo (gleichvolumige Salzlösung) vor Etablierung des Kapnoperitoneums. Gemessen wurden hämodynamische Parameter sowie die Plasmakonzentration von Cortisol, der Katecholamine und von Vasopressin (ADH). Infolge der peritonealen Gasinsufflation kam es zu einer signifikanten Abnahme des HMV und zu einem Anstieg des MAP als auch des SVR. Des Weiteren resultierte eine signifikante Zunahme der Cortisol-, Adrenalin-, Noradrenalin-, Renin-, und ADH-Konzentration im Plasma, wobei die Vasopressinfreisetzung über die Zeit parallel zu den Veränderungen im SVR verlief. Unter Clonidin verzeichneten sie eine signifikante Reduktion des MAP, der HF und des angestiegenen SVR sowie ebenfalls eine Abnahme der Katecholamine. Die Vasopressin- und Cortisolkonzentrationen zeigten hingegen unter Clonidin keine Veränderung. Da die Autoren ohne die Clonidin-Applikation einen Katecholaminanstieg nachweisen konnten, schlussfolgerten sie, dass die Medikation den neuroendokrinen Effekten eines Kapnoperitoneums positiv entgegenwirken könne. Eine antisymphathikotone Medikation

kann sich also offensichtlich auch positiv auswirken, allerdings bleibt auch hier fraglich, ob es bei einem ausreichenden präoperativen Volumenstatus in der Kontrollgruppe überhaupt zu einem Anstieg des Adrenalin- und Noradrenalinspiegels gekommen wäre. Dass es sowohl ohne als auch mit Clonidingabe zu einem gleichen Anstieg von ADH während des Kapnoperitoneums kam, entspricht den Ergebnissen von Laisalmi et al. [63], die in einer prospektiv randomisierten Studie an 30 gesunden Patienten während laparoskopischer Cholezystektomien in einer Gruppe ebenfalls Clonidin ( $4,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) anwandten und keine Unterschiede bezüglich des ADH-Spiegels zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe (erhielten eine gleichvolumige Salzlösung) feststellten. Auch hinsichtlich der Urinausscheidung und dem Sauerstoffgehalt im Urin, als Maß für die Markdurchblutung, ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings beobachteten sie, dass die HF, der MAP sowie die Plasminogenaktivität in der Clonidingruppe deutlich geringer als in der Kontrollgruppe waren und schlussfolgerten, dass über Clonidin eine Inaktivierung der Katecholamine und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems induziert wird. Da jedoch weder das SV noch das HVM bestimmt wurden, kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob nicht eine Volumensubstitution günstiger gewesen wäre.

Vergleicht man die Resultate der verschiedenen tierexperimentellen und klinischen Studien, so zeigt sich, dass die Anwendung der unterschiedlichsten Modelle zur Beeinflussung der sympathoadrenergen Reaktionen unter Voraussetzung eines Kapnoperitoneums zu einer Verbesserung der Hämodynamik als auch der viszeralen Durchblutung beitragen können. Es scheint jedoch von großer Bedeutung zu sein, dass die Versuchsgruppen bezüglich der bekannten Einflussfaktoren, im engeren Sinne der Vorerkrankungen und des Flüssigkeitsstatus, optimal vorbehandelt sind. Weiterhin präsentieren die Ergebnisse der einzelnen Studien, dass einer intraoperativ erhöhten Vasopressinkonzentration durch den Einsatz verschiedener Medikamente scheinbar nur schwer entgegengewirkt werden kann, da die Freisetzung von ADH beim Kapnoperitoneum von unterschiedlichen Regulationsmechanismen abhängig zu sein scheint, so dass kein einzelner wesentlicher Einflussfaktor benannt werden könnte.

Da es vielmehr wahrscheinlich ist, dass während eines Kapnoperitoneums die Veränderungen der Herzkreislaufparameter und nachfolgend der viszeralen Perfusion sowie Funktion primär durch Volumenverschiebungen hervorgerufen werden, die des Weiteren durch die Körperlagerung einer zusätzlichen Modifikation unterliegen, und die sympathikotone Reaktion einen Kompensationsmechanismus des Organismus darstellt, wäre es möglich, dass durch eine ausreichende Flüssigkeitsapplikation die Tiere im vorliegenden Experiment soweit hämodynamisch stabilisiert werden konnten, dass keine neuroendokrine Sekretion zur weiteren Kompensation notwendig war und so der Einsatz von Esmolol keinen Nutzen brachte.

#### **5.4 Wie wirkt sich eine gezielte Nachlastsenkung durch Gabe von Niprussid-Natrium auf die Perfusion und Funktion von Leber und Niere aus ?**

Durch die Erhöhung des IAP bei Etablierung eines Kapnoperitoneums und einer nachfolgenden Sympathikusaktivierung wurde in bisherigen Studien eine Zunahme der HF und der kardialen Nachlast beschrieben, was wiederum zu einer Reduktion des HVM und des HSV sowie zu einer eingeschränkten Organperfusion führen kann. Wenn man davon ausgeht, dass eine Erhöhung des MAP eine Kompensationsmöglichkeit des Organismus auf die Veränderungen des Herz-Kreislaufsystems während eines Kapnoperitoneums darstellt, ist es fraglich, ob es sinnvoll ist die Nachlast zu senken, um die Herz-Kreislaufparameter und damit die viszerale Durchblutung zu verbessern. In Anbetracht dieser Voraussetzungen wurde in der aktuellen tierexperimentellen Studie untersucht, ob eine medikamentöse Vasodilatation zur Minderung dieser aufeinanderfolgenden Effekte beitragen kann. Wir wählten dazu Niprussidnatrium, das vor allem an der glatten Muskulatur des venösen aber auch des arteriellen Systems wirkt, so dass eine Senkung der kardialen Nachlast sowie eine Verringerung der kardialen Vorlast mit konsekutiv stark blutdrucksenkender Wirkung resultieren könnte. Dies kann klinisch von Bedeutung sein, wenn intraoperativ stark hypertone Reaktionen therapiert werden müssen. Durch eine Verringerung der Vor- und Nachlast infolge der Niprussidnatriumapplikation könnte beim Kapnoperitoneum ein verminderter Sympathikotonus mit einer verbesserten viszeralen Durchblutung resultieren.

Unsere Messungen ergaben, dass nach Induktion einer Vasodilatation der Blutfluss in der A. renalis in Flach- und Kopftieflage abgeschwächt, jedoch nicht von einer beeinträchtigten Diurese gefolgt wurde, so dass dieser Effekt von geringer funktionaler Relevanz hinsichtlich der renalen Funktion zu sein scheint. Da es allein nach Etablierung des Kapnoperitoneums schon zu einer Reduktion des renalen Blutflusses in Flachlage kam, könnte es sein, dass die Gabe von Niprussidnatrium die lokalen Kompressionsmechanismen, die unter Erhöhung des IAP auf die Nierengefäße wirken, nicht zu kompensieren vermag und über eine bevorzugt venöse Vasodilatation zu einer Verringerung der Vorlast mit nachfolgender Sympathikusaktivierung geführt hat, so dass der vasokonstriktorische Effekt dadurch verstärkt wurde. Ein möglicher Erklärungsansatz für die in Kopftieflage dokumentierte renale Perfusionsreduktion könnte sein, dass es über die bevorzugt venöse Vasodilatation zu einer Umverteilung des Blutvolumens zu Gunsten der herznahen Abschnitte des Niederdrucksystems gekommen ist, so dass es insgesamt unter zusätzlicher Aktivität des Sympathikus und der lokalen Parenchymkompression zu einer signifikanten Drosselung des renalen Blutflusses kam. Allerdings kann kein hinreichender

Erklärungsansatz für die beobachteten Veränderungen gefunden werden. Der portale Blutfluss zeigte nur in Flachlage eine Verminderung, wurde jedoch in den klinisch relevanten Körperpositionen nicht weiter beeinflusst. Allerdings zeigte die portale Perfusion schon nach Erhöhung des IAP eine signifikante Abnahme in Kopfhoch- und Kopftieflage, so dass der Einsatz von Niprussidnatrium hier keinen Nutzen erbrachte, um diesen Veränderungen effektiv entgegenzuwirken. Die in Flachlage unter Niprussidnatrium hervorgerufene Drosselung der Pfortaderdurchblutung könnte wie bei der Nierendurchblutung über eine Vorlastsenkung mit nachfolgender Sympathikusaktivierung erklärt werden. Des Weiteren zeigte die Pfortaderperfusion in der Gruppe, die unter dem Einfluss des Kapnoperitoneums in Flachlage keine Veränderungen zeigte, zum Zeitpunkt M2 schon niedrigere Werte als in den anderen Gruppen, so dass auch hier ein weiterer Erklärungsansatz gefunden werden kann. Insgesamt scheint Niprussidnatrium jedoch unter Voraussetzung eines Kapnoperitoneums nicht geeignet, den negativen Effekten entgegenzuwirken, so dass die Ergebnisse unserer tierexperimentellen Studie darauf schließen lassen, dass eine medikamentöse Vasodilatation beim Kapnoperitoneum bei ausreichendem Volumenstatus und gesunden Versuchstieren keinen wesentlichen Einfluss auf die gemessene viszerale Durchblutung hat. Die Leberfunktion wies hingegen in Kopfhochlage eine erhöhte Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff auf. Es könnte sein, dass über das NO-Pharmakon Niprussidnatrium der hepatisch arterielle Widerstand reduziert wurde und es so möglich erscheint, dass über eine verbesserte arteriell hepatische Perfusion, trotz reduziertem venös hepatischem Blutfluss, im Rahmen des "hepatic arterial buffer response" [65], eine verbesserte Gesamtdurchblutung der Leber mit einer gesteigerten Funktionsrate resultierte. Da wir jedoch weder den hepatischen Gefäßwiderstand noch den Fluss in der A. hepatica gemessen haben, bleibt die Aussage rein spekulativ.

Dass jedoch Nitritoxid eine wichtige Rolle bezüglich des hepatisch arteriellen Blutflusses und des hepatisch vaskulär arteriellen Widerstandes zu haben scheint, wurde in mehreren Studien belegt. Nitritoxid ist ein potentieller Vasodilatator, welches in den Endothelzellen der Gefäße produziert wird [88]. So konnten Grund et al. [34] an 7 Schweinen nachweisen, dass eine Hemmung der arteriellen Nitritoxidsynthese über die Gabe von N-nitro-L-arginin (L-NNA) zu einem Anstieg des hepatisch arteriellen Widerstandes, einhergehend mit einer Reduktion des hepatisch arteriellen Blutflusses, führte. Ein signifikanter Anstieg des Gefäßwiderstandes in den Mesenterialgefäßen wurde jedoch nicht beobachtet. Auch die Ergebnisse von Ayuse et al. [4] entsprachen den Beobachtungen von Grund et al. [34].

Feig et al. [23] untersuchten in einer klinischen Studie an 15 Risikopatienten ASA III-IV mit pulmonalen und kardialen Vorerkrankungen, welchen Effekt die Gabe von Niprussidnatrium

während laparoskopischer Darmresektionen oder Adhäsio­lysen zeigt. Dabei wurden die hämodynamischen Parameter intraoperativ überwacht. Mit Einleitung des Kapnoperitoneums kam es zu einem Abfall des HMV, begleitet von einem deutlichen Anstieg der kardialen Nachlast, speziell des SVR und des MAP, und einer Zunahme der kardialen Vorlast, gemessen am PCWP. In Abhängigkeit vom Anstieg des SVR ( $>1500 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) erhielten die Patienten eine kontinuierliche Infusion von Nitroglycerin in einer Konzentration von  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  intravenös. Aus dem Einsatz des Medikamentes resultierte eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik mit teilweiser Rückkehr der Parameter auf ihre Basiswerte. Die viszerale Durchblutung wurde hierbei nicht dokumentiert, jedoch erscheint es möglich, dass es unter den gegebenen Bedingungen auch zu einer Optimierung der Organdurchblutung kommen könnte. Dieser günstige Effekt konnte in unserer aktuellen Studie nicht nachgewiesen werden. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die Untersuchungen an herzgesunden Tieren durchgeführt wurden. Da jedoch in der Studie von Feig et al. [23] nur 9 von 15 Patienten Nitroglycerin erhielten, bei 4 Patienten der Nitrogruppe der IAP aufgrund einer Azidose- und Hyperkapnieentwicklung von 15 mmHg auf 10 mmHg gesenkt wurde und die chirurgischen Prozeduren nicht standardisiert abliefen, das heißt verschiedenartige laparoskopische Eingriffe unter Gebrauch verschiedener Körperpositionen (Kopfhoch- oder Kopftieflage) angewandt wurden, sind die Ergebnisse aufgrund nicht einheitlicher Studienbedingungen nur bedingt aussagekräftig. Somit stellt sich die Frage, ob ein vergleichbar reproduzierbares Ergebnis erreicht worden wäre, wenn bei allen Patienten die gleichen Voraussetzungen, das heißt ein vergleichbares Studiendesign, gegeben wären. Hein et al. [40] setzten in einer weiteren klinischen Studie an 17 Patienten mit kardialer Vorerkrankung ASA III-IV, die sich einer elektiven laparoskopischen Cholezystektomie unterzogen, ebenfalls Nitroglycerin ein, um den MAP auf einem Niveau von  $< 100 \text{ mmHg}$  und /oder den SVR  $< 2000 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$  zu halten. Insgesamt waren davon nur drei Patienten betroffen, wobei ein Patient aus dieser Gruppe zusätzlich Dobutamin erhielt, um den Herzindex über  $1,5 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^2$  aufrecht zu erhalten. Nach Aufbau des Kapnoperitoneums verzeichneten sie, wie bereits in vielen anderen Studien beschrieben, einen Anstieg des MAP und des SVR mit einer einhergehenden Reduktion der Herzauswurfleistung. Die HF blieb dabei unverändert. Durch die Applikation von Nitroglycerin konnten sie zwar eine Korrektur der hämodynamischen Parameter (MAP und SVR) erreichen, jedoch musste zusätzlich Dobutamin gegeben werden, um die kardiale Auswurfleistung aufrecht zu halten, so dass Nitroprussid allein nicht geeignet erscheint, die Hämodynamik beim Kapnoperitoneum und bei zusätzlicher Positionierung der Patienten in Kopfhochlage auf einem optimalen Niveau zu stabilisieren. Da die Fallzahl mit  $n=3$  sehr gering ist und einem

verminderten HMV mit Dobutamin entgegengewirkt wurde, ist auch diese Studie hinsichtlich der Aussagekraft eingeschränkt und nicht verwertbar. Angaben zur viszeralen Durchblutung erfolgten hier ebenfalls nicht.

Anhand der oben angeführten Studien stellt sich auch hier die Frage, ob ein ausreichender Flüssigkeitsstatus die Gabe von Nitroglycerin überhaupt notwendig gemacht hätte. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass eine kardiale Vorerkrankung nur eine eingeschränkte Volumensubstitution möglich macht, so dass bei Risikopatienten die Senkung der Nachlast durchaus einen günstigen Effekt haben kann und deshalb eine invasive Überwachung zur optimalen Steuerung der Narkose, der Volumen- und Medikamentensubstitution empfehlenswert ist. Ein weiterer Aspekt, der bei laparoskopischen Eingriffen berücksichtigt werden sollte, ist die Körperlagerung. Da eine Kopfhochlagerung, wie sie bei laparoskopischen Cholezystektomien zur Anwendung kommt, schon zu einem verminderten venösen Rückstrom führt, kann der Einsatz von Vasodilatoren wie Nitroprussid über eine venöse Gefäßerweiterung gerade hier den kompromittierenden Effekt verstärken.

Insgesamt führte in unserer Studie die Gabe von Nitroprussidnatrium in keiner der untersuchten Körperpositionen zu einer Verbesserung der viszeralen Durchblutung, so dass die Ergebnisse unserer Arbeit darauf schließen lassen, dass eine medikamentöse Vasodilatation beim Kapnoperitoneum, bei ausreichender Vorlast und gesunden Versuchstieren, keinen positiven Einfluss auf die Organdurchblutung hat.

## 6. Zusammenfassung

Zahlreiche tierexperimentelle als auch klinische Studien weisen darauf hin, dass nach Etablierung eines Kapnoperitoneums am menschlichen wie auch am tierischen Organismus charakteristische Veränderungen der Hämodynamik wie auch der Durchblutung der intraabdominellen Organe auftreten, wobei nicht eindeutig geklärt ist, in welchem Ausmaß letztlich auch eine Funktionsstörung oder sogar Schädigung der intraabdominellen Organe resultiert.

In der vorliegenden tierexperimentellen Studie an 43 Läuferschweinen sollte unter definierten Bedingungen, die der klinischen Situation möglichst nahe kommen, nachgeprüft werden, inwieweit sich ein Kapnoperitoneum auf die Leber- und Nierendurchblutung sowie deren Funktion auswirkt. Außerdem sollte überprüft werden, ob definierte therapeutische Konzepte, die bereits in klinischen Studien zur Verbesserung der Hämodynamik eingesetzt worden waren, die Auswirkungen des Kapnoperitoneums auf die viszerale Perfusion und Funktion positiv beeinflussen können. Dazu wurden zunächst vor und nach Etablierung eines Kapnoperitoneums von 14 mmHg an den Tieren die Zielparameter gemessen, anschließend die kardiale Vorlast gezielt durch Substitution einer kolloidalen Lösung erhöht und erneut gemessen, die sympathikotone Reaktion durch den selektiven  $\beta$ -Blocker Esmolol partiell blockiert oder die kardiale Nachlast durch den Vasodilatator Niprussidnatrium gezielt gesenkt. Da bekannt ist, dass auch die Körperposition eine erhebliche Rolle bei der Ausprägung der physiologischen Modifikationen spielt und viele laparoskopische Eingriffe eine Veränderung der Körperposition bedingen, wurden die Tiere in den Gruppen in Kopfhoch-, Horizontal- und Kopftieflage untersucht. Um eine mögliche Hypovolämie durch das präoperative Fasten zu vermeiden, erhielten alle Tiere während der operativen Maßnahmen 1000 ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung. Die Durchblutung der Pfortader und der A. renalis wurde über die Ultraschalllaufzeitmessung, die Leberfunktion mittels des COLD-Systems über die Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff (PDRig) und die renale Ausscheidung über eine transperitoneale Ausleitung des Urins mit einem Einmalkatheter bestimmt.

Die Untersuchungen ergaben, dass nach Aufbau eines IAP von 14 mmHg die Pfortaderdurchblutung in Kopfhoch- und Kopftieflage eine Reduktion erfuhr ( $p < 0,05$ ), wobei die Leberfunktion in allen Körperpositionen unbeeinflusst blieb. Die A. renalis zeigte nur in Flachlage eine Flussverminderung ( $p < 0,05$ ), die Diurese wurde in Kopfhoch- und Kopfflachlage gesenkt ( $p < 0,05$ ).

Die Erhöhung des intrathorakalen Blutvolumens verbesserte die Pfortaderdurchblutung in allen drei Körperpositionen ( $p < 0,05$ ). Auch hier zeigte dies keinen Einfluss auf die Leberfunktion, die wiederum unbeeinflusst blieb. Auch der renale Blutfluss wies nach Erhöhung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) in keiner der untersuchten Körperpositionen eine Veränderung auf, wobei in Kopfhochlage eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Zunahme zu verzeichnen war ( $p = 0,075$ ), die mit einer vermehrten Diurese einherging ( $p < 0,05$ ).

Die partielle Sympathikolyse durch Esmolol führte unabhängig von der jeweiligen Körperlagerung zu keiner Veränderung der portalen und renalen Durchblutung, der Urinausscheidung sowie der Leberfunktion.

Die Senkung des MAP durch Niprussidnatrium verschlechterte sogar den renalen Blutfluss in Flach- und Kopftieflage, sowie den portalen Blutfluss in Flachlage ( $p < 0,05$ ). Lediglich die Leberfunktion wies in Kopfhochlage eine erhöhte Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff (PDRig) auf ( $p < 0,05$ ).

Insgesamt war unter diesen Versuchsbedingungen eine Erhöhung des ITBV am ehesten geeignet, die portale Durchblutung während eines Kapnoperitoneums zu verbessern, während die Leberfunktion, der renale Blutfluss und die Diurese davon weitestgehend unbeeinflusst blieben. Weder Esmolol noch Niprussidnatrium konnten eine verbesserte viszerale Perfusion und Funktion, ausgenommen einer gesteigerten Leberfunktion in Kopfhochlage unter Niprussidnatrium, induzieren, so dass diese beiden Konzepte nicht generell zur Therapie empfohlen werden können. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es sich in der vorliegenden Studie um gesunde Versuchstiere handelte, so dass bei laparoskopischen Eingriffen an kardiopulmonalen Risikopatienten der Einsatz dieser Medikamente durchaus positive Effekte haben kann. Eine Hypervolämie kann ebenfalls nicht generell empfohlen werden, da viele Patienten kardiale Vorerkrankungen aufweisen, die eine extensive Flüssigkeitssubstitution nicht erlauben.

Unter den Versuchsbedingungen traten insgesamt nur geringe und wahrscheinlich klinisch nicht relevante Veränderungen der viszeralen Perfusion auf. Möglicherweise ist das ein Ausdruck für ein optimiertes Volumenmanagement während des Versuches. Da die erhobenen Daten auf einem experimentellen Hintergrund basieren, kann keine genaue Empfehlung über eine exakte Flüssigkeitsmenge oder den Einsatz sowie die Dosierung verschiedener Medikamente, die individuell in klinischen Situationen Gebrauch finden, gegeben werden. Entscheidende Bedeutung kommt einer Optimierung des intravasalen Volumens zu, gerade bei Lagewechsel aus der Horizontalen heraus. Ferner sollte der IAP bei laparoskopischen Operationen so gering wie möglich gehalten werden.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ADH	antidiuretisches Hormon, Adiuretin, Vasopressin
ALT / ALAT	Alaninaminotransferase
ANP	Atriopeptin / atriales natriuretisches Peptid
AP	alkalische Phosphatase
ASA	American society of Anesthesiologists
AST / ASAT	Aspartataminotransferase
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
DSt	exponentielle Abfall- oder auch Auswaschzeit
ERPF	effektiv renaler Plasmafluss
ET-1	Endothelin-1
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HABF / HAF	hepatisch arterieller Blutfluss / Fluss
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
HMVBF	hepatisch microvasculärer Blutfluss
HSV	Herzschlagvolumen
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herzzeitvolumen
IAP	intraabdomineller Druck
ICG <sup>®</sup>	Indocyaningrünfarbstoff
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
JKC-10	ET-1-Antagonist
kg	Kilogramm
KP	Kapnoperitoneum
l	Liter
L-NNA	N-nitro-L-arginin

LVEDP	linksventrikulär enddiastolischer Druck
LVEDV	linksventrikulär enddiastolisches Volumen
MAD / MAP	mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTt	mittlere Durchgangszeit
NaCl	Natriumchlorid
NAG	N-acetyl- $\beta$ -D-glucoaminidase
NO	Stickoxid – Nitrosogruppe der Nitrosamine
OP	Operation
p	Wert der Signifikanz
PAH	p-Aminohippursäure
PBV	pulmonales Blutvolumen
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDRig	<u>P</u> lasma <u>D</u> isappearance <u>R</u> ate - Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff
pH	Wasserstoffionenkonzentration
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PVBF / PVF	portal venöser Blutfluss / Fluss
r	Korrelationskoeffizient
SAP	systemisch arterieller Druck
SV	Schlagvolumen
SVR	systemischer Gefäßwiderstand / systemisch vaskulärer Widerstand
t <sub>1/2</sub>	Halbwert-Zeit
T61	Kombinationspräparat aus Embutramid, Mebezonium und Tetracain
V.	Vena
ZVD	zentralvenöser Druck
μg	Microgramm
ø	Durchmesser

## 8. Literaturverzeichnis

1. Agusti M, Elizalde JI, Adàlia R, et al. The Effects of Vasoactive Drugs on Hepatic Blood Flow Changes Induced by CO<sub>2</sub> Laparoscopy: An Animal Study. *Anesth.Analg.* 2001;93:1121-1126.
2. Alexander JI. Pain after laparoscopy. *Br.J.Anaesth.* 1997;79:369-378.
3. Andersen RJ, Cronin RE, McDonald KM, Schrier RW. Mechanisms of portal hypertension-induced alteration in renal hemodynamics, renal water excretion, and renin secretion. *J.Clin.Invest.* 1976;58:964-970.
4. Ayuse T, Brienza N, Revelly JP, Boitnott JK, Robotham JL. Role of nitric oxide in porcine liver circulation under normal and endotoxemic conditions. *J.Appl.Physiol.* 1995;78(4):1319-1329.
5. Beebe DS, McNevin MP, Crain JM, et al. Evidence of venous stasis after abdominal insufflation for laparoscopic cholecystectomy. *Surg.Gynecol.Obstet.* 1993;179:443-447.
6. Berg K, Wilhelm W, Grundmann U, Ladenburger A, Feifel G, Mertzlufft F. Laparoskopische Cholezystektomie - Einfluss von Lagerungsveränderungen und CO<sub>2</sub>-Pneumoperitoneum auf hämodynamische, respiratorische und endokrinologische Parameter. *Zentralbl.Chir.* 1997;122:395-404.
7. Böhm B, Schwenk W, Junghans T. Das Pneumoperitoneum. *Springer Verlag Berlin* 2000:9-152.
8. Böhm B, Junghans T, Neudecker J, Schwenk W. Leber- und Nierenfunktion nach laparoskopischer und konventioneller Resektion kolorektaler Tumore - Ergebnisse aus einer prospektiv randomisierten Studie. *Visceralchirurgie* 1999;34:20-24.
9. Brundell SM, Tsopelas C, Chatterton B, Touloumtzoglou J, Hewett PJ. Experimental study of peritoneal blood flow and insufflation pressure during laparoscopy. *Br.J.Surg.* 2002;89:617-622.
10. Caldwell CB, Ricotta JJ. Evaluation of intra-abdominal pressure and renal hemodynamics. *Current Surgery* 1986:495-498.

11. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in the visceral blood-flow with elevated intraabdominal pressure. *J.Surg.Research* 1987;43:14-20.
12. Casati A, Valentini G, Ferrari S, Senatore R, Zangrillo A, Torri G. Cardiorespiratory changes during gynaecological laparoscopy by abdominal wall elevation: comparison with carbon dioxide pneumoperitoneum. *Br.J.Anaesth.* 1997;78:51-54.
13. Chiu AW, Azadzo KM, Hatzichristou DG, Siroky MB, Krane RJ, Babayan RK. Effects of intra-abdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy. *J.Endourol.* 1994;8:99-103.
14. Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, Babayan RK. The impact of pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, and gaseless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. *J.Am.Coll.Surg.* 1995;181:397-406.
15. Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, Babayan RK. A porcine model for renal hemodynamic study during laparoscopy. *J.Surg.Research* 1996;60:61-68.
16. Couture P, Boudreault D, Girard F, Girard D, Ratelle R. Hemodynamic effects of mechanical peritoneal retraction during laparoscopic cholecystectomy. *Can.J.Anaesth.* 1997;44:467-472.
17. Cunningham AJ, Turner J, Rosenbaum S, Rafferty T. Transoesophageal echocardiographic assessment of hemodynamic function during laparoscopic cholecystectomy. *Br.J.Anaesth.* 1993;70:621-625.
18. Dexter SP, Vucevic M, Gibson J, McMahon MJ. Hemodynamic consequences of high- and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg.Endosc.* 1999;13:376-381.
19. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J.Trauma.* 1992;33:45-49.
20. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous and hepatic microcirculatory blood flow. *J.Trauma.* 1992;33(2):279-282.

21. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-476.
22. Dorsay DA, Greene FL, Baysinger CL. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy monitored with transesophageal echocardiography. *Surg.Endosc.* 1995;9:128-133.
23. Feig BW, Berger DH, Dougherty TB et al. Pharmacologic intervention can reestablish baseline hemodynamic parameters during laparoscopy. *Surgery* 1994;116:733-741.
24. Frazee RC, Roberts JW, Okeson GC et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy. A comparison of postoperative pulmonary function. *Ann.Surg.* 1991;213:651-654.
25. Freyschuss U, Hjemdahl P, Juhlin-Dannfelt A, Linde B. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress: influence of beta-blockade. *Am.J.Physiol.* 1988;255:H1443-H1451.
26. Fujita N, Sakaguchi, K, Ohtake M, et al. Suppression of hepatic portal blood flow caused by carbon dioxide pneumoperitoneum can be restored after dopamine administration in pigs. *Nippon Geka Hokan* 1996;65:99-108.
27. Fujita Y, Sakai T, Ohsumi A, Takaori M. Effects of Hypocapnia and Hypercapnia on Splanchnic Circulation and Hepatic Function in the Beagle. *Anesth.Analg.* 1989;69:152-157.
28. Gebhardt H, Bautz A, Ross M, Loose D, Wulf H, Schaube H. Pathophysiological and clinical aspects of the CO<sub>2</sub> Pneumoperitoneum (CO<sub>2</sub>-PP). *Surg.Endosc.* 1997;11:864-867.
29. Gelman S, Ernst E. The role of pH, pCO<sub>2</sub>, and O<sub>2</sub> content of the portal blood in hepatic circulatory autoregulation. *Am.J.Physiol.* 1977;233:E255-E262.
30. Gelman S, Dillard E, Bradley EL, Jr. Hepatic circulation during surgical stress and anesthesia with halothane, isoflurane, or fentanyl. *Anesth.Analg.* 1987;66:936-943.
31. Gelman S. Carbon dioxide and hepatic circulation. *Anesth.Analg.* 1989;69:149-151.
32. Giullian JA, Marsh JW, Chung OK, et al. Effect of Dopamin Infusion (3-30 µg/kg/min) on Hepatic Hemodynamics. *J.Surg.Research* 2000;88:52-57.

33. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, et al. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann.Surg.* 1995;221:372-380.
34. Grund F, Sommerschild HT, Winecoff A, et al. Importance of nitric oxide in hepatic arterial blood flow and total hepatic blood volume regulation in pigs. *Acta Physiol.Scand.* 1997;161:303-309.
35. Gründel K, Böhm B, Bauwens K, Junghans T, Scheiba R. Influence of acute hemorrhage and pneumoperitoneum on hemodynamic and respiratory parameters. *Surg.Endosc.* 1998;12:809-812.
36. Gutt CN, Schmandra TC. Portal venous flow during CO(2) pneumoperitoneum in the rat. *Surg.Endosc.* 1999;13:902-905.
37. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, Freedlender AE, Nolan SP. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann.Surg.* 1982;196:594-597.
38. Hashikura Y, Kawasaki F, Munakata Y, Hashimoto S, Hayashi K, Makuuchi M. Effects of peritoneal insufflation on hepatic and renal blood flow. *Surg.Endosc.* 1994;8:759-761.
39. Haxby EJ, Gray MR, Rodriguez C, Nott D, Springall M, Mythen M. Assessment of cardiovascular changes during laparoscopic hernia repair using oesophageal Doppler. *Br.J.Anaesth.* 1997;78:515-519.
40. Hein HA, Joshi GP, Ramsay MAE, et al. Hemodynamic Changes during Laparoscopic Cholecystectomy in Patients with Severe Cardiac Disease. *J.Clin.Anesth.* 1997;9:261-265.
41. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Vuolteenaho O. Hormonal responses and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy. *Br.J.Anaesth.* 1997;78:128-133.
42. Ho HS, Gunther RA, Wolfe BM. Intraperitoneal carbon dioxide insufflation and cardiopulmonary functions. Laparoscopic cholecystectomy in pigs. *Arch.Surg.* 1992;127:928-932.
43. Holthausen U, Nagelschmidt M, Dimmeler S, et al. Einfluss eines Pneumoperitoneums auf Hämodynamik, intestinale Mikrozirkulation und postoperative Integrität des Darmes: Kohlendioxid versus Helium. *Langenbecks.Arch.Chir.Suppl.* 1996;I:37-40.

44. Horvath KD, Whelan RL, Lier B, et al. The effects of elevated intraabdominal pressure, hypercarbia, and positioning on the hemodynamic responses to laparoscopic colectomy in pigs [see comments]. *Surg.Endosc.* 1998;12:107-114.
45. Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, Abe H, Ohtomo Y, Idezuki Y. Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide. *Surg.Endosc.* 1993;7:420-423.
46. Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, Abe H, Ohtomo Y, Idezuki Y. Safe intraabdominal pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery. *Surgery* 1993;114:549-554.
47. Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, Heyman HJ, Bonnet RF. Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiol.* 1975;42:281-287.
48. Iwase K, Takenaka H, Ishizaka T, Ohata T, Oshima S, Sakaguchi K. Serial changes in renal function during laparoscopic cholecystectomy. *Eur.Surg.Research* 1993;25:203-212.
49. Jakimowicz J, Stultiens G, Smulders F. Laparoscopic insufflation of the abdomen reduces portal venous flow. *Surg.Endosc.* 1998;12:129-132.
50. Jorgensen JO, Lalak NJ, North L, Hanel K, Hunt DR, Morris DL. Venous stasis during laparoscopic cholecystectomy. *Surg.Laparosc.Endosc.* 1994;4:128-133.
51. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth.Analg.* 1993;76:1067-1071.
52. Joris JL, Chiche J-D, Canivet J-LM, Jacquet NJ, Legros JJY, Lamy ML. Hemodynamic Changes Induced by Laparoscopy and Their Endocrine Correlates: Effects of Clonidine. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1998;32:1389-1396.
53. Junghans T, Böhm B, Gründel K, Schwenk W, Müller JM. Does pneumoperitoneum with different gases, body positions, and intraperitoneal pressures influence renal and hepatic blood flow? *Surgery* 1997;121:206-211.

54. Junghans T, Böhm B, Gründel K, Schwenk W. Effects of pneumoperitoneum with carbon dioxide, argon, or helium on hemodynamic and respiratory function. *Arch.Surg.* 1997;132:272-278.
55. Junghans T, Böhm B, Boueke T, Huscher D. Die intravenöse Volumensubstitution vermindert die hämodynamischen Auswirkungen des Pneumoperitoneums. *Minimal Invasive Chirurgie* 2000;9:127-130.
56. Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J.Surg.Research* 1981;30:249-255.
57. Kelman GR, Swapp GH, Smith I, Benzie RJ, Gordon NLM. Cardiac output and arterial blood-gas tension during laparoscopy. *Br.J.Anaest.* 1972;44:1155-1162.
58. Kim Z-G, Sanli E, Brinkmann L, Lorenz M, Gutt CN. Impact of dopamine and endothelin-1 antagonism on portal venous blood flow during laparoscopic surgery. *Surg.Endosc.* 2002;16:1292-1296.
59. Klopfenstein C-E, Morel DR, Clergue F, Pastor CM. Effect of abdominal CO<sub>2</sub> insufflation and changes of position on hepatic blood flow in anesthetized pigs. *Am.J.Physiol. - Heart and Circulatory Physiology* 1998;275(3):H900-H905.
60. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Scheinin M, Tikkanen I, Halme L, Lindgren L. Randomized comparison of the neuroendocrine response to laparoscopic cholecystectomy using either conventional or abdominal wall lift techniques. *Br.J.Surg.* 1996;83:1532-1536.
61. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ristkari S, Lindgren L. Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. *Anesth.Analg.* 1997;85:886-891.
62. Koivusalo AM, Scheinin M, Tikkanen I, et al. Effects of esmolol on hemodynamic response to CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1998;42:510-517.
63. Laisalmi M, Koivusalo A-M, Valta P, Tikkanen I, Lindgren L. Clonidine provides opioid-sparing effect, stable hemodynamics, and renal integrity during laparoscopic cholecystectomy. *Surg.Endosc.* 2001;15:1331-1335.

64. Lau WY, Leow CK, Li Arthur KC. History of Endoscopic and Laparoscopic Surgery. *World J.Surg.* 1997;21:444-453.
65. Lauth WW. Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Fed.Proc.* 1983;42:1662-1666.
66. Le Roith D, Bark H, Nyska M, Glick SM. The effect of abdominal pressure on plasma antidiuretic hormone levels in the dog. *J.Surg.Research* 1982;32:65-69.
67. Leister I, Schuler P, Vollmar B, et al. Microcirculation and excretory funktion of the liver under conditions of carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg.Endosc.* 2004;18(9):1358-1363.
68. Litynski GS, Paolucci V. Origin of laparoscopy: coincidence or surgical interdisciplinary thought? *World J.Surg.* 1998Aug;22(8):899-902.
69. Litynski G, Schaeff B, Paolucci V. Vom Pneumoperitoneum bis zur Koelioskopie: Georg Kelling (1866-1945) - der Pionier der Laparoskopie. *Chirurg* 1996;67:283-287.
70. Loder WA, Minnich M, Brotman S. Hemodynamic effects of laparoscopic cholecystectomy. *Am.Surg.* 1994;60:322-325.
71. London ET, Ho HS, Neuhaus AM, Wolfe BM, Rudich SM, Perez RV. Effect of intravascular volume expansion on renal function during prolonged CO<sub>2</sub> Pneumoperitoneum. *Ann.Surg.* 2000;231(2):195-201.
72. Mann C, Boccara G, Pouzeratte Y, et al. The Relationship Among Carbon Dioxide Pneumoperitoneum, Vasopressin Release, and Hemodynamic Changes. *Anesth.Analg.* 1999;89:278-283.
73. Marathe US, Lilly RE, Silvestry SC, et al. Alterations in hemodynamics and left ventricular contractility during carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg.Endosc.* 1996;10:974-978.
74. Marlovits H, Lange J. Die Geschichte der Laparoskopie. *Verlag Hans Huber Bern* 1997;54(9):489-491.
75. Marshall RL, Jebson PJR, Davie IT, Scott DB. Circulatory effects of carbon dioxide insufflation of the peritoneal cavity for laparoscopy. *Br.J.Anaesth.* 1972;44:680-684.

76. McDougall EM, Monk TG, Wolf JS, Jr. et al. The effect of prolonged pneumoperitoneum on renal function in an animal model. *J.Am.Coll.Surg.* 1996;182:317-328.
77. McLaughlin JG, Scheeres DE, Dean RJ, Bonnell BW. The adverse hemodynamic effects of laparoscopic cholecystectomy [see comments]. *Surg.Endosc.* 1995;9:121-124.
78. McMahan AJ, Russell IT, Ramsay G, et al. Laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative pain and pulmonary function. *Surgery* 1994;115:533-539.
79. Mealy K, Gallagher H, Barry M, Lennon F, Traynor O, Hyland J. Physiological and metabolic responses to open and laparoscopic cholecystectomy. *Br.J.Surg.* 1992;79:1061-1064.
80. Melville RJ, Frizis HI, Forsling ML, LeQuesne LP. The stimulus for vasopressin release during laparoscopy. *Surg.Gynecol.Obstet.* 1985;161:253-6.
81. Mikami O, Kawakita S, Fujise K, Shingu K, Takahashi H., Matsuda T. Catecholamine release caused by carbon dioxide insufflation during laparoscopic surgery. *J.Urol.* 1996;155:1368-1371.
82. Mikami O, Fujise K, Matsumoto S, Shingu K, Ashida M, Matsuda T. High intra-abdominal pressure increases plasma catecholamine concentrations during pneumoperitoneum for laparoscopic procedures. *Arch.Surg.* 1998;133:39-43.
83. Miki Y, Iwase K, Kamiike W, et al. Laparoscopic cholecystectomy and time-course changes in renal function. The effect of the retraction method on renal function. *Surg.Endosc.* 1997;11:838-841.
84. Morino M, Giraudo G, Festa V. Alterations in hepatic function during laparoscopic surgery. An experimental clinical study. *Surg.Endosc.* 1998;12:968-972.
85. O'Leary E, Hubbard K, Tormey W, Cunningham AJ. Laparoscopic cholecystectomy: hemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br.J.Anaesth.* 1996;76:640-644.
86. Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K, et al. *Pharmakologie und Toxikologie.* Springer Verlag Berlin 1997:95-104,277.

87. Ortega AE, Richman MF, Hernandez M et al. Inferior vena caval blood flow and cardiac hemodynamics during carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg.Endosc.* 1996;10:920-924.
88. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526.
89. Périssat Jacques. Laparoscopic Surgery: A Pioneer's Point of View. *World J.Surg.* 1999;23:863-868.
90. Price R. Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. *Toxicology* 1982;23:99-134.
91. Punnonen R, Teisala K, Hakkinen V, Viinamaki O, Pystynen P. Vasopressin and prolactin as stress hormones. *Gynecol.Obstet.Invest.* 1986;21:76-79
92. Rasmussen I, Berggren U, Arvidsson D, Ljungdahl M, Haglund U. Effects of pneumoperitoneum on splanchnic hemodynamics: an experimental study in pigs. *Eur.J.Surg.* 1995;161:819-826.
93. Razvi HA, Fields D, Vargas JC, Vaughan ED-JR, Vukasin A, Sosa RE. Oliguria during laparoscopic surgery: evidence for direct renal parenchymal compression as an etiologic factor. *J.Endourol.* 1996;10:1-4.
94. Richards WO, Scovill W, Shin B, Reed W. Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. *Ann.Surg.* 1983;197:183-187.
95. Rist M, Rauh R, Klingel R, Jacobi K, Siebzehnruhel E. Hemodynamic effects of pneumoperitoneum in lithotomy position. *Zentralbl.Chir.* 2001;126:75-79.
96. Safran DB, Orlando III R. Physiologic Effects of Pneumoperitoneum. *Am.J.Surg.* 1994;167:281-286.
97. Sala Blanch X, Fontanals J, Martinez Palli G, et al. Effects of carbon dioxide vs. helium pneumoperitoneum on hepatic blood flow. *Surg.Endosc.* 1998;12:1121-1125.
98. Schachtrupp A, Lawong G, Afify M, Graf J, Toens C, Schumpelick V. Fluid resuscitation preserves cardiac output but cannot prevent organ damage in a porcine model during 24h of intraabdominal hypertension. *Shock* 2005;24(2):153-158.

99. Schilling MK, Redaelli C, Krahenbuhl L, Signer C, Buchler MW. Splanchnic microcirculatory changes during CO<sub>2</sub> laparoscopy. *J.Am.Coll.Surg.* 1997;184:378-382.
100. Schmandra TC, Gutt CN. Veränderungen des portalen Blutvolumenflusses durch ein CO<sub>2</sub>-Pneumoperitoneum in der Ratte. *Langenbecks.Arch.Chir.Suppl.* 1998;I:565-569.
101. Schmidt Robert F, Thews Gerhard. Physiologie des Menschen. *Springer Verlag Berlin*, 1995(26.Auflage):498-560.
102. Schulte-Steinberg H, Meyer G, Forst H. Sind Risikopatienten zur minimal-invasiven Operation mit CO<sub>2</sub>-Pneumoperitoneum geeignet? *Chirurg* 1996;67:72-76.
103. Shuto K, Kitano S, Yoshida T, Bandoh T, Mitarai Y, Kobayashi M. Hemodynamic and arterial blood gas changes during carbon dioxide and helium pneumoperitoneum in pigs. *Surg.Endosc.* 1995;9:1173-1178.
104. Spaner Shelley Jane, Warnock Garth Loren. A Brief History of Endoscopy, Laparoscopy, and Laparoscopic Surgery. *Journal of Laparoendoscopic & advanced surgical Techniques* 1997;7(6):369-373.
105. Tan M, Xu FF, Peng JS et al. Change in the level of Serum liver enzymes after laparoscopic surgery. *World J.Gastroenterol.* 2003;9:364-367.
106. Thomson IA, Fitch W, Hughes RL, Campbell D. Effect of increased concentrations of carbon dioxide during halothane anaesthesia on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. *Br.J.Anaest.* 1983;55:1231-1237.
107. Tunón MJ, González F, Jorquera F, Llorente A, Gonzalo-Orden M, Gonzáles-Gallego J. Liver blood flow changes during laparoscopic surgery in pigs. *Surg.Endosc.* 1999;13:668-672.
108. Viinamki O, Punnonen R. Vasopressin release during laparoscopy: role of increased intra-abdominal pressure [letter]. *Lancet* 1982;1:175-176.
109. Volz J, Koster S, Weiss M, et al. Pathophysiologic features of a pneumoperitoneum at laparoscopy: a swine model. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1996;174:132-140.

110. Wurst H, Finsterer U. Pathophysiologische und klinische Aspekte der Laparoskopie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 1990;7:187-197.
111. Zuckerman R, Gold M, Jenkins P, Rauscher LA, Jones M, Heneghan S. The effects of pneumoperitoneum and patient position on hemodynamics during laparoscopic cholecystectomy. *Surg.Endosc.* 2001;15:562-565.

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung Nr. 1:	Veränderungen des Druckes und Blutflusses in den viszeralen Gefäßen durch einen erhöhten IAP	9
Abbildung Nr. 2:	regulierende Einflüsse der Nierendurchblutung	11
Abbildung Nr. 3:	venöser Rückstrom und kardiale Vorlast bei erhöhtem IAP	12
Abbildung Nr. 4:	hämodynamische Auswirkungen eines Pneumoperitoneums	14
Abbildung Nr. 5:	Einfluss einer Kopfhochlage (KHL) und Kopftieflage (KTL) auf das HMV, die Vor- und Nachlast	16
Abbildung Nr. 6:	Prinzip der Volumengabe mit Anhebung der kardiale Vorlast und der Herzauswurfleistung	18
Abbildung Nr. 7:	Schema der Nachlastsenkung durch Vasodilatation	19
Abbildung Nr. 8:	Konzept einer möglichen Abschwächung der erhöhten Sympathikuswirkung	20
Abbildung Nr. 9:	Methodik – Gruppeneinteilung	26
Abbildung Nr. 10:	Messzeitpunkte der Gruppe A und (B)	28
Abbildung Nr. 11:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf den Pfortaderfluss	33
Abbildung Nr. 12:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Nierendurchblutung	34
Abbildung Nr. 13:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die renale Ausscheidung	34
Abbildung Nr. 14:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Leberfunktion, gemessen als PDRig (Plasma <u>D</u> isappearance <u>R</u> ate)	35
Abbildung Nr. 15:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf den Pfortaderfluss nach Volumengabe	37
Abbildung Nr. 16:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Nierendurchblutung nach Volumengabe	38

Abbildung Nr. 17:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Urinausscheidung nach Volumengabe	38
Abbildung Nr. 18:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Leberfunktion, gemessen als PDRig, nach Volumengabe	39
Abbildung Nr. 19:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die relative Veränderung des Pfortaderflusses nach selektiver $\beta$ -Blockade	41
Abbildung Nr. 20:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die relative Veränderung der Nierendurchblutung nach selektiver $\beta$ -Blockade	42
Abbildung Nr. 21:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die relative Veränderung der renalen Ausscheidung nach selektiver $\beta$ -Blockade	42
Abbildung Nr. 22:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die relative Veränderung der Leberfunktion, gemessen als PDRig, nach selektiver $\beta$ -Blockade	43
Abbildung Nr. 23:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf den Pfortaderfluss nach Vasodilatation	45
Abbildung Nr. 24:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Nierendurchblutung nach Vasodilatation	46
Abbildung Nr.25:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die renale Ausscheidung nach Vasodilatation	46
Abbildung Nr. 26:	Einfluss des Kapnoperitoneums auf die Leberfunktion, gemessen als PDRig, nach Vasodilatation	47

## 10.Tabellenverzeichnis

(Einfluss des **Kapnoperitoneums (M3)** von 14 mmHg)

Tabelle 1	Kopfhochlage (Gruppe 1A, n=7 )	36
Tabelle 2	Kopflachlage (Gruppe 3A, n=7)	36
Tabelle 3	Kopftiefelage (Gruppe 2A, n=8)	36

(Einfluss der ITBV orientierten **Volumenerhöhung (M7)** beim Kapnoperitoneum von 14 mmHg)

Tabelle 4	Kopfhochlage (Gruppe 1A, n=7 )	40
Tabelle 5	Kopflachlage (Gruppe 3A, n=7)	40
Tabelle 6	Kopftiefelage (Gruppe 2A, n=8)	40

(Einfluss der **selektiven  $\beta$ -Blockade** beim Kapnoperitoneum von 14 mmHg)

Tabelle 7	Kopfhochlage (Gruppe 1B, n=7 )	44
Tabelle 8	Kopflachlage (Gruppe 3B, n=7 )	44
Tabelle 9	Kopftiefelage (Gruppe 2B, n=7 )	44

(Einfluss der Niprussid gesteuerten **Vasodilatation (M4)** beim Kapnoperitoneum von 14 mmHg)

Tabelle 10	Kopfhochlage (Gruppe 1A, n=7 )	48
Tabelle 11	Kopflachlage (Gruppe 3A, n=7)	48
Tabelle 12	Kopftiefelage (Gruppe 2A, n=8)	48

## **11. Erklärung**

„Ich, Felicitas Dörner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Therapeutische Strategien zur Minimierung der hämodynamischen Auswirkung beim Kapnoperitoneum - Beeinflussung der Leber- und Nierendurchblutung sowie der renalen Ausscheidung und Leberfunktion, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den

Felicitas Dörner

## **12.Danksagung**

Allen, die mich während der Zeit der Fertigstellung meiner Promotion unterstützt haben, gilt mein Dank.

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Tido Junghans bedanken, der durch sein Engagement, durch seine konstruktiven Vorschläge, die aufgebrachte Geduld und die stets zügige Durchsicht der verschiedenen Abschnitte der Arbeit, während aller Phasen die Promotionsfertigstellung vorantrieb und mich in allen Belangen hervorragend unterstützte.

Der gesamten Arbeitsgruppe und insbesondere Frau Kirsten Führer danke ich für das Mitwirken an dem operativen Teil der Studie sowie der fachgerechten Datengewinnung, welche die Grundlagen dieser Arbeit darstellten und das Gelingen der Studie ermöglicht haben.

Herrn Dr. Diethelm Modersohn gebührt ebenfalls mein Dank, der durch seine Erfahrungen in der tierexperimentellen Kardiologie und den interventionellen Untersuchungsverfahren zum Entstehen der Arbeit beigetragen hat.

Mein besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten Dr. Gert Heine, meinen Eltern Renate und Dr. Hartmut Dörner als auch meinen Schwiegereltern Dr. Angelika und Dr. Gerhard Heine, die mir wann immer möglich den Rücken frei gehalten und mich immer wieder ermutigt haben. Nicht zuletzt waren sie durch unermüdliches Nachfragen, durch ihre kritischen Blicke, durch gemeinsam geführte Diskussionen und durch ihre geduldige Unterstützung maßgeblich an der Fertigstellung der Arbeit beteiligt.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht