

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit
Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Auswirkung einer alleinigen thorakalen Epiduralanästhesie auf die
Hepatosplanchnikusperfusion im Vergleich zu der Kombination mit
einer Allgemeinanästhesie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Eva Kornemann
aus Stuttgart

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grütters-Kieslich

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Claudia Philippi-Höhne
2. Prof. Dr. med. Thomas Volk
3. Prof. Dr. med. Thea Koch

Datum der Promotion: 08.04.2011

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung | 3 |
| 1.1. Allgemeinanästhesie | 4 |
| 1.1.1. Definition | 4 |
| 1.1.2. Für die Studie verwendete Pharmaka zur Allgemeinanästhesie | 5 |
| 1.2. Epiduralanästhesie | 8 |
| 1.2.1. Definition | 8 |
| 1.2.2. Festlegen der Punktionshöhe | 8 |
| 1.2.3. Wirkungsweise und Vorteile der thorakalen Epiduralanästhesie | 10 |
| 1.2.4. Für die Studie verwendete Pharmaka in der Epiduralanästhesie | 11 |
| 1.3. Kombinationsanästhesie | 12 |
| 1.3.1. Definition | 12 |
| 1.3.2. Vorteile der Kombinationanästhesie gegenüber der balancierten Allgemeinanästhesie | 12 |
| 1.3.3. Beeinflussung der gastrointestinalen Funktion durch die TEA | 13 |
| 1.4. Bestimmung der Splanchnikusperfusion mit der ICG- Plasmaverschwinderate | 16 |
| 1.5. Ziele und Fragestellung der Studie | 18 |
| | |
| 2. Methodik | 19 |
| 2.1. Patientenauswahl | 19 |
| 2.2. Indikationen und Kontraindikationen für die TEA | 21 |
| 2.3. Versuchsdurchführung | 21 |
| 2.3.1. Studienprotokoll | 25 |
| 2.4. Messung der ICG- Abbaurate (PDR ICG) | 25 |
| 2.5. Messung der hämodynamischen Parameter | 29 |
| 2.6. Statistische Auswertung | 30 |
| | |
| 3. Ergebnisse | 31 |
| 3.1. Demographische Daten | 31 |
| 3.2. Präoperative Leberwerte | 33 |
| 3.3. ICG –Abbaurate | 33 |
| 3.4. Mittlere Zirkulationszeit (MTT) | 34 |
| 3.4. Hämodynamik | 36 |

| | |
|---|----|
| 3.6. Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und Blutgase | 38 |
| 4. Diskussion | 40 |
| 4.1 Diskussion der Methode | 40 |
| 4.1.1. Patientenauswahl | 40 |
| 4.1.2. Methoden zur Überwachung der Splanchnikusperfusion | 41 |
| 4.2.2. Bestimmung der Splanchnikusperfusion mit der Indocyaningrün- Plasma Verschwinderate | 46 |
| 4.2. Diskussion der Ergebnisse | 50 |
| 4.2.1. Splanchnikusperfusion unter alleiniger thorakaler Epiduralanästhesie | 50 |
| 4.2.2. Splanchnikusperfusion unter Kombinationsanästhesie | 51 |
| 5. Zusammenfassung | 59 |
| 6. Literaturverzeichnis | 61 |
| 7. Publikation | 77 |
| 8. Lebenslauf | 78 |
| 9. Danksagung | 79 |
| 10. Anhang | 80 |
| 10.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen | 80 |
| 10.2 Abbildungsverzeichnis | 82 |
| 10.3 Tabellen | 83 |

1. Einleitung

Die thorakale Epiduralanästhesie (TEA) erfährt in den letzten Jahren nicht nur als postoperatives Analgesie-, sondern auch als adjuvantes Anästhesieverfahren im Rahmen einer Kombinationsanästhesie zunehmende Bedeutung. Dabei besteht die Kompetenz der thorakalen Epiduralanästhesie in der gezielten Unterbrechung sympathischer Efferenzen und nozizeptiver Reflexe, durch die ungünstige Einflüsse der stressbedingten neuroendokrinen Anpassungsreaktion in den verschiedenen Organsystemen vermieden werden können.

Neben der eindeutig belegten exzellenten Analgesiequalität des Verfahrens konnten auch positive Effekten auf die postoperative Vigilanz und Lungenfunktion, die kardiale Morbidität sowie das frühere Wiedereinsetzen der Darmmotilität nachgewiesen werden. Ob darüber hinaus durch die von der Epiduralanästhesie induzierten Sympathikolyse auch eine Vasodilatation und damit eine verbesserte Perfusion im Bereich des Splanchnikusgebietes erreicht wird, konnte bislang noch nicht eindeutig geklärt werden. Da es jedoch verstärkt Hinweise gibt, dass eine Minderperfusion in dieser Region eine zentrale Rolle in der Entwicklung und Aggravation schwerwiegender postoperativer Komplikationen, wie systemischer Inflammation und Multiorganversagen, einnimmt, ist die Frage nach Möglichkeiten zur Verbesserung der Splanchnikusdurchblutung zunehmend in den Fokus des Interesses gerückt. Während großer abdominalchirurgischer Eingriffe kann eine inadäquate Perfusion der Splanchnikusorgane mit konsekutivem Sauerstoffmangel durch die Sympathikushyperaktivität im Rahmen der chirurgischen Stressantwort verursacht werden. Daher kann die Blockade der sympathischen Efferenzen durch eine TEA möglicherweise die Perfusion und damit auch das Sauerstoffangebot in dieser Region verbessern. Bislang gibt es nur unzureichende Daten über die hämodynamischen Auswirkungen einer Epiduralanästhesie auf die Durchblutung der Splanchnikusorgane und es wird befürchtet, dass der potentiell positive Effekt auf die regionale Perfusion von den systemischen Auswirkungen der Allgemein- und Regionalanästhesie (wie Abnahme des systemischen vaskulären Widerstandes, des Blutdrucks und des Schlagvolumens) überlagert wird.

Ziel der vorliegenden Pilotstudie war daher, die Auswirkungen einer thorakalen Epiduralanästhesie auf die Perfusion im Gastrointestinaltrakt zu untersuchen und die Frage zu beantworten, inwiefern sich eine zusätzliche Allgemeinanästhesie auf die durch die TEA induzierten Veränderungen der regionalen Hämodynamik auswirkt.

1.1. Allgemeinanästhesie

1.1.1. Definition

Die Narkose (griechisch „erstarren“), für die synonym der Begriff „Allgemeinanästhesie“ gebraucht wird, ist per definitionem die allgemeine Betäubung des Organismus mit zentraler Schmerz- und Bewusstseinsausschaltung. Ziele der Narkose sind dementsprechend Bewusstseinsverlust, Analgesie, neurovegetative Dämpfung zur Hemmung der Gegenregulation und, als zusätzliche Qualität aus operativer Indikation, Muskelentspannung. Für die Bewusstseinsausschaltung gibt es im Wesentlichen zwei Hauptverfahren: die Inhalationsanästhesie, die unter Einsatz von Inhalationsanästhetika wie Lachgas und volatiler Anästhetika erfolgt, sowie die intravenöse Anästhesie, für die verschiedene injizierbare Hypnotika zur Verfügung stehen. Aufgrund der fehlenden analgetischen Wirkung werden bei beiden Narkoseformen zur Schmerzausschaltung zusätzlich Opioide verabreicht.

Die derzeit am häufigsten verwendete Narkoseform ist eine Kombination aus beiden Verfahren, die unter Verwendung von Inhalationsanästhetika und Opioiden als balancierte Allgemeinanästhesie bezeichnet wird. Dabei erfolgt die Einleitung überwiegend intravenös, um die Patienten möglichst schonend und ohne das Risiko einer eventuellen Atemwegsirritation durch den unangenehmen Geruch eines Inhalationsanästhetikums einschlafen zu lassen. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wird ein volatiles Anästhetikum verwendet. Die balancierte Allgemeinanästhesie hat vor allem den Vorteil, dass sie eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten ermöglicht und damit die Nebenwirkungen einer Monoanästhesie in sehr hoher Dosierung vermindern kann. Um eine ausreichende Analgesie zu erreichen, ist auch bei dieser Narkoseform eine Supplementierung mit Opioiden unverzichtbar. Zur weiteren Optimierung von Wirkung und Nebenwirkungswahrscheinlichkeiten kann jedoch die systemische Gabe von Analgetika durch die Anwendung regionaler Anästhesieverfahren ersetzt bzw. minimiert werden. Dabei werden die sensiblen Leitungsbahnen im Bereich der zu erwartenden Schmerzausbreitung mittels Lokalanästhetika unterbrochen. Besteht die Indikation zur gleichzeitigen Durchführung von Allgemein- und Regionalanästhesie, spricht man von einer Kombinationsanästhesie.

1.1.2. Für die Studie verwendete Pharmaka zur Allgemeinanästhesie

Im Folgenden sollen die in der Studie zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose verwendeten Medikamente kurz vorgestellt werden:

Thiopental aus der Gruppe der Barbiturate ist ein Anästhetikum für die intravenöse Einleitung der Narkose. Es hat eine stark hypnotische, jedoch keine analgetische Wirkung, vielmehr kann es bei alleiniger Gabe zu einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit kommen. Aufgrund seiner negativ inotropen und venodilatierenden Wirkung führt Thiopental zu einer dosisabhängigen Abnahme des Herzzeitvolumens, die bei entsprechend hoher Dosierung nur unzureichend durch die reflektorische Zunahme der Herzfrequenz kompensiert werden kann (u.a. Mather et al. 2004; Russo et Bressolle, 1998).

Fentanyl ist ein lipidlösliches, hochpotentes Opioid, dessen Anwendung in der Anästhesie weit verbreitet ist. Seine analgetische Potenz ist 100fach höher als die von Morphin. Die durch Fentanyl vermittelte Analgesietiefe ist dosisabhängig und wird dem Schmerzniveau des jeweiligen Eingriffs angepasst. Postoperativ ist eine adäquate Dosierung jedoch häufig durch eine potentielle Atemdepression und Vigilanzminderung limitiert. Die Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, die über eine zentral bedingte, verminderte Aktivierbarkeit des Sympathikus erfolgt und zu Bradykardie und Hypotonie führen kann, ist meist nicht sehr ausgeprägt (Rosow et al. 1982). Neben der zentralen Wirkung hat Fentanyl, wie alle Opiode, auch periphere Angriffspunkte, vor allem an der glatten Muskulatur von Hohlorganen. Die zirkuläre Muskulatur im gesamten Gastrointestinaltrakt wird stimuliert, während die propulsive Peristaltik der longitudinalen Muskulatur gehemmt wird. Dadurch können Spasmen, insbesondere im Bereich des Sphinkteren und Obstipation ausgelöst werden (Schwarzer et al. 2005).

Rocuronium gehört zur Gruppe der mittellang wirksamen, nicht- depolarisierenden Muskelrelaxantien. Es hat im Unterschied zu allen anderen nicht- depolarisierenden Relaxantien eine sehr kurze Anschlagzeit von 1,5-2 min. (Diefenbach et al. 1997). Die effektive Dosis, die für eine 95%ige Muskeler schlaffung erforderlich ist (ED95), liegt für Rocuronium bei 0,3-0,5 mg/ kg Körpergewicht. Die Wirkdauer nach der klinisch üblichen Gabe der 2fachen ED95 zur Intubation beträgt etwa 50-70 Minuten. Rocuronium gehört

zu den nicht- depolarisierenden Muskelrelaxantien, die keine Histaminfreisetzung bewirken und ist somit weitgehend kreislaufneutral (Naguib et al. 1995).

Succinylcholin ist die einzige derzeit verwendete Substanz aus der Gruppe der depolarisierenden Muskelrelaxantien. Aufgrund seines sehr schnellen Wirkungseintritts von ca. 60 Sekunden ist Succinylcholin das nach wie vor bevorzugte Relaxans für eine Rapid-sequence Induction (Morris et Cook 2001). Die Wirkzeit bis zur vollständigen Erholung beträgt nur etwa 12 Minuten, da die Substanz rasch durch die Pseudocholinesterase gespalten wird. Succinylcholin hat eine Vielzahl von unerwünschten, zum Teil sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen. Durch die an den nikotinergen Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatte ausgelöste Dauerdepolarisation werden vor Einsetzen der Muskellähmung kurzzeitig Faszikulationen individuell unterschiedlicher Stärke ausgelöst. Diese verursachen gehäuft postoperative Myalgien und können, bei bestehender Hyperkalämie, zu einem kritischen Anstieg des Serum-Kalium-Wertes mit der Gefahr von Herzrhythmusstörungen führen. Da Succinylcholin seine Wirkung auch an sämtlichen cholinergen Rezeptoren des vegetativen Nervensystems entfaltet, kann es (je nach sympathischen Aktivitätszustand des Patienten) durch unspezifische autonome Stimulation sowohl zu Hypertonie und Tachykardie, als auch zu Bradykardie bis hin zur Asystolie kommen (Sparr et Jöhr 2002). Auch andere cholinerge Nebenwirkungen wie Hypersalivation und Bronchospasmus können verursacht werden. In sehr seltenen Fällen und bei entsprechender Disposition kann nach Gabe von Succinylcholin, eine maligne Hyperthermie auftreten, vor allem wenn es in Kombination mit einem volatilen Anästhetikum verwendet wird (Hopkins 2000).

Isofluran gehört zur Gruppe der volatilen Anästhetika mit Methylethylether –Struktur. Es unterscheidet sich von den vorangegangenen halogenierten Verbindungen, wie beispielsweise Halothan, durch eine höhere molekulare Stabilität und ein geringeres Toxizitätspotential. Durch den geringeren Löslichkeitskoeffizienten ist Isofluran gut steuerbar. In 100% O₂ liegt der MAC-Wert von Isofluran bei 1,15 Vol%. Durch Supplementierung mit anderen Pharmaka, wie Lachgas oder Opioiden, aber auch durch Kombination mit einer thorakalen Epiduralanästhesie kann der MAC-Wert und damit der Bedarf an volatilen Anästhetikum erheblich reduziert werden (Hodgson et al. 1999).

Wie alle derzeit verfügbaren volatilen Anästhetika verursacht Isofluran eine dosisabhängige Depression des kardiovaskulären Systems. Dabei verursacht Isofluran sowohl im arteriellen als auch im venösen Gefäßsystem eine ausgeprägte Vasodilatation und hat nur in geringem Ausmaß eine negativ inotrope Wirkung. Durch die konsekutive Abnahme des peripheren Widerstands kann es zu erheblichen Blutdruckabfällen kommen (Stevens et al. 1971). Dagegen bleibt das Herzminutenvolumen unter Anwendung von Isofluran bis zu einem MAC-Wert von 2,0 Vol% weitgehend unverändert, da sich in der zur Allgemeinanästhesie verwendeten endexpiratorischen Konzentration von 0,5-1,5 Vol% die negative Inotropie bei herzgesunden Patienten kaum bemerkbar macht (Eger 1981, Malan et al. 1995).

1.2. Epiduralanästhesie

1.2.1. Definition

Als Epiduralanästhesie, synonym wird auch der Begriff Periduralanästhesie gebraucht, bezeichnet man ein rückenmarksnahes Anästhesieverfahren, bei dem ein Lokalanästhetikum, wahlweise in Kombination mit einem Opioid, in den Raum zwischen dem Ligamentum flavum und der Dura mater injiziert wird (u.a. Wagner 2001). Je nach gewählter Punktionshöhe und applizierter Lokalanästhetikamenge lässt sich so eine gezielte Nervenwurzelblockade über mehrere Wirbelsäulensegmente erreichen. Durch wiederholte oder kontinuierliche Applikation des Lokalanästhetikums über einen Epiduralkatheter lässt sich die Analgesie für mehrstündige Operationen und darüber hinaus für die postoperative Schmerztherapie lückenlos fortführen.

Der Epiduralraum ist stark vaskularisiert und besitzt einen hohen Fettanteil. Nach Applikation wird das Lokalanästhetikum schnell vom Fettgewebe absorbiert und zu einem geringen Anteil in das Gefäßsystem resorbiert. Die Wirkung der epidural applizierten Medikamente erfolgt über die sukzessive Mobilisation aus dem Fettgewebe, paravertebral an den Spinalnerven, sowie, nach Diffusion durch die Dura, an den Spinalnervenwurzeln (im dorsalen Bereich inklusive der Spinalganglien) und am Rückenmark. Dabei werden neben den somatosensorischen, sowie im geringeren Ausmaß den sensomotorischen Fasern, auch die präganglionären Sympathikusefferenzen blockiert.



Abbildung 1: Anlage einer thorakalen Epiduralanästhesie

mit freundlicher Genehmigung aus: Atlas of Regional Anesthesia, David L. Brown,
3rd ed., Copyright © 2006 Elsevier

1.2.2. Festlegen der Punktionshöhe

Grundsätzlich kann eine Punktion des Epiduralraumes in seiner gesamten Ausdehnung von C3/C4 bis zum Hiatus sacralis bei S4/S5 erfolgen. Die Epiduralanästhesie wird dementsprechend in cervikale, thorakale und lumbale, sowie als Sonderform, in eine kaudale Epiduralanästhesie unterteilt. Von einer thorakalen Epiduralanästhesie (TEA), die im Folgenden näher erläutert werden soll, spricht man bei einer Punktion des Epiduralraumes oberhalb von L1.

Entscheidender Faktor bei der Wahl der geeigneten Punktionshöhe ist die geplante Operation. Für Thorax- und Oberbaucheingriffe, die eine neuroaxiale Blockade bis in die oberen thorakalen Segmente erforderlich machen, ist daher auch die Anlage des Epiduralkatheters in diesem Bereich indiziert. Eine Übersicht über die optimale Punktionshöhe, die am Campus Virchow Klinikum der Charité als Richtlinie gilt, findet sich in der nachfolgenden Tabelle:

| Eingriff | Punktionshöhe | erforderliche Analgesieausbreitung |
|--------------------------------------|---------------|------------------------------------|
| thorakoabdominale Ösophagusresektion | Th 5- Th 7 | Th 2- Th 10 |
| Gastrektomie | Th 8- Th 10 | Th 6- Th 12 |
| Whipple- OP, PPPD | Th 8- Th 10 | Th 6- Th 12 |
| Hemicolektomie, Dünndarmresektion | Th 10- Th 12 | Th 8- L 2 |
| Rektumresektion | Th 10- L 1 | Th 11- L 2 |
| Längslaparatomie | Th 10-Th 12 | Th 8- L 2 |

Tabelle 1: Punktionshöhe und erforderliche Analgesieausbreitung des jeweiligen Eingriffes
(Richtlinie der Charité –Campus Virchow Klinikum)

1.2.3. Wirkungsweise und Vorteile der thorakalen Epiduralanästhesie

Im perioperativen anästhesiologischen Management gilt die Epiduralanästhesie als das effektivste schmerztherapeutische Behandlungsverfahren (u.a. Schug et Frey 1994). Wie bereits erwähnt, sollte der jeweilige Punktionsort so gewählt werden, dass er im Zentrum der zu erwartenden Schmerzausbreitung liegt. Auf diese Weise kann ein maximaler analgetischer Effekt bei einem möglichst geringen Ausmaß an Nebenwirkungen erreicht werden, da nur ein geringes Volumen an Lokalanästhetika appliziert werden muss, um die gewünschte Blockade zu erreichen. So ist beispielsweise das Ausmaß der motorischen Blockade bei einer thorakalen Epiduralanästhesie deutlich geringer als bei einer lumbalen Epiduralanästhesie (Wiebalck et al. 1997) - ein Vorteil, der es ermöglicht, die Patienten postoperativ frühzeitig zu mobilisieren. Desweiteren können arterielle Hypotension und Volumenverschiebungen, die aufgrund eines vermehrten venösen Poolings bei sympathikolytisch bedingter Vasodilatation in den anästhesierten Regionen zustande kommen, durch gezielte Blockade der betroffenen Segmente gering gehalten werden. Zwar ist auch nach Anlage eines thorakalen Epiduralkatheters mit hypotonen Kreislaufreaktionen und einem Abfall des systemisch vaskulären Widerstandes zu rechnen (Holte et al. 2004, Brodner et al. 1997). Unbestritten ist jedoch, dass insbesondere kardiovaskuläre Risikopatienten von der Wirkungsweise einer TEA auf die Hämodynamik profitieren, da die Inzidenz von Tachykardie und Hypertonie in streßbetonten Operationsphasen deutlich gesenkt wird (Liem et al. 1992, Stenseth et al. 1994, Scott NB et al. 2001).

Des Weiteren führt die TEA zu einer nahezu kompletten Sympathikolyse des Splanchnikusgebietes (Shirasaka et al. 1986, Hogan et al. 1995). Das daraus resultierende Übergewicht der parasympathischen Wirkung kann das Wiedereinsetzen der Darmmotilität signifikant beschleunigen. Darüber hinaus könnte auch eine systemische Absorption epidural injizierter Lokalanästhetika zu einer schnelleren Normalisierung der Peristaltik beitragen, was mit einem direkten exzitatorischen Effekt auf die glatte Muskulatur des Darms erklärt wird (Rimbäck et al. 1990).

Die Vorteile, die sich daraus für das perioperative Management bei größeren thorakalen und abdominalchirurgischen Eingriffen ergeben, werden in Abschnitt 1.3.3. *Beeinflussung der gastrointestinalen Funktion durch die TEA* diskutiert.

1.2.4. Für die Studie verwendete Pharmaka in der Epiduralanästhesie

Für die Epiduralanästhesie können grundsätzlich alle klinisch gebräuchlichen Lokalanästhetika verwendet werden, mit Hinblick auf die postoperative Schmerztherapie sind jedoch die langwirksamen lipophilen Substanzen Bupivacain und Ropivacain zu bevorzugen. Beides sind Lokalanästhetika vom Amidtyp mit hoher anästhetischer Potenz, die aufgrund ihrer Lipophilie schnell vom epiduralen Fettgewebe absorbiert werden. Gleichzeitig erfolgt die Resorption in den Venenplexus des Epiduralraumes. Bei weniger lipophilen Substanzen, wie beispielsweise Lidocain, ist die Resorption rasch und eine systemische Akkumulation daher schneller möglich (Zink et Graf 2003).

Ropivacain, das S-Isomer von Bupivacain, wurde 1997 in die Klinik eingeführt. Aufgrund seiner im Vergleich zu Bupivacain geringeren Lipophilie, lässt sich eine bessere Differentialblockade, also geringere motorische Ausfällen bei vergleichbarer Analgesiequalität, erreichen (Brodner et al. 1999). Darüber hinaus ist Ropivacain weniger kardiotoxisch, so dass bei zu hohem Plasmaspiegel, beispielsweise infolge versehentlicher intravasaler Injektion, weniger gravierende kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu erwarten sind (Scott DB et al. 1989, Graf et al, 2002).

Als analgetisches Adjuvans wird zumeist ein Opioid zugesetzt. In Deutschland sind Sulfentanil und Morphin zur epiduralen Anwendung zugelassen. Für die Wahl eines geeigneten Opioids gelten ähnliche pharmakokinetische Grundsätze wie für das verwendete Lokalanästhetikum. Daher ist das lipophile Sufentanil für eine Epiduralanästhesie wesentlich besser geeignet als das hydrophile Morphin, welches eine trägere Diffusionsrate in das Rückenmark zeigt und dementsprechend mit einer längeren Anschlagszeit und einer schlechteren Steuerbarkeit verbunden ist.

Aufgrund der vaskulären Resorption ist nach jeder epiduralen Opioidapplikation prinzipiell auch mit systemischen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Blutdruckabfällen, Bradykardie und in seltenen Fällen auch mit einer Atemdepression zu rechnen (Chaney 1995). Insgesamt ergibt sich aus der Kombination aus epidural applizierten Lokalanästhetikum und Opioid jedoch eine deutlich suffizientere Analgesie sowie eine Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen. So kommt es unter der zusätzlichen Verwendung eines Opioids weniger häufig zu motorischen Blockaden und seltener zu Hypotonien, Bradykardien und systemisch toxische Nebenwirkungen, als unter der alleinigen epiduralen Lokalanästhetikagabe (Wiebalck et al. 1997).

1.3. Kombinationsanästhesie

1.3.1. Definition

Als Kombinationsanästhesie wird die gleichzeitige Durchführung einer Regional- und Allgemeinanästhesie bezeichnet. Im Folgenden soll der Begriff hier als Kombination aus Allgemeinanästhesie und thorakaler Epiduralanästhesie gebraucht werden. Bei diesem Anästhesieverfahren wird das Bewusstsein durch intravenöse oder volatile Anästhetika ausgeschaltet und als adjuvantes analgetisches Verfahren ein Epiduralkatheter verwendet.

Dabei wird die Epiduralanästhesie nicht nur als Teil eines intraoperativen Anästhesieverfahrens angewendet, sondern als integrativer Bestandteil eines multimodalen postoperativen Therapiekonzeptes zur postoperativen Schmerztherapie weiter geführt, da sich eine Kombination aus Epiduralanalgesie mit forcierter Mobilisation und frühzeitiger enteraler Ernährung positiv auf die postoperative Rekonvaleszenz auswirkt (u.a. Kehlet 1997, Brodner et al. 2001).

1.3.2. Vorteile der Kombinationanästhesie gegenüber der balancierten Allgemeinanästhesie

Durch chirurgische Intervention werden vielfältige endokrine, metabolische und inflammatorische Reaktionen ausgelöst, die unter dem Begriff der chirurgischen Stressantwort zusammengefasst werden. Im Rahmen dieser Stressantwort kommt es, neben der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen aus dem Wundgebiet, auch zu einer Hyperaktivität des sympathischen Systems. Dabei werden Stresshormone wie Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol freigesetzt, die unter anderem stimulierend auf das kardiovaskuläre System einwirken und zu einer Erhöhung des Energieumsatzes führen (Kehlet 1997). Diese, zunächst physiologisch sinnvolle Anpassungsvorgänge zur Aufrechterhaltung der Homöostase, können durch lang anhaltenden, perioperativen Stress zu einer Überbeanspruchung der Organsysteme und damit zur Entwicklung postoperativer Komplikationen führen.

Da die chirurgische Stressantwort in ihrer Ausprägung vor allem vom Schmerzniveau abhängig ist, kann eine Kombinationsanästhesie, in der neben den nozizeptiven Afferenzen auch die sympathischen Efferenzen im Operationsgebiet blockiert werden, die Stressantwort mindern und damit den postoperativen Verlauf günstig beeinflussen (Liu et al. 1995, Rodgers et al. 2000). So konnte in mehreren Studien bestätigt werden,

dass ein rückenmarknahes Anästhesieverfahren eine bessere Analgesie bewirkt als eine intravenöse Opioidgabe (Liu et al. 1995, Seeling et al. 1997, Jayr et al. 1998). Der dadurch gesenkte Bedarf an systemisch applizierten Opioiden verbessert die postoperative Vigilanz und ermöglicht eine schnellere Mobilisierung der Patienten (Liem et al. 1992, Handley et al. 1997, Brodner et al. 2001).

Da auch für die Wiederherstellung einer guten pulmonalen Funktion nach chirurgischen Eingriffen eine suffiziente Analgesie von vorrangiger Bedeutung ist, um schmerzbedingte Hypoventilationen zu verhindern, kann durch die Epiduralanalgesie als Teil einer Kombinationanästhesie möglicherweise eine Reduktion der postoperativen pulmonalen Komplikationen erreicht werden. So wiesen beispielsweise Ballantyne et al. in ihrer Meta-Analyse nach, dass durch Anwendung einer TEA zur postoperativen Schmerztherapie weniger postoperative Atelektasen, pulmologische Infektionen und Fälle von Hypoxämie auftraten als durch Gabe von intravenösen Opioiden (Ballantyne et al. 1998).

Ein weiterer Vorteil der kombinierten Epidural- und Allgemeinanästhesie scheint sich im Hinblick auf die Reduktion kardialer Komplikationen zu ergeben. Besonders koronarkranke Patienten sind in der perioperativen Phase durch stressbedingte Aktivierung sympathischer Efferenzen mit konsekutiver Tachykardie und Hypertension gefährdet, myokardiale Ischämien bis hin zum Myokardinfarkt sowie Arrhythmien mit nachfolgender kardiozirkulatorischer Instabilität zu entwickeln (Rose et al. 1996) und können daher von einer Kombinationanästhesie mit postoperativer Fortführung der thorakalen Epiduralanalgesie profitieren (Yeager et al. 1987, Beattie et al. 1993).

Es gibt jedoch auch Studienergebnisse, die eine Verbesserung der postoperativen Komplikationsrate nicht bestätigen konnten (Seeling et al. 1991, Baron et al. 1991, Norris et al. 2001). Gründe für die Divergenz der Resultate sind möglicherweise die oft fehlenden Angaben zur Punktionshöhe und zur segmentalen Ausbreitung der Epiduralanästhesie.

Bezüglich der gastrointestinalen Komplikationen in der Abdominalchirurgie hat sich die Verwendung einer Kombinationsanästhesie mit TEA jedoch als eindeutig vorteilhaft erwiesen, wie im nachfolgenden Abschnitt beschrieben werden soll.

1.3.3. Beeinflussung der gastrointestinalen Funktion durch die TEA

Die postoperative Darmatonie mit Ileus, die zu den schwerwiegendsten postoperativen Komplikationen gehört und alleine in den USA jährlich Kosten in Höhe von 750

Millionen \$ verursacht, wird durch die schmerzbedingte Sympathikushyperaktivität im Rahmen der chirurgischen Stressantwort mit verursacht (Liu et al. 1995). Dabei werden spinale Reflexe aktiviert, die über eine gesteigerte Sekretion von Noradrenalin, einen hemmenden Effekt auf die Darmmotilität ausüben (Holte et Kehlet 2000).

Für die postoperative Wiederherstellung der Darmfunktion ist daher die thorakale Epiduralanästhesie als besonders günstig anzusehen, da sie die Sympathikusefferenzen aus dem Splanchnikusgebiet blockiert, ohne die parasympathische Innervation, die über den N. vagus und die Nn. pelvici erfolgt, einzuschränken (Carpenter 1996). Das daraus resultierende Übergewicht der parasympathischen Innervation verbessert die propulsive Aktivität des Darms. Zusätzlich wirkt sich die Einsparung systemischer Opioidapplikationen, die durch eine postoperative Schmerztherapie mittels Epiduralkatheter ermöglicht wird, positiv auf die frühzeitige Normalisierung der gastrointestinalen Motilität aus. So konnte in mehreren klinischen Studien nachgewiesen werden, dass der postoperative Einsatz der TEA das Wiedereinsetzen der Darmmotilität signifikant beschleunigt und der Entwicklung eines Ileus entgegenwirkt. (u.a. Bredtmann et al. 1990, Liu et al. 1995, Zügel et al. 2002). Da üblicherweise erst nach Wiedereinsetzen von Darmgeräuschen mit dem oralem Kostaufbau begonnen wird, trägt die TEA auf diese Weise zur Verbesserung des postoperativen Katabolismus und auch zur Steigerung des Patientenkomforts bei (Brodner et al. 2001, Holte et Kehlet 2002). Gerade bei dem seit einigen Jahren zunehmend etablierten Therapiekonzept der Fast Track Behandlung, bei dem das postoperative analgetische Verfahren zusammen mit zügigem Wiederaufbau der enteralen Ernährung und forcierter Mobilisation in einen multimodalen Ansatz zur schnelleren Rehabilitation eingebettet ist, hat die TEA daher ihren festen Stellenwert (Holte et Kehlet 2000, Kehlet et Wilmore 2002).

Darüber hinaus haben Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, in der gesamten perioperativen Phase ein erhöhtes Risiko, durch eine Minderperfusion im Splanchnikusgebiet postoperative Komplikationen zu entwickeln (Kienle et al 2001, Christenson et al. 1994). Ursächlich hierfür scheint zu sein, dass eine Hypoperfusion mit konsekutiver Sauerstoffminderversorgung einen Ischämieschaden der Darmmukosa verursacht, der wiederum zu einem Zusammenbruch der Barrierefunktion des Darms und einer Translokation von Darmbakterien im Sinne einer Durchwanderungsperitonitis führt. Die dabei freiwerdenden Endotoxine stimulieren die Produktion von Tumornekrosefaktor α

(TNF α), Interleukin1 und anderen Zytokinen, die die Entstehung einer systemischen Inflammation triggern und damit in entscheidenden Maße zur Entwicklung einer Sepsis oder eines Multiorganversagens beitragen können (Deitch 1990, Landow et Andersen 1994). In diesem Zusammenhang wurde das Splanchnikusgebiet von anderen Autoren auch als „Motor des Organversagens“ (Meakins et al, 1989) oder als „undrainierter Abszess“ (Marshall et al. 1993) bezeichnet. Eine inadäquate Perfusion im Splanchnikusgebiet kann unter anderem durch die Sympathikushyperaktivität im Rahmen der chirurgischen Stressantwort oder bei Hypovolämie verursacht werden (Gelman 1976, Jordan et Miller 1991). In Folge nimmt die Splanchnikusperfusion im Verhältnis zum Herzzeitvolumen überproportional stark ab, um eine ausreichende Durchblutung der primär vitalen Organe wie Herz und Gehirn zu gewährleisten. Daher kann die Splanchnikusregion bereits unzureichend perfundiert sein, obwohl noch ein normaler systemischer Blutdruck, eine normale arterielle und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung sowie ein normales Herzzeitvolumen gemessen werden (Maynard 1993).

Eine thorakale Epiduralanalgesie, bei der die sympathischen Efferenzen der mesenterialen Gefäße blockiert werden, kann der Entwicklung einer solchen Ischämie möglicherweise entgegenwirken. So postulierten Sielenkämper und van Aken in einem Leitartikel in *Anesthesiology*, dass durch die von einer Epiduralanästhesie induzierten Sympathikolyse eine Vasodilatation und damit eine verbesserte Perfusion und Oxygenierung im Bereich des Splanchnikusgebietes erreicht werden kann (Sielenkämper et van Aken 2003).

Bisher gibt es nur wenige klinische Studien, die die Auswirkungen einer Epiduralanästhesie auf die Durchblutung im Splanchnikusgebiet untersucht haben. Zudem liefern sie recht uneinheitliche Ergebnisse (Johansson et al. 1988, Lundberg et al. 1990, Kapral et al. 1999, Piper et al. 2000, Gould et al. 2002., Kortgen et al. 2009).

Ein Grund für die Heterogenität der Untersuchungsergebnisse liegt sicherlich in der Schwierigkeit, die Splanchnikusperfusion im klinischen Alltag auf einfache und zuverlässige Weise bestimmen zu können. Da die bislang verwendeten Verfahren aufgrund ihrer Invasivität an die Grenzen klinischer Anwendbarkeit stoßen, wäre es wünschenswert, eine einfache und jederzeit einsetzbare Methode zu etablieren, mit der eine Aussage über die Perfusion der Splanchnikusorgane getroffen werden kann.

1.4. Bestimmung der Splanchnikusperfusion mit der ICG-Plasmaverschwinderate

Zum Splanchnikusgebiet gehören, neben Magen, Dünndarm und Dickdarm auch Leber, Pankreas und Milz. Diese Organe werden über den Truncus coeliacus sowie die Arteria mesenterica superior und inferior versorgt. In der Umgebung dieser großen Bauchgefäße liegen Ganglien des autonomen Nervensystems, die von präganglionären Sympathikusfasern aus dem Grenzstrang (Truncus sympathikus) erreicht werden. Diese sympathischen Nerven, die aus den thorakalen und lumbalen Segmenten des Rückenmarks (Th5- L2) stammen, werden als Nn. splanchnici thoracici et lumbales bezeichnet und sind somit Namensgeber für das Gebiet, das sie innervieren. Die dort in großer Anzahl vorhandenen peripheren Nervenendigungen schütten, wie Messungen der Plasma- Konzentration gezeigt haben, über 40% des gesamten Noradrenalins aus und sind somit ganz entscheidend an der Regulation des Blutflusses im gesamten Splanchnikusgebiet beteiligt (Aneman et al. 1996).

Die Splanchnikusorgane erhalten beim Menschen ca. 1800ml und damit 30% des gesamten Blutvolumens (Brooksby et Donald 1971). Der venöse Abfluß aus dem gesamten Splanchnikusgebiet mit Ausnahme der Leber erfolgt über die Pfortader. Somit spiegelt der Blutfluss durch die Vena hepatica die gesamte Splanchnikusperfusion inklusive der leberarteriellen Durchblutung wieder (Takala 1996). Aufgrund der Erkenntnis, dass die alleinige Überwachung systemischer hämodynamischer Parameter und sauerstoffbezogener Variablen wie der arteriellen und gemischtvenösen Sättigung nicht ausreicht, um Minderperfusionsen und Gewebshypoxien auf regionaler Ebene ausreichend früh zu erkennen, sind verschiedene Methoden zur Bestimmung der Splanchnikusperfusion entwickelt worden, deren Validität und prognostische Wertigkeit kontrovers diskutiert wird. Die gebräuchlichsten Techniken, die für das Monitoring der Hepato-Splanchnikusdurchblutung im klinischen Alltag zur Verfügung stehen, werden in Abschnitt 4.1.2. *Methoden zur Überwachung der Splanchnikusperfusion* diskutiert.

In der hier vorliegenden Studie wurde die seit einigen Jahren bettseitig verfügbare Methode der Indocyaningrün- Spektrophotometrie verwendet (Sakka et al. 2002, Niemann et al. 2002, Faybik et al. 2004). Indocyaningrün ist ein wasserlöslicher, nicht toxischer Trikarbonfarbstoff, der nach intravenöser Injektion innerhalb weniger

Sekunden vollständig an Plasmaproteine bindet. Somit verbleibt er ausschließlich intravasal und ermöglicht eine Beurteilung der Gewebedurchblutung, die nicht durch Substanzverlust (Diffusion des Farbstoffes) in extravasale Kompartimente gestört wird. Nach Verteilung im großen Kreislauf wird der ICG- Farbstoff selektiv von der Leber extrahiert und in die Galle eliminiert. Nach der Exkretion unterliegt ICG keinem enterohepatischem Kreislauf. Die fluoreszierenden und stark infrarot-absorbierenden Eigenschaften des ICG ermöglichen die photometrische Bestimmung der Farbstoffkonzentration, so dass man über die ICG –Eliminationsrate (ICG- Plasma Disappearance Rate PDRICG) eine Aussage über die Abbaugeschwindigkeit des Farbstoffes in der Leber treffen kann (Wheeler et al. 1958, von Spiegel et al. 2002). Da die Fähigkeit zur Extraktion sowohl von der hepatozellulärer Funktion als auch von der Leberperfusion abhängig ist, kann bei normaler Leberfunktion davon ausgegangen werden, dass die Abbaurate des ICG- Farbstoffes in erster Linie Veränderungen des Blutfluss durch die Leber widerspiegelt und somit auch als indirektes Maß für die Splanchnikusperfusion herangezogen werden kann (Wilkinson et al. 1975, Hofmann et al. 2005, Hori et al. 2006).

1.5. Ziele und Fragestellung der Studie

Im Rahmen einer Kombinationsanästhesie bietet die epidurale Katheteranalgesie für die postoperative Erholung der gastrointestinalen Funktion einen wesentlichen Vorteil im Vergleich zu anderen Analgesieverfahren. Bislang ist jedoch nicht geklärt, inwiefern sich die thorakale Epiduralanästhesie auf die regionale Hämodynamik im Bereich der Splanchnikusorgane auswirkt.

Da der Blutfluss im gesamten Gastrointestinaltrakt vor allem durch das vegetative Nervensystem reguliert wird, kann durch eine Blockade der sympathischen Efferenzen möglicherweise eine Optimierung der Perfusion und damit ein verbessertes Sauerstoffangebot in diesem Bereich erreicht werden. Andererseits ist bekannt, dass sowohl die Epiduralanästhesie als auch die Allgemeinanästhesie den mittleren arteriellen Druck und den systemischen Widerstand senken. Es könnte daher auch möglich sein, dass die potentiell günstigen Effekte der TEA auf die Durchblutungen des Gastrointestinaltraktes von den systemischen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System überlagert und die Perfusion der Splanchnikusorgane insgesamt verschlechtert wird. In dieser Studie soll der Einfluss der thorakalen Epiduralanästhesie auf die Splanchnikusperfusion bei Patienten untersucht werden, die sich einem großen abdominalchirurgischen Eingriff unterziehen. Dabei wird den folgenden Fragestellungen nachgegangen:

1. Wie wirkt sich die regionale Sympathikolyse mittels einer thorakalen Epiduralanästhesie auf die Durchblutung der Splanchnikusorgane aus?
2. Inwiefern beeinflusst eine zusätzliche Allgemeinanästhesie die durch die thorakale Epiduralanästhesie induzierten Veränderungen der Splanchnikusperfusion?
3. Kann unter einer Kombinationanästhesie mit TEA die regionale Hämodynamik in diesem Bereich im Vergleich zu einer balancierten Allgemeinanästhesie ohne TEA verbessert werden?

2. Methodik

Die vorliegende randomisierte, doppelt blinde Pilotstudie wurde von September 2005 bis Juni 2006 an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunktoperative Intensivmedizin der Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum, an 23 Patienten durchgeführt, die sich einem elektiven abdominalchirurgischen Eingriff unterzogen und für die postoperative Schmerztherapie routinemäßig einen thorakalen Epiduralkatheter (PDK) erhielten. Dabei wurden unmittelbar vor Beginn der Operation zwei Narkoseverfahren (Kombinationsanästhesie und balancierte Allgemeinanästhesie) bezüglich ihrer Auswirkung auf die Splanchnikusperfusion gegeneinander getestet. Dazu wurden die Patienten mittels einer Blockrandomisierung in einer der beiden Gruppen eingeteilt: Gruppe A (Kombinationsanästhesie-Gruppe) bestehend aus 8 Patienten, die bereits bei der Narkoseeinleitung eine Kombinationsanästhesie mit Epiduralkatheter erhielten. Gruppe B (Kontrollgruppe), bei denen zunächst nur eine balancierte Allgemeinanästhesie eingeleitet wurde und die Bestückung des PDK erst nach Abschluss der Messungen, unmittelbar zu Beginn der Operation erfolgte. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum genehmigt. Nach Erfüllung der Einschlusskriterien wurden die Patienten über die Studie aufgeklärt und ihre Einwilligung schriftlich dokumentiert.

2.1. Patientenauswahl

Insgesamt wurden 25 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 8 Patienten ausgeschlossen werden mussten; zwei aufgrund einer pathologisch erniedrigten ICG-PDR, ein Patient aufgrund pathologisch erhöhter Cholestaseparameter, drei Patienten wegen zuvor nicht diagnostizierter fortgeschrittener Tumorerkrankung mit Metastasierung in der Leber oder Kompression der Pfortader, ein weiterer Patient aufgrund einer vermutlichen Fehllage des PDK und ein Patient aufgrund von technischen Schwierigkeiten während der Messung; so dass insgesamt die Daten von 17 Probanden ausgewertet werden konnten.

Die Patienten wurden am Tag vor der geplanten Operation von einem in die Studie involvierten Anästhesisten untersucht. Bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien über die Patienten über die Studie aufgeklärt und ihre Einwilligung eingeholt.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die aufgrund eines größeren abdominalchirurgischen oder gynäkologischen Eingriffes einen thorakalen Epiduralkatheter für die postoperative Schmerztherapie erhalten sollten. Die Eingriffe sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Einzeldarstellung der jeweiligen Erkrankungsursache der einbezogenen Patienten wird im Ergebnisteil in Tabelle 4 aufgelistet.

Als Ausschlusskriterien galten jegliche Kontraindikation für die Anlage eines PDK (siehe Abschnitt 2.2.), kardiovaskuläre Vorerkrankungen sowie die Einnahme kardiovaskulär wirksamer Medikamente. Des Weiteren wurden Patienten mit präoperativ pathologischen Leber- und Gerinnungsparametern (AST, ALT, GGT, AP, Gesamt-Bilirubin, PTT und TPZ) und sämtliche Notfall- Operationen aus der Studie ausgeschlossen.

| Eingriff | Gruppe A | Gruppe B |
|--|-----------------|-----------------|
| Pankreasresektion (PPPD/Pankreaslinksresektion) | 2 | 3 |
| Gastrektomie/Magenteilresektion | 3 | 2 |
| Hemikolektomie | 1 | - |
| Rektumresektion | 1 | 2 |
| Ileumresektion | - | 1 |
| Hysterektomie mit Salpingoovariektomie | 1 | 1 |

Tabelle 2: Verteilung der untersuchten Eingriffe in den beiden Gruppen

2.2. Indikationen und Kontraindikationen für die TEA

Die häufigsten Indikationen für eine Kombinationsanästhesie mit thorakaler Epiduralanästhesie sind große abdominale und gynäkologische Operationen, thorakale Eingriffe sowie große Gefäßoperationen. Auf spezielle Indikationen für eine TEA als alleiniges Anästhesieverfahren, wie beispielsweise bei operativen Eingriffen an Patienten mit ausgeprägter Beeinträchtigung des respiratorischen und kardiovaskulären Systems, soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Das Vorliegen von absoluten Kontraindikationen muss während der Prämedikationsvisite, sowie unmittelbar vor Anlage der TEA, geprüft bzw. ausgeschlossen werden.

Wichtigste Kontraindikationen für eine thorakale Epiduralanästhesie sind:

- Ablehnung des Verfahrens durch den Patienten
- Gerinnungsstörungen bzw. therapeutische Antikoagulation, die für den geplanten Eingriff nicht pausiert werden darf
- lokale Infektionen im Punktionsbereich
- schwere systemische Infektionen/ Sepsis
- Unverträglichkeit von Lokalanästhetika
- degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule oder des Rückenmarks sowie spezifische neurologische Vorerkrankungen, wie beispielsweise Multiple Sklerose und Polyneuropathien

2.3. Versuchsdurchführung

Alle Patienten wurden am Morgen der Operation mit 7,5 mg Midazolam (Dormicum®, Hoffman- La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) oral prämediziert. Durch Ziehen eines Kärtchens aus einem Umschlag durch einen an der Studie unbeteiligten Arzt wurde der jeweilige Patient einer der beiden oben genannten Gruppen zugeteilt. Die Gruppenzugehörigkeit wurde der Person, die die Messungen durchführte, erst nach Abschluss der Untersuchung bekannt gegeben.

Im Anästhesieeinleitungsraum wurden alle Patienten zunächst an einen Überwachungsmonitor angeschlossen, um die permanente Überwachung von EKG, Blutdruck, Herzfrequenz und peripherer Sauerstoffsättigung zu gewährleisten. Nach Anlage eines peripher-venösen Zugangs wurden 2ml Blut für eine Blutgasanalyse entnommen. Hierbei war vor allem die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration für

die nachfolgenden Messungen zu ermitteln, des Weiteren wurden Laktat, Glukose, der pH-Wert und die Elektrolytkonzentrationen von Kalium, Natrium, Kalzium und Chlorid bestimmt. Anschließend erhielten die Patienten eine definierte Flüssigkeitsmenge, bestehend aus 10ml/kg Vollelektrolytlösung E153 über 15 Minuten. Danach wurde die Infusion mit 10ml/kg/h der gleichen Elektrolytlösung fortgesetzt, um das perioperative Flüssigkeitsdefizit auszugleichen. Nach Infusion der initialen Flüssigkeitsmenge erfolgte die Anlage des thorakalen Epiduralkatheters standardisiert mit der „loss of resistance“ – Technik mit NaCl 0,9%. Eine intraspinale Fehllage des Katheters wurde durch einen negativen Aspirationsversuch und die Gabe einer Testdosis von 3 ml Bupivacain 0,5% (Bupivacain RPR®, DeltaSelect GmbH, Dreieich, Deutschland). ausgeschlossen. Nach erfolgreicher Platzierung des PDK wurde der für die ICG-Messung notwendige Injektionskreis aufgebaut und mit dem Patienten verbunden (siehe Abbildung 2)

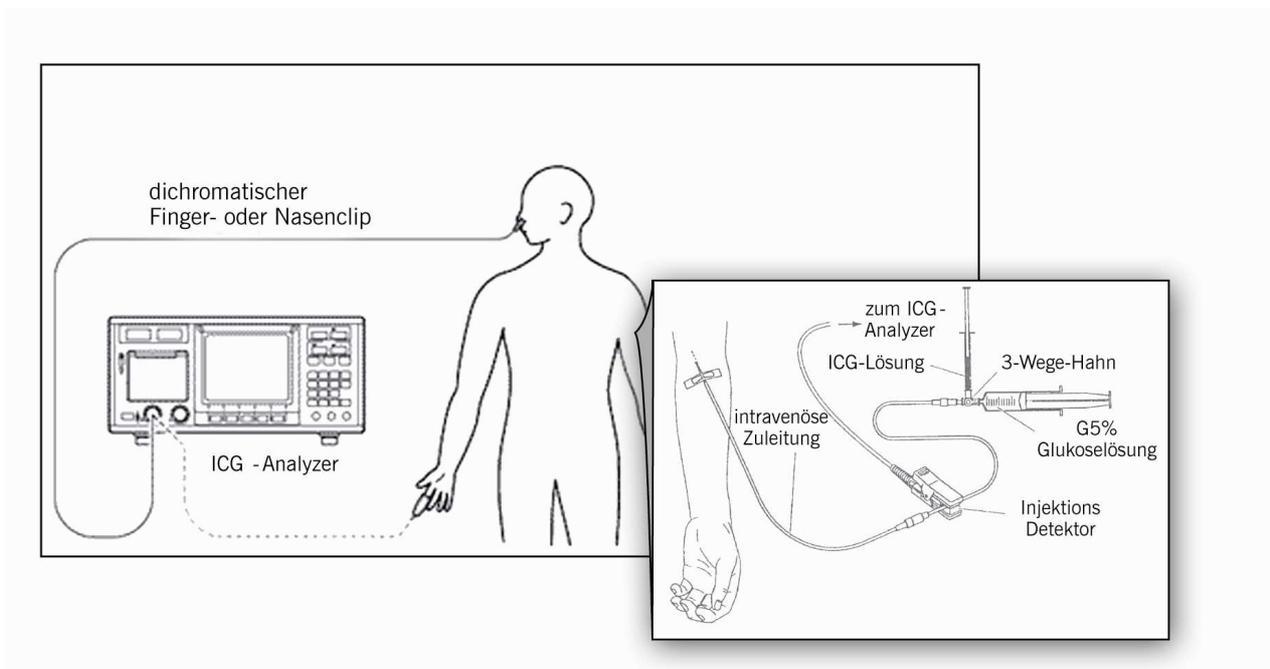


Abbildung 2: Injektionskreis zur ICG- Messung

Die Daten des Patienten (Körpergröße und –gewicht, Hb- Konzentration) wurden in das ICG-Densitometrie- Meßgerät (DDG-2001, Dye Densitogram Analyzer, Nihon Kohden, Japan) eingegeben. Anschließend wurde die ICG-Stammlösung (ICG Pulsion®, Pulsion Medical Systems, München) mit destilliertem Wasser (Aqua ad iniectionem von ICG-Pulsion®) auf eine Konzentration von 0,5 mg/ml verdünnt und die sich aus den Patientendaten errechnete ICG-Menge in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht

zur Injektion bereitgestellt. Ein Injektionsdetektor, verbunden mit der intravenösen Zuleitung, über die der Farbstoff injiziert wird, dient dazu den Zeitpunkt der Injektion zu erfassen. Nach Erscheinen einer stabilen Pulskurve und einer ausreichenden Sauerstoffsättigung erfolgte die erste Messung. Dabei wurde die jeweils für den Patienten errechnete Farbstoffmenge möglichst rasch über die intravenöse Zuleitung appliziert und unverzüglich mit 50ml G5-Glukoselösung nachgespült, um den Farbstoff in die Blutbahn einzubringen. Der Analyzer ermittelt den zeitlichen Verlauf der Farbstoffkonzentration im Blut des Patienten bzw. dessen Abbaugeschwindigkeit photospektrometrisch über eine Fingersonde, die am Finger des Patienten angebracht wird. Das genaue Messprinzip und die sich daraus ergebenden Parameter zur Beurteilung der Splanchnikusperfusion werden in Abschnitt 2.4. erläutert. Nach Anlage des Epiduralkatheters erfolgte die erste ICG-Messung unter der Voraussetzung, dass sich der Patient in einem hämodynamisch stabilen Zustand befand. Als hämodynamische Stabilität wurde eine Schwankungsbreite des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) und der Herzfrequenz von weniger als 20% definiert.

Nach Beendigung der ersten Messung entschied die zugewiesene Gruppenzugehörigkeit des Patienten über das weitere Procedere. Bei der Gruppe A, bestehend aus 8 Patienten, die eine Kombinationsanästhesie erhielt, wurde der Periduralkatheter nach dem üblichen Standard mit 6-8ml einer Lösung, bestehend aus Ropivacain 0.2% (Naropin®, Astra Zeneca, Wedel, Deutschland) und 1µg/ml Sufentanil (Sufenta mite®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) angespritzt. Die Gruppe B, bestehend aus 9 Patienten, erhielt als Kontrollgruppe eine balancierte Allgemeinanästhesie. Zur Blindung der Patienten und der untersuchenden Person wurde der PDK hierbei mit 6ml Kochsalzlösung angespritzt.

Nach einer Wartezeit von 30 min wurde die sensible Blockade mittels Kältereiz in den verschiedenen Dermatomen durch einen an der Studie unbeteiligten Arzt überprüft. Das Ergebnis wurde der untersuchenden Person nicht mitgeteilt. Bei ausreichender Blockade des zu anästhesierenden Gebietes bzw. nicht vorhandenem Block in der Kontrollgruppe B wurde die untersuchende Person wieder hinzu gerufen, um die zweite Messung gemäß dem oben beschriebenen Ablauf durchzuführen.

Nach Beendigung der 2. Messung erfolgte die Einleitung der Allgemeinanästhesie mit 3-5 mg/kg Thiopental (Trapanal®, Nycomed GmbH, Konstanz, Deutschland), 1,5-2,5 µg/kg Fentanyl (Fentanyl Janssen®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland), sowie 0,6 mg/kg Rocuronium (Esmeron®, N.V. Organon, Oss, Niederlande). Bei bestehender

Indikation für eine Ileuseinleitung wurden zusätzlich 1- 1,5 mg/kgKG Succinylcholin (Lysthenon®, Nycomed GmbH, Konstanz, Deutschland) für eine schneller eintretende Muskelrelaxation verabreicht. Nach der endotrachealen Intubation wurde die Narkose mit niedrig dosiertem Isofluran (Isofluran Curamed®, CuraMED Pharma, Karlsruhe, Deutschland) in einer endexpiratorischen Konzentration von 0,5-1,0 Vol% aufrechterhalten. Alle Patienten wurden maschinell beatmet in einem volumenkontrollierten Modus (IPPV, Dräger Cato, Lübeck, Deutschland) mit einem PEEP von 5-6cm H₂O. Atemzugvolumen und Atemfrequenz wurden an die jeweils zur Aufrechterhaltung von Normoxie und Normokapnie notwendigen Beatmungseinstellungen adaptiert. Unter Beachtung einer ausreichenden hämodynamischen Stabilität wurde dann die 3. Messung durchgeführt. Nach Beendigung der dritten Messung wurden dem Patienten ein zentralvenöser Katheter, ein Blasenkatheter und je nach Operationsindikation auch eine arterielle Verweilkanüle gelegt und die weitere Narkoseführung sowie die intraoperative Verwendung des Periduralkatheters dem verantwortlichen Anästhesisten überlassen. In Abschnitt 2.3.1. ist das Studienprotokoll im zeitlichen Ablauf schematisch dargestellt.

2.3.1. Studienprotokoll

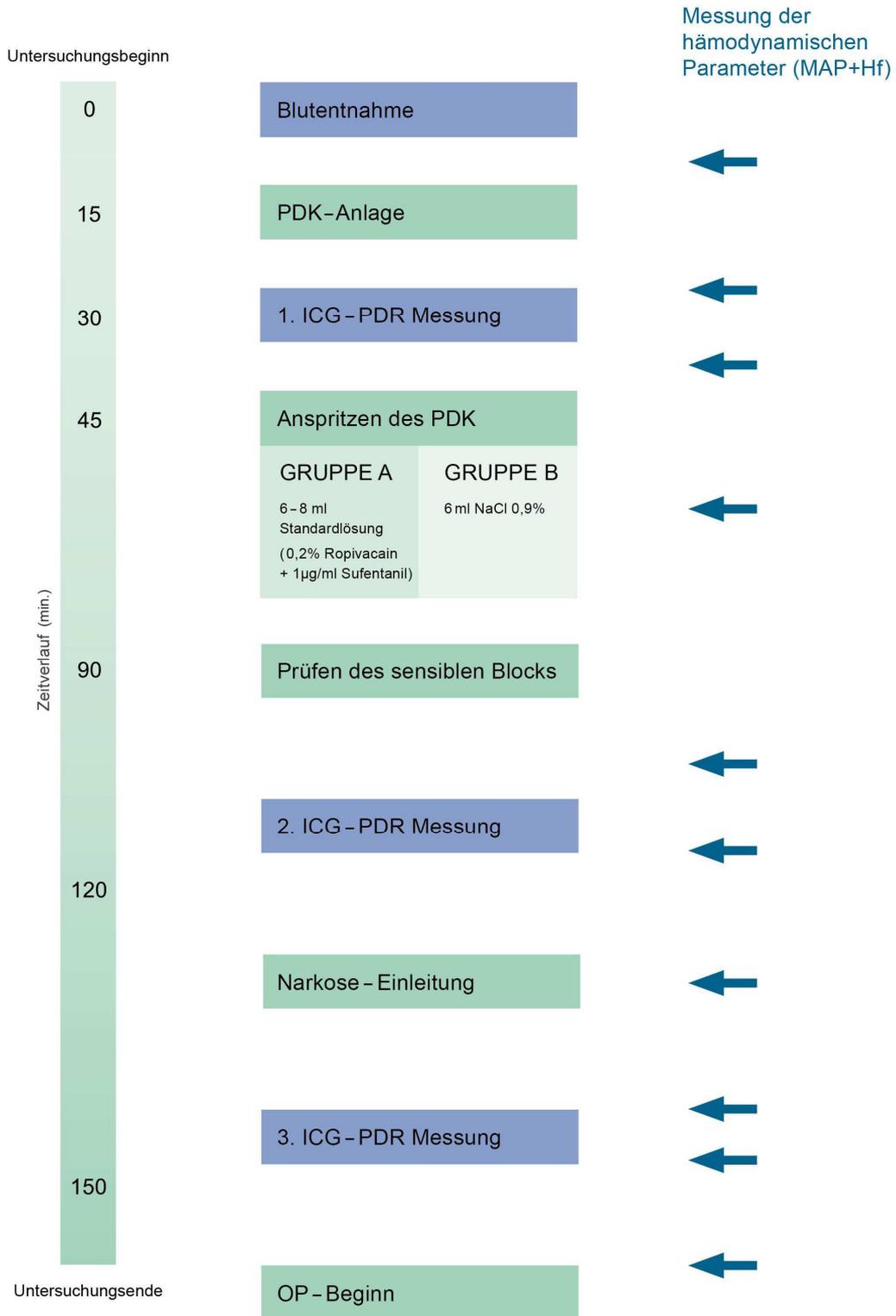


Abbildung 3: Studienprotokoll

2.4. Messung der ICG- Abbaurate (PDR ICG)

Das Messprinzip der sogenannten Pulse Densitometrie entspricht dem der Pulsoxymetrie und macht sich die unterschiedlichen Absorptionsmaxima des Indocyanin-Farbstoffes (ICG) und des Hämoglobins zu nutze (siehe Abbildung 4).

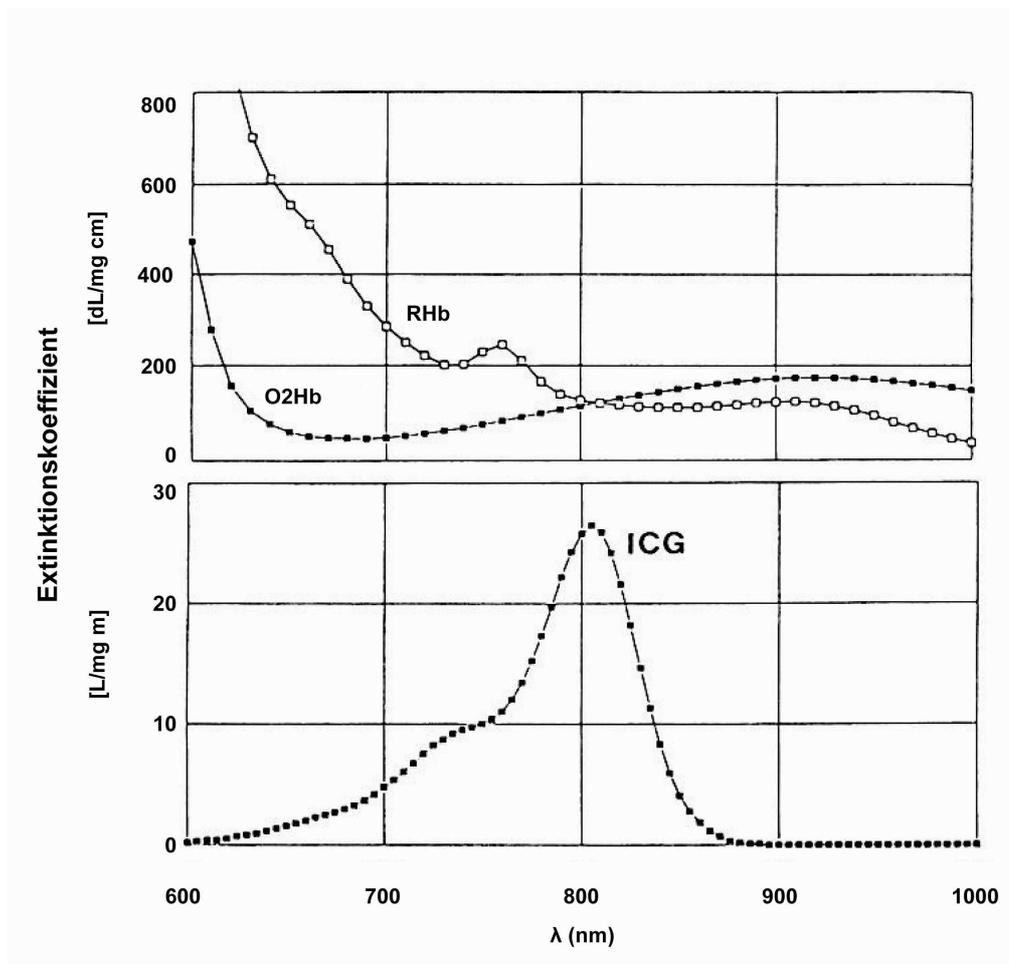


Abbildung 4: Absorption von ICG und oxygeniertem Hämoglobin (O₂Hb) im sichtbaren und infraroten Wellenlängenbereich. Das Absorptionsmaximum von desoxygeniertem Hämoglobin (RHb) bei 890nm ist zu vernachlässigen. Aus: Haruna et al. Anesthesiology 1998; 89(6):1322-28

Dabei wird die qualitative und quantitative Absorption des Lichtes im sichtbaren und infraroten Wellenlängenbereich gemessen und physikalisch durch das Lambert-Beersche Gesetz beschrieben. Über zwei Leuchtdioden wird abwechselnd infrarotes Licht der Wellenlängen 805 nm (Absorptionsmaximum von ICG) und 940 nm (Absorptionsmaximum von oxygeniertem Hämoglobin) abgestrahlt und durch eine gegenüberliegende Photodiode aufgenommen. In Abhängigkeit von der pulsatilen

Blutvolumenänderung der mit dem Farbstoff beladenen Plasmaproteine und des Hämoglobins verändert sich die Absorption des Lichtes.

Da der Absorptionsgrad des Lichtes dabei direkt proportional zu der Konzentration der jeweiligen Substanz ist, lässt sich hieraus das Verhältnis von ICG- und Hämoglobinkonzentration im arteriellen Blut errechnen. Dabei sind die Photodetektoren des Analyzers so beschaffen, dass sie über die ausgesandten pulsatile Signale nur das Licht bzw. den Absorptionsgrad des pulsierenden Blutstromes messen. Dadurch kann die Lichtreflexion des venösen Gefäßsystems und des extravaskulären Gewebes herausgefiltert werden. Unter Einbeziehung der zuvor ermittelten Hb- Konzentration, die zu Untersuchungsbeginn in das Gerät eingegeben wird, errechnet der Analyzer dann die jeweilige ICG- Konzentration über die Zeit und stellt sie als Eliminationsrate K (in 1/min) der ICG Plasmaverschwinderate [=ICG- Disappearance Rate PDR_{ICG} (in %/min)] graphisch dar.

Die Elimination von ICG nach Bolusinjektion folgt einer Kinetik erster Ordnung, die Abbaugeschwindigkeit des Farbstoffes ist also proportional zu der jeweiligen ICG-Plasmakonzentration. Dabei gibt die PDR_{ICG} den Anteil des Indocyaningrüns an, der initial pro Minute von der Leber aus dem zirkulierenden Blut entfernt wird. Sie kann somit als Maß für die exkretorische Funktion der Leber herangezogen werden und wird nach der Formel:

$$PDR_{ICG} = 100 * \ln 2 / t_{1/2} [\%]$$

$$t_{1/2} = \text{Halbwertszeit des ICG}$$

aus dem Abfall der Farbstoffkonzentrations-Kurve berechnet.

Die aufgezeichnete Indikatorkonzentrationskurve (Abbildung 5) gibt die von Indocyaningrün benötigte Passagezeit zwischen Injektions- und Messort wieder. Dabei wird die Konzentration des Indikators durch das Herzminutenvolumen über eine bestimmte Zeit verteilt, die als Zirkulationszeit oder Durchgangszeit bezeichnet wird. Die mittlere Zirkulationszeit MTT [auch mittlere Durchgangszeit, engl.: mean transit time (MTT)] ist demzufolge das arithmetischen Mittel aller Transitzeiten. Sie entspricht der Schwerpunktabzisse der Fläche unter der Kurve (s. Abbildung 5A) und wird automatisch vom ICG-Analyzer berechnet.

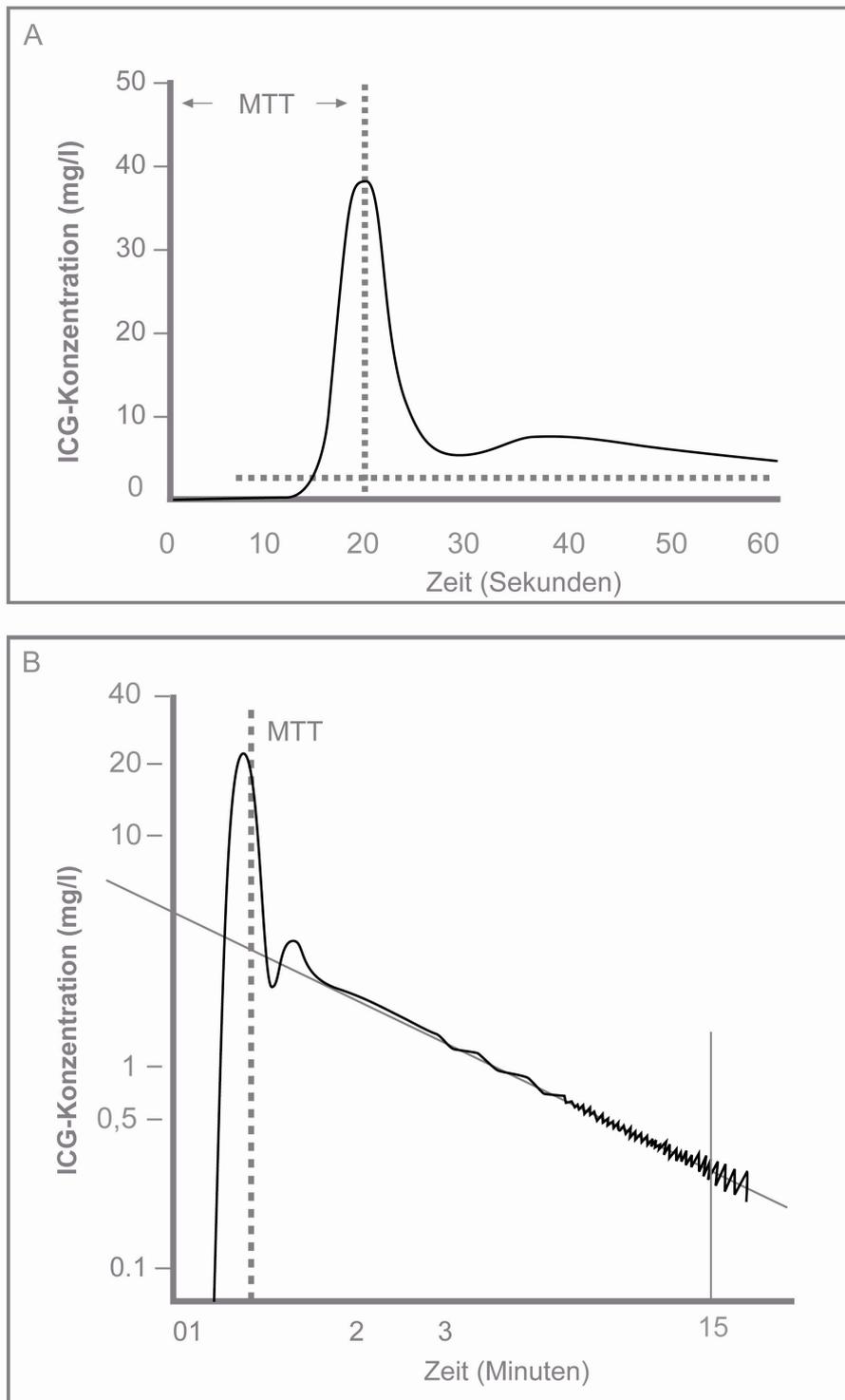


Abbildung 5.: Schematische Darstellung einer Indikatorverdünnungskurve für Indocyaningrün (ICG)
 Dargestellt wird der lineare Konzentrationsverlauf über die Zeit nach der Indikatorinjektion (A), sowie der exponentielle Abfall der Indikatorkonzentration nach logarithmischer Transformation (B). Das Gefälle der abfallenden Linie zeigt die Plasmaverschwinderate des Farbstoffes (ICG-PDR) an.
 Modifiziert aus: Haruna et al. Anesthesiology 1998; 89(6):1322-28

In der semilogarithmischen Darstellung (Abbildung 5B) sind die gemessenen Konzentrationen logarithmiert und gegen die Zeit aufgetragen.

Aus dieser Regressionsgerade lässt sich dann die Retentionsrate von ICG, extrapoliert auf 15 Minuten berechnen. Diese gibt an, wie viel Prozent des Farbstoffes 15 Minuten nach der intravenösen Injektion noch im Blutkreislauf verblieben sind. Da dieser Wert bei Lebergesunden unter 5% liegt, also nach 15 Minuten bereits mehr als 95% des ICG von der Leber eliminiert worden sind, kann die Messung nach einem Zeitintervall von 20 Minuten wiederholt werden.

Nach einer Bolusinjektion von 0,5 mg/kg KG beträgt die PDR ICG beim gesunden Erwachsenen zwischen 18-25%/min ($K=0,18-0,25/\text{min}$), eine PDR ICG unter 17%/min gilt als pathologisch. Für die vorliegende Studie wurde ein ICG - Analyzer der Firma Nihon Kohden, Tokio, Japan verwendet, die ermittelten Daten wurden nach Abschluss der jeweiligen Messung zur weiteren Bearbeitung auf einen Laptop übertragen.

2.5. Messung der hämodynamischen Parameter

Die **Blutdruckmessung** erfolgte während der gesamten Untersuchung im Abstand von 5 Minuten noninvasiv nach dem oszillometrischen Prinzip über eine am Oberarm des Patienten angebrachte Druckmanschette (NBP-Druckmodul des Agilent Monitors). Hierbei werden die Pulsationen der arteriellen Gefäßwand vom Druckwandler in der Manschette registriert und mittels eines Algorithmus in die systolischen, mittleren und diastolischen arteriellen Druckwerte in mmHg umgerechnet (Ng et Small 1994).

Der Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) wurde zu festgelegten Zeitpunkten (siehe Studienprotokoll) dokumentiert.

Die **Herzfrequenz** wurde kontinuierlich über den EKG-Einkanalmonitor (EKG-Modul des Agilent-Monitors) mittels RR-Streckenanalyse ermittelt und zeitgleich mit den jeweiligen Blutdruckwerten dokumentiert.

Die **Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes** wurde ebenfalls kontinuierlich mit Hilfe der nicht invasiven Pulsoxymetrie über eine Fingersonde (Sättigungsmodul des Agilent-Monitors) gemessen.

Die **venöse Blutgasanalyse**, die unmittelbar nach der Blutentnahme zu Untersuchungsbeginn erfolgte, wurde im Notfalllabor des Operationstraktes mit einem automatischen Blutgasanalysegerät (Radiometer, Typ ABL-700, Kopenhagen, Dänemark) ermittelt.

2.6. Statistische Auswertung

Die Daten wurden nach Anlage des Epiduralkatheters („Leermessung“), 30 Minuten nach Anspritzen des Kathethers mit der Standardlösung aus Ropivacain und Sufentanil, (beziehungsweise unter Verwendung von Kochsalzlösung in der Kontrollgruppe), sowie nach Einleitung der Allgemeinanästhesie erhoben (siehe Studienprotokoll). Für die statistische Analyse wurde das Programm „SPSS für Windows, Version 13.0“ (SPSS Inc., USA) verwendet. Die Messwerte der biometrischen und hämodynamischen Daten sowie der Laborwerte werden als Mittelwert und Standardfehler ($MW \pm SEM$) angegeben. Die Messwerte des ICG-Abbaus sowie der mittleren Zirkulationszeit (MTT) werden als Mediane und Perzentilen (25,75) angegeben. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Für Vergleiche innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf wurde der Friedman-Test als verteilungsfreies Verfahren zum Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben verwendet. Ein verteilungsfreies Verfahren wurde aufgrund der relativ kleinen Fallzahl gewählt. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit einem Stern (*), signifikante Unterschiede im Intragruppenvergleich wurden mit dem Raute-Symbol (#) gekennzeichnet. Die Werte des ICG-Abbaus sowie der MTT sind in den Grafiken als Mediane sowie Interquartilen (25ste und 75ste Perzentile) angegeben. In den Grafiken des mittleren arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz und der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung sind die Messergebnisse als Mittelwerte \pm Standardfehler (SEM) angegeben.

3. Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde die Auswirkung einer thorakalen Epiduralanästhesie auf die Hepatosplanchnikusperfusion anhand der PDR-ICG untersucht. Die einbezogenen Probanden repräsentieren ein Kollektiv von abdominalchirurgischen und gynäkologischen Patienten mit den entsprechenden erkrankungsspezifischen Risikofaktoren, jedoch ohne kardiovaskuläre oder spezielle hepatische Vorerkrankungen.

3.1. Demographische Daten

Die biometrischen Daten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich des Alters und des Body-Maßindex (BMI) (siehe Tabelle 3). Bei der Körpergröße fand sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der durch die unterschiedliche Geschlechtsverteilung erklärbar ist. Während die Gruppe, in der die Messung der ICG-Abbaurate unter Kombinationsanästhesie (Gruppe A) erfolgte, 8 Frauen umfasste, befanden sich in der Kontrollgruppe (Gruppe B) sich 6 Frauen und 3 Männer. Als Punktionshöhe des PDK wurde der Wirbelkörper unterhalb der jeweiligen Punktionsstelle angegeben.

| | Gruppe A | Gruppe B |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl | 8 | 9 |
| Alter (Jahre) | 54 (\pm 3,2) | 56 (\pm 4,3) |
| Größe (cm) | 162,6 (\pm 1,9) | 171,1 (\pm 1,9) |
| BMI | 23,1 (\pm 0,9) | 21,6 (\pm 0,7) |
| Punktionshöhe (Th) | 10 (\pm 3,4) | 10 (\pm 3,2) |

Tabelle 3: Demographische Daten der untersuchten Patienten, Messwerte als Mittelwert und Standardfehler (MW \pm SEM).

Die Einzeldarstellung der demographischen Daten sowie die jeweilige Erkrankungsursache der einbezogenen Patienten sind in der folgenden Tabelle 4 aufgelistet.

Gruppe A:

| Patient | Alter | Geschlecht | Erkrankungsursache |
|----------------|--------------|-------------------|--|
| 1 | 45 | w | Pankreaskarzinom |
| 4 | 55 | w | Ulcera ventriculi (chron. rezidivierend) |
| 7 | 49 | w | Magenkarzinom |
| 17 | 42 | w | Magenkarzinom |
| 18 | 70 | w | Kolonkarzinom |
| 21 | 61 | w | Pankreaskarzinom |
| 23 | 57 | w | Rektumkarzinom |
| 25 | 53 | w | Ovariakarzinom |

Gruppe B:

| Patient | Alter | Geschlecht | Erkrankungsursache |
|----------------|--------------|-------------------|---------------------------|
| 2 | 35 | w | Morbus Crohn |
| 6 | 70 | m | Sigmakarzinom |
| 9 | 75 | m | Pankreaskarzinom |
| 10 | 61 | w | Rektumkarzinom |
| 13 | 50 | w | Magenkarzinom |
| 19 | 53 | m | Kardiakarzinom |
| 20 | 65 | w | Ovariakarzinom |
| 22 | 37 | w | Pankreaskarzinom |
| 24 | 58 | w | Pankreaskarzinom |

Tabelle 4: Demographische Daten und Erkrankungsursache der untersuchten Patienten, unterteilt in Gruppenzugehörigkeit

3.2. Präoperative Leberwerte

Die präoperativ erhobenen Leberwerte, die zur Beurteilung einer möglichen Leberzellschädigung herangezogen wurden, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Alle Werte lagen im Normbereich (siehe Tabelle 5).

| | Gruppe A | Gruppe B |
|---------------------|-------------|-------------|
| Bilirubin T [mg/dl] | 0,4 (± 0,1) | 0,6 (± 0,1) |
| GGT [U/l] | 31 (± 6,4) | 40 (±9,3) |
| AP [U/l] | 67 (±7,6) | 81 (±5,7) |
| AST [U/l] | 26 (± 3,5) | 34 (±2,7) |
| ALT [U/l] | 23 (± 4,2) | 35 (± 5,3) |

Tabelle 5: Gesamt-Bilirubin (Bilirubin T), Gamma-Glutamyltranspeptidase (GGT), Alkalische Phosphatase (AP), Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotranferase (ALT) im Serum (Mittelwert ± SEM).

3.3. ICG –Abbaurate

In Gruppe A stieg die ICG- Abbaurate nach Anspritzen des Epiduralkatheters von einem Ausgangswert von 0,27 (0,24; 0,31) /min auf 0,3 (0,25; 0,36) /min bei der zweiten Messung an. Nach der Narkoseeinleitung fiel die Abbaurate innerhalb dieser Gruppe auf einen Wert von 0,21 (0,18; 0,24) /min zurück. Im Intragruppenvergleich waren sowohl der Anstieg von Messung 1 zu Messung 2 als auch der Abfall von Messung 2 zu Messung 3 sowie von Messung 1 zu Messung 3 signifikant.

In der Kontrollgruppe blieb die Abbaurate des ICG während der zweiten Messung mit 0,25 (0,24; 0,26) /min im Vergleich zur Ausgangsmessung mit 0,26 (0,23; 0,27) /min nahezu konstant. Zur dritten Messung fiel auch in der Kontrollgruppe die ICG-PDR auf einen Wert von 0,19 (0,18; 0,22) /min ab und zeigte dabei mit einen signifikanten Unterschied zur Messung 2. Damit war die ICG- Abbaurate in der Gruppe A während aller drei Messungen höher als in Gruppe B und ergab bei der Berechnung der absoluten Veränderung im Versuchsverlauf (Deltaberechnung) von Messung 1 zu Messung 2 einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Gruppe B.

ICG - Plasmaverschwinderate (ICG - PDR)

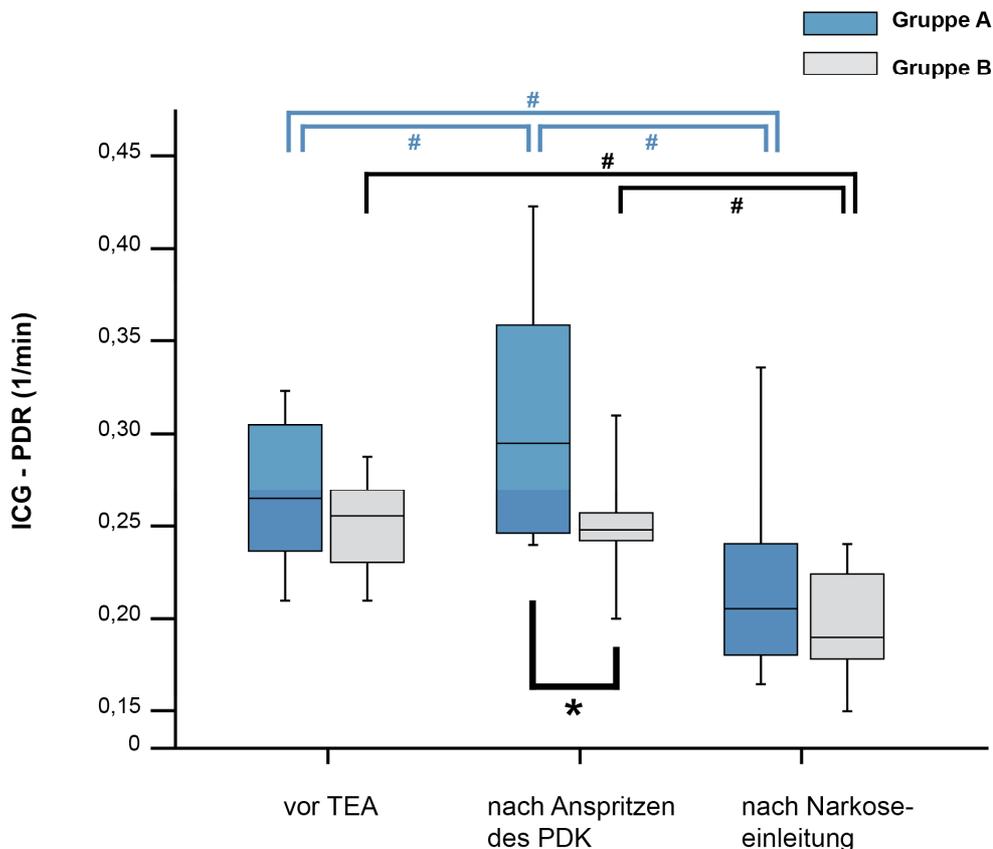


Abbildung 6: ICG- Abbaurate während der drei Messzeitpunkte als Mediane und Perzentilen (25,75).

* bezeichnet einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B ($p < 0,05$).

bezeichnet einen signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert innerhalb einer Gruppe.

3.4. Mittlere Zirkulationszeit (MTT)

In Gruppe A verkürzte sich die MTT von einem Ausgangswert von 43 (30; 47) sec. in der ersten Messung zur zweiten Messung auf 35 (24; 47) Sekunden [sec.] Zur dritten Messung hin reduzierte sie sich nochmals auf 23 (21; 25) sec ab und zeigte sich dabei einen signifikanten Rückgang im Vergleich zur vorherigen Messung. In Gruppe B bleibt die MTT während der ersten beiden Messungen konstant bei 41 Sekunden. Zur dritten Messung verkürzte sie sich auf einen Messwert von 21 (20; 26) sec. Hier lieferte der Vergleich innerhalb der Gruppe einen signifikanten Unterschied der Durchflussgeschwindigkeiten zwischen Messung 2 zu Messung 3 sowie zwischen Messung 1 zu Messung 3.

Dabei war die MTT in Gruppe B sowohl während der zu allen 3 Messzeitpunkten niedriger als in Gruppe A. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand jedoch nicht.

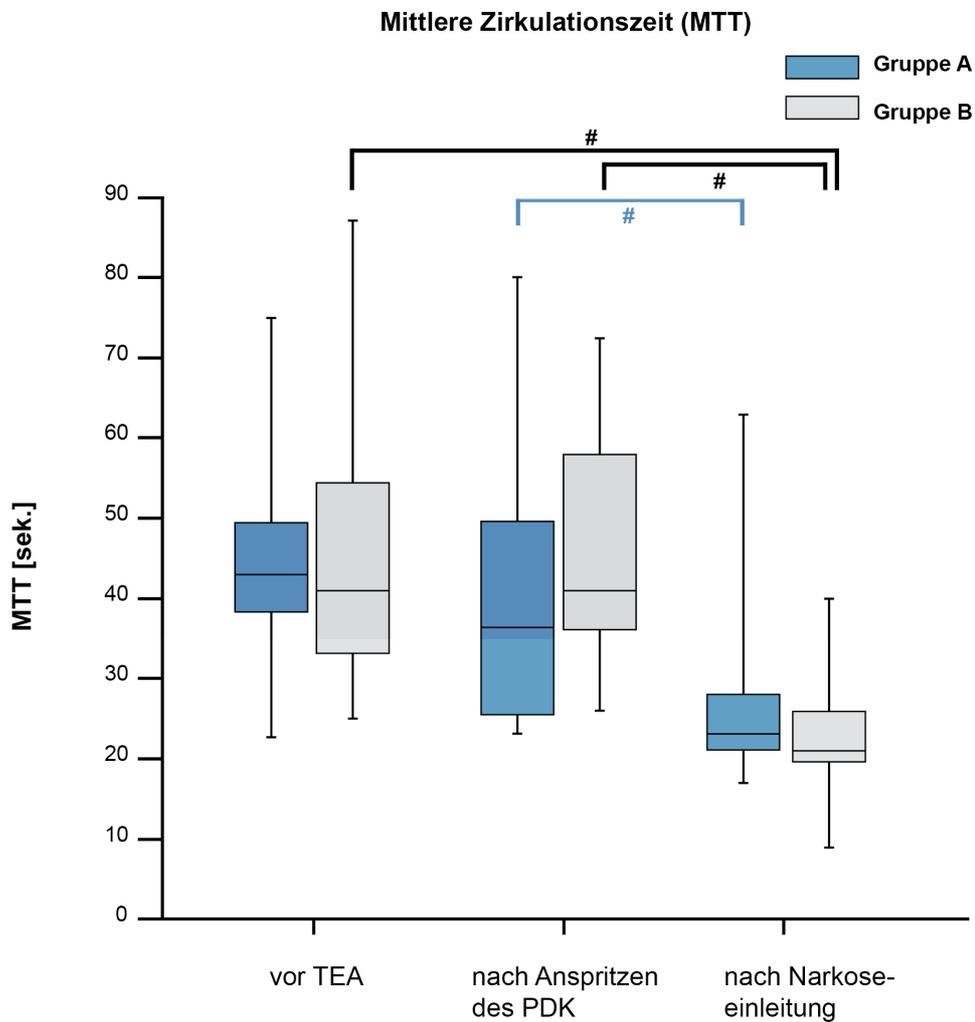


Abbildung 7: Mittlere Zirkulationszeit während der drei Messzeitpunkte als Mediane und Perzentilen (25,75). # bezeichnet einen signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert innerhalb einer Gruppe.

3.4. Hämodynamik

Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Der mittlere arterielle Druck in Gruppe A blieb während der ersten beiden Messungen stabil, stieg bei der Narkoseeinleitung aufgrund des Intubationsreizes kurzzeitig an und fiel bis zur Beendigung der dritten Messung wieder ab. Im zeitlichen Verlauf gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Messungen. In der Gruppe B verhielt sich der mittlere arterielle Blutdruck im Verlauf ähnlich. Auch hier blieb er während des gesamten Zeitraumes der Untersuchung stabil, stieg während der Narkoseeinleitung kurzfristig an und fiel dann wieder auf Werte unterhalb des Ausgangsniveaus ab. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Messungen im zeitlichen Verlauf. Auch im Vergleich der beiden Gruppen gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied.

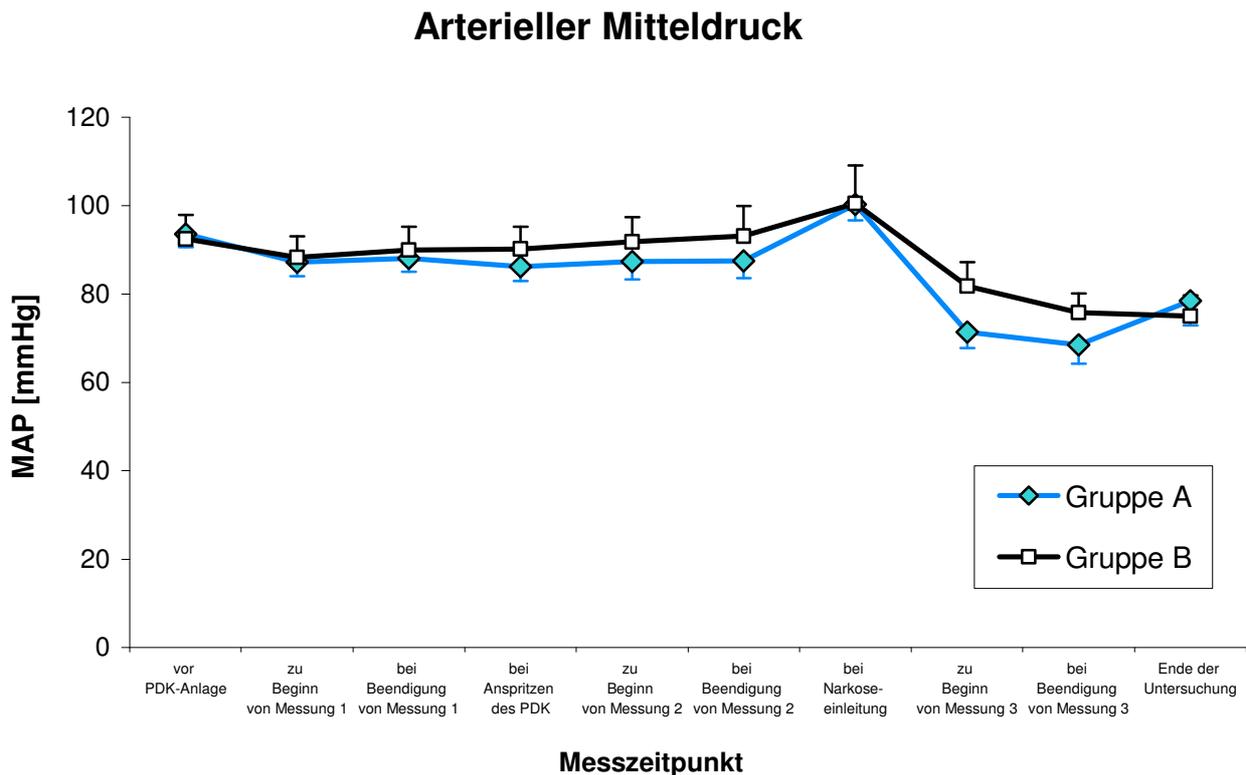


Abbildung 8: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) über den gesamten Untersuchungsverlauf (Mittelwert \pm SEM).

Herzfrequenz

Auch im Verlauf der Herzfrequenz gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der Gruppe A blieb die Herzfrequenz während der ersten beiden Messungen weitgehend konstant, stieg bei der Narkoseeinleitung kurzzeitig an und sank bis zur Beendigung der Untersuchung wieder ab. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Messungen im zeitlichen Verlauf. In der Kontrollgruppe B war der Verlauf der Herzfrequenz ähnlich (siehe Abbildung 8) Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Messwerten im zeitlichen Verlauf.

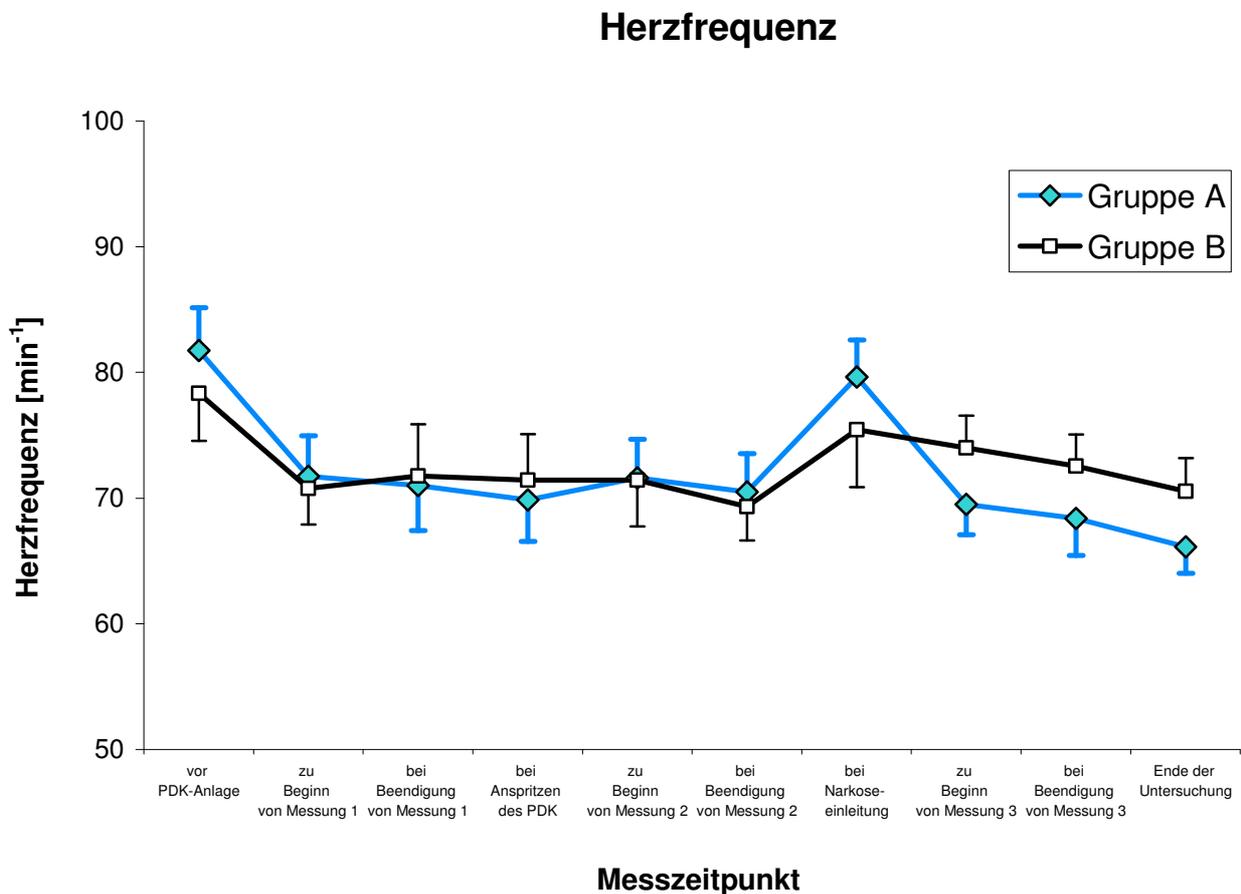


Abbildung 9: Herzfrequenz in Schlägen/Minute über den gesamten Untersuchungsverlauf (Mittelwert \pm SEM).

3.6. Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und Blutgase

Die zu Beginn der Untersuchung durchgeführte periphervenöse Blutgasanalyse, die vor allem der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration sowie des pH-Wertes, der Laktat- und der Glukosekonzentration diente, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Alle Werte lagen im Normbereich (siehe Tabelle 6).

| | Gruppe A | Gruppe B |
|------------------|--------------------|--------------------|
| Kalium [mmol/l] | 3,7 (\pm 0,06) | 3,8 (\pm 0,07) |
| Natrium [mmol/l] | 139 (\pm 0,84) | 139 (\pm 0,72) |
| Kalzium [mmol/l] | 1,2 (\pm 0,02) | 1,2 (\pm 0,03) |
| Chlorid [mmol/l] | 105 (\pm 1,08) | 108 (\pm 1,63) |
| Hb [g/dl] | 13,0 (\pm 0,26) | 12,3 (\pm 0,46) |
| pH- Wert | 7,4 (\pm 0,02) | 7,4 (\pm 0,02) |
| Laktat [mmol/l] | 10 (\pm 0,11) | 11 (\pm 0,16) |
| Glucose [mmol/l] | 99 (\pm 3,41) | 97 (\pm 3,37) |

Tabelle 6: Plasma-Kaliumkonzentration, Plasma- Natriumkonzentration, Plasma-Kalzium –und Plasma-Chloridkonzentration, Hämoglobinkonzentration (Hb), pH- Wert, Plasma- Laktat- und Glucose-konzentration (Mittelwert \pm SEM).

Auch die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO_2) in der Gruppe A zeigte zu keinem Zeitpunkt signifikante Abweichungen von der Sauerstoffsättigung in der Gruppe B (siehe Abbildung 10)

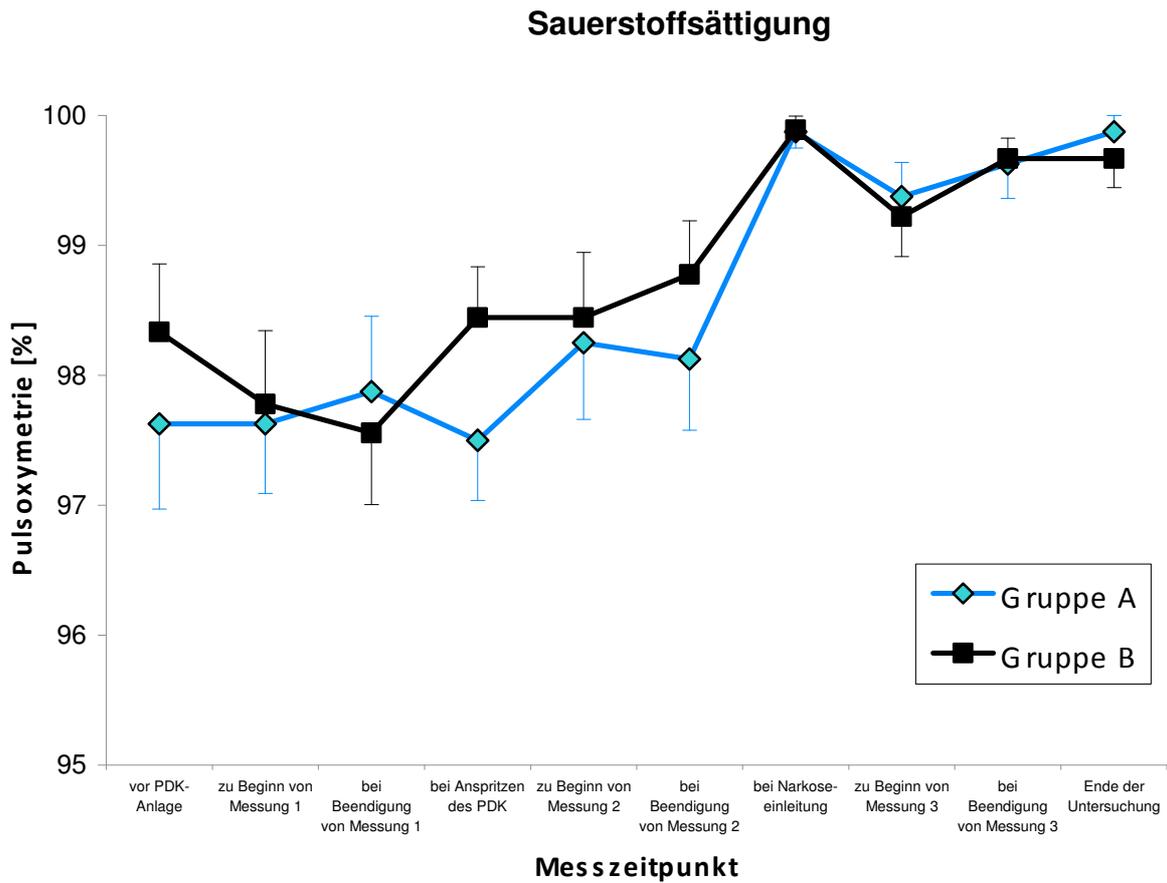


Abbildung 10: Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO₂) über den gesamten Untersuchungsverlauf (Mittelwert ± SEM).

4. Diskussion

Untersuchungsgegenstand der vorliegenden prospektiv randomisierten doppelblinden Arbeit war, die Auswirkungen einer thorakalen Epiduralanästhesie auf die regionale Hämodynamik im Bereich der Splanchnikusorgane zu evaluieren. Dabei wurde unter Nutzung einer noninvasiven Technik (ICG-PDR) der Fragestellung nachgegangen, ob sich durch die regionale Sympathikolyse im Rahmen einer alleinigen thorakalen Epiduralanästhesie die Durchblutung im Splanchnikusgebiet verbessern lässt. Desweiteren wurde untersucht, in welchem Ausmaß sich eine zusätzliche Allgemeinanästhesie auf die durch die thorakale Epiduralanästhesie induzierten Veränderungen der Splanchnikusperfusion auswirkt.

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Anstieg der ICG-Abbauraten nach Anspritzen des Epiduralkatheters im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der der PDK zu diesem Zeitpunkt noch nicht bestückt wurde. Dieser positive Effekt auf die regionale Perfusion konnte jedoch nur unter alleiniger Epiduralanästhesie beobachtet werden. Unter der Kombinationsanästhesie überwogen die systemischen Auswirkungen der Anästhetika auf globale Hämodynamik. Die ICG Abbauraten fielen nach Einleitung der Allgemeinanästhesie sowohl in der Gruppe mit Kombinationsanästhesie (Gruppe A) als auch in der Kontrollgruppe (Gruppe B) gleichermaßen signifikant ab und zeigten dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1. Patientenauswahl

In die vorliegende Studie wurden ausschließlich kardiovaskulär gesunde Patienten aufgenommen, die eine gute kardiopulmonale Belastbarkeit aufwiesen und keine kardiovaskulär wirksamen Medikamente einnahmen. Desweiteren wurden keine Patienten eingeschlossen, bei denen präoperativ pathologische Leberparameter (AST, ALT, γ -GT und Bilirubin) bestanden. Somit handelt es sich um keine repräsentative Stichprobe für Patienten, die sich tumorchirurgischen Eingriffen unterziehen, wie es auch in dem hohen Anteil weiblicher Studienteilnehmer (insgesamt 15 weibliche und 2 männliche Patienten) deutlich wird. Andererseits wäre es schlecht möglich, von der ICG Plasma- Verschwinderrate Rückschlüsse auf die Auswirkungen einer Kombinationsanästhesie auf die Durchblutung im Splanchnikusgebiet zu ziehen, wenn

diese gleichzeitig noch durch andere Faktoren, wie z.B. pathologisch veränderte Leberwerte, beeinflusst wird. Da die Fähigkeit zur ICG- Extraktion sowohl von der Leberperfusion als auch von der metabolischen Kapazität abhängt, ist nur bei normaler Leberfunktion davon auszugehen, dass die Abbaurate des ICG- Farbstoffes in erster Linie Veränderungen des Blutfluss durch die Leber widerspiegelt und somit als indirektes Maß für die Splanchnikusperfusion herangezogen werden kann (Hofmann et al. 2005, Hori et al. 2006).

Darüber hinaus können auch kardiovaskulär wirksame Medikamente das Ergebnis verfälschen. Insbesondere Antihypertensiva, wie beispielsweise die Substanzklasse der ACE-Hemmer, die über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) in die Blutdruckregulation und damit auch in die Durchblutung im Gastrointestinaltrakt eingreifen, könnten hierbei eine wichtige Rolle spielen (Reilly et Bulkley 1993, Müllenheim et Schlack 2004).

4.1.2. Methoden zur Überwachung der Splanchnikusperfusion

Das Splanchnikusgebiet ist aufgrund seiner anatomischen Verhältnisse einer direkten Überwachung schlecht zugänglich, eine exakte Messung der Perfusion in diesem Bereich gestaltet sich dementsprechend schwierig. Bislang ist die Quantifizierung der Splanchnikusdurchblutung nur mittels der Lebervenenkathetertechnik möglich. Bei dieser Methode wird ein Indikator mit hoher hepatischer Extraktionsrate intravenös appliziert und der Splanchnikusblutfluss nach dem Fick'schen Prinzip aus der hepatischen Eliminationsrate und der Konzentrationsdifferenz der Substanz im zuführenden (Arteria hepatica und Pfortader) und hepatischvenösen Blut errechnet. Die dazu notwendige Katheterisierung der Lebervene, die immer mit potentiell hohen Risiken für den Patienten und einem großem technische Aufwand behaftet ist, macht die Methode für den routinemäßigen klinischen Gebrauch jedoch nicht empfehlenswert. Ein weiteres direktes Verfahren, das sich etabliert hat, ist die Flussmessung mittels Ultraschallköpfen, die an den entsprechenden Gefäßen platziert werden. Aufgrund des invasiven Vorgehens ist jedoch auch diese Methode eher für Tierversuche geeignet. Im Folgenden sollen daher nur die noninvasiven (indirekten) Techniken, die für das Monitoring der Hepato-Splanchnikusdurchblutung im klinischen Alltag zur Verfügung stehen, kurz zusammengefasst werden.

pH - Tonometrie

Ein oftmals verwandtes, minimalinvasives Verfahren zur Überwachung des regionalen Blutflusses im Splanchnikusgebiet ist die pH-Tonometrie.

Das Prinzip dieser Messmethode basiert auf der Beobachtung, dass es in carboanhydrasereichen Geweben wie der Magenschleimhaut, aufgrund der hohen Diffusionskapazität des CO₂-Gases, zu einem raschen Äquilibrium des CO₂-Partialdrucks [pCO₂] aus den Blutgefäßen der oberen Mukosaschicht und des intraluminalen pCO₂ des Gastrointestinaltraktes kommt. Folglich können die beiden CO₂-Partialdrücke gleichgesetzt werden (Hamilton et al. 1968, Fiddian-Green 1995). Anhand des intraluminal gemessenen pCO₂ sowie der arteriell bestimmten Bikarbonatkonzentration wurde zunächst nur der pH der Mukosa [pHi] mittels einer modifizierten Henderson- Hasselbalch Gleichung berechnet, um somit Rückschlüsse auf den Status der Gewebeoxygenierung (und damit indirekt auch auf die Perfusion) innerhalb der untersuchten Region ziehen zu können. (Fiddian-Green 1995, Rhodes et al. 1997). In den vergangenen Jahren wurde die Verwendung der arteriellen Bikarbonatkonzentration als Maß für die intramukosale jedoch zunehmend in Frage gestellt, da diese beiden Werte gerade bei zu geringer Durchblutung der Magenschleimhaut oder auch bei metabolischen Dysregulationen, wie beispielsweise bei einer metabolischen Azidose, nicht immer äquivalent sind. Zur Vermeidung derartiger Fehlinterpretationen wird daher nun auch die Differenz zwischen intraluminalem und endexpiratorischem CO₂- Partialdruck (pCO₂-Differenz, engl. „p CO₂-gap“) zur Beurteilung der lokalen Gewebeoxygenierung herangezogen (Schlichtig et al. 1996).

Die Interpretation der Splanchnikusperfusion anhand der pH- Tonometrie bleibt jedoch weiterhin nur eingeschränkt möglich. So kann beispielsweise ein Reflux der bikarbonatreichen Duodenalflüssigkeit in den Magen durch Pufferung der gastralen Salzsäure zu einer Erhöhung des regionalen pCO₂ führen, ohne dass eine Minderperfusion der Mukosa vorliegt. (Fiddian-Green et al. 1982, Heard et al. 1991). Desweiteren kann auch eine Azidose der gastrointestinalen Schleimhaut bestehen, ohne dass eine Gewebeischämie der auslösende Faktor hierfür ist (Vandermeer et al. 1995).

Die entscheidende Limitierung der Tonometrie ist sicherlich, dass nicht die gesamte Durchblutung des Splanchnikustraktes, sondern vielmehr die regionale Mikrozirkulation einzelner Darmabschnitte erfasst wird. So konnte z.B. Creteur bei 36 Patienten mit

einer Sepsis durch den Vergleich der gastraln Tonometrie mit der anhand eines Lebervenenkatheters (Indocyaningrüntechnik) gemessenen Durchblutung keine Korrelation zwischen „pCO₂-gap“ und der Splanchnikusdurchblutung nachweisen (Creteur et al. 1999). Auch Uusaro et al. konnten in einer klinischen Untersuchung an kardiochirurgischen Patienten zeigen, dass bei postoperativ erhöhtem gastrointestinalen Blutfluss und Sauerstoffangebot der pHi trotz unverändertem Sauerstoffverbrauch abfallen kann und die pH-Tonometrie somit nicht die Veränderungen der Perfusion im gesamten Splanchnikusgebiet widerspiegelt (Uusaro et al. 1995).

Trotz einiger viel versprechender Ergebnisse konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden, ob und inwieweit die gastrale Tonometrie wirklich repräsentative Aussagen über die Durchblutungsverhältnisse des Splanchnikusgebietes zulässt (Russell 1997).

Gastrointestinaler Permeabilitätstest

Das Prinzip des Tests besteht darin, die renale Ausscheidungsrate von oral applizierten, aber nur in geringen Maßen resorbier- und metabolisierbaren Testsubstanzen als Maß der Permeabilität der Darmmukosa zu bestimmen. Eine erhöhte gastroduodenale und/oder -intestinale Permeabilität zeigt sich dann in der Höhe der Ausscheidung der jeweiligen Testsubstanz im Urin (Bjarnason et al. 1995). Als Testsubstanzen haben sich neben Polyethylglykole und radioaktivmarkierte Chelatkomplexe (z.B. 51Cr-EDTA) insbesondere Kombinationen aus inerten Zuckern (z.B. Lactulose in Kombination mit Mannitol oder L- Rhamnose) bewährt.

Um verschiedene Einflussgrößen, wie z. B. Motilität, intestinale Transportraten oder unterschiedliche Clearance zu relativieren, wird eine Kombination aus zwei unterschiedlich großen Sacchariden verwendet, die ein unterschiedliches Permeationsverhalten zeigen und somit auf unterschiedlichem Resorptionsweg durch das Epithel diffundieren. Mittels chromatographischen Techniken, wie beispielsweise der Dünnschichtchromatographie, erfolgt eine quantitative Bestimmung (Wiederfindungsrate) der ausgeschiedenen Zucker im Sammelurin, die der Beurteilung der intestinalen Permeabilität dient (Travis et Menzies 1992). Aufgrund der Beobachtung, dass bereits kurze Phasen gastrointestinaler Hypoperfusion mit einer Störung der Barrierefunktion und konsekutiv gesteigerter Permeabilität der intestinalen Mukosa einher gehen, noch bevor es zu histologisch erkennbaren Gewebsveränderungen kommt, können mittels dieser Testung auch Rückschlüsse auf

die Durchblutung im Magen-Darmtrakt gezogen werden (Haglund et Bergqvist, 1999). So gibt es Studienergebnisse, in denen eine erhöhte gastrointestinale Permeabilität als Hinweis auf eine intestinale Mukosaischämie angesehen wurde, da das erhöhte Permeabilitätsverhältnis der beiden verwendeten Zucker (Lactulose/L-Rhamnose) in enger Korrelation mit einem Abfall des intramuralen pH-Wertes der Magenschleimhaut ($pHi < 7,32$) stand (Sinclair et al. 1997).

Im Gegensatz dazu kam die Arbeitsgruppe von Bjaranson et al. (1995) zu der Schlussfolgerung, dass eine Zunahme des Permeabilitätsindexes hauptsächlich durch den Verlust von funktionaler Mukosaoberfläche in Sinne einer Atrophie von Zotten im Dünndarm verursacht wird. Auch Riddington et al. (1996) konnten keinen Zusammenhang zwischen gastrointestinalem Permeabilitätsverhältnis und pH-Wert der Magenschleimhaut in Bezug auf Beginn und Schweregrad einer intestinalen Mukosaischämie feststellen. Es bleibt daher kritisch zu hinterfragen, inwieweit der gastrointestinale Permeabilitätstest eine Veränderung der Barrierefunktion des Darms zuverlässig widerspiegelt und damit auch Rückschlüsse auf die regionale Hämodynamik in diesem Bereich erlaubt (Fink 1997). Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen erhöhter gastrointestinalen Permeabilität und dem Outcome kritisch kranker Patienten konnte bislang nicht nachgewiesen werden (Harris et al. 1992.). Aufgrund des erheblichen zeitlichen Aufwands hat sich diese Testung bisher nicht in der Routinediagnostik etabliert.

Messung des Lidocain Metabolismus mittels Monoethylglycinxylylid (MEGX)

Ein weiteres Verfahren, das in den vergangenen Jahren zunehmend zur Beurteilung des Hepatosplanchnikusgebietes eingesetzt wird, ist die Messung des Lidocain Metaboliten Monoethylglycinxylylid (MEGX). Unter der Vorstellung, dass voll funktionsfähige Hepatozyten eine suffiziente Oxygenierung im Hepatosplanchnikusgebiet widerspiegeln und umgekehrt eine erniedrigte Clearance der Testsubstanz auf eine eingeschränkte O_2 -Versorgung schließen lässt, liefert der MEGX Test, ähnlich dem ICG Test, ein indirektes Maß für die Splanchnikusperfusion (Roe 1993). Der Abbau von Lidocain erfolgt durch das Cytochrom P-450 System in der Leber, als Hauptmetabolit entsteht MEGX, dessen Plasmakonzentration mittels Fluoreszenzpolarisations- Immunoassay bestimmt werden kann. Bei dieser Nachweismethode handelt es sich um einen kompetitiven Immunoassay, bestehend aus einer mit Fluorochrom markierten Substanz als sogenannten Tracer (in diesem Fall

markiertes MEGX) und einem für diese Substanz spezifischem Antikörper. Durch charakteristisches Verhalten des antikörpergebundenen MEGX im polarisiertem Licht lässt sich die Zusammensetzung der jeweiligen Blutprobe errechnen, die direkt vor und 15 Minuten nach Injektion des Lidocainbolus abgenommen wird. Die innerhalb dieses Zeitraumes gebildete Menge an MEGX ermöglicht eine Beurteilung der Leberfunktion und kann, unter der Annahme, dass Aufnahme und Eliminierung von Lidocain vor allem von der hepatischen Durchblutung abhängig sind, auch als Maß für die Leberperfusion herangezogen werden (Lehmann et al. 1995, Maynard et al. 1997, Oellerich et al. 1987).

Da die MEGX- Bildung jedoch durch das Cytochrom P-450 (CYP3A4) erfolgt, dokumentiert der Test letztendlich nur die Funktion des Cytochroms und nicht die Synthesekapazität der Leber. Daher kann ein Defizit oder Verlust an hepatischer CYP3A4-Aktivität zu niedrigeren MEGX- Werten führen. Auch Medikamente, die mit dem Cytochrom P-450 System interagieren, können die Verstoffwechslung von MEGX beeinflussen und falsch niedrige oder zu hohe MEGX-Werte generieren (Bargetzi et al, 1989). Desweiteren existiert ein extrahepatischer Lidocain Metabolismus, der die MEGX Konzentration beeinflussen kann und daher bei der Auswertung des Testes bedacht werden muss (Sallie et al. 1992).

Die Beobachtung, dass die MEGX-Extraktion sehr variieren kann, hat zu der Schlussfolgerung geführt, dass nicht aus jeder Änderungen der arteriellen MEGX-Konzentration auch eine Veränderungen im Leberblutfluss oder der O₂- Kinetik resultieren muss (Reinelt et al. 1999). Die ausgeprägten interindividuellen Schwankungen in der Produktionsrate von MEGX könnten auf eine intrahepatische Heterogenität für die MEGX- Metabolisierung hinweisen (Gumucio, 1989).

Somit bleibt die Frage offen, ob der MEGX Test in seiner Anwendung nicht viel mehr den Ablauf einer sehr spezifischen enzymatischen Reaktion quantifiziert, als dass er Veränderungen im Hepatosplanchnikusgebiet repräsentieren kann (Meyer-Wyss et al. 1993).

Duplex-Sonographie

Eine weitere Methode zur Quantifizierung der Durchblutung von Leber und Splanchnikusgebiet stellt die Duplex-Sonographie (Doppler-Ultraschall) dar, die die Erfassung mesenterialarterieller, hepatoarterieller und portalvenöser Flussprofile ermöglicht (Okazaki et al. 1986, Gibson et al. 1996).

Sie beruht auf der Messung der Blutflussgeschwindigkeit und des Gefäßdurchmessers, woraus sich der Blutfluss innerhalb des Splanchnikusgebietes berechnen lässt (Brinkmann et al. 1998).

Zwar ist diese Methode nicht invasiv, bestimmt aber den leberarteriellen und portalen Blutfluß nur semiquantitativ, da die Strömungsgeschwindigkeit und der Gefäßquerschnitt gemessen werden und darüber das Flußvolumen bestimmt wird. Das Verfahren ist daher stark abhängig vom Untersuchenden und bedarf eines entsprechenden Ausbildungsstandes, da schon geringe Winkelveränderungen den gemessenen Gefäßquerschnitt und die gemessenen Strömungsgeschwindigkeiten verändern können. Die Doppler-Sonographie ist daher eher als orientierendes Verfahren zur Bewertung der Hepatosplanchnikusdurchblutung geeignet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es derzeit noch kein ideales Diagnostikum zur nichtinvasiven, bettseitigen Evaluation der Hepatosplanchnikusdurchblutung gibt. Bei all den genannten klinischen Möglichkeiten können verschiedene Einflussfaktoren die Messergebnisse verfälschen und nur eingeschränkt repräsentative Aussagen über die Durchblutungsverhältnisse des Splanchnikusgebietes getroffen werden. Neben den hier vorgestellten Methoden gibt es mit der Indocyaningrün- Plasmaverschwinderate ein weiteres nichtinvasives Verfahren zur Erfassung der Durchblutung im Hepatosplanchnikusgebiet, die sich in den letzten Jahren zunehmend im klinischen Alltag etabliert hat.

4.2.2. Bestimmung der Splanchnikusperfusion mit der Indocyaningrün- Plasma Verschwinderate

Indocyaningrün ist ein Farbstoff, der seit mehr als 40 Jahren medizinisch genutzt wird. An Nebenwirkungen ist lediglich ein sehr seltenes Vorkommen von allergischen Reaktionen bekannt (Hori et al. 2006). Aufgrund seiner günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften (siehe Kapitel 1.4.) und der selektiven Elimination durch die Hepatozyten eignet sich Indocyaningrün besonders für das Monitoring der Hepato-Splanchnikusperfusion.

Die Benutzung von ICG zur Messung der Leberperfusion fand erstmals Anwendung in einer Studie von Caesar et al. 1961, wurde durch Uusaro et al. 1995 für die Anwendung in der Intensivmedizin weiterentwickelt und wird heutzutage vielfach zur Überwachung der Hepatosplanchnikusperfusion eingesetzt.

Bei der sogenannten Clearancemethode nach dem Fick'schen Prinzip wird ICG kontinuierlich mit einer konstanten Menge pro Zeit infundiert. In bestimmten Zeitintervallen werden arterielle und venöse Blutproben entnommen und die jeweilige ICG-Konzentration unter Verwendung der spektrophotometrischer Analyse (siehe auch Kapitel 2.4. *Messung der ICG- Abbaurate*) bestimmt. Vorausgesetzt, dass ein Steady-state der ICG-Konzentration erreicht wird, also die Infusionsrate sich nicht mehr ändert und damit der Extraktionsrate entspricht, kann der hepato-splanchnische Blutfluss berechnet werden nach der Formel:

$$Q_{spl} = IR_{ICG} / ([ICG]_{art} - [ICG]_{hepven}) \times (1 - Hkt)$$

Q_{spl} : hepato-splanchnischer Blutfluss

IR_{ICG} : Infusionsrate von ICG in mg/min

$[ICG]_{art}$: arterielle Konzentration von ICG

$[ICG]_{hepven}$: hepatovenöse Konzentration von ICG

Hkt: Hämatokrit

Das Verfahren der Lebervenenkatheterisierung ist jedoch invasiv, zeitaufwendig und daher für den klinischen Alltag wenig praktikabel.

Eine weniger zeit- und kostenintensive alternative Methode ist die Bolusinjektionstechnik, bei der nach intravenöser Injektion einer definierten ICG-Menge, die arterielle und hepatovenöse Blutkonzentrationen zum Zeitpunkt der Injektion sowie 240 Sekunden danach gemessen wird. Daraus lässt sich die Halbwertszeit des Farbstoffes im Plasma errechnen, welche nach logarithmischer Transformation als Plasmaverschwinderate (PDR) in Prozent pro Minute angegeben werden kann (Wiegand et al. 1960, Schregel et al. 1988).

Allerdings setzt auch diese Methode das Einbringen eines fiberoptischer Katheters (COLD-Katheter) in der Arteria femoralis voraus, dessen korrekte Platzierung sich mitunter schwierig gestalten kann und mit dem Risiko von Blutungen und Infektionen behaftet ist (von Spiegel et al. 1998). Daher findet die Anlage eines solchen Katheters nur eingeschränkte Anwendbarkeit auf der Intensivstation und ist für den routinemäßigen klinischen Gebrauch ebenfalls ungeeignet.

Heutzutage steht mit der Puls-Densitometrie auch eine nicht- invasive ICG-Clearancemethode zur Bestimmung der Splanchnikusperfusion zur Verfügung. Dabei wird nach der intravenösen Injektion die Plasmaverschwinderate des ICG in der in

Kapitel 2.2.1. *Messung der ICG- Abbaurate* beschriebene Weise transkutan mittels eines dichromatischen Finger- oder Ohrclips ermittelt.

Bisherige klinische Studien haben gezeigt, dass die Ergebnisse des non- invasiven Monitorings in hohem Maße mit den Werten der fiberoptischen Kathetertechnik korrelieren (Sakka et al. 2000, Niemann et al. 2002, Faybik et al. 2004)

So untersuchten Hori et al. die Reliabilität der ICG- Plasmaverschwinderate an Lebertransplantierten und konnten zeigen, dass die non- invasive ICG-Messmethode signifikant ähnliche Ergebnisse bezüglich der Funktion des Transplantats lieferte wie die Ergebnisse, die sich aus Leber-Szintigraphie und histopathologischen Untersuchungen ergaben. Zu der gleichen Schlussfolgerung kam auch die Arbeitsgruppe von Faybik et al., die aufzeigen konnte, dass die nicht- invasiv gemessenen ICG-PDR ein frühzeitiger Indikator für eine hepatozellulärer Dysfunktion nach Lebertransplantation ist und in seiner Aussagekraft durchaus mit den Ergebnissen der invasiven, fiberoptischen Messmethode verglichen werden kann. Teranaka et al. verglichen die Möglichkeiten der Leberblutflussbestimmung über die ICG-Methode mit der elektromagnetischen Flussmessung. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen und als normal einzustufender Leberperfusion und -funktion erzielten beide Methoden gleichwertige Ergebnisse (Teranaka et Schenk 1977).

Dabei wird die ICG- Extraktion jedoch von verschiedenen Faktoren beeinflusst, die letztendlich zu Messungenauigkeiten führen können. Da die PDR des Indocyaningrün über eine quantitative Messung der Farbstoffmenge pro Flächeneinheit bestimmt wird, können beispielsweise periphere Vasokonstriktion oder Bewegungsartefakte zu einer schlechten Signalqualität führen und damit falsch niedrige Ergebnisse anzeigen. Auch eine niedrige Sauerstoffsättigung kann das Messergebnis verfälschen (Webb et al. 1991). In unsere Studie lag die Sauerstoffsättigung bei einem Mittelwert von 99% (\pm 0,36), so dass dieser Faktor als mögliche Fehlerquelle weitgehend vernachlässigt werden kann.

Der wesentliche Nachteil der ICG-PDR besteht sicher darin, dass eine Differenzierung zwischen Leberdurchblutung und Leberzellfunktion letztendlich nicht möglich ist. So kann eine eingeschränkte Leberfunktion, wie beispielsweise durch erhöhtes Serum-Bilirubin oder bei akuter Cholestase, aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften des Farbstoffes die physiologische ICG- Extraktionsrate entscheidend beeinflussen (Paumgartner G. 1975, Stockmann et al. 2009). Um die Auswirkung einer möglicherweise so veränderten ICG- Elimination auszuschließen, wurden in unserer

Studie ausschließlich lebergesunde Patienten untersucht. Da die Auswahlkriterien zumeist auf Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltraktes zuträfen, wurden auch die Patienten, bei denen erst intraoperativ Leberfiliae diagnostiziert wurden, nachträglich aus der Studie ausgeschlossen.

Somit können in der vorliegenden Untersuchung die Veränderungen der ICG-Plasmaverschwinderate, aufgrund der konstanten Leberzellfunktion, am ehesten als akute Änderungen der Durchblutung interpretiert werden.

Es gibt Hinweise darauf, dass bei Lebergesunden die Leberdurchblutung und die ICG-Clearance vorrangig vom Herzzeitvolumen abhängig sind (Hashimoto et Watanabe 2000, Mizushima et al. 2003). Daher wurden die Herzfrequenz und der Blutdruck, sowie die MTT, die als Parameter des Herzzeitvolumens angesehen werden kann, als Kreislaufparameter bei unseren Untersuchungen mit erfasst.

Desweiteren erlaubt die ICG- Clearancemethode keine Differenzierung zwischen dem arteriellem und dem portalvenösem Blutfluss zur Leber. Veränderungen des Verhältnisses von arteriellem und portalvenösem Zufluss zugunsten der arteriellen Perfusion, konnten jedoch in tierexperimentellen Studien, insbesondere bei schweren systemischen Entzündungsreaktionen oder bei Sepsis, bereits aufgezeigt werden (Fink et al 1987). So kann eine Verminderung der Pfortaderdurchblutung aufgrund einer Minderdurchblutung des Darms über einen Anstieg der leberarteriellen Durchblutung ausgeglichen werden ("hepatic arterial buffer response"), was jedoch im umgekehrten Fall des vermindertem Blutflusses in der A. hepatica nicht passiert (Lautt 1987). Durch diesen hepato- arteriellen Autoregulationmechanismus können Veränderungen der systemischen Hämodynamik kompensiert werden, ohne sich auf den hepatischen Blutfluss auszuwirken. Auf diese Weise kann das Blut in der Leberarterie am Darm „vorbei-geshuntet“ werden und eine unveränderte Perfusion des Splanchnikusgebietes vortäuschen, obwohl die Darmdurchblutung bereits abgenommen hat. Eine solche Veränderung der Durchblutungsverhältnisse zwischen Arteria hepatica und Vena portae kann in klinischen Untersuchungen jedoch nur mittels direkter Flussmessungen in der Pfortader nachgewiesen werden, was wiederum mit den Risiken einer invasiven Untersuchungen behaftet ist.

Dahin gegen gilt es bei der globalen Erfassung des Lebervenenblutflusses zu beachten, dass diese Untersuchung nur bedingt Rückschlüsse auf die Perfusion in den einzelnen Organen des Splanchnikusgebietes zulässt und dass relative Perfusionsänderungen der verschiedenen intestinalen Organe unerkannt bleiben können. Im Zusammenhang

mit der Bestimmung des Blutflusses mittels der noninvasiven ICG Plasmaverschwinderate sollte man daher besser vom effektiven Leberblutfluss als von der Splanchnikusperfusion sprechen.

Trotzdem hat sich die Messung der ICG- Plasmaverschwinderate im klinischen Alltag als wertvolles Diagnostikum bei Fragestellungen hinsichtlich des Hepatosplanchnikus-Blutflusses, vor allem bei kritisch kranken Patienten (Caesar et al. 1961), nach schwerem Trauma (Gottlieb et al. 1984), bei SIRS (Kraßler et al. 1996) und im septischen Schock (Kimura et al. 2001), erwiesen und kann als wichtiger Prognosefaktor für das Outcome kritisch kranker Patienten dienen. So untersuchten Sakka et al. den prädiktiven Wert der ICG- Plasmaverschwinderate an kritisch kranken Patienten und konnten zeigen, dass ein niedriger ICG- Wert mit einer höheren Mortalität korreliert (Sakka et al. 2002).

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Splanchnikusperfusion unter alleiniger thorakaler Epiduralanästhesie

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Evaluation des Effektes der thorakalen Epiduralanästhesie auf die Splanchnikusperfusion.

In Bezug auf die Frage nach dem Einfluss einer alleinigen TEA auf die Hepatosplanchnikusperfusion fanden wir in einen signifikanten Anstieg der ICG-PDR nach Anspritzen des Epiduralkathethers im Vergleich zur Leermessung. Dieser Anstieg war bei Berechnung der absoluten Veränderung auch signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der der PDK zu diesem Zeitpunkt nur mit Kochsalzlösung angespritzt worden war.

Unsere Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer Arbeitsgruppen, die in klinischen Studien eine signifikante Verbesserung des gastrointestinalen Blutflusses unter Anwendung einer thorakalen Epiduralanästhesie während (Johansson et al. 1988, Kapral et al. 1999), sowie in der frühen postoperativen Phase nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen (Kortgen et al. 2009) nachweisen konnten.

Auch in Tierexperimenten konnte diese Tendenz bestätigt werden. So untersuchten Sielenkämper et al. (2000) mittels intravitaler Mikroskopie die Auswirkungen einer TEA auf den Blutfluss in der Mukosa des distalen Ileums bei Ratten und konnten dabei eine Zunahme der Perfusion in der Darmmukosa beobachten.

Um die beschriebenen günstigen Effekte auf die Hepatosplanchnikusperfusion erzielen zu können, ist die Wahl der Punktionshöhe von entscheidender Bedeutung. So wird angenommen, dass eine Epiduralanästhesie im mittleren thorakalen Bereich (Th6- 11), durch die Blockade der sympathischen intestinalen Efferenzen, eine Verminderung des vaskulären Gefäßwiderstands im Hepatosplanchnikusgebiet bewirkt. Die daraus resultierende Vasodilatation bewirkt möglicherweise eine Umverteilung des Blutflusses, aus der eine Verbesserung der regionalen Perfusion in diesem Bereich resultiert (Hogan et al. 1995, Arndt et al. 1985). Im Gegensatz dazu kommt es bei einer hochthorakalen TEA (Th 1- 5) mit nur unvollständig ausgebildeter Sympathikolyse des Splanchnikusgebietes, oder bei einer lumbalen Epiduralanästhesie mit konsekutiver Vasodilatation der Kapazitätsgefäße der unteren Extremität, zu einer kompensatorischen Steigerung der intestinalen Sympathikusaktivität, woraus letztlich eine Abnahme der Hepatosplanchnikusperfusion resultiert (Meissner et al. 1999, Taniguchi et al. 1997, Kortgen et al. 2009).

In der vorliegenden Studie lag die Punktionshöhe bei allen Patienten im mittleren thorakalen Bereich bei einem Mittelwert von Th 10 (siehe Tabelle 3). Daher lässt sich schlussfolgern, dass der Anstieg der ICG-PDR, den wir nach Anspritzen des Epiduralkathethers in beiden Gruppen beobachteten, auf eine Verbesserung des regionalen Blutflusses im Hepatosplanchnikusgebiet zurückgeführt werden kann. Diese Tendenz konnte zuletzt auch in der Arbeitsgruppe von Kortgen et al. (2009) nachgewiesen werden, die an einem, mit unserer Studie vergleichbarem, Patientenkollektiv den Effekt von einer thorakalen mit dem einer lumbalen Epiduralanästhesie auf die Leberperfusion in der unmittelbar postoperativen Phase verglichen und dabei eine signifikante Steigerung der ICG-PDR unter thorakaler Epiduralanästhesie beobachten konnten.

4.2.2. Splanchnikusperfusion unter Kombinationsanästhesie

Eine weitere Fragestellung unserer Studie war, welchen Einfluss eine zusätzliche Allgemeinanästhesie auf die durch die thorakale Epiduralanästhesie induzierten Veränderungen der Splanchnikusperfusion hat. Anhand eines signifikanten Abfalls der ICG-PDR gelangten wir zu der Schlussfolgerung, dass unter einer Kombinationsanästhesie die systemischen Auswirkungen der Anästhetika auf die globale Hämodynamik überwiegen. Darüberhinaus wirken möglicherweise auch humorale Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung der kardiozirkulatorischen

Stabilität sowie die Beatmung mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) dem potentiell positivem Effekt der TEA auf die Durchblutung im Splanchnikusgebiet entgegen.

Die bisher zu dieser Fragestellung veröffentlichten klinischen Studien liefern recht unterschiedliche Ergebnisse. So stimmt unsere Beobachtung überein mit den Ergebnissen der Studien von Piper et al. und Mallinder et al., die in klinischen Untersuchungen während aortenchirurgischen (Piper et al. 2000) und kolorektalen Eingriffen (Mallinder et al. 2000) keine Überlegenheit der Kombinationsanästhesie mit TEA bezüglich des gastrointestinalen Blutflusses im Vergleich zur alleinigen Allgemeinanästhesie aufzeigen konnten. Dies könnte auf den synergistischen Effekt der durch die TEA induzierte Sympathikolyse der viszeralen Efferenzen sowie den durch die balancierte Allgemeinanästhesie induzierten Abfall des systemischen Widerstands zurückzuführen sein, der durch ein verstärktes venöses Pooling die Vorlast und somit möglicherweise auch den Fluss im Hepatosplanchnikusgebiet stärker reduziert, als unter alleiniger thorakaler Epiduralanästhesie.

Diesen Zusammenhang zeigte auch die tierexperimentelle Studie von Hogan et al. (1995). Bei Kaninchen führten sie direkte Messungen des mittleren arteriellen Blutdruckes, der sympathisch-efferenten Nervenaktivität -abgeleitet aus einem präparierten Splanchnikusnerven- und des mesenterialem Venendurchmesser durch. Eine TEA mit einer mittleren Ausbreitung von Th 4- L1 bewirkte bei allen Tieren eine deutliche Hypotension, die in zeitlichem Kontext mit der Zunahme des Venendurchmessers und der Abnahme der Sympathikusaktivität stand (Hogan et al. 1995). Zu diesem Ergebnis kommt auch die Arbeitsgruppe von Lundberg et al., die an einem gefäßchirurgischen Patientenkollektiv mittels elektromagnetischer Flussmessung eine deutliche Reduktion der Perfusion in der Arteria mesenterica superior (um 33%) unter thorakaler Epiduralanästhesie nachwies. Als mögliche Ursache für diese Beobachtung sahen die Autoren den durch die Sympathikolyse vermittelten Abfall des systemischen Perfusionsdrucks an (Lundberg et al. 1990).

Im Gegensatz dazu steht die Studie von Johansson et al. (1988), die den Effekt einer TEA auf den intestinalen Blutfluss während eines kolorektalen Eingriffes untersuchte und dabei eine verbesserte Perfusion im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer Allgemeinanästhesie nachweisen konnte. Eine mögliche Ursache für die Divergenz dieser Ergebnisse könnte das zur Narkoseaufrechterhaltung verwendete

Anästhetikum sein. In der Untersuchung von Johansson et al. wurde die Narkose mit Lachgas, Diazepam und Fentanyl durchgeführt, die zwar eine geringere Auswirkung auf die systemische Hämodynamik hat, die jedoch aufgrund eines erhöhten Risikos für intraoperative Awareness nicht mehr zur Anwendung kommen sollte (Errando et al. 2008). In unsere Studie wurde die Narkose mit Isofluran aufrechterhalten, welches einen ausgeprägten Abfall des peripheren Widerstandes bewirkt (siehe auch Kapitel 1.1.2. *Pharmaka zur Allgemeinanästhesie*). Der daraus resultierende Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks hat möglicherweise eine Abnahme des Herzminutenvolumens mit konsekutiver Verminderung der Splanchnikusperfusion zur Folge (Hobbhahn et al, 1986). Neben der Beeinflussung der globalen Hämodynamik wird auch ein direkter Einfluss von Isofluran auf die Perfusion im Hepatosplanchnikusgebiet diskutiert, der über intrinsische Regulationsmechanismen vermittelt wird. So wurde in tierexperimentellen Studien beobachtet, dass Isofluran konzentrationsabhängig eine Erhöhung des Widerstandes in den Mesenterialgefäßen und in der Vena portae hervorruft, infolgedessen sich der Blutfluss im Splanchnikusgebiet insgesamt reduziert, ohne das dabei ein Zusammenhang zwischen der regionalen Perfusion und den hämodynamischen Parametern, insbesondere des Herzzeitvolumens, hergestellt werden konnte. (Tverskoy et al. 1985, Nöldge et al. 1990, Bernard et al. 1992). Da die Isofluran induzierte Vasokonstriktion in diesem Bereich durch Blockade der Katecholaminrezeptoren mittels des Alpharezeptorenblockers Phentolamin aufgehoben werden konnte, postulierte die Arbeitsgruppe von Tverskoy eine intrinsische sympathomimetische Eigenschaft von Isofluran.

Unter der Annahme, dass gerade diese hormonelle Stressantwort unter einer Kombinationsanästhesie mit TEA deutlich abgeschwächt wird (Moore et al.1995, Li et al. 2008, Goldmann et al. 2008), hätte in der vorliegenden Untersuchung bezüglich der Splanchnikusperfusion jedoch ein Unterschied zwischen der Kombinationsanästhesie mit TEA und der balancierten Allgemeinanästhesie im Vergleich erkennbar werden müssen.

Im Widerspruch zu den oben genannten Studienergebnissen stehen auch die Untersuchungen von Merin et al. (1991) und Gelman et al. (1984). Hier wurde im Tiermodell beobachtet, dass Isofluran zwar eine Abnahme des Blutfluss in der Pfortader bewirkt, die jedoch durch eine kompensatorische Steigerung der arteriellen Durchblutung der Leber die Gesamtleberdurchblutung weitgehend unbeeinflusst bleibt. Zu diesem Ergebnis gelangte auch die Arbeitsgruppen von Kanaya et al. (1995) und

Grundmann et al. (1992), die an einem, mit unserer Studie vergleichbarem, lebergesunden Patientenkollektiv, den Einfluss von Isofluran auf die Leberdurchblutung mit der Indocyanin-Grün Clearance Methode untersuchten und dabei keinen Rückgang der ICG-PDR unter einer Allgemeinanästhesie mit Isoflurankonzentrationen von 1 und 2 MAC beobachteten. Sie postulierten, dass die Autoregulation der Leberdurchblutung (hepatic arterial buffer response“) und damit die Gesamtleberdurchblutung unter Isofluran erhalten bleibt (Grundmann et al. 1992, Kanaya et al. 1995).

Darüber hinaus ist bekannt, dass auch eine kontrollierte Beatmung mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) die Zirkulation im Splanchnikusgebiet verändern kann. So kommt es vor allem durch die Behinderung des venösen Rückstroms, aber auch durch die Erhöhung der Nachlast des rechten Ventrikels und der Beeinträchtigung der ventrikulären Herzfunktion zu einer signifikanten Verringerung des Herzminutenvolumens, infolgedessen auch der Blutfluss des Darms und der Leber abnimmt (Bonnet et al. 1982, Matuschak et al. 1987, Aneman et al. 1999). Bislang konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, ab welchem PEEP- Niveau eine Verminderung der Splanchnikusperfusion resultiert. Es gibt tierexperimentelle Studienergebnisse, die eine Abnahme des regionalen Blutflusses bereits bei einem PEEP von 5cm H₂O (Winsö et al. 1986, Fujita 1993) bzw. von 8cm H₂O (Elowsson et al. 2001) gezeigt haben. In klinischen Untersuchungen konnte eine Beeinträchtigung der Organdurchblutung im Splanchnikusgebiet bei einem niedrigem PEEP- Niveau bis 10cm H₂O (Saner et al. 2006, Holland et al. 2007) bislang nicht nachgewiesen werden. Letztlich kann eine Beeinflussung der erhobenen Messwerte durch die Beatmung mit PEEP nicht ausgeschlossen werden. Da es sich jedoch in unsere Studie bezüglich der Beatmung um zwei identisch behandelte Gruppen handelt, kann dieser potentielle systematische Fehler vernachlässigt und die Analyse der, ausschließlich durch die kontrolliert veränderte Variable bedingter, Unterschiede zugelassen werden.

Faßt man die bisher erhobenen Ergebnissen zusammen, lässt sich schlussfolgern, dass für eine Verbesserung der Hepatosplanchnikusperfusion unter thorakaler Epiduralanästhesie, neben der Wahl der Punktionshöhe, auch die Aufrechterhaltung einer suffizienten systemischen Hämodynamik mittels adäquater Volumentherapie oder Gabe von vasoaktiven Substanzen von essentieller Bedeutung zu sein scheint. Zu dieser Schlussfolgerung kommt auch die Arbeitsgruppe von Lundberg, die in ihrer Studie den Blutfluss in der Arteria mesenterica superior durch Gabe von niedrig

dosiertem Dopamin (4µg/kg/min) signifikant steigern konnten. Diese Hypothese wird ebenfalls gestützt durch die Studie von Gould et al., die mittels Doppler Flowmetrie eine Verbesserung des intestinalen Blutflusses unter Verwendung einer thorakalen Epiduralanästhesie erst nachweisen konnten, nachdem sie den damit assoziierten Abfall des MAP mithilfe eines Vasopressors ausgeglichen hatten (Gould et al. 2002).

Zu diesem Ergebnis gelangt auch die Arbeitsgruppe von Schwarte et al., die den Effekt der TEA auf die mikrovaskuläre Oxygenierung der Magenmukosa unter physiologischen und kompromitierten hämodynamischen Bedingungen an Hunden untersuchten und dabei eine vollständigen Erhalt der mukosalen Oxygenierung unter Aufrechterhaltung physiologischer kardiozirkulatorischer Konditionen aufzeigen konnten (Schwarte et al. 2004). Erst unter einer kompromitierten Hämodynamik mit vermindertem MAP und reduziertem systemischen Sauerstofftransport, der nicht durch adäquate Volumentherapie ausgeglichen wurde, kam es zu einem Abfall der mikrovaskuläre Oxygenierung innerhalb der Magenmukosa. Interessanterweise konnte hierbei auch unter beeinträchtigten hämodynamischen Bedingungen das Verhältnis von regionaler zu systemischer Oxygenierung in der Gruppe mit thorakaler Epiduralanästhesie besser aufrecht erhalten werden, als in der Kontrollgruppe ohne TEA.

Auch in unserer Studie verursachte die Einleitung der Allgemeinanästhesie einen deutlichen Abfall des MAP in beiden Gruppen (siehe Abbildung 8), der allerdings im zeitlichen Verlauf zwischen den einzelnen Messungen nicht signifikant war. Darüber hinaus konnten wir in unserer Untersuchung keine signifikant niedrigeren MAP-Werte in der Gruppe A mit thorakaler Epiduralanästhesie im Vergleich zur Kontrollgruppe B finden. Im Gegensatz dazu fanden Liem et al. (1992) einen stärkeren Abfall des Blutdrucks nach Narkoseeinleitung bei bereits etablierter TEA als unter alleiniger Allgemeinanästhesie. Dieses Resultat ist jedoch mit unserer Arbeit nicht vergleichbar, da die Studie von Liem et al. an herzchirurgischen Patienten durchgeführt wurde. In diesem Patientenkollektiv waren die Blutdruckregulationsmechanismen aufgrund der kardiovaskulären Vorschädigung wahrscheinlich weniger suffizient, um den potentiell hypotensiven Effekt der TEA zu kompensieren, als dies bei den kardiovaskulär gesunden Patienten der vorliegenden Studie der Fall war. So konnten unsere Messungen unter stabilen hämodynamischen Bedingungen erfolgen, die als Schwankungsbreite des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz von weniger als 20% definiert wurden.

Der intakte Kompensationsmechanismus, den wir für unser Patientenkollektiv postulieren, spiegelt sich auch im Verlauf der mittleren Zirkulationszeit (MTT) wider. Da es in beiden Gruppen nach Einleitung der Allgemeinanästhesie zu einer deutlichen Verkürzung der MTT kam, kann man schlussfolgern, dass die systemische Vasodilatation durch eine Zunahme der Inotropie und einen kurzfristigen Anstieg der Herzfrequenz kompensiert wurde, um den Abfall der arteriellen Mitteldrucks über eine Steigerung des Herzminutenvolumen weitgehend auszugleichen.

Unsere Resultate stimmen damit mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Meierhenrich et al. (2009) überein, die ebenfalls an einem kleinen Kollektiv von 20 kardiovaskulär gesunder Patienten die Auswirkungen einer Kombinationsanästhesie mit thorakaler Epiduralanästhesie auf die globale Hämodynamik und den Blutfluss der Leber mit einer TEE- Sonde untersuchten und dabei eine Verminderung der Leberperfusion bei gleichbleibendem Herzminutenvolumen beobachteten.

Es ist bekannt, dass es unter der Blockade des sympathischen Nervensystems im Rahmen einer Kombinationsanästhesie mit TEA zu einer kompensatorischen Aktivierung des RAAS und des Vasopressin-Systems kommt, um dem Blutdruckabfall entgegenzuwirken (Gavras et al. 1982, Carp et al. 1994). Dieser Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung der kardiozirkulatorischen Stabilität hat möglicherweise auch einen direkten Einfluss auf das Gefäßsystem des Splanchnikusgebietes. So beschreibt beispielsweise die Arbeitsgruppe von Knotzer et al. im Tiermodell eine dosisabhängige Reduktion der kapillären Mikrozirkulation im Bereich des Jejunums unter kontinuierlicher Arginin-Vasopressin- Infusion (Knotzer et al 2005). Einen weiteren Hinweis auf diesen Regulationsmechanismus liefert die Studie von Aneman et al. (2000). Hier wurde, ebenfalls in einem Tierexperiment mittels Laser-Doppler Flowmetrie, eine Verbesserung der jejunalen Mukosaperfusion bei Hypovolämie nach Gabe des Angiotensin II- Rezeptor-Antagonisten Candesartan beobachtet (Aneman et al. 2000). Daraus lässt sich schliessen, dass die intestinale Hämodynamik weitaus weniger vom HZV abhängig ist, als vielmehr von den humoralen Regulationsvorgängen, die an der Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdrucks beteiligt sind. Dabei scheinen sowohl das RAAS auch als das Vasopressin-System die Splanchnikusperfusion, vor allem im Bereich der kapillären Mikrozirkulation der Mukosa, direkt zu beeinflussen und damit der durch die Sympathikolyse vermittelten Perfusionssteigerung in diesem Bereich entgegenzuwirken (Reilly and Bulkley 1993, Treschan et Peters 2006).

Darüberhinaus weist die blutdruckabhängige Reduktion des Blutflusses im Hepatosplanchnikusgebiet möglicherweise darauf hin, dass die hepatoarterielle Autoregulation („hepatic arterial buffer response“) unter einer Kombinationsanästhesie mit TEA abgeschwächt oder gar aufgehoben ist (Lautt et Greenway 1987). Letztendlich ist diese Hypothese jedoch mit der in unserer Studie verwendeten, indirekten Messmethode der photometrischen ICG-Plasmaverschwinderate nicht zu validieren, da diese nur den effektiven Leberblutfluss erfasst. Somit ist auch die Antithese einer, unter Sympathikolyse, intakten hepatoarterielle Autoregulation, in der vorliegenden Studie nicht zu beweisen. In diesem Fall hätte der gesteigerter Blutfluss in den Mesenterialgefäßen und in der Pfortader zu einer kompensatorischen Verminderung der hepatoarteriellen Perfusion geführt, um eine ausgeglichene Gesamtleberdurchblutung und damit auch die hämodynamische Stabilität zu gewährleisten (Lautt 1985). Demzufolge wäre eine Perfusionsumverteilung innerhalb des Splanchnikusgebietes mit verstärkter Durchblutung der präportalen Organe, unter Verwendung der ICG-PDR unerkannt geblieben.

In diesem Zusammenhang gilt es zu beachten, dass sich die Arbeitsgruppen, die bislang eine Verbesserung der Hepatosplanchnikusperfusion unter Kombinationsanästhesie mit TEA nachweisen konnten, der direkten Messung mittels Laser-Doppler- oder elektromagnetischer Flowmetrie bedienten (Johansson et al. 1988, Lundberg et al. 1990, Gould et al. 2002). Es stellt sich daher die Frage, inwiefern die Methode der Indocyaningrün- Plasmaverschwinderate (PDR-ICG) mittels der nichtinvasiven Puls-Densitometrie geeignet ist, um die Veränderungen der Splanchnikusperfusion, wie sie durch die Sympathusblockade im Rahmen einer TEA zustande kommen, widerzuspiegeln. In der vorliegenden Studie wurden Patienten ohne hepatische Vorerkrankungen untersucht, die ICG PDR bewegte sich während der gesamten Untersuchung in einem normalen Bereich (Median 25%/min). In den vorangegangenen klinischen Studien, die eine gute Korrelation zwischen der transkutanen Densitometrie und der Lebervenenentechnik nachweisen konnten, erfolgte die Messung im Rahmen der Lebertransplantation, nach schwerem Trauma oder bei kritisch kranken Patienten. Möglicherweise ist die Messmethode der ICG- Densitometrie daher nur geeignet, um stärkere pathologische Veränderungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder bei Minderperfusion des Splanchnikusgebietes mit bereits kritisch eingeschränkter Sauerstoffversorgung zu detektieren. Damit bleibt eine abschließende Interpretation der ICG-PDR als Marker der Hepatosplanchnikusperfusion letztlich offen.

Aufgrund seiner einfachen, noninvasiven Anwendbarkeit und der Möglichkeit, die Ergebnisse innerhalb weniger Minuten auswerten zu können, wird bei Fragestellungen bezüglich der Hepatosplanchnikusperfusion die ICG- Plasma-verschwinderate im klinischen Alltag als das wertigste Diagnostikum der derzeit zur Verfügung stehenden Messmethoden angesehen (Sakka 2007). Eine weitere kritische Überlegung bezieht sich dabei auf die Frage, ob eine so geringe Stichprobengröße mit erheblichen interindividuellen Messwertschwankungen eine eindeutige Schlussfolgerung überhaupt zulassen kann.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Epiduralanästhesie im mittleren thorakalen Bereich durch die gastrointestinale Sympathikolyse mit konsekutiver Vasodilatation einen tendenziell positiven Effekt auf die Durchblutung des Hepatosplanchnikusgebietes hat, wobei die Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdruckes eine wichtige Voraussetzung für eine Verbesserung des regionalen Blutflusses ist. Im Rahmen einer Kombinationsanästhesie mit volatilen Anästhetika und Beatmung mit PEEP scheint eine mögliche Steigerung der Perfusion auf regionaler Ebene durch die systemischen Auswirkungen auf die globale Hämodynamik überlagert zu werden oder sich durch Umverteilung innerhalb des Splanchnikustraktes dem Nachweis mit der von uns gewählten, indirekten Messmethode der ICG Plasmaverschwinderate zu entziehen. Letztendlich ist das in der vorliegenden Studie eingesetzte Verfahren mit erheblichen Limitationen im Hinblick auf die Abschätzung der Hepatosplanchnikusperfusion behaftet. Der große Vorteil für die klinische Anwendung liegt jedoch darin, dass es nicht- invasiv und damit jederzeit rasch einsetzbar ist.

Darüber hinaus ist festzuhalten, dass die Kombination von Epidural- und Allgemeinanästhesie trotz der präganglionären Sympathikusblockade kein unkalkulierbares Kreislaufisiko beinhaltet und daher auch nicht zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Hepatosplanchnikusperfusion führt. Wird eine engmaschige Überwachung der Kreislaufparameter sowie eine suffiziente Volumensubstitution gewährleistet, sind auftretende Hypotensionen in der Regel gut beherrschbar und eine Minderperfusion einzelner Organe nicht zu befürchten.

Auf der Grundlage unserer Ergebnisse sind weitere Untersuchungen an mehreren Zentren und einem größeren Patientengut notwendig, um eine allgemein gültige Aussage bezüglich der Auswirkungen einer thorakalen Epiduralanästhesie auf die Splanchnikusperfusion treffen zu können.

5. Zusammenfassung

Die thorakale Epiduralanästhesie (TEA) etabliert sich zunehmend als das Routineverfahren im Rahmen einer Kombinationsanästhesie bei abdominalchirurgischen Eingriffen, nachdem zahlreiche Studien neben einer ausgezeichneten Analgesiequalität auch positive Wirkung auf die postoperative Rekonvaleszenz gezeigt haben. So können durch die Kombination einer Allgemeinanästhesie mit einer thorakalen Epiduralanästhesie systemisch applizierte Opioide eingespart und eine raschere Extubation sowie eine bessere postoperative Vigilanz gewährleistet werden. Wird der Epiduralkatheter auch postoperativ zur Schmerztherapie weiter genutzt, ergeben sich günstige Effekte auf die postoperative Lungenfunktion, die Inzidenz kardialer Komplikationen und die Wiederherstellung der gastrointestinalen Motilität. Nach wie vor umstritten ist der Effekt der Epiduralanästhesie auf die Splanchnikusperfusion. Es wird befürchtet, dass der potentiell positive Effekt auf die regionale Perfusion von den systemischen Auswirkungen der Allgemein- und Regionalanästhesie (wie Abnahme des systemischen vaskulären Widerstandes, des Blutdrucks und des Schlagvolumens) überlagert wird. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen einer thorakalen Epiduralanästhesie auf die Hepatosplanchnikusperfusion zu untersuchen und die Frage zu beantworten, welchen Einfluss eine zusätzliche Allgemeinanästhesie auf die regionale Hämodynamik in diesem Bereich verglichen mit der einer balancierten Allgemeinanästhesie ohne TEA hat. Mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission wurden 17 Patienten ohne kardiovaskuläre oder hepatische Vorerkrankungen nach schriftlicher Einwilligung eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe (Gruppe A) erhielt vor der Narkoseeinleitung eine TEA mit 6ml Ropivacain 0,2% + 1µg/ml Sufentanil und anschließend eine Allgemeinanästhesie mit Isofluran (endexp. 0,8-1 Vol%). Die andere Gruppe (Gruppe B) erhielt eine balancierte Allgemeinanästhesie ohne vorherige Bestückung des PDK mit Isofluran in gleicher endexpiratorischer Konzentration und Fentanyl nach Bedarf. Die Narkoseeinleitung erfolgte in beiden Gruppen intravenös mit 3-5 mg/kgKG Thiopental sowie 1,5-2,5 µg/kg Fentanyl. Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck wurden in 5minütigem Abstand gemessen. Herzfrequenz und periphere pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Die Messungen erfolgten vor Etablierung der thorakalen Epiduralanästhesie, 30 Minuten nach Anspritzen des

Katheters mit der Standardlösung (Gruppe A) bzw. mit Kochsalzlösung (Gruppe B) sowie nach Einleitung der Allgemeinanästhesie. Die Beurteilung der Hepatosplanchnikusperfusion erfolgte mit der Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (PDR-ICG) mittels nichtinvasiver Puls-Densitometrie. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test, Intra-Gruppen-Vergleiche mit dem Friedman-Test untersucht. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. In Gruppe A konnte nach Anspritzen des Epiduralkatheters ein signifikanter Anstieg der ICG-PDR im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (von 0,27 (0,24; 0,31)/min auf 0,3 (0,25; 0,36)/min). Nach Einleitung der Allgemeinanästhesie kam es zu einem signifikanten Rückgang der Abbaurate innerhalb dieser Gruppe (auf 0,21 (0,18; 0,24)/min). In der Kontrollgruppe blieb die ICG-Abbaurate während der ersten beiden Messzeitpunkte nahezu konstant (von 0,25 (0,22; 0,27)/min und 0,26 (0,24; 0,27)/min). Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Rückgang der ICG-PDR nach der Narkoseeinleitung (auf 0,19 (0,18; 0,22)/min). Der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz zeigten im Versuchsverlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es unter alleiniger TEA zu einer leichten Verbesserung des regionalen Blutflusses im Bereich des Hepatosplanchnikusgebietes kommt. Bei zusätzlicher Allgemeinanästhesie scheinen die systemischen Auswirkungen auf die Hämodynamik zu überwiegen. Dies könnte auf den synergistischen Effekt der durch die TEA induzierten Sympathikolyse sowie den durch die balancierte Allgemeinanästhesie induzierten Abfall des systemischen Widerstand zu erklären sein, der den mittleren arteriellen Blutdruck und damit auch den Fluss im Hepatosplanchnikusgebiet stärker reduziert als unter alleiniger thorakalen Epiduralanästhesie. Desweiteren scheinen humorale Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung der kardiozirkulatorischen Stabilität der durch die Sympathikolyse vermittelten, regionalen Perfusionssteigerung direkt entgegenzuwirken. Aufgrund der geringen Fallzahl dieses hochselektiven Patientenkollektivs sind für eine allgemeingültige Empfehlung jedoch weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen notwendig.

6. Literaturverzeichnis

Aneman A, Eisenhofer G, Olbe L, Dalenback J, Nitescu P, Fandriks L, Friberg P Sympathetic discharge to mesenteric organs and the liver. Evidence for substantial mesenteric organ norepinephrine spillover. *J Clin Invest.* 1996 Apr 1;97(7):1640-6

Aneman A, Eisenhofer G, Fandriks L, Olbe L, Dalenback J, Nitescu P, Friberg P. Splanchnic circulation and regional sympathetic outflow during perioperative PEEP ventilation in humans. *Br J Anaesth.* 1999 Jun;82(6):838-42.

Aneman A, Svensson M, Broomé M, Biber B, Petterson A, Fändriks L. Specific angiotensin II receptor blockage improves intestinal perfusion during graded hypovolemia in pigs. *Crit Care Med.* 2000 Mar;28(3):818-23.

Arndt JO, Höck A, Stanton-Hicks M, Stühmeier KD. Peridural anesthesia and the distribution of blood in supine humans. *Anesthesiology* 1985 Dec;63(6):616-23

Ballantyne JC, Carr DB, de Ferranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg.* 1998 Mar;86(3):598-612.

Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FJ, Meyer UA. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III_{A4}. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Nov;46(5):521-7

Baron JF, Bertrand M, Barre E, Godet G, Mundler O, Coriat P, Viars P. Combined epidural and general anesthesia versus general anesthesia for abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1991 Oct;75(4):611-8. Nov;46(5):521-7

Beattie WS, Buckley DN, Forrest JB. Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischaemia in patients with cardiac risk factors. *Can J Anaesth.* 1993;40(6):532-41

Bernard JM, Doursout MF, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JE. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology.* 1992 Sep;77(3):541-5.

Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology.* 1995 May;108(5):1566-81.

Bonnet F, Richard C, Glaser P, Lafay M, Guesde R. Changes in hepatic flow induced by continuous positive pressure ventilation in critically ill patients.

Crit Care Med. 1982 Nov; 10(11): 703-5

Bredtmann RD, Herden HN, Teichmann W, Moecke HP, Kniesel B, Baetgen R, Tecklenburg A. Epidural analgesia in colonic surgery: results of a randomized prospective study. Br J Surg. 1990 Jun;77(6):638-42

Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P. Monitoring the hepato-splanchnic region in the critically ill patient. Measurement techniques and clinical relevance.

Intensive Care Med. 1998 Jun;24(6):542-56. Review

Brodner G, Meissner A, Rolf N, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia- more than an anesthesia technique. Anaesthesist 1997 Sep;46(9):751-62. Review.

Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Pogatzki E, Buerkle H, Marcus MA, Mollhoff T. Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: earlier motor recovery with 0.2% ropivacaine than 0.175% bupivacaine.

Anesth Analg. 1999 Jan;88(1):128-33

Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, Buerkle H, Harks A, Kehlet H Multimodal perioperative management--combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition--reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery.

Anesth Analg. 2001 Jun;92(6):1594-600

Brooksby GA, Donald DE. Measurement of changes in blood flow and blood volume in the splanchnic circulation. J Appl Physiol. 1971 Dec;31(6):930-3.

Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function.

Clin Sci. 1961 Aug;21:43-57.

⁵

Carp H, Vadhera R, Jayaram A, Garvey D. Endogenous vasopressin and renin-angiotensin systems support blood pressure after epidural block in humans.

Anesthesiology. 1994 May;80(5):1000-7.

Carpenter RL Gastrointestinal benefits of regional anesthesia/analgesia.

Reg Anesth. 1996 Nov-Dec;21(6 Suppl):13-7. Review

Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. Review.

Can J Anaesth. 1995 Oct;42(10):891-903.

Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V. Postoperative visceral hypotension the common cause for gastrointestinal complications after cardiac surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Jun;42(3):152-7.

Creteur J, De Backer D, Vincent JL. Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion? Crit Care Med. 1999 Nov;27(11):2480-4

Deitch EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure.

Arch Surg. 1990 Mar;125(3):403-4. Review

Diefenbach C, Nigrovic V, Mellinghoff H, Buzello W. Muscle relaxants. New substances and neuromuscular monitoring. Anaesthesist. 1997 Jan;46(1):3-13.

Eger EI. Isoflurane: a review. Anesthesiology. 1981 Nov;55(5):559-76.

Elowsson P, Norlén K, Jakobson S. Continuous positive pressure ventilation during epidural blockade -- effects on cardiac output distribution.

Acta Anaesthesiol Scand. 2001 Jan;45(1):95-103

Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, García J, Arocas F, Higuera R, Del Rosario E, López D, Peiró CM, Soriano JL, Chaves S, Gil F, García-Aguado R.

Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. Br J Anaesth. 2008 Aug;101(2):178-85.

Faybik P, Krenn CG, Baker A, Lahner D, Berlakovich G, Steltzer H, Hetz H.

Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. Liver Transpl. 2004 Aug;10(8):1060-4

Fiddian-Green RG, Pittenger G, Whitehouse WM Jr. Back-diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa. J Surg Res 1982; 33: 39-48

- Fiddian-Green RG** Gastric intramucosal pH, tissue oxygenation and acid-base balance. *Br J Anaesth.* 1995 May;74(5):591-606. Review
- Fink MP, Fiallo V, Stein KL, Gardiner WM.** Systemic and regional hemodynamic changes after intraperitoneal endotoxin in rabbits: development of a new model of the clinical syndrome of hyperdynamic sepsis. *Circ Shock.* 1987;22(1):73-81
- Fink MP** Interpreting dual-sugar absorption studies in critically ill patients: what are the implications of apparent increases in intestinal permeability to hydrophilic solutes? *Intensive Care Med.* 1997 May;23(5):489-92
- Fujita Y.** Effects of PEEP on splanchnic hemodynamics and blood volume. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993 May;37(4):427-31
- Gavras H, Hatzinikolaou P, North WG, Bresnahan M, Gavras I.** Interaction of the sympathetic nervous system with vasopressin and renin in the maintenance of blood pressure. *Hypertension.* 1982 May-Jun;4(3):400-5.
- Gelman S.** Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg.* 1976 Aug;111(8):881-3.
- Gelman S, Fowler KC, Smith LR.** Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology.* 1984 Dec;61(6):726-30
- Gibson PR, Gibson RN, Donlan JD, Jones PA, Colman JC, Dudley FJ. A** comparison of Doppler flowmetry with conventional assessment of acute changes in hepatic blood flow. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996 Jan;11(1):14-20.
- Goldmann A, Höhne C, Fritz GA, Unger J, Ahlers O, Nachtigall I, Boemke W.** Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. *Med Sci Monit.* 2008 Sep;14(9):CR445-52
- Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC, Shah DM.** Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg.* 1984 Mar;119(3):264-8
- Gould TH, Grace K, Thorne G, Thomas M.** Effect of thoracic epidural anaesthesia on colonic blood flow. *Br J Anaesth.* 2002 Sep;89(3):446-51

Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology*. 2002 Jun;96(6):1427-34

Grundmann U, Ziehmer M, Raahimi H, Altmayer P, Larsen R, Büch HP. Effect of the volatile anesthetics halothane, enflurane and isoflurane on liver circulation in the human. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1992 Nov;27(7):406-13.

Gumucio JJ. Hepatocyte heterogeneity: the coming of age from the description of a biological curiosity to a partial understanding of its physiological meaning and regulation. *Hepatology*. 1989 Jan;9(1):154-60

Haglund U, Bergqvist D. Intestinal ischemia - the basics. *Langenbecks Arch Surg*. 1999 Jun;384(3):233-8.

Hamilton JD, Dawson AM, Webb PW. Observations upon small gut "mucosal" pO₂ and pCO₂ in anesthetized dogs. *Gastroenterology* 1968;55(1): 52-60.

Handley GH, Silbert BS, Mooney PH, Schweitzer SA, Allen NB. Combined general and epidural anesthesia versus general anesthesia for major abdominal surgery: postanesthesia recovery characteristics. *Reg Anesth*. 1997 Sep-Oct;22(5):435-41

Harris CE, Griffiths RD, Freestone N, Billington D, Atherton ST, Macmillan RR. Intestinal permeability in the critically ill. *Intensive Care Med*. 1992 ;18(1):38-41

Haruna M, Kumon K, Yahagi N, Watanabe Y, Ishida Y, Kobayashi N, Aoyagi T. Blood volume measurement at the bedside using ICG pulse spectrophotometry. *Anesthesiology*. 1998 Dec;89(6):1322-8.

Hashimoto M, Watanabe G. Simultaneous measurement of effective hepatic blood flow and systemic circulation. *Hepatogastroenterology*, 2000 Nov-Dec; 47(36):1669-74

Heard SO, Helsmoortel CM, Kent JC, Shahnarian A, Fink MP Gastric tonometry in healthy volunteers: effect of ranitidine on calculated intramural pH. *Crit Care Med* 1991; 19:271-274

Hobbhahn J, Conzen P, Goetz A, Habazettl H, Brendel W, Peter K. Liver perfusion and oxygenation with isoflurane. *Anasth Intensivther Notfallmed*. 1986 Apr;21(2):85-9.

Hodgson PS, Liu SS, Gras TW. Does epidural anesthesia have general anesthetic effects? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Anesthesiology. 1999 Dec;91(6):1687-92

Hofmann D, Thuemer O, Schelenz C, van Hout N, Sakka SG. Increasing cardiac output by fluid loading: effects on indocyanine green plasma disappearance rate and splanchnic microcirculation. Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Oct;49(9):1280-6.

Hogan QH, Stekiel TA, Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Region of epidural blockade determines sympathetic and mesenteric capacitance effects in rabbits.

Anesthesiology 1995 Sep;83 (3):604-10

Hogan QH, Stadnicka A, Stekiel TA, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Effects of epidural and systemic lidocaine on sympathetic activity and mesenteric circulation in rabbits.

Anesthesiology. 1995 Dec;79(6):1250-60.

Holland A, Thuemer O, Schelenz C, van Hout N, Sakka SG. Positive end-expiratory pressure does not affect indocyanine green plasma disappearance rate or gastric mucosal perfusion after cardiac surgery. Eur J Anaesthesiol. 2007 Feb;24(2):141-7.

Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event.

Br J Surg. 2000 Nov;87(11):1480-93. Review

Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia - effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. Clin Nutr. 2002;21(3):199-206.

Holte K, Foss NB, Svensen C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H. Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. Anesthesiology 2004; 100:281-6

Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis.

Br J Anaesth. 2000 Jul;85(1):118-28.

Hori T, Iida T, Yagi S, Taniguchi K, Yamamoto C, Mizuno S, Yamagiwa K, Isaji S, Uemoto S. K(ICG) value, a reliable real-time estimator of graft function, accurately predicts outcomes in adult living-donor liver transplantation.

Liver Transpl. 2006 Apr;12(4):605-13

Jayr C, Beaussier M, Gustafsson U, Letournier Y, Nathan N, Plaud B, Tran G, Varlet C, Marty J. Continuous epidural infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after major abdominal surgery: comparative study with i.v. PCA morphine. *Br J Anaesth.* 1998 Dec;81(6):887-92.

Johansson K, Ahn H, Lindhagen J, Tryselius U. Effect of epidural anaesthesia on intestinal blood flow. *Br J Surg.* 1988 Jan;75(1):73-6.

Jordan DA, Miller ED Jr. Subarachnoid blockade alters homeostasis by modifying compensatory splanchnic responses to hemorrhagic hypotension *Anesthesiology.* 1991 Oct;75(4):654-61.

Kanaya N, Nakayama M, Fujita S, Namiki A. Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on indocyanine green clearance. *Br J Anaesth.* 1995 Feb;74(2):164-7.

Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, Prohaska B, Likar R, Jandrasits O, Weinstabl C, Lehofer F. The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Analg.* 1999 Feb;88(2):402-6

Kehlet H. The surgical stress response: should it be prevented? *Can J Surg.* 1991;34(6):565-7.

Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997 May;78(5):606-17.

Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002 Jun;183(6):630-41.

Kienle P, Weitz J, Reinshagen S, Magener A, Autschbach F, Benner A, Stern J, Herfarth C. Association of decreased perfusion of the ileoanal pouch mucosa with early postoperative pouchitis and local septic complications. *Arch Surg.* 2001 Oct;136(10):1124-30

Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001; (29): 1159-1163.

Kraßler J, Meier-Hellmann A, Bloos F, Reinhart K. Monitoring of the plasma disappearance rate (PDR) by indocyanine green (ICG) as a prognostic marker in critically ill patients? *Intensive Care Med* 1996; (22 (Suppl. 3)): 361.

Knotzer H, Pajk W, Maier S, Ladurner R, Kleinsasser A, Wenzel V, Dünser MW, Ulmer H, Hasibeder WR. Arginine vasopressin reduces intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(1):H168-73.

Kortgen A, Silomon M, Pape-Becker C, Buchinger H, Grundmann U, Bauer M. Thoracic but not lumbar epidural anaesthesia increases liver blood flow after major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 Feb;26(2):111-6

Landow L, Andersen LW. Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994 Oct;38(7):626-39.

Lautt WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology.* 1987 Sep-Oct;7(5):952-63.

Lautt WW, Legare DJ, Ezzat WR Quantitation of hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow. *Gastroenterology* 98: 1024-1028, 1990

Lehmann U, Armstrong VW, Schütz E, Regel G, Pape D, Oellerich M. Monoethylglycinexylidide as an early predictor of posttraumatic multiple organ failure. *Ther Drug Monit.* 1995 Apr;17(2):125-32

Li Y, Zhu S, Yan M. Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375%) versus general anesthesia for upper abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2008 May;106(5):1562-5

Liem TH, Booij LH, Hasenbos MA, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part I: Hemodynamic results. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1992 Apr;6(2):148-55

Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1992 Apr;6(2):156-61

Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology.* 1995 Jun;82(6):1474-506

Lundberg J, Lundberg D, Norgren L, Ribbe E, Thörne J, Werner O. Intestinal hemodynamics during laparotomy: effects of thoracic epidural anesthesia and dopamine in humans. *Anesth Analg.* 1990 Jul;71(1):9-15

Malan TP Jr, DiNardo JA, Isner RJ, Frink EJ Jr, Goldberg M, Fenster PE, Brown EA, Depa R, Hammond LC, Mata H. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology.* 1995 Nov;83(5):918-28

Mallinder PA, Hall JE, Bergin FG, Royle P, Leaper DJ. A comparison of opiate- and epidural-induced alterations in splanchnic blood flow using intra-operative gastric tonometry. *Anaesthesia.* 2000 Jul;55(7):659-65

Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg.* 1993 Aug;218(2):111-9.

Matuschak GM, Pinsky MR, Rogers RM. Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance. *J Appl Physiol.* 1987 Apr;62(4):1377-83.

Mather LE, Duke CC, Ladd LA, Copeland SE, Gallagher G, Chang DH. Direct cardiac effects of coronary site-directed thiopental and its enantiomers: a comparison to propofol in conscious sheep. *Anesthesiology* 2004 Aug;101(2):354-64.

Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason RC. Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest.* 1997Jan;111(1):180-7

Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, McColl I. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA.* 1993 Sep 8;270(10):1203-10.

Meakins JL, Marshall JC. The gut as the motor of multiple system organ failure. In: Marston A, Bulkey GB, Fiddian-Green RG et al (eds): *Splanchnic ischaemia and multiple organ failure*, pp339-348, London 1989

Meierhenrich R, Wagner F, Schütz W, Rockemann M, Steffen P, Senftleben U, Gauss A. The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic blood flow in patients under general anesthesia. *Anesth Analg.* 2009 Apr;108(4):1331-7

Meissner A, Weber TP, MD, Van Aken H, Rolf N Limited Upper Thoracic Epidural Block and Splanchnic Perfusion in Dogs. *Anesth Analg* 1999;89:1378 – 81

Merin RG, Doursout MF, Chelly JE. Effects of volatile anesthetics on the coronary circulation in chronically instrumented dogs. *Adv Exp Med Biol.* 1991;301:295-300.

Meyer-Wyss B, Renner E, Luo H, Scholer A: Assessment of lidocaine metabolite formation in comparison with other quantitative liver function tests. *J Hepatol.* 1993 Aug;19(1):133-9

Mizushima Y, Tohira H, Mizobata Y, Matsuoka T, Yokota J. Assessment of effective hepatic blood flow in critically ill patients by noninvasive pulse dye-densitometry. *Surg Today.* 2003;33(2):101-5

Moore CM, Cross MH, Desborough JP, Burrin JM, Macdonald IA, Hall GM. Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anesth* 1995; 75:387-93

Morris J, Cook TM. Rapid sequence induction: a national survey of practice. *Anaesthesia.* 2001 Nov;56(11):1090-7.

Müllenheim J, Schlack W. Perioperative Therapie mit Betablockern und ACE Hemmern: Wann – wann nicht? *AnästH Intensivmed* 2004; 45:607-19

Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, el-Bakry AK. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocarine. *Br J Anaesth.* 1995 Nov;75(5):588-92.

Ng KG, Small CF. Survey of automated noninvasive blood pressure monitors. *J Clin Eng.* 1994;19:452-75.

Niemann CU, Yost CS, Mandell S, Henthorn TK. Evaluation of the splanchnic circulation with indocyanine green pharmacokinetics in liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2002 May;8(5):476-81.

Norris EJ, Beattie C, Perler BA, Martinez EA, Meinert CL, Anderson GF, Grass JA, Sakima NT, Gorman R, Achuff SC, Martin BK, Minken SL, Williams GM, Traystman RJ. Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology.* 2001 Nov;95(5):1054-67.

Nöldge GF, Priebe HJ, Kopp KH, Pelchen T, Riegel W, Geiger K. Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. *Anesth Analg.* 1990 Sep;71(3):258-67

Oellerich M, Raude E, Burdelski M, Schulz M, Schmidt FW, Ringe B, Lamesch P, Pichlmayr R, Raith H, Scheruhn M, Wrenger M, Wittekind C. Monoethylglycinxylylidide formation kinetics. A novel approach to assessment of liver function. *J Chem Clin Biochem.* 1987 Dec;25(12): 845-53

Okazaki K, Miyazaki M, Onishi S, Ito K. Effects of food intake and various extrinsic hormones on portal blood flow in patients with liver cirrhosis demonstrated by pulsed Doppler with Octoson. *Scand J Gastroenterol.* 1986. 21: 1029-1038.

Paumgartner G. The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr.* 1975;105(17 Suppl):1-30

Piper SN, Boldt J, Schmidt CC, Maleck WH, Brosch C, Kumle B. Hemodynamics, intramucosal pH and regulators of circulation during perioperative epidural analgesia. *Can J Anaesth.* 2000 Jul;47(7):631-7.

Reinelt H, Radermacher P, Kiefer P, Fischer G, Wachter U, Vogt J, Georgieff M. Impact of exogenous beta-adrenergic receptor stimulation on hepato-splanchnic oxygen kinetics and metabolic activity in septic shock. *Crit Care Med.* 1999 Feb;27(2):325-31

Reilly PM, Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med.* 1993 Feb; 21(2 Suppl):S55-68. Review

Rhodes A, Boyd O, Bland JM, Grounds RM, Bennett ED. Routine blood-gas analysis and gastric tonometry: a reappraisal. *Lancet.* 1997 Aug 9;350(9075):413

Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA.* 1996 Apr 3;275(13):1007-12

Rimback G, Cassuto J, Tollesson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg.* 1990 Apr;70(4):414-9

Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000 Dec 16;321(7275):1493- 497

Roe PG. Liver function tests in the critically ill patient. *Clin Intensive Care*. 1993;4(4):174-82. Review

Rose DK, Cohen MM, DeBoer DP. Cardiovascular events in the postanesthesia care unit: contribution of risk factors. *Anesthesiology*. 1996 Apr;84(4):772-81

Rosow CE, Moss J, Philbin DM, Savarese JJ. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 1982 Feb. 56(2):93-6

Russell JA. Gastric tonometry: does it work? *Intensive Care Med*. 1997 Jan;23(1):3-6.

Russo H, Bressolle F. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Aug;35(2):95-134.

Sakka SG: Assessing liver function *Curr Opin Crit Care*. 2007 Apr;13(2):207-14

Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest*. 2002 Nov;122(5):1715-20

Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med*. 2000 Oct;26(10):1553-6

Sallie RW, Tredger JM, Williams R1. Extrahepatic production of the lignocaine metabolite monoethylglycinexylidide (MEGX). *Biopharm Drug Dispos*. 1992 Oct;13(7):555-8.

Saner FH, Pavlaković G, Gu Y, Fruhauf NR, Paul A, Radtke A, Nadalin S, Malagó M, Broelsch CE. Does PEEP impair the hepatic outflow in patients following liver transplantation? *Intensive Care Med*. 2006 Oct;32(10):1584-90.

Schlichtig R, Mehta N, Gayowski TJ. Tissue-arterial PCO₂ difference is a better marker of ischemia than intramural ph (pHi) or arterial pH-pHi difference. *J Crit Care*. 1996 Jun;11(2):51-6

Schregel W, Kuntz HD, Vitt M. Hepatic drug disposition in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988 Nov;32(8):638-42

Schug SA, Fry RA. Continuous regional analgesia in comparison with intravenous opioid administration for routine postoperative pain control. *Anaesthesia.* 1994 Jun;49(6):528-32.

Schwarte LA, Picker O, Höhne C, Fournell A, Scheeren TW. Effects of thoracic epidural anaesthesia on microvascular gastric mucosal oxygenation in physiological and compromised circulatory conditions in dogs. *Br J Anaesth.* 2004 Oct;93(4):552-9

Schwarzer A, Nauck F, Klaschik E. Strong opioids and constipation. *Schmerz.* 2005 Jun;19(3):214-9.

Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg.* 1989 Nov;69(5):563-9

Scott NB, Turfrey DJ, Ray DAA, Nzewi O, Sutcliffe NP, et al. A prospective randomised study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001; 93:528-35

Seeling W, Bothner U, Eifert B, Rockemann M, Schreiber M, Schurmann W,

Steffen P, Zeininger A. Patient-controlled analgesia versus epidural analgesia using bupivacaine or morphine following major abdominal surgery. No difference in postoperative morbidity. *Anaesthesist.* 1991 Nov;40(11):614-23.

Seeling W, Rockemann M, Steffen P. Intra- and postoperative catheter epidural analgesia. Combination of epidural analgesia and general anesthesia *Anaesthesist.* 1997 Mar;46(3):237-52.

Shirasaka C, Tsuji H, Asoh T, Takeuchi Y. Role of the splanchnic nerves in endocrine and metabolic response to abdominal surgery. *Br J Surg.* 1986 Feb;73(2):142-5.

Sielenkämper AW, Eicker K, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. *Anesthesiology.* 2000 Sep;93(3):844-51.

Sielenkamper AW, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia: more than just anesthesia/analgesia. *Anesthesiology.* 2003 Sep;99(3):523-5

Sinclair DG, Houldsworth PE, Keogh B, Pepper J, Evans TW. Gastrointestinal permeability following cardiopulmonary bypass: a randomised study comparing the effects of dopamine and dopexamine. *Intensive Care Med.* 1997 May;23(5):510-6

Sparr HJ, Jöhr M. Succinylcholine—update *Anaesthesist.* 2002 Jul;51(7):565-75.

Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. I: Haemodynamic effects. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994 Nov;38(8):826-33

Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, et al. The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 1971; 35:8-16

Stockmann M, Malinowski M, Lock JF, Seehofer D, Neuhaus P. Factors influencing the indocyanine green (ICG) test: additional impact of acute cholestasis. *Hepatogastroenterology.* 2009 May-Jun;56(91-92):734-8

Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. Review. *Br J Anaesth.* 1996 Jul;77(1):50-8.

Taniguchi M, Kasaba T, MD, Takasaki M. Epidural Anesthesia Enhances Sympathetic Nerve Activity in the Unanesthetized Segments in Cats. *Anesth Analg* 1997;84:391-7

Teranaka M, Schenk WG. Hepatic blood flow measurement. A comparison of the indocyanine green and electromagnetic techniques normal and abnormal flow states in the dog. *Ann Surg.* 1977 Jan;185(1):58-63

Travis S, Menzies I. Intestinal permeability: functional assessment and significance. *Clin Sci (Lond).* 1992 May;82(5):471-88

Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology.* 2006 Sep;105(3):599-612; quiz 639-40.

Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL. Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation. *Anesth Analg.* 1985 Jun;64(6):577-84.

Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 1995 Feb;74(2):149-54

Uusaro A, Ruukonen E, Takala J. Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovasc Res.* 1995 Jul;30(1):106-12

VanderMeer TJ, Wang H, Fink MP. Endotoxemia causes ileal mucosal acidosis in the absence of mucosal hypoxia in a normodynamic porcine model of septic shock. *Crit Care Med.* 1995 Jul;23(7):1217-26

von Spiegel T, Hoefft A. Transpulmonary indicator methods in intensive medicine. *Anaesthesist.* 1998 Mar;47(3):220-8. Review.

von Spiegel T, Scholz M, Wietasch G, Hering R, Allen SJ, Wood P, Hoefft A. Perioperative monitoring of indocyanine green clearance and plasma disappearance rate in patients undergoing liver transplantation. *Anaesthesist.* 2002 May;51(5):359-66.

Wagner K. Regionalanästhesie. In: *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.* Band 1, Anästhesiologie. Kochs E, Krier C, Buzello W, Adams HA (Hrsg.) Georg Thieme Verlag, New York 2001

Webb RK, Ralston AC, Runciman WB. Potential errors in pulse oxymetry. II Effects of changes in saturation and signal quality. *Anaesthesia.* 1991 Mar;46(3):207-12.

Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JI. Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1958 Oct;99(1):11-4.

Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg.* 1997 Jul;85(1):124-9

Wiegand BD, Ketterer SG, Rapaport E. The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man. *Am J Dig Dis.* 1960 May;5:427-36

Wilkinson GR, Shand DG. Commentary: a physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 1975 Oct;18(4):377-90

Winsö O, Biber B, Gustavsson B, Holm C, Milsom I, Niemand D. Portal blood flow in man during graded positive end-expiratory pressure ventilation. *Intensive Care Med.* 1986;12(2):80-5

Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*. 1987 Jun;66(6):729-36.

Zink W, Graf BM. Toxicology of local anesthetics. Clinical, therapeutic and pathological mechanisms. *Anaesthesist*. 2003 Dec;52(12):1102-23.

Zügel N, Bruer C, Breitschaft K, Angster R. Effect of thoracic epidural analgesia on the early postoperative phase after interventions on the gastrointestinal tract. *Chirurg*. 2002 Mar;73(3):262-8.

7. Publikation

Teile dieser Arbeit wurden in einer Posterpräsentation auf dem 57. Deutschen Anästhesiekongress, 19-22.Juni 2010, in Nürnberg veröffentlicht:

Eva Kornemann, Georg Fritz, Martin Stockmann, Claudia Phillipi-Höhne

„Vergleich der Wirkung einer alleinigen thorakalen Epiduralanästhesie versus der Kombination mit einer Allgemeinanästhesie auf die Splanchnikusperfusion“

Abstract: Anästh Intensivmed 2010;51,S268

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Claudia Philippi-Höhne für die Überlassung des Themas sowie die intensive Unterstützung bei der Durchführung der Studie und der Durchsicht der Niederschrift. So hat sie es trotz ihres Umzuges nach Leipzig ermöglicht, dass meine Dissertation fertig geworden ist.

Desweiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Georg Fritz bedanken, der zusammen mit Frau PD Dr. Claudia Philippi-Höhne den Anstoß für diese Arbeit gegeben hat und der mir bei der Durchführung meiner Studie jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Durch seine positive Motivierung hat er ganz wesentlich zur der Entwicklung meines medizinischen Werdegangs beigetragen.

Daneben gilt mein ausdrücklicher Dank Herrn Dr. Martin Stockmann für seine äußerst wertvolle Beratung und seine Bereitschaft, mich bei der Auswertung der Ergebnisse meiner Arbeit konstruktiv zu unterstützen.

Im Speziellen möchte ich mich außerdem bei Herrn Dr. Bernd Donaubauer bedanken, der durch seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und durch seine unermüdliche Beratung bei Fragen und Problemen, mir die Fertigstellung dieser Arbeit sehr erleichtert hat.

Mein Dank gilt auch den Patientinnen und Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben, sowie dem Anästhesie-Pflegepersonal des Allgemeinchirurgischen Operationstraktes am Campus Virchow Klinikum und natürlich den Ärztinnen und Ärzten, durch deren aktive Hilfe und deren Geduld die praktische Durchführung der Untersuchung erst ermöglicht wurde.

10. Anhang

10.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

| | |
|------------------|---|
| A. | Arteria |
| ACE | Angiotensin-Converting-Enzyme |
| ADH | Anti-Diuretisches-Hormon = Vasopressin |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| BMI | Body-Mass-Index = Körpermasseindex |
| COLD | circulation, oxygenation, lung water and liver function-diagnosis |
| ED95 | effektive Dosis, die für eine 95%ige Muskeler schlaffung erforderlich ist |
| GGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| Hb | Hämoglobin |
| Hkt | Hämatokrit |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| ICG | Indocyaningrün |
| ICGart. | arterielle Konzentration von ICG |
| ICGhepven. | hepatovenöse Konzentration von ICG |
| ICG-PDR | Indocyaningrün- plasma disappearance rate = ICG-Plasmaverschwinderate |
| IRICG | Infusionsrate von ICG in mg/min |
| IPPV | intermittent positive pressure ventilation = intermittierende positive Druckbeatmung |
| K | Eliminationsrate K der ICG- Plasmaverschwinderate |
| L | lumbaler Wirbelkörper |
| MAC | minimale alveoläre Konzentration eines Inhalationsnarkotikums, bei der 50% der Patienten nicht mehr auf einen Schmerzreiz reagieren |
| MAP | mean arterial blood pressure = mittlerer arterieller Blutdruck |
| MEGX | Monoethylglycinylidid |
| MTT | mean transit time = mittlere Zirkulationszeit |
| N. | Nervus |
| Nn. | Nervi |
| pCO ₂ | CO ₂ -Partialdruck |

| | |
|-----------------------|--|
| pCO ₂ -gap | intraluminale und endexpiratorische CO ₂ - Partialdruck- Differenz |
| PPPD | Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (= Pyloruserhaltende Pancreaticoduodenektomie) |
| PEEP | positive endexpiratory pressure = positiver endexpiratorischer Druck |
| pHi | pH der Magennukosa |
| PDK | Periduralkatheter |
| PTT | partielle Thromboplastinzeit |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| Qspl: | hepato-splanchnischer Blutfluss |
| SEM | standard error of mean = Standardfehler des Mittelwertes |
| SIRS | systemic inflammatory response syndrome = Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom |
| SpO ₂ | pulsoxymetrisch gemessene, periphere Sauerstoffsättigung |
| TEA | Thorakale Epiduralanästhesie |
| TEE | transesophageal echocardiography = transösophageale Echokardiographie |
| Th | thorakaler Wirbelkörper |
| TNF α | Tumornekrosefaktor α |
| TPZ | Thromboplastinzeit (= Quickwert) |
| V. | Vena |

10.2. Abbildungsverzeichnis

| | | |
|--------|---|----|
| Abb. 1 | Anlage einer thorakalen Epiduralanästhesie | 8 |
| Abb. 2 | Injektionskreis zur ICG-Messung | 22 |
| Abb. 3 | Studienprotokoll | 25 |
| Abb. 4 | Absorption von ICG und oxygeniertem Hämoglobin (O ₂ Hb) im sichtbaren und infraroten Wellenlängenbereich | 26 |
| Abb. 5 | Schematische Darstellung einer Indikatorverdünnungskurve für Indocyaningrün (ICG) | 28 |
| Abb. 6 | ICG- Abbaurate während der drei Messzeitpunkten | 34 |
| Abb. 7 | Mittlere Zirkulationszeit während der drei Messzeitpunkten | 35 |
| Abb. 8 | Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) über den gesamten Untersuchungsverlauf | 36 |
| Abb.9 | Herzfrequenz (Hf) in Schlägen/Minute über den gesamten Untersuchungsverlauf | 37 |
| Abb.10 | Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO ₂) über den gesamten Untersuchungsverlauf | 39 |

10.3. Tabellen

Auf jeder Seite sind die Einzelwerte der beiden untersuchten Gruppen dargestellt. Die oberen Tabellen enthalten die Werte der Gruppe A (=Kombinationsanästhesie-Gruppe), die unteren Tabellen zeigen die Werte der Gruppe B (= Kontrollgruppe).

ICG-PDR

Gruppe A, n=8

| Protokollnr. | Messung 1 | Messung 2 | Messung 3 | δ (2-1) | δ (3-2) |
|---------------|-----------|-----------|-----------|----------------|----------------|
| Pat.01 | 0,24 | 0,25 | 0,18 | 0,007 | -0,066 |
| Pat.04 | 0,30 | 0,39 | 0,23 | 0,085 | -0,152 |
| Pat.07 | 0,32 | 0,35 | 0,21 | 0,026 | -0,143 |
| Pat.17 | 0,32 | 0,42 | 0,34 | 0,105 | -0,087 |
| Pat.18 | 0,23 | 0,25 | 0,21 | 0,014 | -0,041 |
| Pat. 21 | 0,21 | 0,27 | 0,18 | 0,06 | -0,09 |
| Pat.23 | 0,29 | 0,32 | 0,26 | 0,03 | -0,06 |
| Pat.25 | 0,24 | 0,24 | 0,17 | 0,00 | -0,075 |
| Median | 0,27 | 0,30 | 0,21 | 0,028 | -0,08 |
| 25.Percentile | 0,24 | 0,25 | 0,18 | 0,01 | -0,10 |
| 75.Percentile | 0,31 | 0,36 | 0,24 | 0,07 | -0,06 |

Gruppe B, n=9

| Protokollnr. | Messung 1 | Messung 2 | Messung 3 | δ (2-1) | δ (3-2) |
|---------------|-----------|-----------|-----------|----------------|----------------|
| Pat. 02 | 0,265 | 0,242 | 0,188 | -0,023 | -0,054 |
| Pat.06 | 0,23 | 0,258 | 0,178 | 0,028 | -0,08 |
| Pat.09 | 0,21 | 0,2 | 0,19 | -0,01 | -0,01 |
| Pat.10 | 0,27 | 0,248 | 0,179 | -0,022 | -0,069 |
| Pat.13 | 0,22 | 0,22 | 0,19 | 0 | -0,03 |
| Pat.19 | 0,256 | 0,255 | 0,15 | -0,001 | -0,105 |
| Pat.20 | 0,28 | 0,27 | 0,23 | -0,01 | -0,04 |
| Pat.22 | 0,289 | 0,31 | 0,24 | 0,021 | -0,07 |
| Median | 0,26 | 0,25 | 0,19 | 0,00 | -0,05 |
| 25.Percentile | 0,23 | 0,24 | 0,18 | -0,01 | -0,07 |
| 75.Percentile | 0,27 | 0,26 | 0,22 | 0,01 | -0,03 |

Mittlere Zirkulationszeit (MTT)

Gruppe A, n=8

| Protokollnr. | Messung 1 | Messung 2 | Messung 3 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| Pat.01 | 75,0 | 38,0 | 37,0 |
| Pat.04 | 43,9 | 34,9 | 20,8 |
| Pat.07 | 43,0 | 47,3 | 23,6 |
| Pat.17 | 41,1 | 56,9 | 21,2 |
| Pat.18 | 30,3 | 23,1 | 22,6 |
| Pat.21 | 58,0 | 80,0 | 63,0 |
| Pat.23 | 22,8 | 26,1 | 25,0 |
| Pat.25 | 46,8 | 24,0 | 17,2 |
| Median | 43 | 35 | 23 |
| 25.Percentile | 30 | 24 | 21 |
| 75.Percentile | 47 | 47 | 25 |

Gruppe B, n=9

| Protokollnr. | Messung 1 | Messung 2 | Messung 3 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| Pat. 02 | 54,3 | 64,5 | 40,0 |
| Pat.06 | 87,9 | 72,4 | 36,7 |
| Pat.09 | 33,0 | 41,0 | 22,0 |
| Pat.10 | 40,0 | 36,0 | 21,0 |
| Pat.13 | 27,7 | 36,1 | 19,7 |
| Pat.19 | 41,0 | 56,0 | 21,0 |
| Pat.20 | 77,0 | 58,0 | 26,0 |
| Pat.22 | 25,0 | 26,0 | 9,0 |
| Pat.24 | 52,1 | 36,5 | 18,5 |
| Median | 41 | 41 | 21 |
| 25.Percentile | 33 | 36 | 20 |
| 75.Percentile | 54 | 58 | 26 |

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Gruppe A, n=8

| Protokollnr. | vor PDK-Anlage | Beginn Messung 1 | Ende Messung 1 | Anspritzen des PDK | Beginn Messung 2 | Ende Messung 2 | Narkose-einleitung | Beginn Messung 3 | Ende Messung 3 | OP-Beginn |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|-----------|
| Pat. 01 | 93 | 89 | 86 | 85 | 82 | 83 | 105 | 67 | 71 | 81 |
| Pat. 04 | 89 | 76 | 81 | 72 | 77 | 80 | 82 | 60 | 55 | 56 |
| Pat. 07 | 104 | 103 | 103 | 99 | 102 | 98 | 110 | 74 | 61 | 85 |
| Pat. 17 | 94 | 81 | 83 | 86 | 93 | 86 | 91 | 75 | 78 | 89 |
| Pat. 18 | 104 | 94 | 92 | 86 | 82 | 81 | 109 | 69 | 60 | 64 |
| Pat. 21 | 97 | 93 | 98 | 100 | 106 | 110 | 110 | 79 | 75 | 64 |
| Pat. 23 | 81 | 80 | 81 | 81 | 77 | 77 | 96 | 58 | 58 | 86 |
| Pat. 25 | 86 | 82 | 81 | 81 | 80 | 85 | 99 | 89 | 90 | 103 |
| Mittelwert | 93,50 | 87,25 | 88,13 | 86,25 | 87,38 | 87,50 | 100,25 | 71,38 | 68,50 | 78,50 |
| SEM | 2,88 | 3,21 | 3,04 | 3,30 | 4,05 | 3,91 | 3,60 | 3,59 | 4,27 | 5,58 |

Gruppe B, n=9

| Protokollnr. | vor PDK-Anlage | Beginn Messung 1 | Ende Messung 1 | Anspritzen des PDK | Beginn Messung 2 | Ende Messung 2 | Narkose-einleitung | Beginn Messung 3 | Ende Messung 3 | OP-Beginn |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|-----------|
| Pat. 02 | 59 | 60 | 66 | 68 | 70 | 70 | 70 | 56 | 55 | 55 |
| Pat.06 | 114 | 110 | 120 | 107 | 116 | 124 | 116 | 94 | 85 | 90 |
| Pat.09 | 104 | 82 | 82 | 75 | 81 | 88 | 124 | 87 | 74 | 74 |
| Pat.10 | 87 | 76 | 71 | 75 | 74 | 76 | 76 | 64 | 64 | 64 |
| Pat.13 | 110 | 102 | 98 | 104 | 104 | 116 | 120 | 101 | 105 | 105 |
| Pat.19 | 98 | 98 | 97 | 112 | 114 | 118 | 142 | 109 | 74 | 77 |
| Pat.20 | 92 | 91 | 101 | 96 | 96 | 78 | 82 | 75 | 78 | 70 |
| Pat.22 | 92 | 88 | 89 | 91 | 97 | 97 | 107 | 75 | 74 | 74 |
| Pat.24 | 76 | 88 | 86 | 84 | 74 | 71 | 67 | 75 | 73 | 66 |
| Mittelwert | 92,44 | 88,33 | 90,00 | 90,22 | 91,78 | 93,11 | 100,44 | 81,78 | 75,78 | 75,00 |
| SEM | 5,43 | 4,68 | 5,19 | 4,97 | 5,59 | 6,78 | 8,61 | 5,48 | 4,38 | 4,69 |

Herzfrequenz

Gruppe A, n=8

| Protokollnr. | vor PDK-Anlage | Beginn Messung 1 | Ende Messung 1 | Anspritzen des PDK | Beginn Messung 2 | Ende Messung 2 | Narkose-einleitung | Beginn Messung 3 | Ende Messung 3 | OP-Beginn |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|-----------|
| Pat.01 | 66 | 60 | 55 | 56 | 55 | 57 | 70 | 50 | 52 | 56 |
| Pat.04 | 87 | 62 | 63 | 60 | 69 | 60 | 85 | 68 | 65 | 60 |
| Pat.07 | 75 | 78 | 71 | 76 | 74 | 77 | 82 | 66 | 70 | 69 |
| Pat.17 | 96 | 78 | 85 | 74 | 71 | 75 | 80 | 75 | 78 | 70 |
| Pat.18 | 92 | 87 | 80 | 86 | 85 | 81 | 88 | 78 | 75 | 75 |
| Pat.21 | 79 | 66 | 65 | 66 | 67 | 66 | 67 | 61 | 63 | 64 |
| Pat.23 | 79 | 71 | 69 | 70 | 77 | 76 | 90 | 76 | 74 | 67 |
| Pat.25 | 80 | 72 | 80 | 71 | 75 | 72 | 75 | 72 | 70 | 68 |
| Mittelwert | 82 | 72 | 71 | 70 | 72 | 71 | 80 | 70 | 68 | 66 |
| SEM | 3,40 | 3,21 | -3,58 | -3,33 | 3,08 | 3,04 | 2,95 | -2,42 | -2,93 | -2,12 |

Gruppe B, n=9

| Protokollnr. | vor PDK-Anlage | Beginn Messung 1 | Ende Messung 1 | Anspritzen des PDK | Beginn Messung 2 | Ende Messung 2 | Narkose-einleitung | Beginn Messung 3 | Ende Messung 3 | OP-Beginn |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|-----------|
| Pat.02 | 72 | 65 | 61 | 62 | 64 | 65 | 65 | 70 | 65 | 60 |
| Pat.06 | 96 | 81 | 95 | 96 | 93 | 80 | 95 | 77 | 70 | 70 |
| Pat.09 | 70 | 70 | 64 | 66 | 60 | 61 | 67 | 68 | 68 | 67 |
| Pat.10 | 61 | 65 | 65 | 66 | 61 | 60 | 68 | 60 | 64 | 64 |
| Pat.13 | 88 | 78 | 80 | 78 | 85 | 84 | 95 | 82 | 81 | 84 |
| Pat.19 | 71 | 56 | 55 | 57 | 65 | 63 | 60 | 73 | 69 | 65 |
| Pat.20 | 82 | 75 | 77 | 76 | 73 | 69 | 66 | 70 | 69 | 66 |
| Pat.22 | 93 | 83 | 84 | 75 | 78 | 75 | 93 | 86 | 84 | 80 |
| Pat.24 | 72 | 64 | 65 | 67 | 64 | 67 | 70 | 80 | 83 | 79 |
| Mittelwert | 78 | 71 | 72 | 71 | 71 | 69 | 75 | 74 | 73 | 71 |
| SEM | 3,77 | 2,86 | -4,08 | -3,63 | 3,68 | 2,70 | 4,56 | -2,54 | -2,49 | -2,65 |

O₂-Sättigung

Gruppe A, n=8

| Protokollnr. | vor PDK-Anlage | Beginn Messung 1 | Ende Messung 1 | Anspritzen des PDK | Beginn Messung 2 | Ende Messung 2 | Narkose-einleitung | Beginn Messung 3 | Ende Messung 3 | OP-Beginn |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|-----------|
| Pat.01 | 99 | 99 | 98 | 99 | 97 | 97 | 100 | 99 | 100 | 100 |
| Pat.04 | 95 | 96 | 95 | 97 | 95 | 96 | 99 | 98 | 98 | 99 |
| Pat.07 | 97 | 97 | 100 | 99 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Pat.17 | 98 | 97 | 98 | 97 | 99 | 97 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Pat.18 | 100 | 97 | 97 | 96 | 98 | 100 | 100 | 99 | 100 | 100 |
| Pat.21 | 99 | 100 | 100 | 99 | 100 | 99 | 100 | 99 | 100 | 100 |
| Pat.23 | 95 | 96 | 98 | 97 | 98 | 99 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Pat.25 | 98 | 99 | 97 | 96 | 99 | 97 | 100 | 100 | 99 | 100 |
| Mittelwert | 97,63 | 97,63 | 97,88 | 97,50 | 98,25 | 98,13 | 99,88 | 99,38 | 99,63 | 99,88 |
| SEM | 0,65 | 0,53 | -0,58 | 0,46 | 0,59 | 0,55 | 0,13 | -0,26 | 0,26 | -0,13 |

Gruppe B, n=9

| Protokollnr. | vor PDK-Anlage | Beginn Messung 1 | Ende Messung 1 | Anspritzen des PDK | Beginn Messung 2 | Ende Messung 2 | Narkose-einleitung | Beginn Messung 3 | Ende Messung 3 | OP-Beginn |
|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------|-----------|
| Pat.02 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Pat.06 | 96 | 95 | 95 | 97 | 98 | 98 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Pat.09 | 97 | 98 | 96 | 97 | 96 | 99 | 99 | 99 | 99 | 99 |
| Pat.10 | 100 | 98 | 98 | 98 | 98 | 98 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Pat.13 | 97 | 96 | 96 | 98 | 99 | 100 | 100 | 97 | 100 | 100 |
| Pat.19 | 100 | 99 | 98 | 100 | 100 | 100 | 100 | 99 | 100 | 100 |
| Pat.20 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 99 | 100 | 100 |
| Pat.22 | 97 | 98 | 98 | 98 | 96 | 97 | 100 | 99 | 99 | 98 |
| Pat.24 | 98 | 96 | 97 | 98 | 99 | 97 | 100 | 100 | 99 | 100 |
| Mittelwert | 98,33 | 97,78 | 97,56 | 98,44 | 98,44 | 98,78 | 99,89 | 99,22 | 99,67 | 99,67 |
| SEM | 0,52 | 0,57 | -0,55 | 0,39 | 0,50 | 0,41 | 0,11 | -0,31 | 0,16 | -0,22 |

Erklärung

„Ich, Eva Isolde Kornemann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkung einer alleinigen thorakalen Epiduralanästhesie auf die Hepatosplanchnikusperfusion im Vergleich zu der Kombination mit einer Allgemeinanästhesie“ 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.“

Datum

Unterschrift