

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie Campus Mitte  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss der thorakalen Vagotomie auf die kardiale Regulation nach  
Ösophagusresektionen  
- Eine tierexperimentelle Studie im Schweinmodell-**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Urte Zurbuchen

aus Ostseebad Kühlungsborn

Gutachter: 1. Prof.Dr.med.W.Schwen  
2. Prof.Dr.med.Prof.h.c.J.R.Izbicki  
3. Priv.-Doz.Dr.med.J.-P.Ritz

Datum der Promotion: 01.06.2008

Für meinen Vater

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	5
<b>1. Einleitung</b> .....	7
<b>2. Fragestellung und Bedeutung der Studie</b> .....	10
<b>3. Methodik</b> .....	11
3.1. Tiermodell.....	11
3.2. Genehmigung der Studie.....	12
3.3. Zielkriterien.....	12
3.3.1. Hauptzielkriterien - Kardiale Regulation.....	12
3.3.2. Nebenzielkriterien - Hämodynamik.....	16
3.4. Fallzahl.....	18
3.5. Versuchsablauf.....	19
3.5.1. Prämedikation.....	19
3.5.2. Narkose.....	19
3.5.3. Katheterimplantation.....	20
3.5.4. Operationstechnik.....	21
3.5.5. Nachbeobachtung.....	27
3.5.6. Messzeitpunkte.....	27
3.5.7. Euthanasie und Obduktion.....	28
3.6. Messmethodik.....	29
3.6.1. Conductance-Methode.....	29
3.6.2. Transthorakale Thermodilution.....	30
3.6.3. Standardmonitoring.....	33
3.6.4. arterielle und venöse Blutgasanalyse.....	33
3.7. Datenerfassung und statistische Datenanalyse.....	33
<b>4. Ergebnisse</b> .....	36
4.1. Beschreibung der Population.....	36
4.2. Narkose.....	37
4.3. Operationsdauer und – verlauf.....	38
4.4. Obduktion.....	39
4.5. Hauptzielkriterien - Kardiale Regulation.....	41
4.5.1. Einfluss der Vagotomie ohne Ösophagusresektion (Gruppe 1 und	

2).....	41
4.5.2. Einfluss der Vagotomie mit Ösophaguresektion (Gruppe 3 und 4).....	50
4.6. Nebenzielkriterien - Hämodynamik.....	57
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>61</b>
5.1. Einfluss der Vagotomie ohne Ösophagusresektion.....	63
5.2. Einfluss der Vagotomie mit Ösophagusresektion.....	66
5.3. Hämodynamik.....	68
5.4. Kritische Betrachtung und klinische Bedeutung.....	69
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>73</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>9. Literatur.....</b>	<b>78</b>
<b>10. Anhang verwendete Medikamente und Geräte.....</b>	<b>84</b>
<b>11. Lebenslauf.....</b>	<b>86</b>
<b>12. Danksagung.....</b>	<b>87</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
$dp/dt_{max}$	Kontraktilitätsgeschwindigkeit
$dp/dt_{min}$	Relaxationsgeschwindigkeit
EDV	enddiastolischer Ventrikeldruck
$E_{max}$	Elastance
ESPVR	endsystolische Druck- Volumen- Relation
GEDV	gesamt enddiastolisches Blutvolumen
HI	Herzindex
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ITBVI	intrathorakaler Blutvolumenindex
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LVP	Linksventrikulärer Druck
m	Meter
M.	Musculus
MAD	mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N.	Nervus
Nn.	Nervi
Nm	Newtonmeter
PAD	pulmonal arterieller Druck
PBV	pulmonales Blutvolumen
PD	diastolischer Blutdruck

PM	mittlerer arterieller Druck
PRSW	Preload Recrutable Stroke Work
PS	systolischer Blutdruck
R.	Ramus
Rr.	Rami
s	Sekunde
SVRI	systemischer Kreislaufwiderstandsindex
SW	Strokework
tau	Relaxationszeit
V.	Vena
ZVD	zentraler Venendruck

## 1. Einleitung

Ösophagusresektionen haben trotz Standardisierung und Verbesserung der operativen Techniken eine hohe perioperative Morbidität und Mortalität. In der Literatur wird die Morbidität mit einer Häufigkeit von 30-51% angegeben [9, 12, 16]. Dabei spielen weniger die chirurgischen Komplikationen die wesentliche Rolle, sondern die postoperative Entwicklung von kardiopulmonalen Komplikationen. Bei den kardialen Komplikationen stehen die tachykarden Rhythmusstörungen, die bei bis zu 37% der Patienten auftreten im Vordergrund [5, 42, 57]. Die Ursache für das gehäufte Auftreten von kardialen Komplikationen nach Ösophagusresektionen ist unklar. Immunreaktionen aufgrund des großen operativen Traumas [14, 50], das Alter des Patienten [7], Stress und Fieber [13] werden als wahrscheinlichste Ursachen angenommen.

Obwohl weitreichend bekannt ist, dass eine Vagotomie eine Herzfrequenzerhöhung und einen Blutdruckanstieg verursacht, wurde einer intraoperativen thorakalen Vagotomie bei der Ösophaguspräparation und der Lymphadenektomie im Rahmen der Ösophagusresektion trotz der engen anatomischen Lage bisher keine Bedeutung in der Ursachenklärung für die postoperativen kardialen Funktionsstörungen beigemessen.

Laut AWMF-Leitlinien [8] sollte eine Ösophagusresektion aufgrund eines Ösophaguskarzinoms durch En-bloc-Resektion des intrathorakalen Ösophagus mit dem umgebenden Fett- und Bindegewebe einschließlich des Ductus thoracicus und gegebenenfalls der V. azygos erfolgen. Die Speiseröhre wird kranial situationsabhängig entweder in Höhe der Thoraxkuppe oder nach Freilegung am Hals reseziert. Die mediastinale und abdominelle Lymphadenektomie ist ein fester Bestandteil der Operation. Eine Ösophagusresektion erfolgt in der Regel als abdomino-thorakaler Eingriff. Beim abdominalen Operationsteil wird neben der abdominalen Lymphadenektomie der Magen mobilisiert, skelettiert und ein Magenschlauch gebildet, mit dem durch Hochzug die Kontinuität als Ösophagusersatz wieder hergestellt wird. Im thorakalen Operationsteil wird der Ösophagus en-bloc mit dem umgebenden Fettgewebe zur Lymphadenektomie reseziert. In Abhängigkeit von der oralen Resektionsebene wird der Magenschlauch intrathorakal oder zervikal anastomosiert.

Für die Prognose der Patienten mit Ösophaguskarzinom ist neben einer chirurgischen R0- Resektion des Primärtumors auch eine residuale Tumorfreiheit im Bereich des Lymphabflusses entscheidend [52]. Beim thorakalen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wird neben der abdominellen Lymphadenektomie eine thorakale Standardlymphadenektomie gefordert. Diese umfasst die unmittelbar paraösophagealen Lymphknoten, den Lymphabfluss entlang der Aorta und die Trachealbifurkationslymphknoten. Ein erweitertes thorakales Feld umfasst die Lymphknoten auch im Bereich der oberen Thoraxapertur entlang des linken Nervus laryngeus recurrens und rechts paratracheal.

Der Nervus vagus tritt nach seiner zervikalen Verlaufsstrecke durch die obere Thoraxapertur ins Mediastinum ein. Hier verläuft er dorsal des Hauptbronchus und schließt sich im weiteren Verlauf dem Ösophagus an. Dort bildet er in der Tunica adventitia oesophagi ein Geflecht, in dem es zu einem Austausch von Fasern der linken und rechten Seite kommt. Kranial dieses Plexus oesophagealis gibt der N. vagus neben dem N. laryngealis recurrens die Rami cardiaca cervicales superiores et inferiores und die Rami cardiaca thoracici ab. Letztere bilden mit den Verzweigungen des Sympathikus den Plexus cardiacus superficialis und profundus [51]. Aufgrund dieser anatomischen Nähe erscheint eine Verletzung der Nn. vagi oder seiner kardialen Fasern während einer radikalen Ösophagusresektion, insbesondere auch durch die Lymphadenektomie wahrscheinlich.

In der Literatur gibt es einige Studien, die sich mit vagusschonenden Ösophagusresektionen beschäftigt haben [2, 3, 10, 64]. Jedoch erfolgten in all diesen Studien Untersuchungen zu postoperativen Veränderungen der digestiven Funktion, wie Dumping-Syndrome, Diarrhoen oder veränderte exokrine Pankreassekretion [10]. Klinische Untersuchungen zur Veränderung der kardialen Funktion in Bezug auf eine Schonung des intrathorakalen N. vagus gibt es bisher nicht. Als vagusschonende Operationsmethode ist jeweils ein Stripping des Ösophagus durchgeführt worden, welches insbesondere die Fasern des Plexus oesophagealis kaudal des Lungenhilus schonen sollte [10]. Eine Beurteilung des kranialen, intrathorakalen N. vagus und seiner Rr. cardiaca cervicales superiores et inferiores und Rr. cardiaca thoracici erfolgte nicht.

In der hier vorliegenden tierexperimentellen Studie an 30 Schweinen sollte untersucht werden, ob eine Vagotomie während einer abdomino-thorakalen Ösophagusresektion Einfluss auf die intraoperative und die frühe postoperative

kardiale Funktion hat und somit Ursache für die gehäuften kardialen Komplikationen sein kann.

## **2. Fragestellung und Bedeutung der Studie**

Eine Ösophagusresektion stellt auch heute noch einen sehr invasiven Eingriff für den Patienten dar, der neben chirurgischen häufig auch zu allgemeinen, insbesondere pulmonalen und kardialen Komplikationen führt [42, 5, 57]. Die kardialen Komplikationen sind für einen erheblichen Anteil der postoperativen Mortalität des Eingriffs verantwortlich, ihre Ursache ist bislang nur unzureichend untersucht.

In der vorliegenden Arbeit soll mit Hilfe eines Tiermodells die Frage geklärt werden, welchen Einfluss eine Vagotomie im Rahmen einer Ösophagusresektion auf die Entwicklung früh- postoperativer kardialer Regulationsstörungen hat.

Zunächst sollte in unserem Tiermodell geprüft werden, welchen Einfluss eine Vagotomie unabhängig von einer Ösophagusresektion auf die kardiale Funktion intraoperativ und in der frühen postoperativen Phase hat.

In einem weiteren Schritt sollte dann die Rolle der mediastinalen Präparation bei der Ösophagusresektion mit und ohne Vagotomie in Bezug auf kardiale Funktionsänderungen untersucht werden. Sollte sich in unserer Studie einen Zusammenhang zwischen kardialen Regulationsstörungen und einer intraoperativen Vagotomie zeigen, sollten in Zukunft operative Präparationen, die eine Schonung der vagalen Nervenfasern ermöglichen, diskutiert werden.

Des Weiteren könnte insbesondere in der postoperativen, intensivmedizinischen Betreuung der Patienten das Überwiegen einer Sympathikusaktivität frühzeitig therapiert werden, und somit das Auftreten kardialer Komplikationen gesenkt werden.

### 3. Methodik

#### 3.1. Tiermodell

Die Fragestellung wurde in einem tierexperimentellen Versuchsaufbau an 30 männlichen Läuferschweinen untersucht. Zur Simulation des operativen Traumas einer abdomino-thorakalen Ösophagusresektion erhielten alle Tiere in einem abdominalen Operationsteil eine Magenpräparation und eine Schlauchmagenbildung als Vorbereitung für einen Magenhochzug.

In einem thorakoskopischen Operationsteil erfolgte dann eine randomisierte Einteilung in vier Gruppen (Tabelle 1). Zur Untersuchung des Einflusses einer Vagotomie ohne Ösophagusresektion in unserem Tiermodell dienten die Tiere der ersten beiden Gruppen. Bei diesen Tieren erfolgte eine Thorakoskopie ohne Ösophagusresektion. Die Thorakoskopie erfolgte jeweils über mindestens 30 Minuten.

Die Kontrollgruppe (Gruppe 1) wurde thorakoskopiert, die zweite Gruppe (Gruppe 2) erhielt zusätzlich eine thorakale Vagotomie.

Zur Untersuchung des Einflusses der mediastinalen Präparation während der Ösophagusresektion erfolgte bei den Läufern der Gruppen 3 und 4 jeweils eine Ösophagusresektion. Die Gruppe 3 erhielt eine Ösophagusresektion mit intraoperativer Vagotomie, die Tiere der Gruppe 4 wurden unter Schonung des N. vagus ösophagusreseziert.

In standardisierter Narkose erfolgte während und innerhalb der ersten drei Stunden nach dem Eingriff an definierten Messzeitpunkten ein umfangreiches kardiales Monitoring.

Gruppe	Gruppe 1 (Kontrollgruppe)	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Operations- technik	Thorakoskopie	Thorakoskopie und thorakale Vagotomie	Thorakoskopie, Ösophagus- resektion und thorakale Vagotomie	Thorakoskopie, Ösophagus- resektion unter Schonung des N. vagus

**Tabelle 1:** Gruppeneinteilung

## **3.2. Genehmigung der Studie**

Die Studie wurde vom Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit Berlin (LAGeSi) zur Durchführung von Tierversuchen nach § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes genehmigt (Genehmigungsnummer: G 0184/00)

## **3.3. Zielkriterien**

### **3.3.1. Hauptzielkriterien- Kardiale Regulation**

Das Herz verfügt über eine hohe Anpassungsfähigkeit, die durch zwei Mechanismen gewährleistet werden: eine neurovegetative Regulation und eine intrakardiale Regulation, die durch die Eigenschaften der Herzmuskulatur gesteuert wird.

Neurovegetativ haben die Gegenspieler Sympathikus und Parasympathikus direkten Einfluss auf die Chronotropie und die Inotropie des Herzens. Der Sympathikus bewirkt am Herzen eine Herzfrequenzsteigerung (positive Chronotropie), der Parasympathikus über eine Verlangsamung der diastolischen Depolarisation eine Abnahme der Herzfrequenz (negative Chronotropie). Auch die Kontraktionskraft (Inotropie) des Myokards wird direkt neurovegetativ beeinflusst. Der Sympathikus wirkt positiv inotrop, erhöht also die Kontraktionskraft, der Parasympathikus wirkt negativ inotrop. Zusätzlich korreliert die Inotropie beim gesunden Herzen über eine Adenylatcyclasestimulation mit einem Anstieg der Herzfrequenz. Dieser sogenannte Bowditch-Effekt beschreibt die Kraft-Frequenz-Beziehung des Ventrikels.

Das Herz verfügt neben der neurovegetativen Regulation außerdem über intrakardiale Steuermechanismen. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt diesen Zusammenhang zwischen Füllungsänderung und Änderung der Auswurfleistung. Bei einer Vorlasterhöhung kommt es zu einer Zunahme der Ventrikelfüllung und bei gleich bleibender Herzfrequenz zu einer Zunahme des Schlagvolumens. Bei einer Nachlasterhöhung pumpt das Herz dagegen mit höherem Druck und kann so bei gleicher Herzfrequenz das gleiche Blutvolumen fördern.

Die tatsächliche Pumpfunktion des Herzens lässt sich daher nicht ausschließlich mit einer punktuellen Messung des Herz-Zeit-Volumens bestimmen. Dabei bleibt eine intrakardiale Kompensation unberücksichtigt. Mit der Conductance-Methode (Kap. 3.6.1.) ist eine kontinuierliche Druck-Volumen-Messung möglich. Hiermit lassen sich auch kurzfristige Schwankungen der Vor- und Nachlast darstellen. Das ermöglicht

eine Berücksichtigung des Frank-Starling-Mechanismus. Zur Beurteilung der Pumpfunktion unter Berücksichtigung der Adaptationsfähigkeit des Herzens haben sich die Elastance ( $E_{max}$ ) und die sog. Preload Recrutable Stroke Work (PRSW) bewährt [22].

Zur Beurteilung der Relaxationsphase des Herzens dienen die Parameter Relaxationsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ) und Relaxationszeit ( $\tau$ ). Eine adäquate und vollständige Relaxation des Herzens (Lusitropie) ist nötig, um eine ausreichende diastolische Füllung der Herzkammern und eine effiziente Koronardurchblutung zu ermöglichen.

Zur Erhebung dieser Daten war ein invasives hämodynamisches Monitoring nötig, welches einen speziellen Linksherzkatheter für die Messungen der Kontraktilitätsparameter mit Hilfe der Conductance-Methode und einen arteriellen Katheter zur Ermittlung der Herzzeitvolumina mittels COLD-System einschloss. Im folgenden werden die einzelnen Parameter erläutert:

#### *Herzfrequenz HF (1/min)*

Die Herzfrequenz gibt an, wie oft das Herz pro Minute schlägt.

#### *Herzindex HI (l/min/m<sup>2</sup>)*

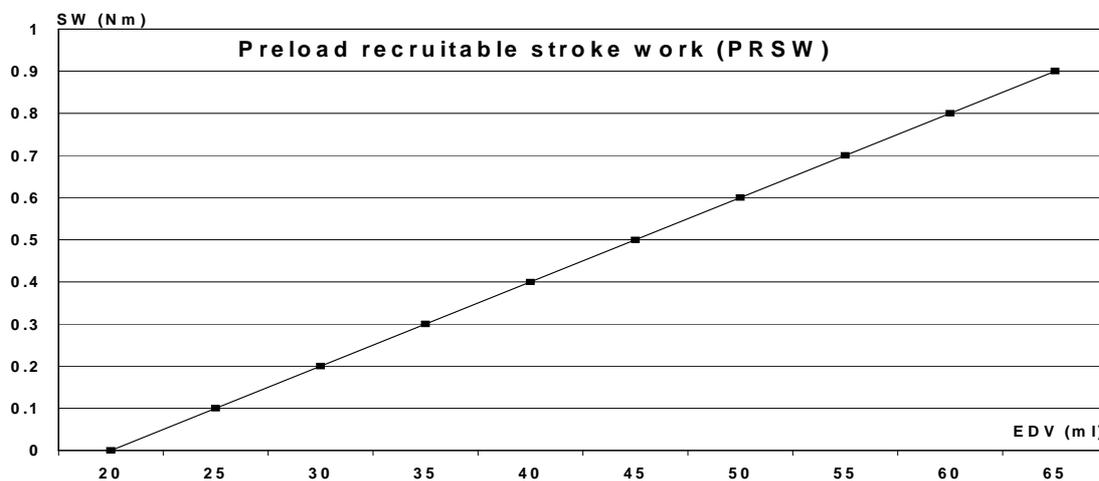
Dieser Parameter beschreibt den Index aus Herzminutenvolumen pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche als Ausdruck der Herzleistung.

#### *Preload Recrutable Stroke Work PRSW*

Die Preload Recrutable Stroke Work ist ein sehr guter Parameter zur Beurteilung der Inotropie. Dieser Parameter wird mit der Conductance-Methode ermittelt. Voraussetzung zur Bestimmung ist die fortlaufende Messung des Strokeworkindex (in Nm) als Produkt des Quotienten aus linksventrikulärem Druck und Schlagvolumen. Unter Nachlasterrhöhung kommt es zu einem Anstieg des

enddiastolischen ventrikulären Drucks. Diese Nachlasterhöhung wird durch das Aufpumpen eines in der Aorta descendens liegenden Blockungskatheters erreicht. Trägt man den Strokeworkindex gegen das enddiastolische Volumen auf, erhält man eine Gerade. Die Steilheit dieser Geraden entspricht der Preload recruitable Stroke work und ist Ausdruck der Kontraktilität des Herzens [22]. Wenn man umgekehrt die Vorlast durch Erhöhung des Beatmungsdruckes senkt, was eine Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen bewirkt, sinkt der Strokeworkindex und gleichzeitig sinkt das enddiastolische Volumen im Ventrikel. Auch hier erhält man eine Gerade (Abbildung 1).

Die PRSW ist linear und lastunabhängig. McClain et al. konnten dies mit der Elastizität der Gefäße erklären [38].



**Abbildung 1:** Preload recruitable stroke work in Abhängigkeit vom *Strokeworkindex* und enddiastolischem Ventrikelvolumen unter Vorlastveränderung. Die Steilheit der Gerade ist Ausdruck der Kontraktilität des Herzmuskels.

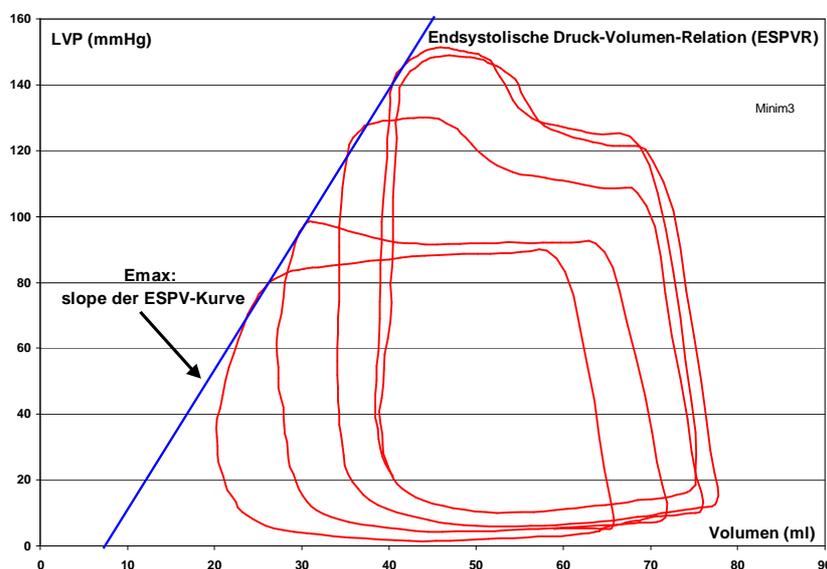
#### *Kontraktilitätsgeschwindigkeit $dp/dt_{max}$ (mmHg/s)*

Die Kontraktilitätsgeschwindigkeit beschreibt den zeitlichen Differentialquotienten des linken Ventrikeldruckes, also wie schnell der Druck im linken Ventrikel während der isovolumetrischen Anspannungsphase in der Systole zunimmt.

Dieser Parameter ist Ausdruck der Inotropie des Herzens und ist sowohl last- als auch frequenzabhängig. Er gilt dementsprechend nur bei konstanter Last und Frequenz.

## Elastance $E_{max}$

Die Elastance entspricht dem Steigungswinkel der endsystolischen Druck-Volumenbeziehung bei veränderter Last. Bei Vorlastsenkung kommt es zu einer Reduktion des linksventrikulären Drucks und des endsystolischen Volumens. Verbindet man die Punkte der endsystolischen Druck-Volumen-Relation in aufeinanderfolgend aufgezeichneten Druck- Volumen- Kurven, erhält man eine Gerade (Abbildung 2). Die Steilheit dieser Geraden ist die Elastance. Sie ist gering von der Nachlast abhängig. Eine Zunahme der Steilheit dieser Geraden zeigt eine positive Inotropie [39].



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung zur Ermittlung von  $E_{max}$  anhand der Druck-Volumenkurven

## Relaxationsgeschwindigkeit $dp/dt_{min}$ (mmHg/s)

Die Relaxationsgeschwindigkeit beschreibt die Geschwindigkeit der Druckabnahme im linken Ventrikel während der isovolumetrischen Entspannungsphase am Beginn der Diastole. Dieser Parameter beschreibt die Lusitropie, also die Relaxationsfähigkeit des Myokards.

### *Relaxationszeit tau (in ms)*

Die Relaxationszeit tau ist die Dauer der isovolumetrischen Entspannungsphase am Beginn der Diastole. Alle vier Herzklappen sind geschlossen und der Druck im Ventrikel geht gegen Null und fällt unter den Vorhofdruck.

### **3.3.2. Nebenzielkriterien- Hämodynamik**

Um die Veränderungen der Kreislafsituation des Versuchstieres während des operativen Eingriffs und der Nachbeobachtungszeit zu beurteilen, erfolgte des Weiteren ein umfangreiches Standardmonitoring.

### *Mittlerer arterieller Druck MAD (mmHg)*

Der arterielle Mitteldruck ist definiert als der zeitliche Mittelwert der Druckwerte in einem Gefäßabschnitt. Der mittlere arterielle Druck (PM) wird ermittelt aus dem arithmetischen Mittel von systolischem Blutdruck (PS) und diastolischem Blutdruck (PD) bzw. dem diastolischen Druck plus der Hälfte der Blutdruckamplitude.

$$PM = PD + 1/2 \times (PS - PD) \quad (\text{mmHg})$$

Der mittlere arterielle Druck wurde in der Aorta abdominalis gemessen.

### *Pulmonal arterieller Druck PAD (mmHg)*

Der pulmonal arterielle Druck (PAD) ist der Druck in mmHg, den das Blut auf die Gefäßwand der Arteria pulmonalis ausübt. Als Nulleichlinie wird die Höhe der Trikuspidalklappen des Herzens (Medio-Axillarlinie) bei Horizontallage festgelegt. Der PAD dient der Bestimmung des Volumenstatus und der Herzfunktion. Er reflektiert die rechtsventrikuläre Kontraktilität, den Links-Rechts Shunt und den pulmonale Gefäßwiderstand.

Der pulmonal arterielle Druck wurde mit einem sog. Swan-Ganz-Katheter, der über das rechte Herz in die pulmonale Strombahn eingeschwenkt und in Wedge-Position fixiert wurde, gemessen.

### *Systemischer Kreislaufwiderstandsindex SVRI*

Der systemische Kreislaufwiderstandsindex ist der kalkulierte Kreislaufwiderstand im arteriellen Blutkreislauf. Er spiegelt den Zusammenhang zwischen Druck und Blutfluss im arteriellen Gefäßsystem wider.

Berechnet wird er nach dem Ohm'schen Gesetz:

$$\text{SVRI} = ((\text{MAD-ZVD})/\text{HZV}) \times 79,98 \text{ (dyn} \times \text{sx cm}^{-1}\text{)}$$

### *Intrathorakaler Blutvolumenindex ITBVI*

Das intrathorakale Blutvolumen ITBV setzt sich zusammen aus den enddiastolischen Herzvolumina (GEDV, entspricht 2/3 bis 3/4 von ITBV) und dem pulmonalen Blutvolumen (PBV).

Im Thorax befinden sich drei variable Volumina, die sich aufgrund der limitierten Expansionsfähigkeit des Thorax gegenseitig beeinflussen können: das intrathorakale Blutvolumen, das intrathorakale Gasvolumen und das extravasale Lungenwasser.

In zahlreichen experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das ITBV ein wesentlich besserer Indikator des kardialen Preloads ist als der zentralvenöse Druck oder der pulmonalkapilläre Verschlussdruck [61].

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Versuchstieren zu erreichen, wird das intrathorakale Blutvolumen als Index bezogen auf die Körperoberfläche angegeben.

Der intrathorakale Blutvolumenindex wird mittels PULSION COLD Z-021®- System bestimmt.

### **3.4. Fallzahl**

Für die Bearbeitung der Fragestellung wurde im Rahmen dieser Arbeit vom Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit Berlin (LAGetSi) eine maximale Anzahl von 30 Tieren genehmigt. Zwei Tiere mussten nach Randomisierung aufgrund Herz-Kreislaufversagen und Hypothermie aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Es ergibt sich somit eine Fallzahl von je sieben Tieren in den vier untersuchten Gruppen.

### **3.5. Versuchsablauf**

#### **3.5.1. Prämedikation**

Die Läufer blieben 24 Stunden vor Operationsbeginn nüchtern bei freier Wasseraufnahme. Alle im weiteren Versuchsablauf verwendeten Medikamente und Geräte mit ihren Bezugsquellen sind im Anhang aufgelistet. Als Prämedikation erhielten die Schweine 25 mg/kg KG Ketamin und 0,25 mg/kg KG Dehydrobenzperidol als intramuskuläre Injektion.

#### **3.5.2. Narkose**

Zur Einleitung der Narkose wurde eine Ohrvene mit einem peripheren Venenkatheter (Venofix 19G) punktiert, über den 2 mg/kg KG Propofol, 0,005 mg/kg KG Fentanyl und 1 mg/kg KG Pancuronium als Bolus appliziert wurde.

Die Intubation erfolgte mit einem 6.5 Charr Endotrachealtubus (Typ Magill). Nach Anschluss an das Beatmungsgerät (MEDIMORPH SYSTEM-Module 1) wurden die Tiere mit einem Lachgas:Sauerstoffgemisch von 3:1,5 l/min, einem Atemzugvolumen von 12 ml/kg KG und einer Atemfrequenz von 12/min volumenkontrolliert beatmet.

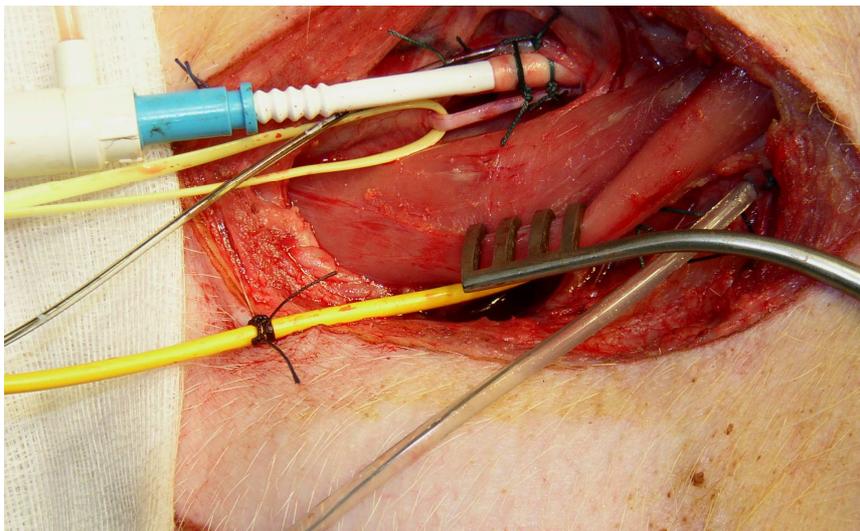
Zur Narkoseunterhaltung erhielten die Tiere 2-4 mg/kg KG/h Propofol, 0,1 mg/h Fentanyl, zur Muskelrelaxierung 6 mg/h Pancuronium mittels Perfusoren.

Während des gesamten Versuchsablaufes erhielten die Versuchstiere kristalloide und kolloidale Infusionen. Zur Kontrolle der Herzfrequenz wurde der Betablocker Metoprolol eingesetzt. Indikationen zur Verabreichung waren eine Herzfrequenz größer 220 Schläge pro Minute oder eine Herzfrequenz über 200 Schläge pro Minute länger als 5 Minuten.

Die Läufer wurden in Rückenlagerung fixiert und durch eine Heizdecke während des gesamten Versuches gewärmt.

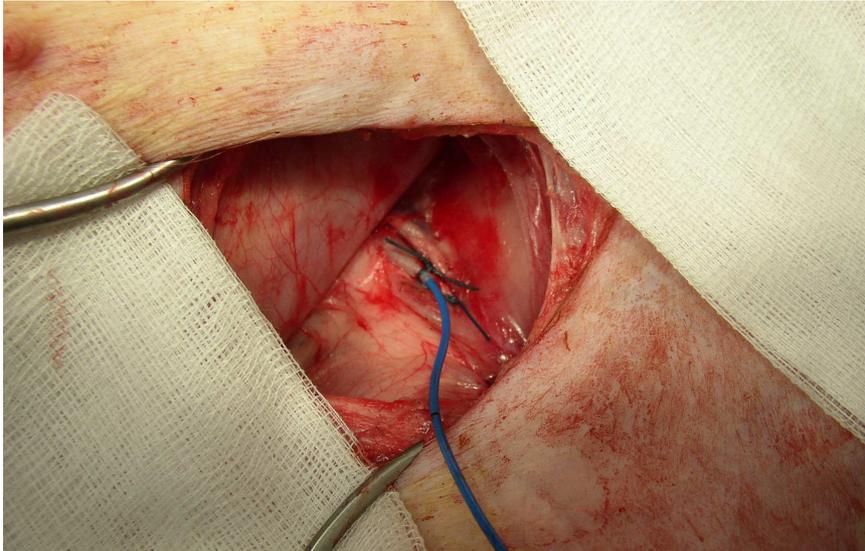
### 3.5.3. Katheterimplantation

Für die peri- und postoperative Aufzeichnung aller Zielkriterien erfolgte als erster Operationsschritt die Katheterimplantation. Dazu wurde rechts zervikal die Gefäß-Nervenstraße freipräpariert und ein weitlumiger Katheter zur Infusionstherapie in der V. subclavia platziert. In die V. jugularis externa wurde ein pulmonal-arterieller Katheter eingebracht und unter kontinuierlicher EKG- und Druckkontrolle in die pulmonale Strombahn eingeschwenkt und in Wedge-Position fixiert. Über die V. jugularis interna wurde ein zentralvenöser Katheter vor dem rechten Vorhof platziert. In die A. carotis interna wurde mittels einer Schleuse ein Linksherzkatheter für die kardiale Funktionsmessung zur Erstellung von Druck- und Volumenkurven eingebracht. Der N. vagus rechts wurde spannungsfrei angeschlossen (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Katheterimplantation rechts zervikal: zentralvenöser Katheter in der V. jugularis interna, arterielle Schleuse in der A. carotis interna, angeschlossener N. vagus, pulmonal-arterieller Katheter in der V. jugularis externa, Infusionskatheter in der V. subclavia (im Bild von oben nach unten).

In beiden Regionibus inguinalibus erfolgte die Darstellung der A. femoralis communis. In der rechten A. femoralis wurde nach Abgang und unter Schonung der A. femoralis profunda der Katheter für die transthorakale Thermodilutionsmessung platziert (Abbildung 4). Über die linke A. femoralis erfolgte die Platzierung des Blockungskatheters in der Aorta descendens.

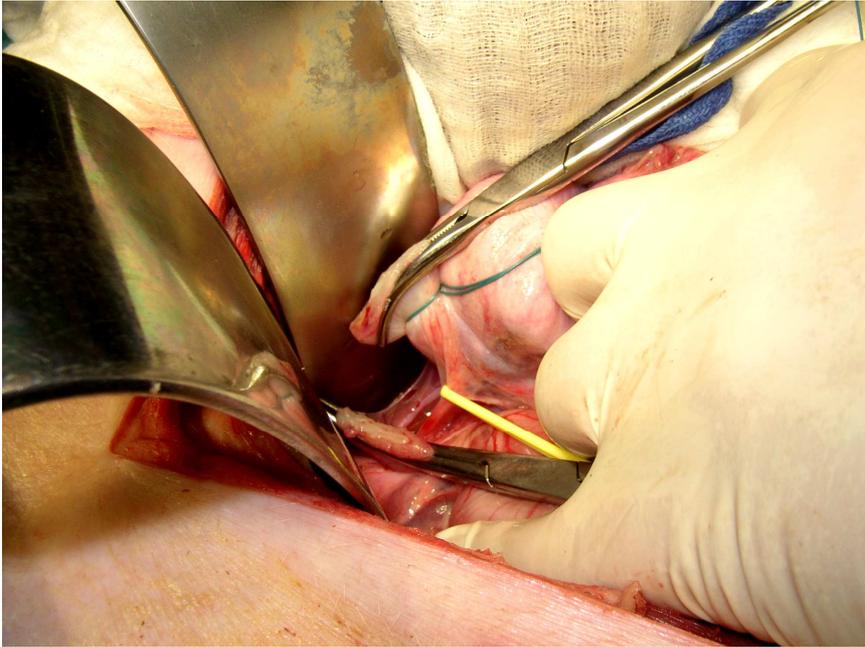


**Abbildung 4:** Regio inguinalis rechts: Katheter für Thermodilutionsmessung.

### **3.5.4 Operationstechnik**

#### *Abdomineller Operationsteil*

Nach der Hautdesinfektion wurde das Operationsgebiet steril abgedeckt. Das Abdomen wurde über eine mediane Laparotomie mit Linksumschneidung des Nabels eröffnet. Die Skelettierung des Magens zur Vorbereitung der Schlauchmagenbildung erfolgte schrittweise Richtung Magenfundus. Das Ligamentum gastrocolicum wurde unter sorgfältiger Schonung der A. gastroepiploica dextra durchtrennt. Die A. gastroepiploica sinistra wurde ligiert und durchtrennt. Die Aa. gastricae breves wurden ligiert. Nach Darstellung des Hiatus oesophageus und stumpfer digitaler Mobilisierung des Ösophagus im hinteren Mediastinum nach kranial wurde die Speiseröhre unter Schonung der abdominalen Nn. vagi zwischen zwei kräftigen Overholds durchtrennt und beide Enden ligiert (Abbildung 5).

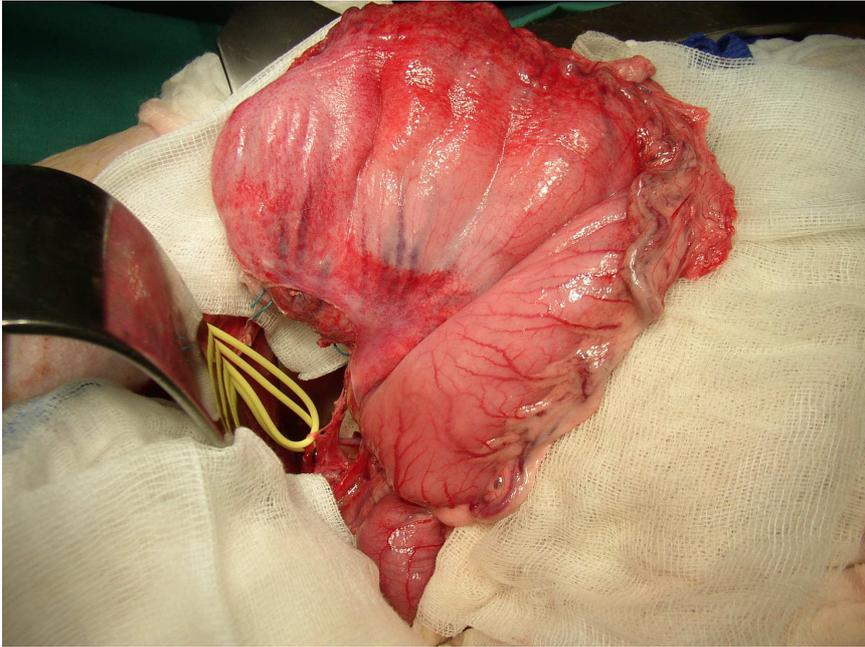


**Abbildung 5:** Durchtrennung des Ösophagus unter Schonung der abdominellen Nn. vagi zwischen zwei Overholds und Ligatur.

Danach erfolgte die Präparation bis zum Abgang der A. gastroepiploica dextra aus der A. gastroduodenalis, die zur sicheren Durchblutung des Magenschlauchs dargestellt und erhalten wurde.

Anschließend erfolgte die Fortsetzung der Skelettierung an der kleinen Krümmung. Nach Darstellung der A. gastroduodenalis und der A. hepatica communis erfolgte die Präparation bis zum Abgang der A. gastrica dextra aus der A. hepatica propria. Die A. gastrica dextra wurde für die Durchblutung des Schlauchmagens erhalten. Die A. gastrica sinistra wurde ligiert.

Zur Mobilisation des aboralen Magenteils wurde am Duodenum das sog. Kochermanöver durchgeführt (Lösen der fetalen Verwachsungen des Duodenums von der Bauchwand und vom Retroperitoneum).



**Abbildung 6:** Präparierter und mobilisierter Magen

Zur Schlauchmagenbildung wurde kleinkurvaturseitig am Gefäßumschlagspunkt ein Klammernahtgerät (GIA-90) Richtung Magenfundus angesetzt und die Kardia und die kleine Kurvatur unter Schlauchmagenbildung reseziert (Abbildung 7).

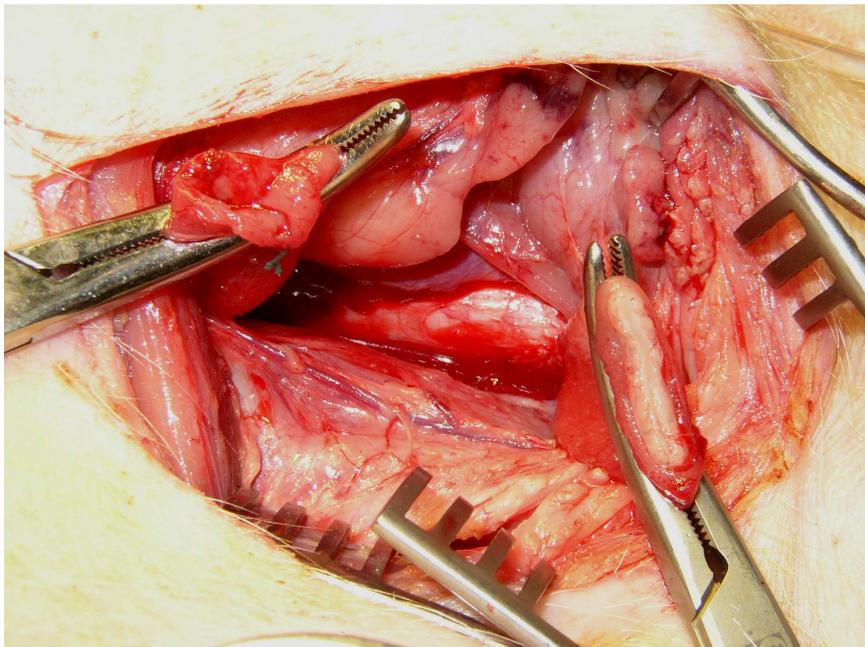


**Abbildung 7:** Schlauchmagen

Anschließend erfolgte der Verschluss der Laparotomie mit einer fortlaufenden Naht.

### *Zervikaler Operationsteil*

Der Zugang zum proximalen Ösophagus erfolgte von einem Hautschnitt am Vorderrand des linken M. sternocleidomastoideus. Nach Durchtrennung der Fascia cervicalis wurde der M. sternocleidomastoideus freipräpariert und mit einem Haken nach lateral gezogen. Dann wurde die vordere Halsmuskulatur durchtrennt. Der nun sichtbare linke Schilddrüsenlappen wurde mobilisiert und mit einem Haken nach ventral gehalten. Die V. thyroidea media und die A. thyroidea inferior wurden durchtrennt. Nach Darstellung des Gefäß-Nerven-Bündels wurde der linke N. vagus vorsichtig angeschlungen. Unter besonderer Schonung des N. recurrens laryngeus wurde das die Speiseröhre umgebende Bindegewebe abpräpariert und der Ösophagus zirkulär mobilisiert. Nun wurde der Ösophagus digital stumpf nach distal im oberen Mediastinum frei präpariert. Die Speiseröhre wurde nach kranial gezogen, durchtrennt und beide Ende ligiert (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Zervikale Durchtrennung des Ösophagus zwischen zwei Overholds

### *Thorakoskopischer Operationsteil*

Zur Vorbereitung der Thorakoskopie wurden alle Tiere in tiefer Narkose extubiert und mit einem Doppellumentubus (Mallinckrodt® 28 Fr. LEFT Broncho-Cath™) nach Tracheostomie über einen linkszervikalen Zugang erneut intubiert. Nach auskultatorischer Kontrolle und wechselseitigem Ausklemmen wurde das Lumen für den rechten Hauptbronchus abgeklemmt. Während der gesamten Ein-Lungen-Beatmung wurde die Atemfrequenz auf 15-20/min erhöht, das Atemzugvolumen betrug 6-8 ml/kg Körpergewicht. Die Beatmung erfolgte mit 100% Sauerstoff.

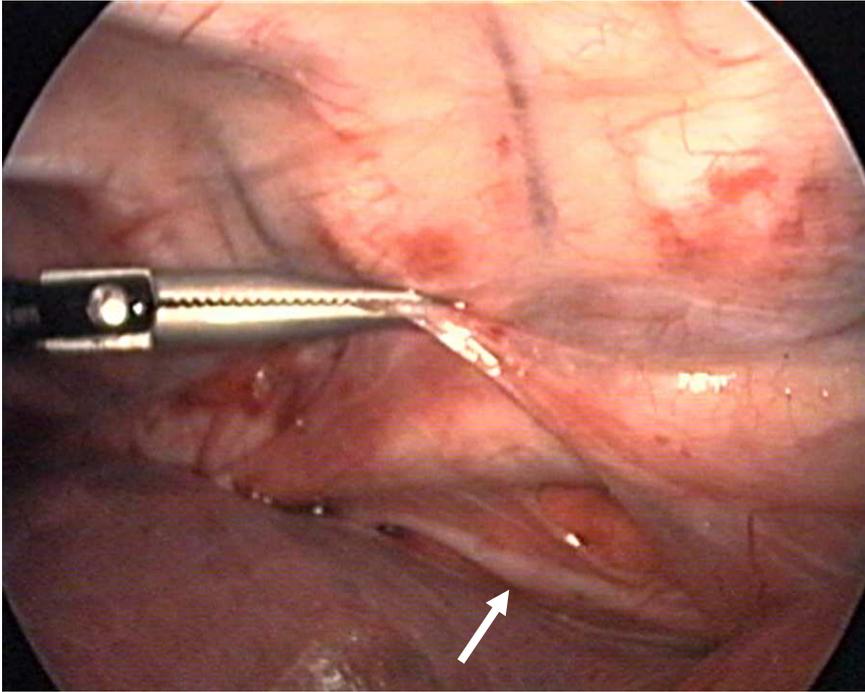
Anschließend wurden die Läufer in 90°-Linksseitenlage gelagert, das rechte Vorderbein nach ventrokränial abgespreizt und fixiert.

Für die Thorakoskopie wurde eine modifizierte 4-Trokartechnik benutzt. Nach Hautinzision wurde ein Optiktrokar in den 8. Interkostalraum in Höhe der vorderen Axillarlinie eingebracht. Unter Sicht wurden nun 3 weitere Arbeitstrokare platziert. Zwei Trokare im 5. und 7. Interkostalraum zwischen vorderer Axillarlinie und Medioclavicularlinie und ein Trokar im 4. Interkostalraum in der hinteren Axillarlinie.

Die Tiere der Gruppe 1 erhielten eine Thorakoskopie über 30 Minuten ohne Manipulation am Ösophagus oder an den Nn. Vagi (Kontrollgruppe).

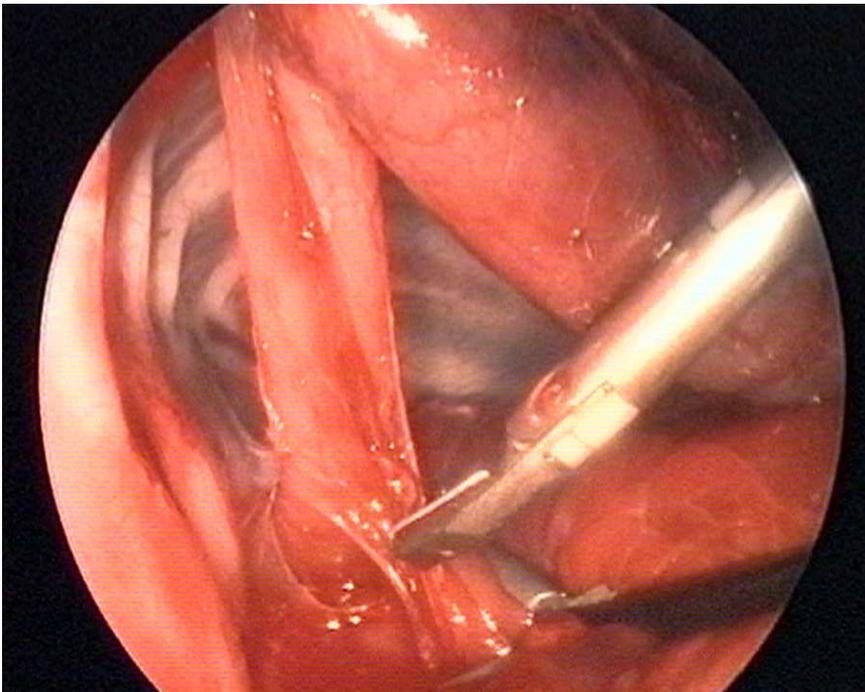
Bei den Tieren der Gruppe 2 erfolgte eine hohe thorakoskopische Durchtrennung der Nn. vagi und der Rr. cardiaci.

In Gruppe 3 und 4 erfolgte eine thorakoskopische Ösophagusresektion. Nach distaler Eröffnung der Pleura wurde der Ösophagus angeschlossen. Beide Nn. vagi im Verlauf nach kranial wurden dargestellt.



**Abbildung 9:** Darstellung des linken N. vagus (Pfeil markiert)

Der linke N. vagus wurde dargestellt und geschont (Abbildung 9). Nach Eröffnung der Pleura parietalis erfolgte die Präparation des Ösophagus bis zur Kreuzung der V. azygos, die beim Schwein direkt unter der Pleurakuppel verläuft (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Thorakoskopische Präparation des Ösophagus von distal nach kranial

Nach vollständiger Freipräparation wurde der bereits zervikal und abdominell abgesetzte Ösophagus über einen Trokar entfernt. Anschließend wurde bei den Tieren der Gruppe 3 zusätzlich eine hohe thorakale Vagotomie durchgeführt. Bei den Schweinen der Gruppe 4 wurde während der Resektion auf eine Schonung der Nn. vagi und seiner Rr. cardiaci geachtet.

Anschließend wurde eine Bülau- Drainage unter Sicht im Resektionsgebiet platziert. Die thorakoskopischen Zugänge wurden durch Naht verschlossen.

Anschließend wurden die Tiere wieder in Rückenlage gebracht und fixiert.

Bei allen Tieren wurde daraufhin die Ein-Lungen-Beatmung beendet. Nach Absaugen wurden die Tiere extubiert und mit einem 6,5 Charr Endotrachealtubus (Typ Magill) erneut intubiert. Nach auskultatorischer Lagekontrolle wurden die Tiere mit einem Lachgas:Sauerstoffgemisch von 3:1,5 l/min, einem Atemzugvolumen von 12 ml /kg KG und einer Atemfrequenz von 12/min beatmet.

### **3.5.5. Nachbeobachtung**

Nach Beendigung der Operation wurden die Tiere in Narkose drei Stunden nachbeobachtet. Die Kontrolle der Vitalparameter erfolgte engmaschig zu den unten beschriebenen Messzeitpunkten. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden Propofol und Fentanyl weiterhin mittels Perfusoren intravenös infundiert. Zur Kontrolle der suffizienten Beatmung erfolgten engmaschige arterielle Blutgasanalysen. Bei Bedarf wurden die Beatmungsparameter zugunsten einer besseren arteriellen Oxygenierung verändert.

### **3.5.6. Messzeitpunkte**

Die Messzeitpunkte wurden vor Beginn der Versuchsreihe genau definiert und waren bei allen Tieren gleich (Abbildung 11).

Nach standardisierte Narkose und Katheterimplantation erfolgte die Ausgangsmessung M0.

Nach Beendigung des abdominellen und zervikalen Operationsteils und Verschluss der Laparotomie erfolgte die Messung M1.

Nach Umintubation mit Zwei-Lumen-Tubus und Beginn der Ein-Lungen-Beatmung erfolgte nach einer 5 minütigen Adaptationszeit die Messung M2.

Nach Beendigung des thorakalen Operationsteils wurde noch in Ein-Lungen-Beatmung und Seitenlagerung die Messung M3 durchgeführt.

Nach Beendigung der Ein-Lungen-Beatmung, Umintubation und erneuter Rückenlagerung erfolgte die Messung M4 nach einer 5 minütigen Adaptationszeit als Abschlussmessung für den operativen Versuchsteil.

Anschließend wurden alle Tiere 3 Stunden nachbeobachtet. In dieser Zeit erfolgten halbstündig die Messungen M5-M10.

Zu allen Messzeitpunkten wurden die Zielkriterien genau dokumentiert und aufgezeichnet.

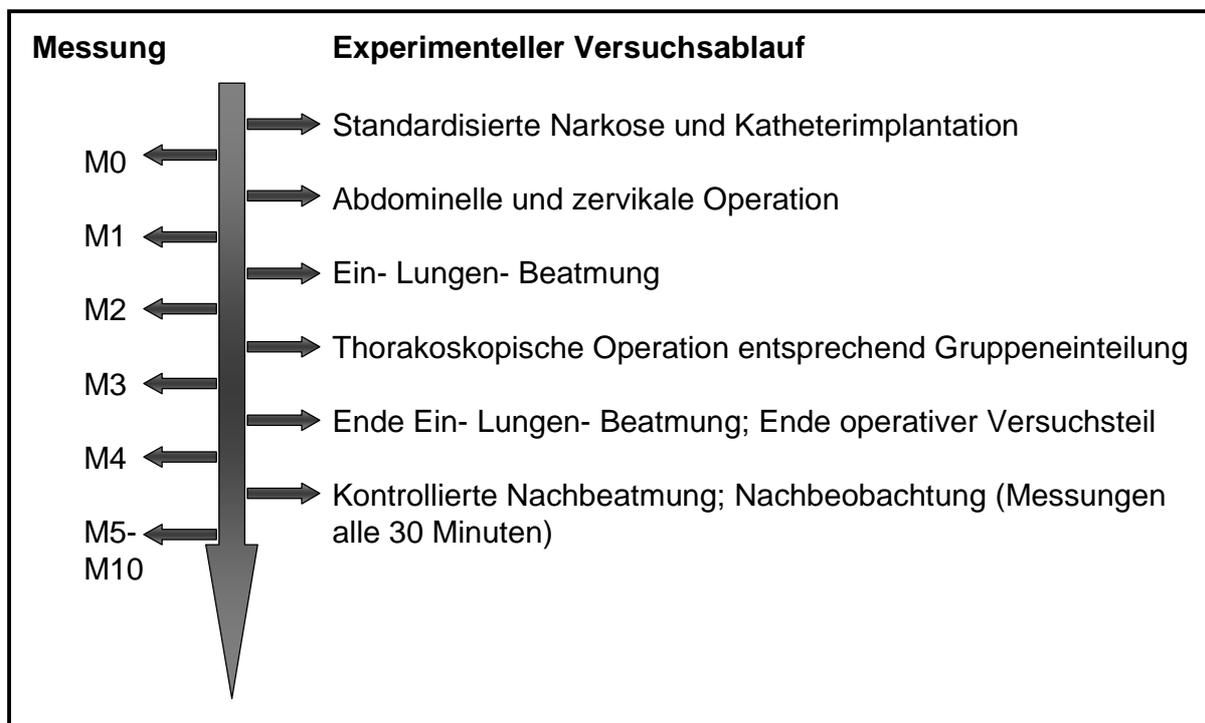


Abbildung 11: Übersicht: Experimenteller Ablauf und Messzeitpunkte

### 3.5.7. Euthanasie und Obduktion

Nach Beendigung der Messung M10 wurden die Tiere in tiefer Narkose mit einer intravenösen Injektion T61 (0,3ml/kg KG) getötet. Bei allen Tieren erfolgten anschließend eine Thorakotomie und eine Relaparotomie zur genauen Beurteilung des Operationssitus. Die beiden Nn. vagi und das Nervengeflecht der Rr. cardiaci wurde in ihrem Verlauf dargestellt und auf mögliche Verletzungen und Durchtrennungen untersucht.

Anschließend wurden die Thorakotomie und Relaparotomie verschlossen und alle Messkatheter entfernt.

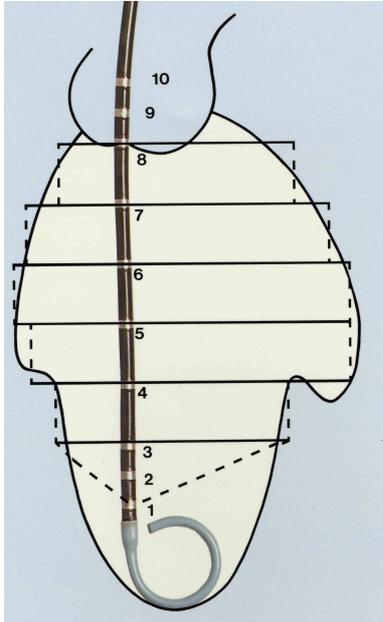
Die Tierkadaver wurden entsprechend der gültigen Hygienevorschriften entsorgt.

### **3.6. Messmethodik**

#### **3.6.1. Conductance- Methode**

Voraussetzung zur Messung der oben genannten kardialen Parameter der Kontraktilität und Relaxation sind fortlaufende Druck- und Volumenmessungen. Hierfür eignet sich am besten die sog. Conductance-Methode. Gemessen werden Veränderungen der elektrischen Leitfähigkeit („conductance“) im linken Ventrikel. Diese verändert sich im Verlauf eines Herzzyklus mit dem intraventrikulären Blutvolumen. Dabei wird ein Conductancekatheter (Sentron, Roden, Niederlande) über die rechte A. carotis communis in den linken Ventrikel eingeführt, an dem zwei Sensoren (sogenannte Stimulationselektroden) für die Druckmessung in der Aorta und im linken Ventrikel angebracht sind. Die distale Elektrode wird in der Herzspitze und die proximale oberhalb der Aortenklappe platziert (Abbildung 12). Über diese beiden Elektroden wird ein Wechselstrom (30 $\mu$ A, 20 kHz) angelegt und somit ein elektrisches Feld erzeugt. Zwischen den Stimulationselektroden befinden sich in definierten Abständen Messelektroden. Das Volumen wird über Impedanzmessungen des Blutes an den 12 Elektroden gemessen. Zwischen den restlichen Elektroden im linken Ventrikel wird fortlaufend der Widerstand gemessen, der sich in Abhängigkeit vom umgebenden Blutvolumen ändert. Da die Impedanz vom Blutvolumen abhängig ist, kann nach entsprechender Eichung mit unabhängigen Referenzmessungen wie der Thermodilutionsmethode das linke Ventrikelvolumen fortlaufend ohne Applikation eines Indikators erfasst werden. Dadurch ist eine fortlaufende Druck-Volumenmessung möglich. Das kann durch kontinuierliche Aufzeichnung der Druck-Volumen-Kurven abgebildet werden. Durch eine Vorlastsenkung kommt es zu einer Stauchung und Linksverschiebung der linksventrikulären Druck-Volumen-Kurve. Eine Nachlasterhöhung bewirkt eine Streckung und Rechtsverschiebung der Druck-Volumen-Kurven. In unserer Studie wurde eine kurzfristige Senkung der Vorlast durch Erhöhung des Beatmungsdruckes erreicht. Hierdurch kommt es zu einem verminderten venösen Rückfluss zum Herzen

und somit zu einer Vorlastabnahme. Eine Nachlasterhöhung wurde durch Blockung eines Ballonkatheters in der Aorta abdominalis bewirkt.

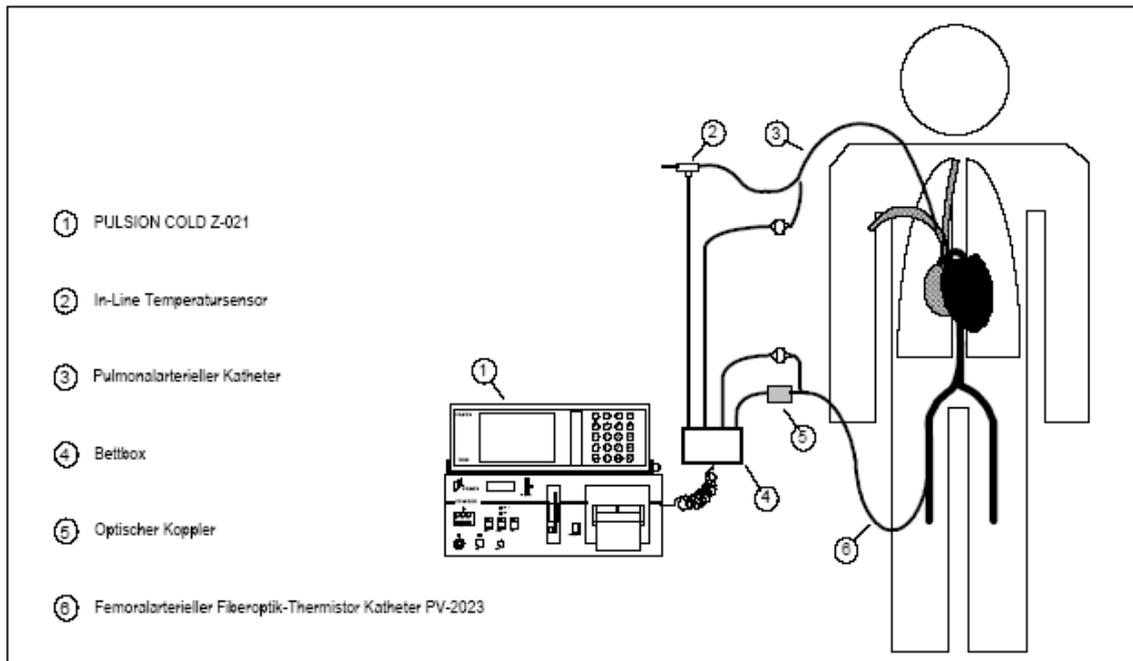


**Abbildung 12:** Schematische Darstellung des Multi-Elektrodenkatheters und seine korrekte Lage im linken Ventrikel

### 3.6.2. Transthorakale Thermodilution

Mit Hilfe der Thermodilutionsmethode unter Verwendung des des sog. COLD Systems wurden die Herzzeitvolumina und das intrathorakale Blutvolumen zu allen Messzeitpunkten ermittelt. Als Indizes (HI, ITBVI) bezogen auf die Körperoberfläche stellten sie wichtige Zielkriterien dar. Des Weiteren kann aus bekanntem Herzzeitvolumen der systemische Kreislaufwiderstand (SVRI) berechnet werden.

Das PULSION COLD Z-021® System ist ein invasives Gerät zur Bestimmung von Herzzeitvolumen und Blutvolumina.



**Abbildung 13:** Pulsion Cold Z-021® - schematische Darstellung (entnommen Gebrauchsanweisung Pulsion Cold Z-021, Pulsion Medical System, 1998)

Grundlegendes Prinzip der Fluss- und Volumenmessung ist die Verwendung spezifischer Indikatoren für den intravasalen und extravasalen Raum im kardiopulmonalen System.

Das kardiopulmonale System stellt vereinfacht eine Aneinanderreihung von einzelnen Mischkammern für den Indikator dar, welche durch die Herzklappen getrennt werden.

Ein zentralvenös injizierter Indikator durchmischt sich immer mit dem größten verfügbaren Volumen, auf die Herzkammervolumina bezogen mit dem enddiastolischen Volumen (EDV). Der Indikator Kälte durchmischt sich nach zentralvenöser Injektion mit dem EDV des rechten Vorhofs, wird dann weitertransportiert in den rechten Ventrikel, wo er weiter in dessen EDV verdünnt wird. Die injizierte Kälte läuft dann wie eine Welle mit der Transportgeschwindigkeit des Herzzeitvolumens durch die Lunge, das EDV des linken Vorhofs und Ventrikels. Die bis zur arteriellen Temperaturmessstelle noch durchlaufenden Gefäßvolumina (z.B. Aorta) spielen aufgrund der geringen Gefäßcompliance nur als kleine Volumenkonstante eine Rolle.

Das Herzzeitvolumen (HZV) wird im COLD System nach der Thermodilutionsmethode berechnet. Zur Durchführung der Thermodilution wurden 5 ml gekühlte Glucoselösung schnell zentralvenös injiziert. Mit dem COLD System

wurde die Temperaturverlaufskurve (=Thermodilutionskurve) stromabwärts in der A. femoralis gemessen.

Das Herzzeitvolumen errechnete sich aus der Thermodilutionskurve wie folgt:

$$\text{HZV} = \frac{(T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K}{\int \Delta T_b \cdot dt} \quad (\text{ml/min})$$

mit	$T_b$	=	Bluttemperatur vor Kälteinjektion
	$T_i$	=	Temperatur der injizierten Lösung
	$V_i$	=	Injektionsvolumen ( 5ml )
	$\int \Delta T_b \cdot dt$	=	Fläche unter der Thermodilutionskurve
	$K$	=	Korrekturkonstante

Durch Multiplikation des Herzzeitvolumens mit bestimmten charakteristischen Zeiten aus der Thermodilutionskurve lässt sich das intrathorakale Blutvolumen berechnen. Dafür berechnet das COLD System aus jeder Kurve die mittlere Durchgangszeit (MTt). Das Produkt aus HZV und MTt ergibt das von der Glucoselösung durchlaufene Volumen, also zwischen Injektions- und Messort.

Im PULSION COLD System wird das ITBV wie folgt berechnet:

$$\text{ITBV} = \text{HZVa} \cdot \text{MTt FDa} \quad (\text{ml})$$

mit	$\text{MTt FDa}$	=	mittels Fiberoptik gemessene mittlere Durchgangszeit der kalten Glucoselösung vom Ort der zentral-venösen Injektion bis zum Ort der arteriellen Messung
-----	------------------	---	---

### **3.6.3. Standardmonitoring**

Nach Narkoseeinleitung wurden die Herzaktionen für die gesamte Zeit des Versuches durch ein Elektrokardiogramm kontrolliert. Dafür erfolgte ein Monitoring der Extremitätenableitungen nach Eindhoven (EKG-Gerät Vicom-SM (PPG Hellige) SMK 210).

Nach Katheterimplantation (siehe Kapitel 3.5.3.) wurde sowohl der zentralvenöse als auch der pulmonal-arterielle Katheter nach Kalibrierung an das Aufzeichnungsgerät (Siemens Sirecust 1281) angeschlossen und eine kontinuierliche Druckkurvenaufzeichnung vorgenommen.

Der arterielle Katheter für die Thermodilutionsmessung des COLD Systems in der rechten A. femoralis wurde an das Aufzeichnungsgerät (Siemens Sirecust 1281) angeschlossen. Damit erfolgte zusätzlich eine arterielle Druckkurvenaufzeichnung.

### **3.6.4. arterielle und venöse Blutgasanalyse**

Zur Berechnung der Zielparameter war zu jedem Messzeitpunkt die Bestimmung des arteriellen und venösen Sauerstoffpartialdruckes und des Hämoglobingehaltes nötig. Dafür wurde ein Blutgasmessgerät (Radiometer ABL 500 Copenhagen, Danmark) benutzt, welches nach einem automatisiertem Astrupverfahren arbeitet.

Die arteriellen Blutproben wurden zu jedem Messzeitpunkt aus dem arteriellen Katheter in der Arteria femoralis, die venösen Blutproben wurden aus dem zentralvenösen Katheter in der Vena jugularis entnommen.

### **3.7. Datenerfassung und statistische Datenanalyse**

Alle kontinuierlich messbare Daten (HF, MAD, ZVD, PAD) wurden zu den jeweiligen Messzeitpunkten abgelesen und in einem Datenerfassungsbogen protokolliert. Mit der Conductance-Methode wurden zu jedem Messzeitpunkt die kardialen Druck-Volumen-Kurven unter Vorlastserhöhung und Nachlastsenkung aufgezeichnet und anschließend PRSW,  $dp/dt_{max}$ ,  $E_{max}$ ,  $dp/dt_{min}$  und  $\tau$  errechnet. Die Werte, welche mit der Thermodilutionsmethode ermittelt wurden (HI, ITBVI), wurden vom PULSION COLD Z-021® System als Datensatz mittels Backup-Funktion elektronisch

gespeichert. Mit dem Programm COLD2WKS wurden die Datensätze konvertiert, so dass sie in Statistikprogramme exportiert werden konnten waren.

Alle so gewonnen Daten wurden in einer Datenbank des Programms SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) für WINDOWS, Version 11.0 gespeichert, verarbeitet und analysiert.

Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Da bei den sehr kleinen Fallzahlen keine Normalverteilung vorhanden war, erfolgte eine statistische Analyse mit dem Kruskal-Wallis-Test und dem Mann-Whitney-U-Test für nicht normal verteilte Daten. Für alle Werte erfolgte die Angabe des Median und des 95% Konfidenzintervalls.

Bei kategorialen Daten erfolgte eine Testung mit dem Fisher-exact-Test.

Bei den Zielparametern mit zeitlicher Veränderung wurde mit der Trapezoidtechnik die area under the curve (AUC) ermittelt und mit dem Statistic Analysis System (SAS® für Windows, Version 8.1) eine Unterschiedstestung mit dem Mann-Whitney-U-Test vorgenommen.  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen. In den grafischen Darstellungen der Ergebnisse wurden zur Übersichtlichkeit nur folgende Messzeitpunkte dargestellt: M0, M3, M4, M6, M8, M10. Die Werte der Messzeitpunkte M1, M2, M5, M7 und M9 wurden nicht grafisch dargestellt.

Die Hauptzielkriterien wurden zur differenzierten Beantwortung der Fragestellung dieser Studie in zwei Blöcken untersucht und grafisch dargestellt. Die Gruppen 1 (Kontrollgruppe) und 2 (hohe thorakale Vagotomie) dienten zur Beurteilung des Einflusses einer Vagotomie unabhängig von einer Ösophagusresektion. Die Gruppen 3 (Ösophagusresektion mit Vagotomie) und 4 (Ösophagusresektion ohne Vagotomie) zur Evaluation der Rolle der mediastinalen Präparation bei der Ösophagusresektion mit und ohne Vagotomie. Bei den Nebenzielkriterien erfolgten die statistische Untersuchungen und grafischen Darstellungen gemeinsam für alle 4 Gruppen.

Bei auffälligen Unterschieden einzelner Parameter zwischen zwei Gruppen erfolgte zusätzlich an einzelnen Messzeitpunkten während der Nachbeobachtungsphase M5-M10 eine Signifikanztestung mit dem Mann-Whitney-U-Test. Da hier eine multiple Testung vorlag, erfolgte eine Korrektur der ermittelten p-Werte nach der Bonferroni-Methode [4] mit folgender Berechnung:

$$p' = kp$$

$p'$  ist der korrigierte p-Wert,  $k$  ist die Anzahl der getesteten Einzelhypothesen, also die Anzahl der sechs untersuchten Messzeitpunkte und  $p$  entspricht der Signifikanztestung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Population

In einem Vorversuch mit 10 Tieren war eine Etablierung der Operationstechniken und Messmethodik bereits erfolgt. Für die vorliegende Studie wurden 30 Läufer Schweine operiert. Nach Randomisierung mussten zwei Tiere aus der Auswertung genommen werden. Die Gründe hierfür waren einmal Herzversagen durch elektro-mechanische Entkopplung eines Tieres der Gruppe 2 unmittelbar nach der thorakalen Vagotomie und einmal eine anhaltende, nicht beeinflussbare Hypothermie unter 34°Celsius in der Gruppe 4, welche die kardialen und peripheren Kreislaufparameter beeinflusste. Abbildung 14 zeigt ein Flussdiagramm der Studientiere.

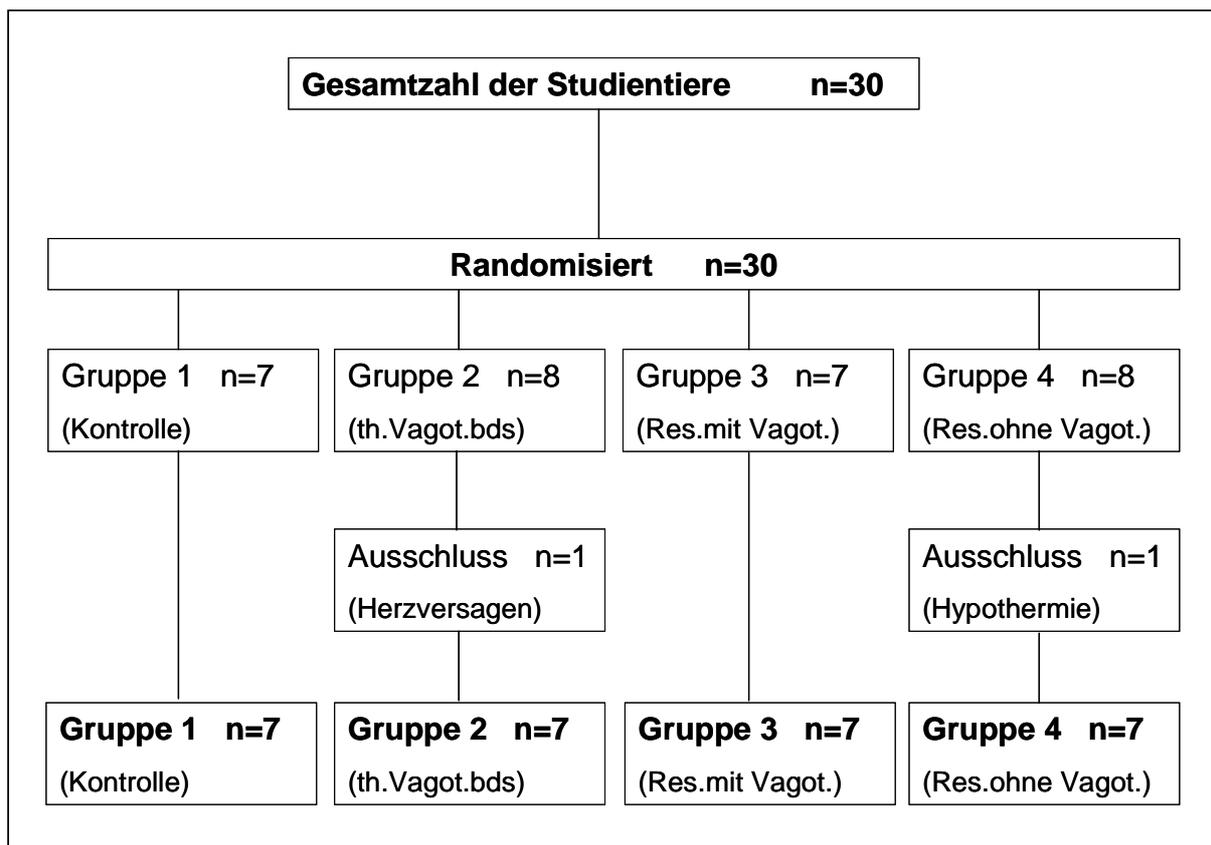


Abbildung 14: Flussdiagramm der Studientiere

Die in die Auswertung eingegangen 28 Tiere zeigten keine Unterschiede in Bezug auf das Körpergewicht (Tabelle 2).

Gruppe	<b>Gewicht in kg</b> Median (Min.;Max.)
1	30,0 (28,0; 36,0)
2	29,0 (26,0; 37,0)
3	30,0 (28,0; 36,0)
4	30,0 (28,0; 32,0)

**Tabelle 2:** Gewicht der Läufer

#### 4.2. Narkose

Im Hinblick auf die Gabe der Medikamente Ketamin, Propofol, Fentanyl und Pancuronium zur Aufrechterhaltung der Narkose gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,51$  im Kruskal-Wallis-Test). Ebenso differierte die Menge an verabreichten kristalloiden und kolloidalen Infusionen während der Versuchsdauer, die von Narkosebeginn bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit reichte, nicht (Tabelle 3).

Gruppe	<b>Kristalloide Infusionen in ml</b> Median (Min.;Max.)	<b>Kolloidale Infusionen in ml</b> Median (Min.; Max.)
1	6250 (5000; 7000)	0 (0; 1000)
2	6250 (6000; 7000)	500 (0; 1000)
3	6000 (5500; 9000)	0 (0; 1000)
4	7000 (5500; 7500)	550 (0; 1000)

**Tabelle 3:** Menge der verabreichten kristalloiden und kolloidalen Infusionen in ml während der gesamten Versuchsdauer

Bei keinem Tier war die Gabe von Katecholaminen nötig. Zur Senkung der Herzfrequenz bei Tachykardien war bei Tieren aller Versuchsgruppen die Gabe des Betablockers Metoprolol nötig.

Zwischen allen vier Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in der durchschnittlich verabreichten Menge und in der Häufigkeit der Metoprololgabe. ( $p=0,12$  im Kruskal-Wallis-Test).

<b>Gruppe</b>	<b>n</b>	<b>Metoprololgabe in mg</b> Median (Min.; Max.)
<b>1</b>	<b>2</b>	5,5 (2,0; 9,0)
<b>2</b>	<b>5</b>	5,0 (3,0; 12,0)
<b>3</b>	<b>5</b>	3,0 (1,0; 9,0)
<b>4</b>	<b>2</b>	4,5 (2,0; 7,0)

**Tabelle 4:** Häufigkeit der Metoprololgabe in den einzelnen Gruppen

Wenn man jedoch die gepoolten Daten bezüglich der Häufigkeit der Metoprololgabe aller Tiere, die eine Vagotomie erhielten (Gruppe 2 und 3) mit den gepoolten Daten der Tiere, bei denen eine Schonung des N. vagus erfolgte (Gruppe 1 und 4), vergleicht, zeigt sich, dass nach Vagusdurchtrennung (Gruppe 2 und 3) eine signifikant häufigere Gabe des Betablockers nötig war. (Tabelle 5)

	<b>n</b>	<b>Häufigkeit der Metoprololgabe</b>
<b>Vagotomie (Gruppe 2 und 3)</b>	14	10
<b>ohne Vagotomie (Gruppe 1 und 4)</b>	14	4*

**Tabelle 5:** Gepoolte Daten der Metoprololgabe (\* zeigt einen signifikanten Unterschied der Vagotomie-Gruppe gegenüber der Gruppe ohne Vagotomie im Fisher-Exact-Test:  $p < 0,05$ )

### 4.3. Operationsdauer und -verlauf

Bei allen in die Auswertung eingehenden Tieren verlief sowohl die abdominelle Operation mit Magenpräparation und Schlauchmagenbildung als auch der thorakoskopische Operationsteil ohne Komplikationen.

Die Operationsdauer unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Tabelle 6).

Gruppe	abdominelle Operation in min. Mittel (Std.Abw.)	thorakoskopische Operation in min. Mittel (Std.Abw.)	gesamte Operation in min. Mittel (Std.Abw.)
1	87,1 (22,7)	40,0 (12,6)	127,1 (24,6)
2	99,2 (18,3)	47,2 (16,5)	146,4 (19,1)
3	98,5 (8,9)	57,2 (24,1)	155,7 (21,1)
4	78,6 (9,8)	55,7 (23,4)	134,3 (26,2)

**Tabelle 6:** Operationsdauer in den einzelnen Gruppen (abdominelle Operation:  $p=0,056$ ; thorakoskopische Operation:  $p=0,072$ ; gesamte Operation:  $p=0,056$  im Kruskal-Wallis-Test)

Der intraoperative Blutverlust wurde semiquantitativ erfasst und in „gering“ (<200ml) „mittel“ (200- 500ml) und „hoch“ (>500ml) eingeteilt. In keiner Gruppe kam es zu einem hohen Blutverlust. Klinisch zeigte sich durch den intraoperativen Blutverlust kein Einfluss auf die kardiale und hämodynamische Funktion der Studientiere. Es gab keine Unterschiede ( $p=0,2$  im Kruskal-Wallis-Test) im Ausmaß des Blutverlustes zwischen den einzelnen Gruppen (Tabelle 7).

geschätzter Blutverlust	Gruppe 1 n	Gruppe 2 n	Gruppe 3 n	Gruppe 4 n
hoch >500ml	0	0	0	0
mittel 200-500ml	0	0	3	2
gering <200ml	7	7	4	5

**Tabelle 7:** Intraoperativer Blutverlust

#### 4.4. Obduktion

Bei der post mortem durchgeführten Thorakotomie zeigte sich, dass bei allen Tieren der Gruppe 2 (hohe thorakoskopische Vagusdurchtrennung bds.) und der Gruppe 3 (Ösophagusresektion mit Vagusdurchtrennung) die Durchtrennungen der beiden Nn. vagi erfolgreich waren. Bei den Kontrolltieren zeigte sich in der Obduktion, dass es während der Thorakoskopie zu keiner Verletzung am Ösophagus oder an den Nn. vagi gekommen war. Auch bei allen 7 Tieren der Gruppe 4 (Ösophagusresektion ohne Vagusdurchtrennung) gelang eine vollständige Darstellung der Kontinuität beider Nn. vagi und der makroskopisch sichtbaren Anteile der Rr. cardiaci im Verlauf,

sodass eine Durchtrennung von makroskopisch sichtbaren Nervenfasern ausgeschlossen werden konnte.

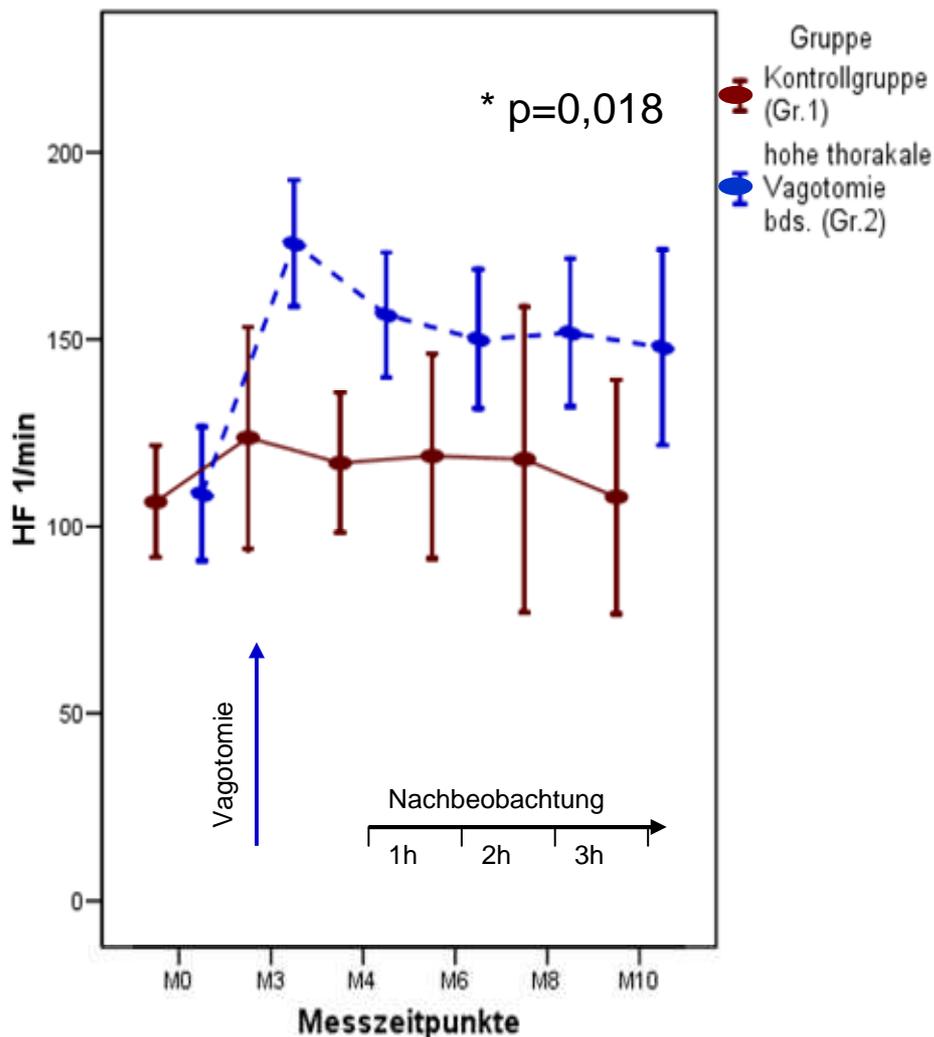
## **4.5. Hauptzielkriterien- Kardiale Regulation**

### **4.5.1. Einfluss der Vagotomie ohne Ösophagusresektion (Gruppen 1 und 2)**

Zunächst sollte im Rahmen dieses Tiermodells der Einfluss einer isolierten thorakalen Vagotomie auf die kardiale Funktion untersucht werden. Dabei erhielten die Tiere der Kontrollgruppe (Gruppe 1) zur Simulation des operativen Traumas Zwei-Höhlen-Eingriffs nach dem abdominalen Versuchsteil eine Thorakoskopie über mindestens 30 Minuten ohne Ösophagusresektion. Bei den Tieren der Gruppe 2 erfolgte während der Thorakoskopie eine beidseitige Vagotomie.

Die folgenden Abbildungen illustrieren den Einfluß der isolierten beidseitigen thorakalen Vagotomie auf die einzelnen kardialen Parameter.

## Herzfrequenz HF



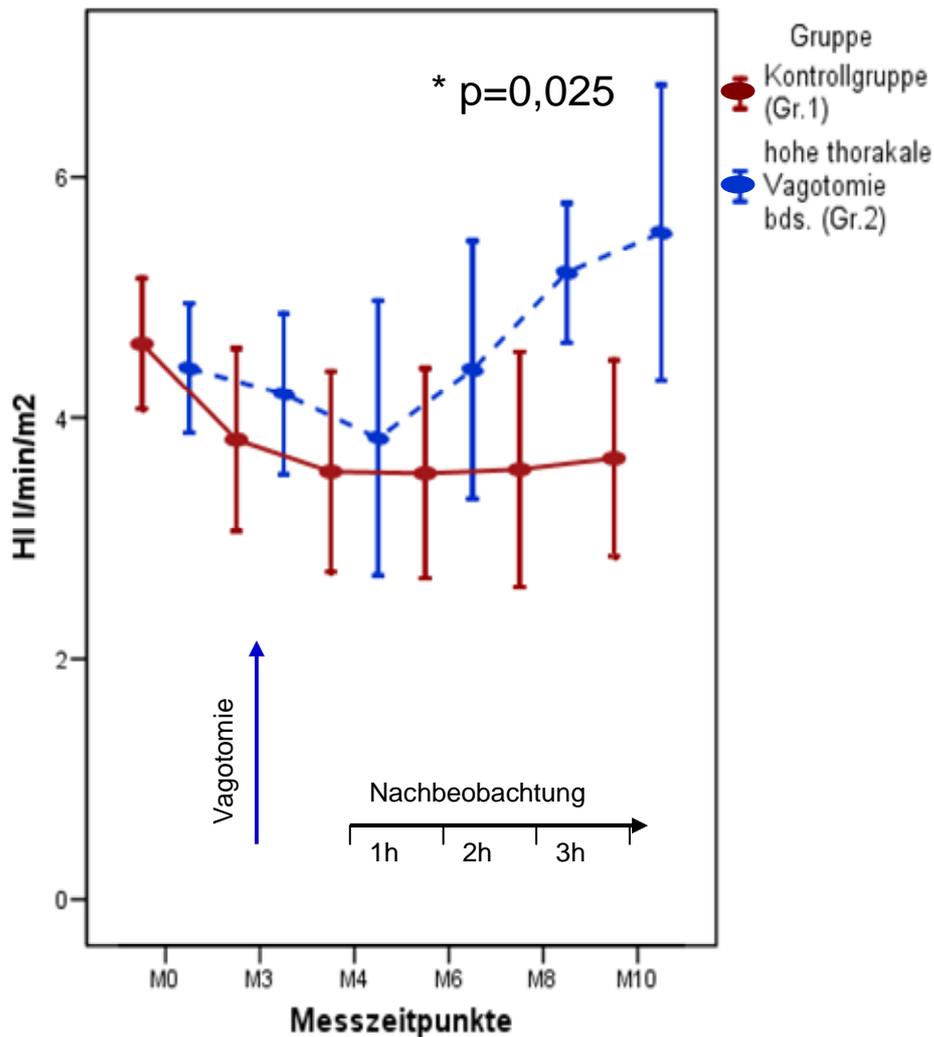
**Abbildung 15:** Änderung der Herzfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ ) zu den verschiedenen Messzeitpunkten in den Gruppen 1 und 2. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe1) bzw.  $n=7$  (Gruppe 2) Versuchen. Signifikante Unterschiede bei beiden Gruppen waren in der area under the curve im Mann-Whitney-U-Test ( $p=0,018$ ) nachzuweisen.

Bei den Tieren der Gruppe 2 (hohe thorakale Vagotomie) kam es nach Vagotomie (M3) zum Auftreten einer anhaltenden Tachykardie, die sich im weiteren operativen und postoperativen Verlauf nur zögerlich zurückbildete. Es zeigte sich bei der area under the curve ein signifikanter Unterschied zwischen der Herzfrequenz der Gruppe 1 (Kontrollgruppe) und der Gruppe 2 während der gesamten Versuchsdauer ( $p=0,018$ ).

In der Nachbeobachtungsphase bestand zwischen den beiden Gruppen an den Messzeitpunkten M5 ( $p=0,026$ ; Bonferroni-Methode  $p'=0,156$ ), M8 ( $p=0,038$ ;

Bonferroni-Methode  $p'=0,228$ ) und M10 ( $p=0,017$ ; Bonferroni-Methode  $p'=0,102$ ) ein Unterschied, der jedoch nicht signifikant war.

### Herzindex HI

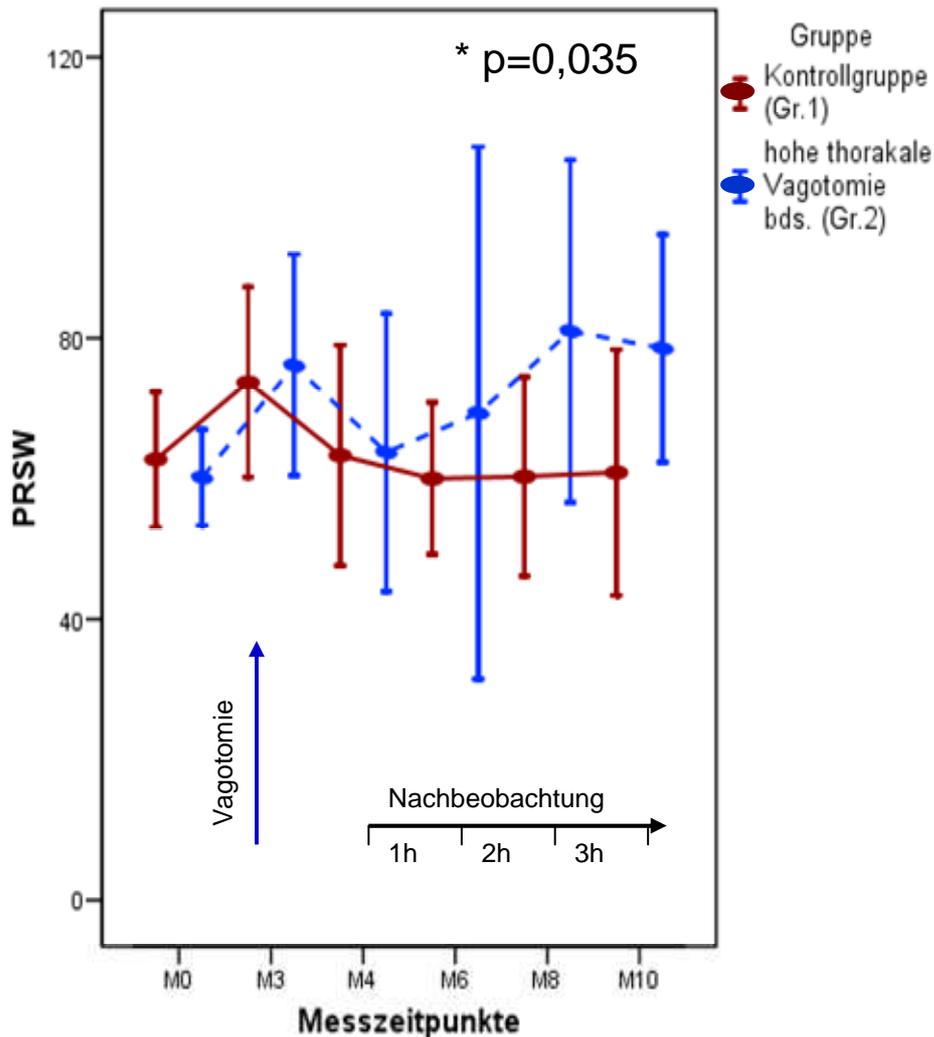


**Abbildung 16:** Änderung des Herzindex in den Gruppen 1 und 2. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe1) bzw.  $n=7$  (Gruppe 2) Versuchen. \* Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen war in der area under the curve im Mann-Whitney-U-Test ( $p=0,025$ ) nachzuweisen.

Als Parameter der kardialen Pumpfunktion nahm der Herzindex bei allen Tieren mit Beginn des operativen Eingriffes zunächst ab. Nach Vagotomie zeigte sich dann bei den Tieren der Gruppe 2 eine deutliche Zunahme des Herzindex im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es bestand hier ein signifikanter Unterschied in der area under the curve für den gesamten Versuchsablauf ( $p=0,025$ ).

In der Nachbeobachtungsphase zeigten sich zu den Messzeitpunkten M8 ( $p=0,04$ ; Bonferroni-Methode  $p'=0,24$ ) und M10 ( $p=0,04$ ; Bonferroni-Methode  $p'=0,24$ ) ein höherer Herzindex in der Gruppe 2 (hohe thorakale Vagotomie). Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht.

### Preload Recrutable Stroke Work PRSW

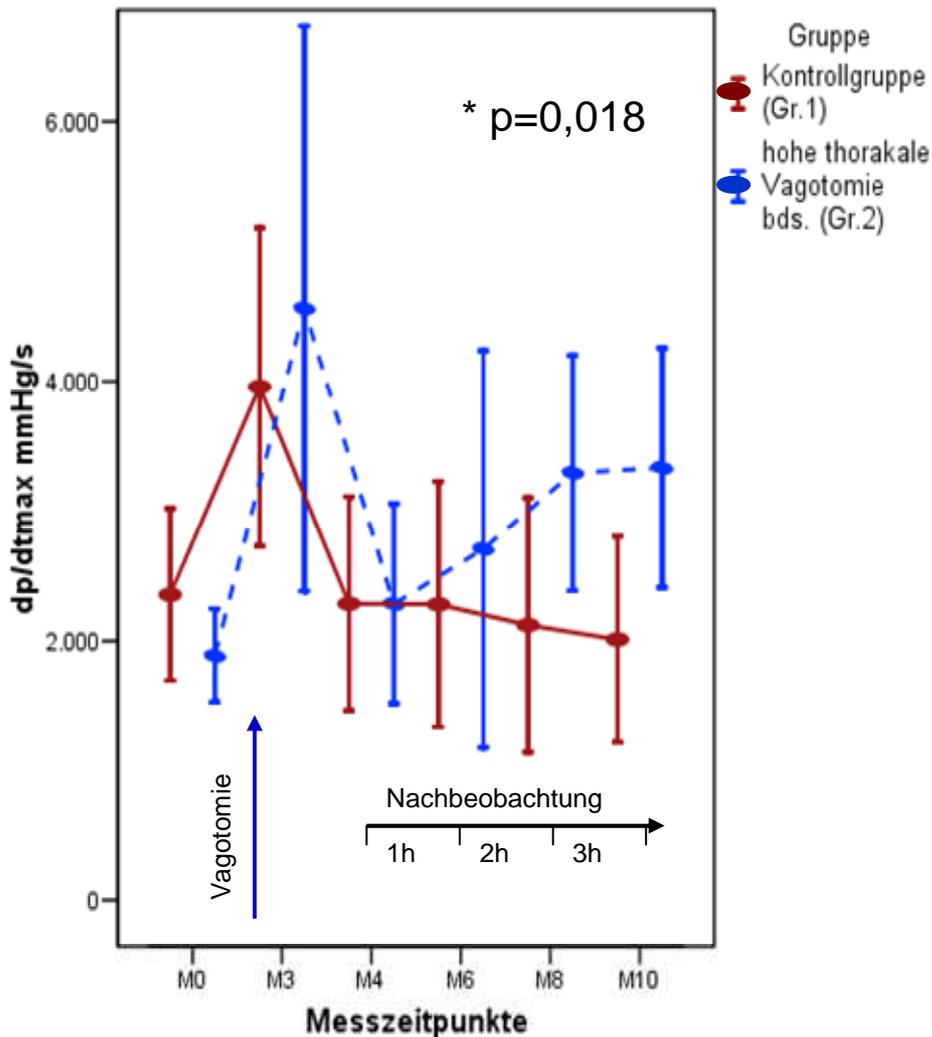


**Abbildung 17:** Änderung der Preload Recrutable Stroke Work in den Gruppen 1 und 2. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe1) bzw.  $n=7$  (Gruppe 2) Versuchen. \* Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand in der area under the curve im Mann-Whitney-U-Test ( $p=0,035$ ).

Die Preload Recrutable Stroke Work stieg bei den Tieren während des operativen Eingriffs an und näherte sich mit Ende des Eingriffs den jeweiligen präoperativen Ausgangswerten wieder an. Bei den Tieren der Gruppen 1 blieb die kardiale Funktion

auch postoperativ in der Nachbeobachtungszeit unverändert. Bei den Tieren der Gruppen 2 (hohe thorakale Vagotomie) kam es 1 bis 2 Stunden postoperativ zu einem Anstieg der PRSW. Bei der area under the curve ließ sich zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied nachweisen ( $p=0,035$ ).

*Kontraktilitätsgeschwindigkeit  $dp/dt_{max}$*



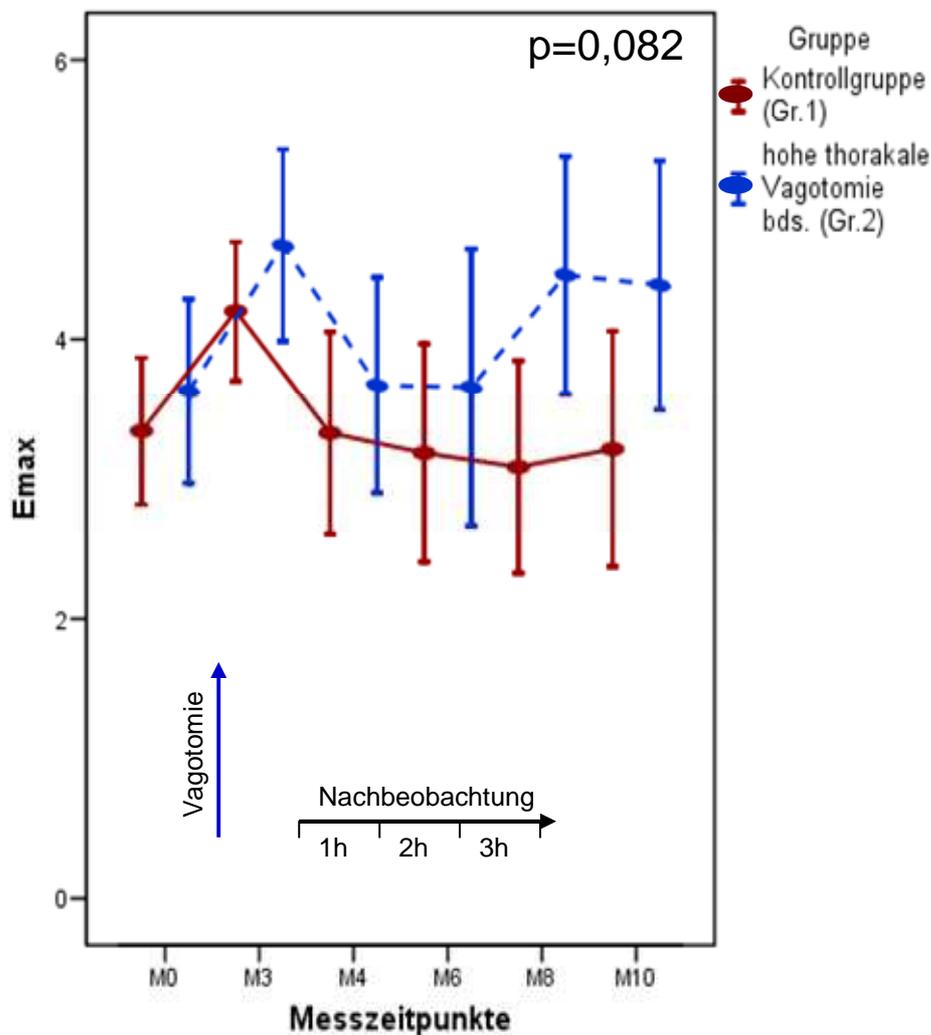
**Abbildung 18:** Änderung der Kontraktilitätsgeschwindigkeit in den Gruppen 1 und 2. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe1) bzw.  $n=7$  (Gruppe 2) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen war in der area under the curve im Mann-Whitney-U-Test ( $p=0,018$ ) zu erkennen.

Die Kontraktilitätsgeschwindigkeit stieg bei den Tieren beider Gruppen während des operativen Eingriffs deutlich an. Nach Beendigung der chirurgischen Interventionen näherte sich die Kontraktilitätsgeschwindigkeit dem jeweiligen präoperativen

Ausgangswert an. Bei den Tieren der Gruppen 1 (Kontrollgruppe) blieben während der gesamten postoperativen Nachbeobachtung die Werte stabil. Bei den Tieren der Gruppe 2 kam es mit einer Latenz von 2 Stunden zu einem Anstieg der Kontraktilitätsgeschwindigkeit. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in der area under the curve während der gesamten Versuchsdauer ( $p=0,018$ ).

Am Messzeitpunkt M10 war die Kontraktilitätsgeschwindigkeit nach thorakaler Vagotomie (Gruppe 2) höher als in der Kontrollgruppe ( $p=0,026$ ; Bonferroni-Methode  $p'=0,156$ ). Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht.

### Elastance Emax

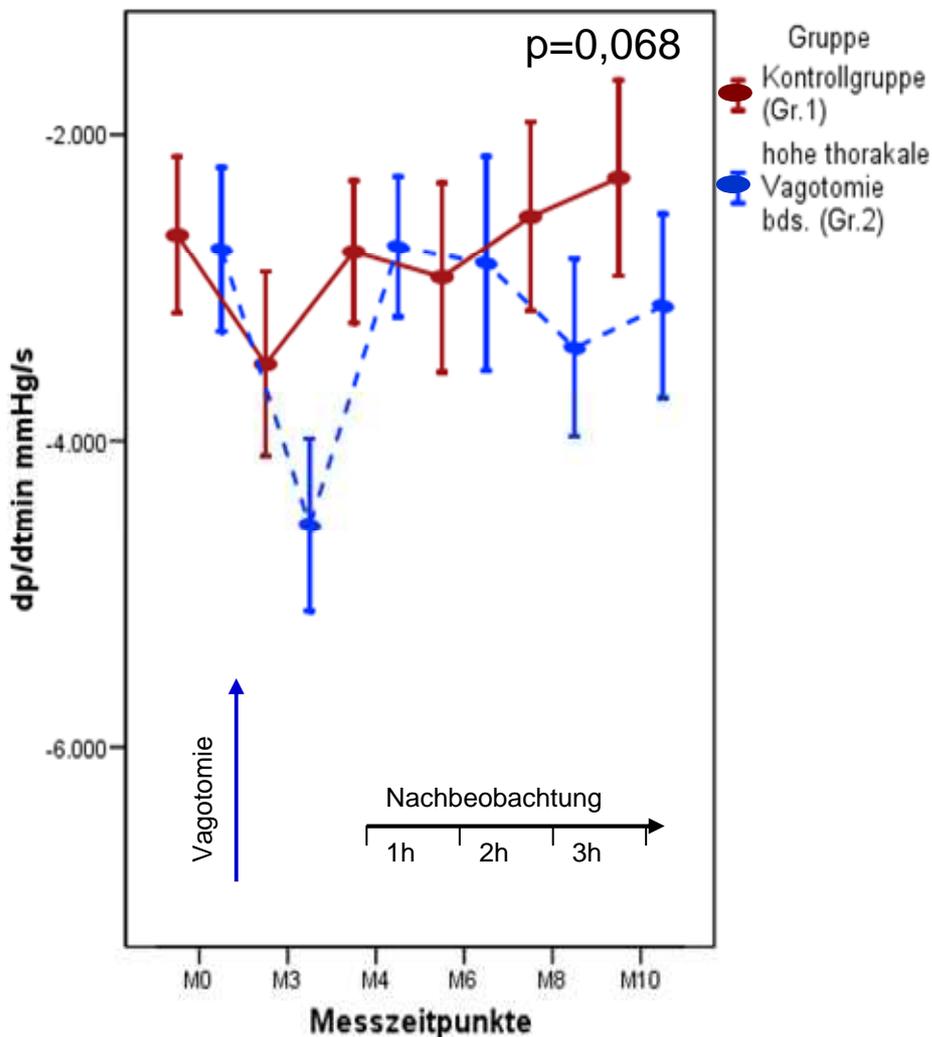


**Abbildung 19:** Änderung der Elastance in den Gruppen 1 und 2. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe1) bzw.  $n=7$  (Gruppe 2) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,082$ ).

Die Elastance stieg im operativen Versuchsteil in beiden Gruppen an. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen den einzelnen Gruppen in der area under the curve für den gesamten Versuchsablauf jedoch nicht.

Zu den Messzeitpunkten M8 ( $p=0,017$ ; Bonferroni-Methode  $p'=0,102$ ) und M9 ( $p=0,017$ , Bonferroni-Methode  $p'=0,102$ ) war die Elastance bei den Tieren der Gruppe 2 (hohe thorakale Vagotomie) höher als bei den Tieren der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht.

### Relaxationsgeschwindigkeit $dp/dt_{min}$

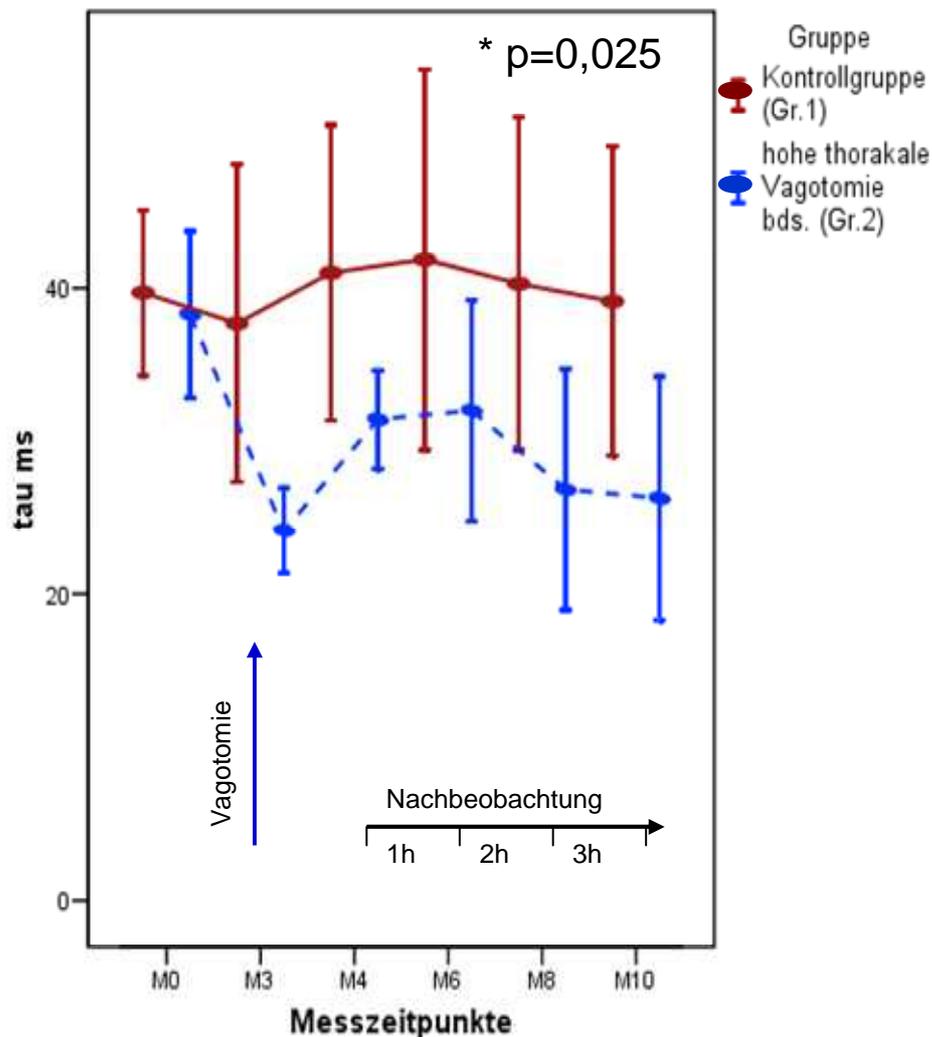


**Abbildung 20:** Änderung der Relaxationsgeschwindigkeit in den Gruppen 1 und 2. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe 1) bzw.  $n=7$  (Gruppe 2) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,068$ ).

Ähnlich verhielt sich die Relaxationsgeschwindigkeit. Während des operativen Eingriffs kam es bei allen Tieren zu einer Zunahme der Relaxationsgeschwindigkeit, die sich mit Beendigung der operativen Manipulation zügig zurückbildete. Ein signifikanter Unterschied für die gesamte Dauer des Versuchsablauf zwischen den einzelnen Gruppen ließ sich jedoch nicht nachweisen.

An den Messzeitpunkten M8 ( $p=0,017$ ; Bonferroni-Methode  $p'=0,102$ ) und M10 ( $p=0,038$ ; Bonferroni-Methode  $p'=0,228$ ) war die Relaxationsgeschwindigkeit in der Gruppe 2 (hohe thorakale Vagotomie) auffallend, jedoch nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

### Relaxationszeit tau



**Abbildung 21:** Änderung der Relaxationszeit in den Gruppen 1 und 2. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe 1) bzw.  $n=7$  (Gruppe 2) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen war in der area under the curve im Mann-Whitney-U-Test ( $p=0,025$ ) zu erkennen.

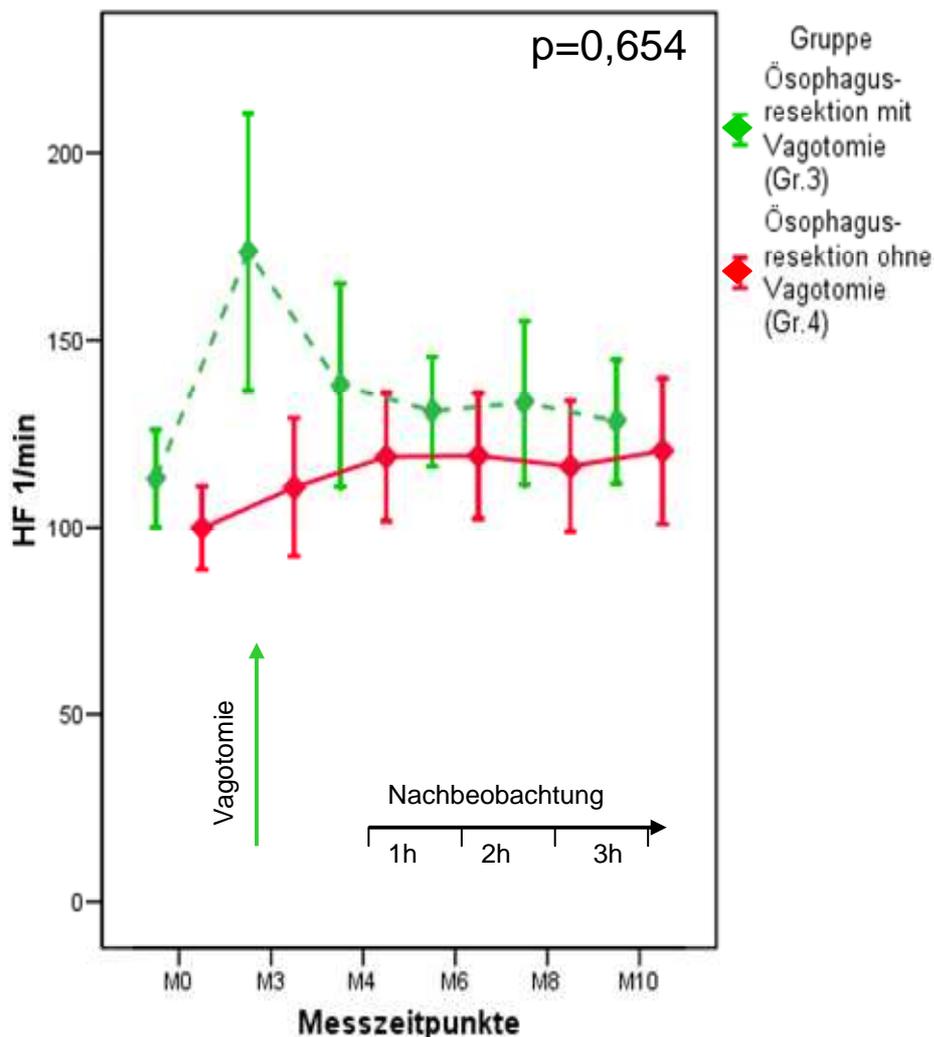
Bei den Tieren der Gruppe 2 (hohe thorakale Vagotomie) zeigte sich nach Vagotomie ein deutlicher Abfall der Relaxationszeit, welche im weiteren Verlauf nicht wieder auf das präoperative Niveau anstieg. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich hier ein deutlich signifikanter Unterschied für die gesamte Dauer des Versuchs in der area under the curve ( $p=0,025$ ).

Während der Nachbeobachtungszeit bestanden zu den Messzeitpunkten M5 ( $p=0,038$ ; Bonferroni-Methode  $p'=0,228$ ) und M8 ( $p=0,038$ ; Bonferroni-Methode  $p'=0,228$ ) Unterschiede in der Relaxationszeit, die jedoch nicht signifikant waren.

#### 4.5.2. Einfluss der Vagotomie mit Ösophagusresektion (Gruppen 3 und 4)

Als weiteres sollte der zusätzlich entstehende Einfluss der mediastinalen Präparation während einer Ösophagusresektion auf die kardialen Funktionsänderungen untersucht werden. Bei den Tieren der Gruppe 3 erfolgte eine thorakoskopische Ösophagusresektion mit Vagotomie. Bei den Tieren der Gruppe 4 wurden während der Ösophagusresektion die Nervi vagi geschont.

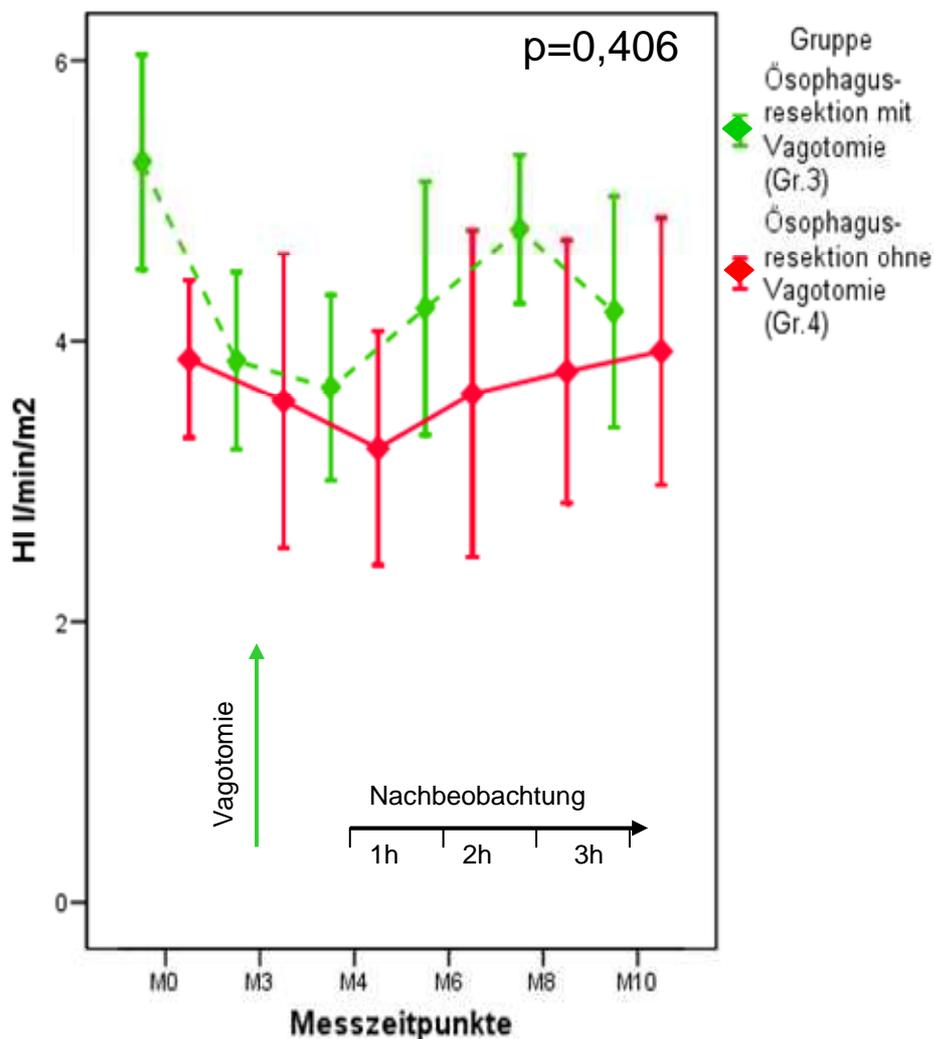
Herzfrequenz HF



**Abbildung 22:** Änderung der Herzfrequenz in den Gruppen 3 und 4. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe 3) bzw.  $n=7$  (Gruppe 4) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,654$ ).

Bei den Tieren der Gruppe 3, die zusätzlich zur Ösophagusresektion eine Vagotomie erhielten, zeigte sich ähnlich wie bei den Tieren der Gruppe 2 (hohe thorakale Vagotomie bds. Kap.: 4.5.1) ein deutlicher Anstieg der Herzfrequenz während des thorakoskopischen Operationsteils. Diese Tachykardie hatte sich jedoch bereits eine Stunde postoperativ fast vollständig zurück gebildet. Bei den Tieren der Gruppe 4, bei denen die Nervi vagi geschont wurden, war so ein sprunghafter Herzfrequenzanstieg nicht nachweisbar. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich hier jedoch nicht nachweisen.

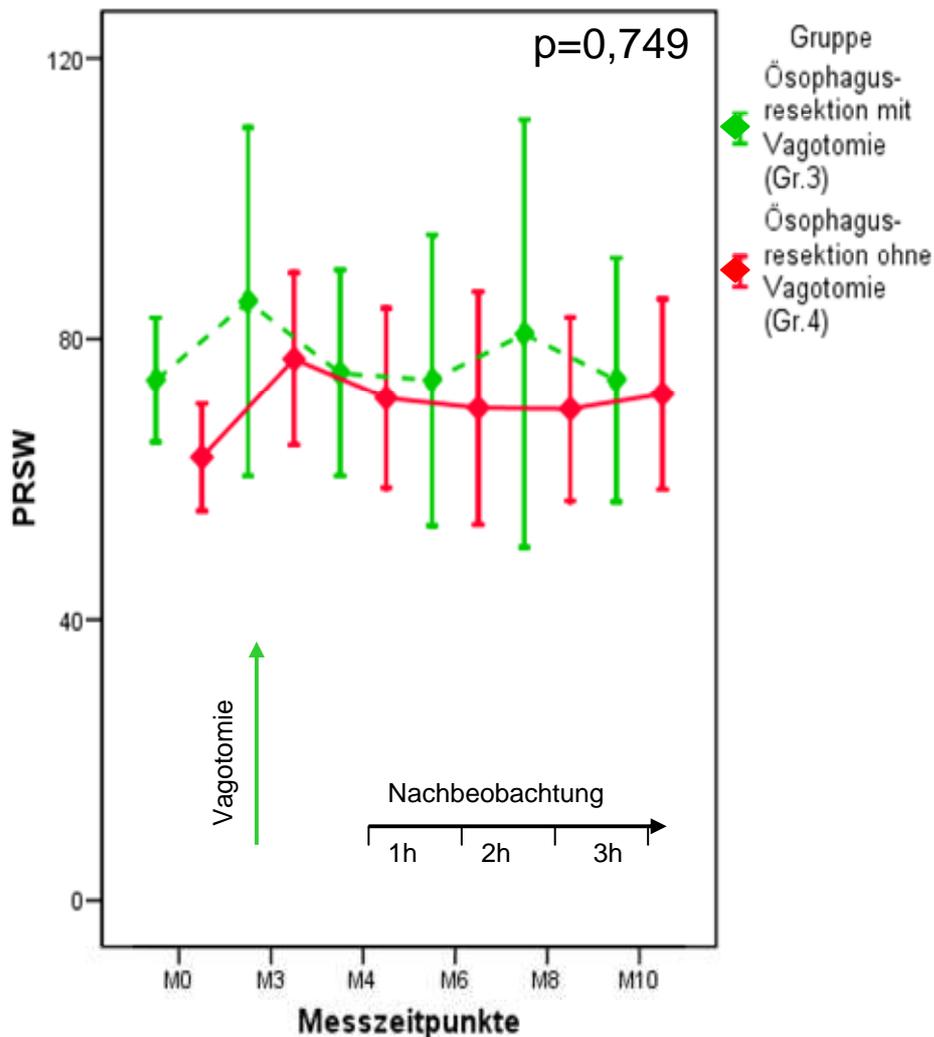
### Herzindex HI



**Abbildung 23:** Änderung des Herzindex bei den Gruppen 3 und 4. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe 3) bzw.  $n=7$  (Gruppe 4) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,406$ ).

Der Herzindex war bei den Tieren, die eine Ösophagusresektion erhielten, unabhängig von der Vagotomie, vergleichbar. Mit Beginn der chirurgischen Maßnahmen kam es zu einer Abnahme des Herzindex, die sich in der Nachbeobachtungszeit langsam zurückbildete. Ein Unterschied bestand zwischen den beiden Gruppen nicht.

### Preload Recrutable Stroke Work PRSW

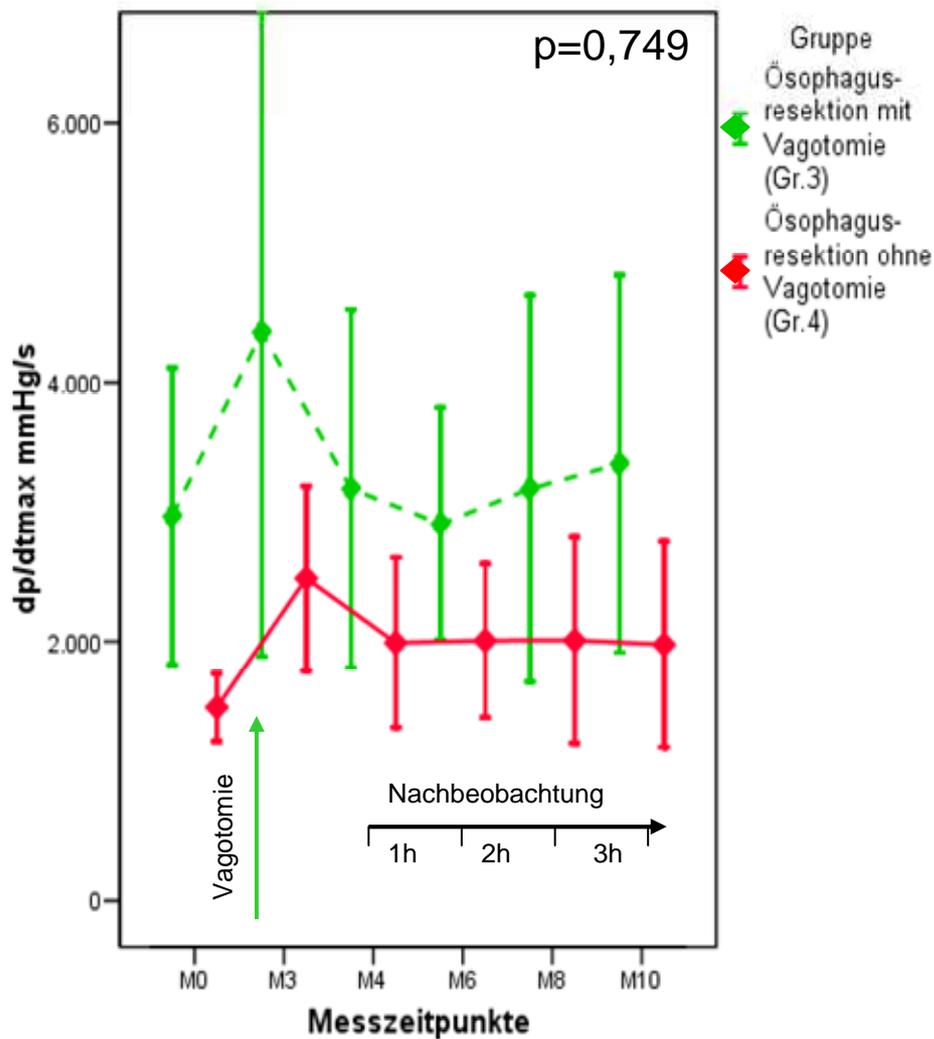


**Abbildung 24:** Änderung der Preload Recrutable Stroke Work bei den Gruppen 3 und 4. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe 3) bzw.  $n=7$  (Gruppe 4) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,749$ ).

Die Preload Recrutable Stroke Work stieg bei allen Tieren während des operativen Eingriffs an und näherte sich mit Ende des Eingriffs den jeweiligen präoperativen

Ausgangswerten wieder an. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen diesen beiden Gruppen nicht.

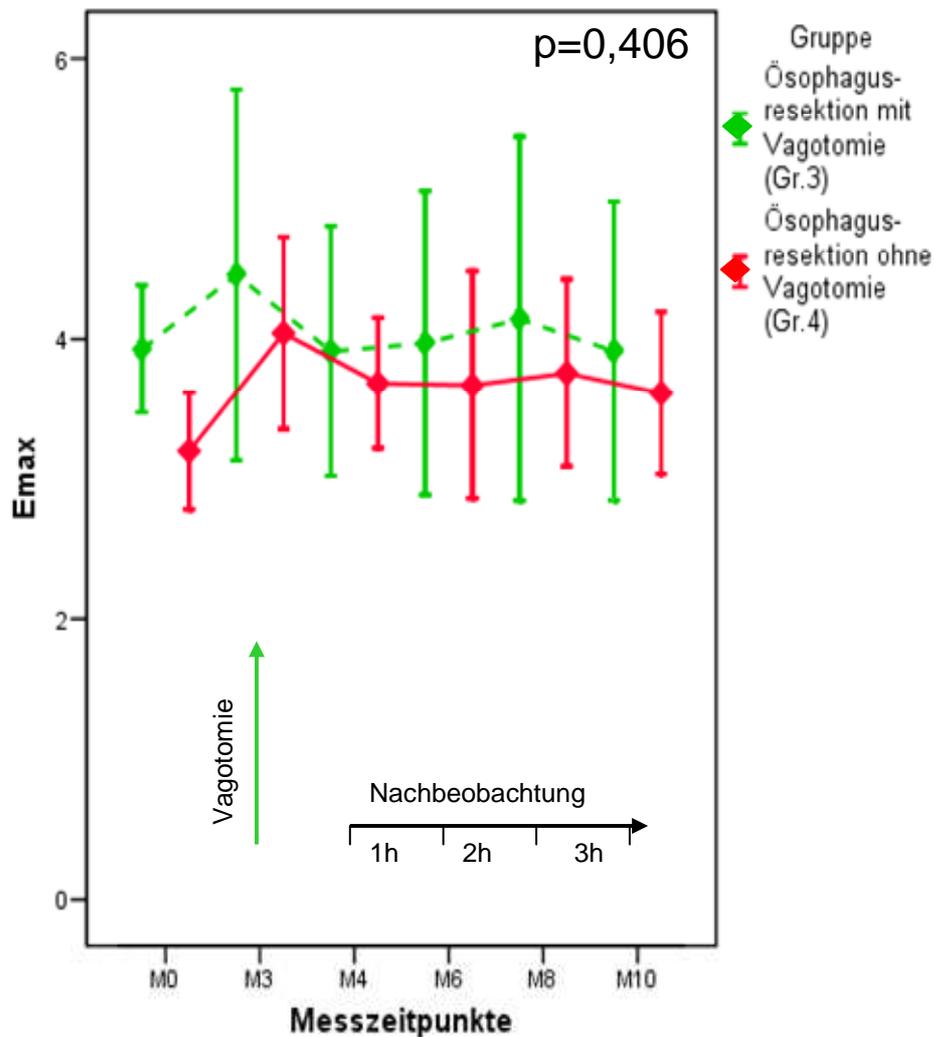
*Kontraktilitätsgeschwindigkeit  $dp/dt_{max}$*



**Abbildung 25:** Änderung der Kontraktilitätsgeschwindigkeit bei den Gruppen 3 und 4. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe 3) bzw.  $n=7$  (Gruppe 4) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,749$ ).

Auch die Kontraktilitätsgeschwindigkeit stieg bei allen Tieren während des operativen Eingriffs deutlich an. Nach Beendigung der chirurgischen Interventionen näherte sich die Kontraktilitätsgeschwindigkeit dem jeweiligen präoperativen Ausgangswert an.

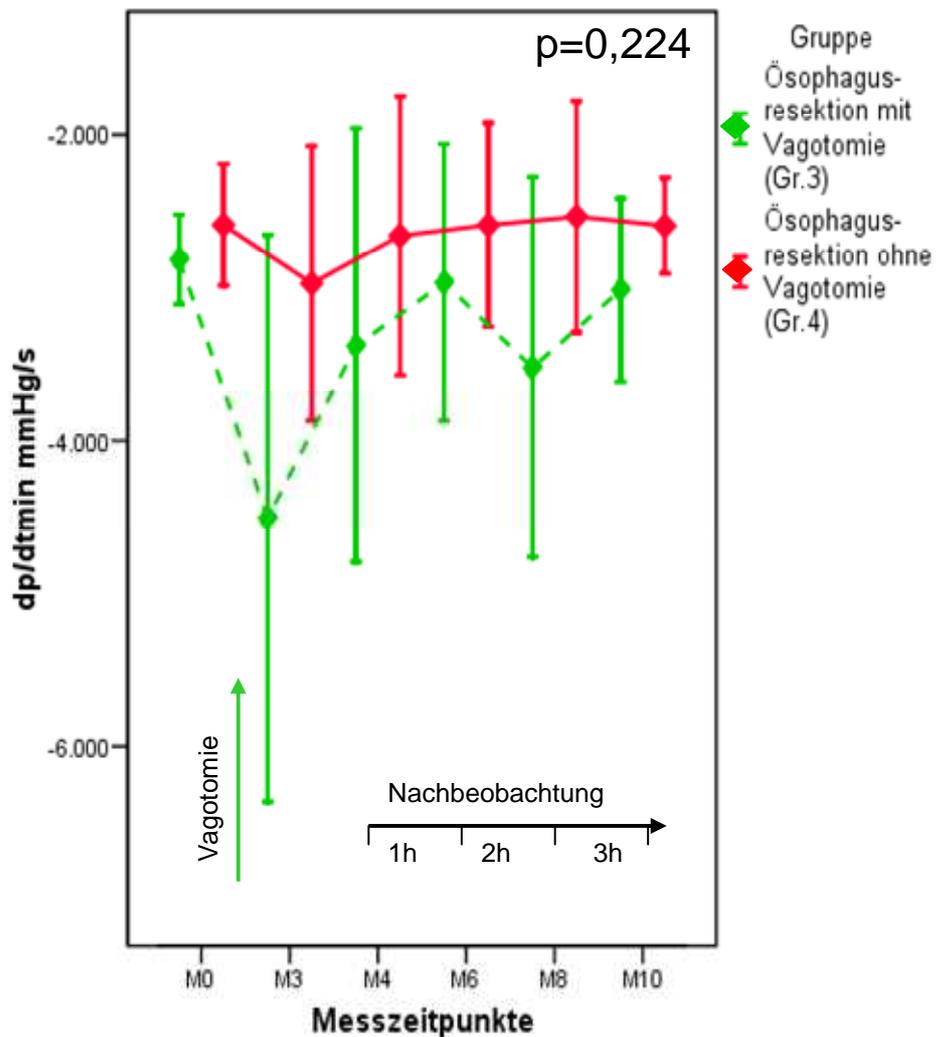
Elastance Emax



**Abbildung 26:** Änderung der Elastance bei den Gruppen 3 und 4. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe 3) bzw.  $n=7$  (Gruppe 4) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,406$ ).

Die Elastance, als Maß der kontraktiven Herzfunktion zeigte in beiden Gruppen während des operativen Versuchsteils eine Zunahme. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen den einzelnen Gruppen jedoch nicht.

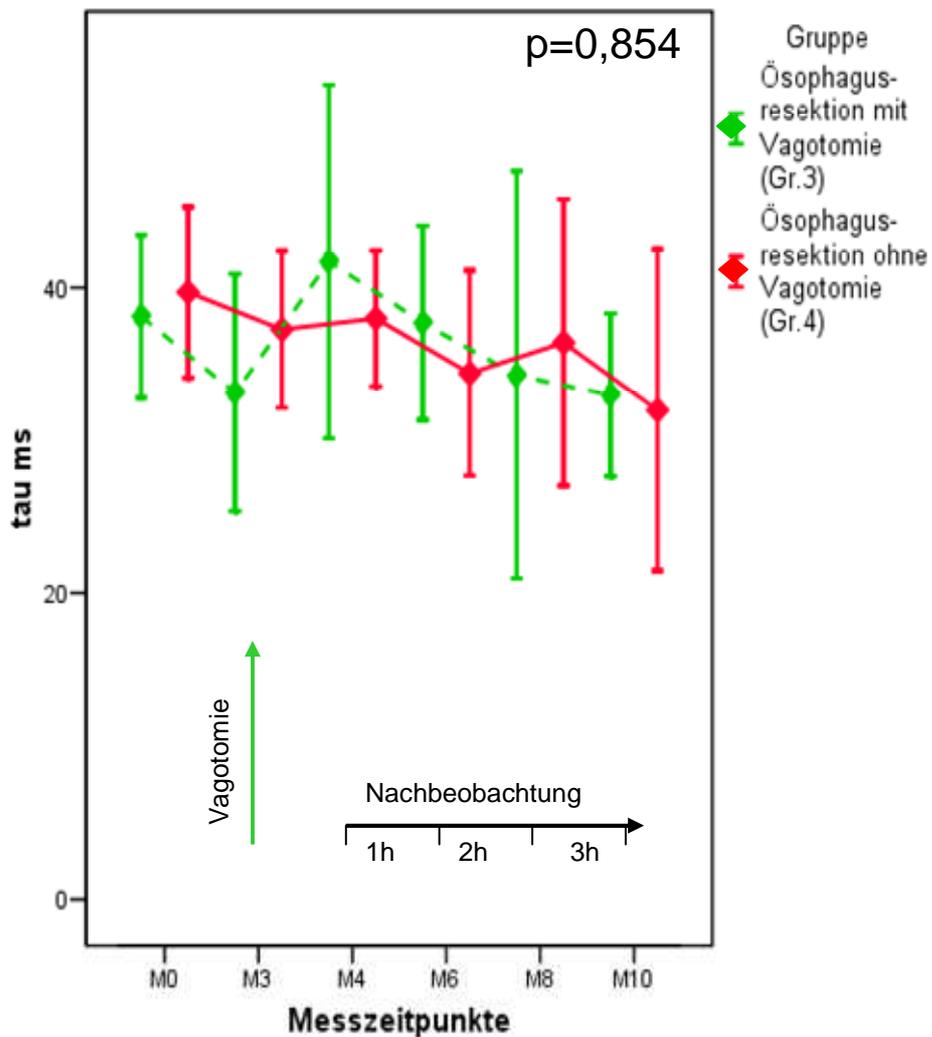
Relaxationsgeschwindigkeit  $dp/dt_{min}$



**Abbildung 27:** Änderung der Relaxationsgeschwindigkeit bei den Gruppen 3 und 4. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe 3) bzw.  $n=7$  (Gruppe 4) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,224$ ).

Ähnlich wie die Kontraktilitätsgeschwindigkeit verhielt sich die Relaxationsgeschwindigkeit.

Relaxationszeit tau

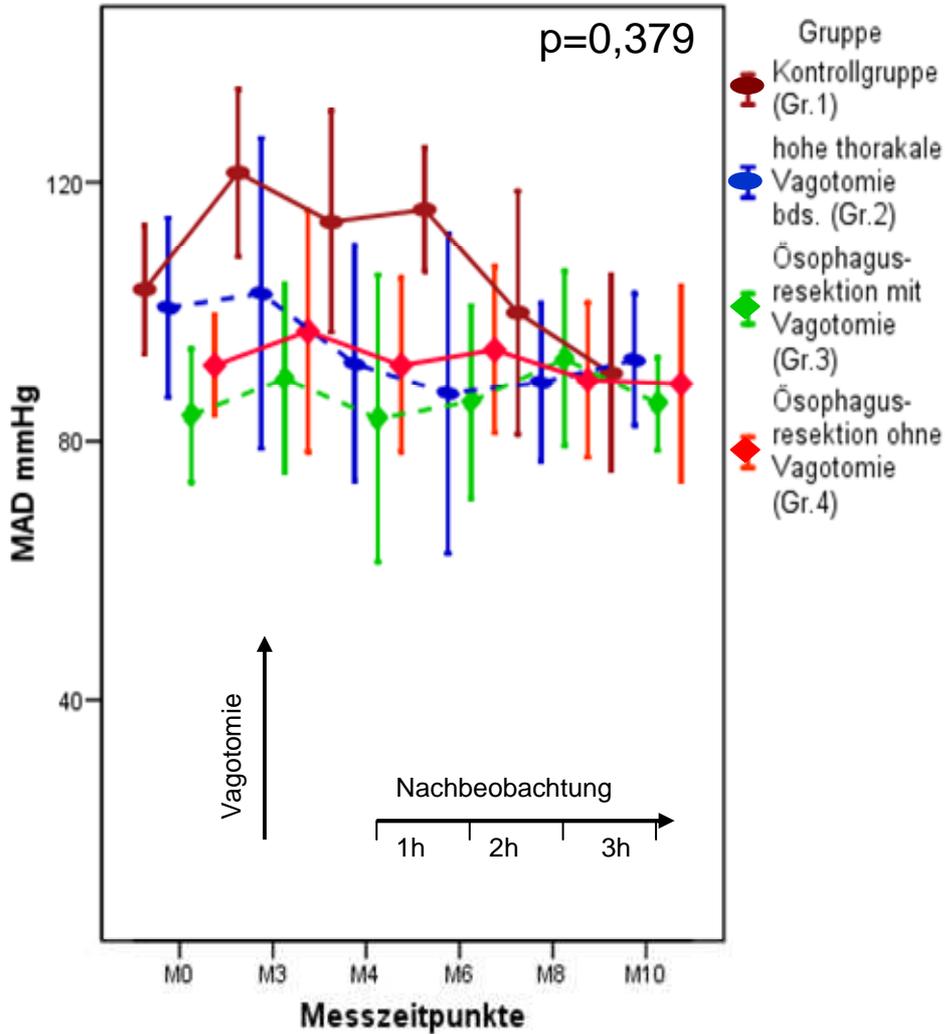


**Abbildung 28:** Änderung der Relaxationszeit bei den Gruppen 3 und 4. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  (Gruppe 3) bzw.  $n=7$  (Gruppe 4) Versuchen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand nicht (Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,854$ ).

Bei der Relaxationszeit bestand zwischen den Gruppen kein Unterschied.

#### 4.6. Nebenzielkriterien- Hämodynamik

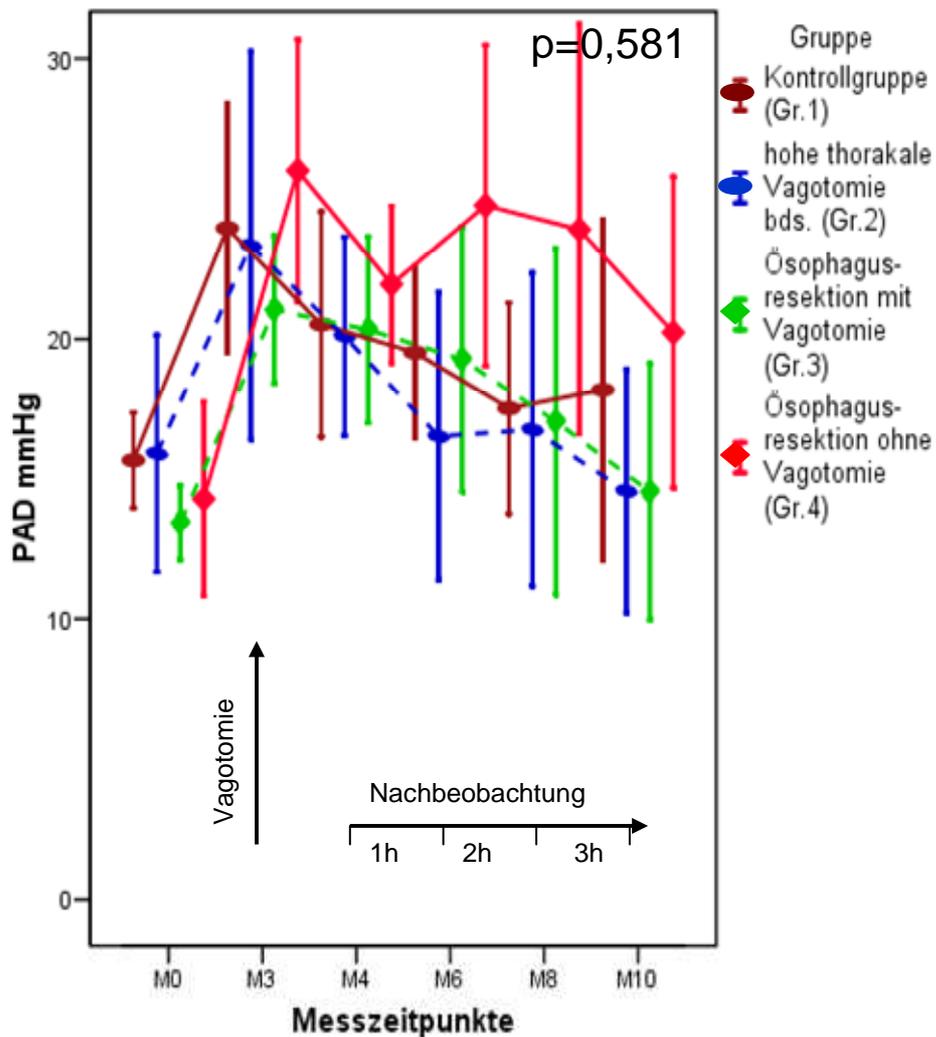
Mittlerer arterieller Druck MAD



**Abbildung 29:** Änderung des mittlerer arterieller Drucks aller vier Versuchsgruppen. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  Versuchen der Gruppen 1-4. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,379$ ).

Bei allen untersuchten Tieren blieb der mittlere arterielle Druck relativ stabil. Es bestand zwischen den Gruppen kein Unterschied.

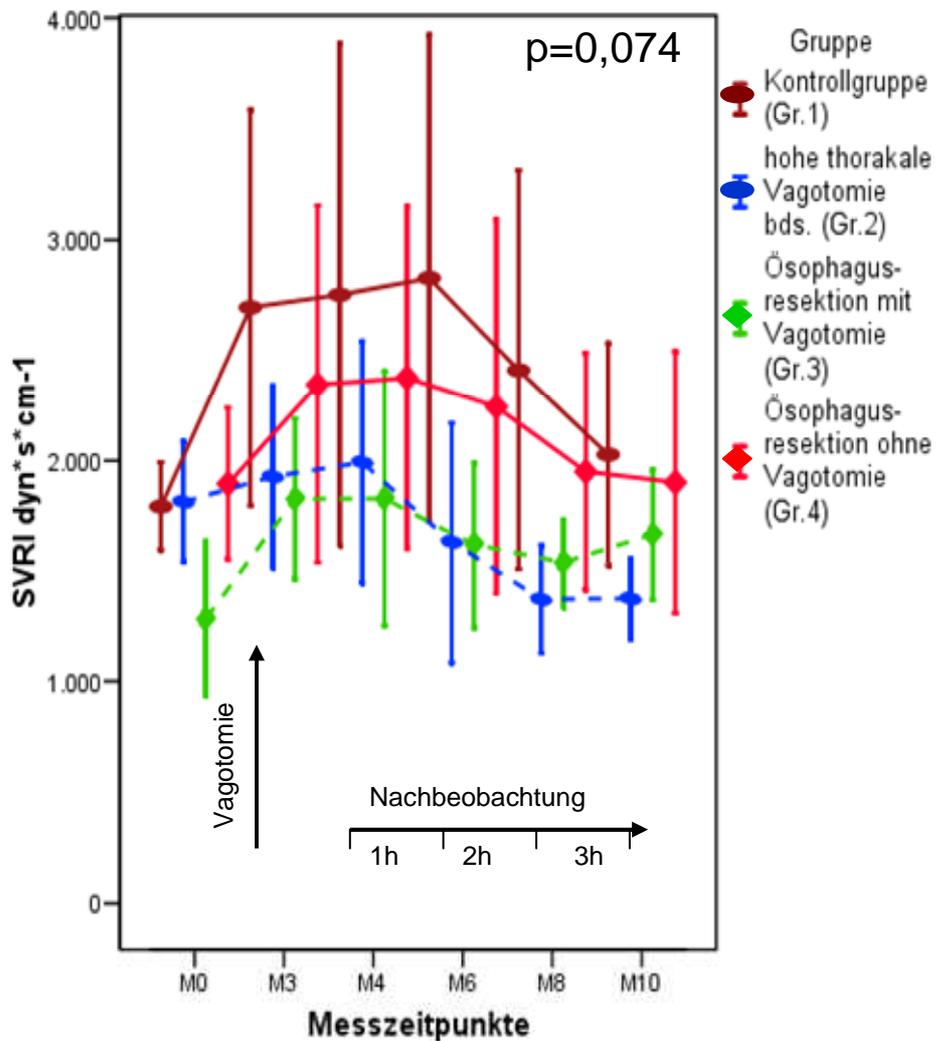
### Pulmonal- arterieller Druck PAD



**Abbildung 30:** Änderung des pulmonal- arterieller Drucks aller vier Versuchsgruppen. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  Versuchen der Gruppen 1-4. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,581$ ).

Beim pulmonal-arteriellen Druck zeigte sich ein deutlicher Anstieg während des operativen Eingriffs bei allen Tieren, unabhängig davon, ob eine Ösophagusresektion oder eine Vagotomie durchgeführt wurde.

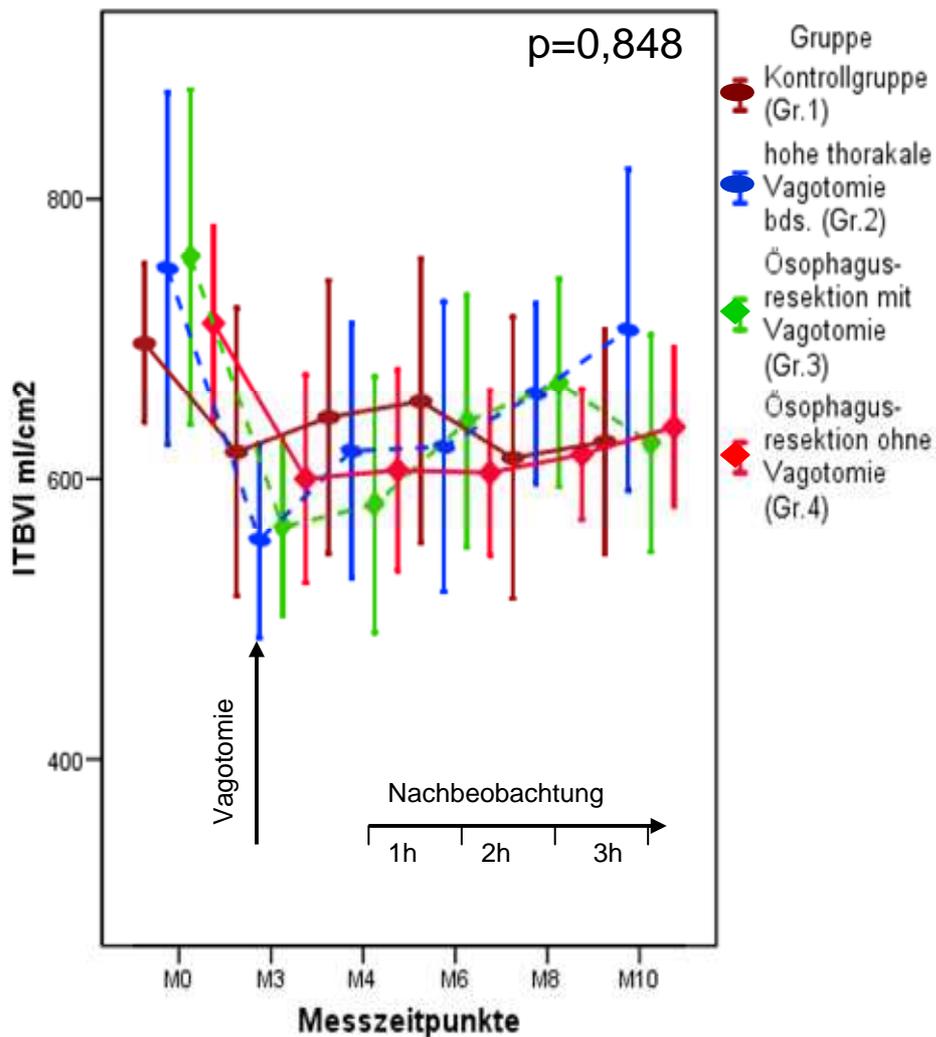
### Systemischer Kreislaufwiderstandsindex SVRI



**Abbildung 31:** Änderung des systemischen Kreislaufwiderstandsindex aller vier Versuchsgruppen. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus  $n=7$  Versuchen der Gruppen 1-4. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,074$ ).

Bei allen Tieren stieg der systemische Kreislaufwiderstandsindex während des operativen Eingriffs an und blieb bis zu zwei Stunden postoperativ auf einem höheren Niveau als präoperativ. Ein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bestand hier nicht.

### Intrathorakaler Blutvolumenindex ITBVI



**Abbildung 32:** Änderung des intrathorakalen Blutvolumenindex aller vier Versuchsgruppen. Gezeigt werden Mediane  $\pm$  95% Konfidenzintervall aus n=7 Versuchen der Gruppen 1-4. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht (Kruskal-Wallis-Test, p=0,848).

Beim intrathorakalem Blutvolumenindex (ITBVI) als Parameter zur Beurteilung des Volumenhaushaltes der Versuchstiere gab es keinen Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsgruppen.

## 5. Diskussion

Obwohl es in den letzten 20 Jahren zu einer signifikanten Senkung der postoperativen Komplikationen und Sterberaten durch ein besseres perioperatives Management mit Anästhesie und Intensivmedizin gekommen ist [28, 35], ist eine Ösophagusresektion auch heute noch ein chirurgischer Eingriff, der mit einer hohen Morbidität und Mortalität behaftet ist. Durch Optimierung der chirurgischen Techniken während des letzten Jahrhunderts konnte die Mortalität der Ösophagusresektion von 72% im Jahr 1941 [43], auf 29% in den Jahren 1960-1979 [17] und auf 13% von 1980-1988 [40] gesenkt werden. Aktuell werden die postoperativen Mortalitätsraten in der Literatur zwischen 2,5 und 10,2% angegeben [9, 12, 15, 16, 28]. Bei der genaueren Betrachtung zeigt sich, dass die Rate der Mortalität von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird. So gibt es zum Beispiel geringere Mortalitätsraten bei Operationen in High-Volume-Kliniken [15, 16, 28]. Auch durch einen geringeren intraoperativen Blutverlust resultiert eine niedrigere Mortalität [32].

Ein weiterer Faktor, der die Mortalität der Ösophagusresektion erhöht, ist das Auftreten von allgemeinen postoperativen Komplikationen. Die Morbiditätsrate des Eingriffs wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 30-51% angegeben [9, 12, 16]. Neben den pulmonalen Komplikationen spielen hier insbesondere die kardialen Komplikationen eine entscheidende Rolle. Auffallend ist hierbei die Häufigkeit der tachykarden Rhythmusstörungen, die bei bis zu 37% der Patienten nach einer Ösophagusresektion auftreten [42, 5, 57]. Diese kardialen Komplikationen führen zu einer deutlichen postoperativen Risikoerhöhung für den Patienten. So müssen zum Beispiel Patienten, die ein Vorhofflimmern nach Ösophagusresektion entwickeln, häufiger reintubiert werden [12] oder entwickeln gehäuft eine Sepsis [42]. Auch konnte gezeigt werden, dass die Mortalitätsrate für Patienten mit postoperativen Komplikationen auf 16,9% ansteigt, im Gegensatz zu 2,5% für Patienten ohne Komplikationen [16]. Auffällig ist außerdem, dass diese Patienten eine kardiale Komplikation häufig als Erstmanifestation nach einer Ösophagusresektion entwickeln [63].

Die Ursache für das gehäufte Auftreten von kardialen Komplikationen nach Ösophagusresektionen ist unklar. Als wahrscheinlichste Gründe werden Immunreaktionen aufgrund des großen operativen Traumas [14, 50], das Alter des Patienten [7], Stress und Fieber [13] angenommen. Erstaunlicherweise entwickeln

Patienten nicht so häufig kardiale Komplikationen nach anderen, großen chirurgischen Eingriffen, zum Beispiel einer Pankreasresektion, einem Aortenersatz oder einer Hemihepatektomie, obwohl sie ebenfalls einem großen Trauma und Stress ausgesetzt sind. Auch der thorakale Operationsteil einer Ösophagusresektion kann dieses gehäufte Auftreten kardialer Funktionsstörungen nicht alleinig erklären, da zum Beispiel nach Lungenresektionen so hohe Morbiditätsraten nicht auftreten [26]. Gegen die Vermutung, dass die kardialen Komplikationen durch das Trauma einer Ösophagusresektion verursacht werden, spricht außerdem, dass die kardialen Komplikationen nach transthorakaler und transhiataler Resektion vergleichbar sind [27, 46, 47].

Die Ursachen für das gehäufte Auftreten von kardialen Komplikationen nach Ösophagusresektionen sind unklar.

Zwei japanische Arbeitsgruppen führten zwischen 1984 und 1993 einige tierexperimentelle Untersuchungen zu postoperativen kardiopulmonalen Veränderungen nach Ösophagusresektionen durch [24, 25, 29, 44, 54]. Diese nur in Japanisch vorliegenden Publikationen beschäftigten sich in Hundemodellen mit den perioperativen Funktionsänderungen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Radikalität der Lymphadenektomie. Zwei dieser Studien konnten zeigen, dass es nach äußerst radikaler mediastinaler Lymphadenektomie durch eine zusätzliche linksseitige Thorakotomie zu einer Verschlechterung der pulmonalen Funktion bei den Tieren kam [24, 44]. In zwei weiteren Studien wurde eine Zunahme des Extra Vasculären Lungenwassers (EVLW) in Abhängigkeit von einer thorakalen Vagotomie nachgewiesen, sodass vermutet wurde, dass die pulmonalen Komplikationen durch die Vagotomie bedingt sein könnten [29, 54]. Eine andere Studie konnte zeigen, dass es in Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphadenektomie zu einem Anstieg von Aldosteron, Antidiuretischem Hormon und Katecholaminen im Serum kam. Als Ursache für diesen Hormonanstieg wurde eine Verletzung der pulmonalen Nervenfasern mit der Folge einer pulmonalen Vasokonstriktion angenommen [25].

In der hier vorliegenden tierexperimentellen Studie an 30 Läufern sollte untersucht werden, ob eine Vagotomie während einer Ösophagusresektion Einfluss auf die intraoperative und die frühe postoperative kardiale Funktion hat und somit Ursache für die gehäuften kardialen Komplikationen sein kann.

Die Bedeutung und der antagonistische Mechanismus der vegetativen Innervation des Herzens sind hinreichend bekannt. Während der Sympathikus als

energiemobilisierender Anteil eine Schlagfrequenzerhöhung, eine schnelle Erregungsüberleitung und eine Zunahme des Herzzeitvolumens bewirkt, ist der parasympathische Anteil für eine erniedrigte Herzfrequenz, eine Verlangsamung der Erregungsüberleitung und somit für eine geringere Herztätigkeit verantwortlich.

Zur differenzierten Evaluierung der Bedeutung einer Vagotomie wurde die hier vorliegende Studie in zwei Untersuchungsschwerpunkte unterteilt: in einem ersten Schritt wurde der Einfluss einer Vagotomie auf die kardiale Funktion unabhängig von einer Ösophagusresektion in unserem Tiermodell untersucht. In einem zweiten Schritt erfolgte dann die Untersuchung der kardialen Funktionsänderungen durch die zusätzliche mediastinale Präparation bei der Ösophagusresektion.

Da das Trauma des Zwei-Höhlen-Eingriffs einer Ösophagusresektion häufig für das Auftreten von Komplikationen angeschuldigt wird [14, 50], erhielten alle Tiere unserer Studie in standardisierter Narkose zunächst eine Magenpräparation zur Simulation des operativen Traumas. Der thorakale Operationsteil mit Präparation und Resektion des Ösophagus erfolgte in diesem Schweinmodell mittels Thorakoskopie nach Einbringen von 4 Trokaren. Die Tiere, bei denen der Einfluss der Vagotomie ohne eine Ösophagusresektion untersucht werden sollte, erhielten ebenfalls eine Thorakoskopie mit vergleichbarer Operationsdauer wie die Tiere, bei denen eine Resektion erfolgte. Obwohl eine thorakoskopische Ösophagusresektion beim Menschen technisch möglich ist [55] und in mehreren tierexperimentelle Studien etabliert wurde [23, 36, 37], hat dieses Vorgehen derzeit keinen gesicherten Platz in der operativen Therapie des Ösophaguskarzinoms [8]. Grund für ein minimal-invasives Verfahren in unserer Studie war, dass beim Schwein der Thorax im Vergleich zum Menschen auffallend lang und schmal ist und die Präparation des Ösophagus über eine Thorakotomie erschwert sein kann. Desweiteren hatten wir durch den Vergrößerungseffekt bei der Thorakoskopie eine bessere Darstellung der Rami cardiaci erwartet.

### **5.1. Einfluss der Vagotomie ohne Ösophagusresektion**

Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts wurden zahlreiche tierexperimentelle Studien durchgeführt, die die Veränderungen der kardialen Funktion nach Vagotomie untersuchten [19, 30, 34, 49, 53, 58]. In einem Versuch mit Hunden kam es nach bilateraler Vagotomie zu einem Herzfrequenzanstieg um 25-30 Schläge pro Minute.

Der arterielle Druck stieg um 15-30 mmHg an. Das Schlagvolumen blieb im Vergleich dazu jedoch unverändert. Das Maximum dieser Veränderungen war 30 Minuten nach Durchtrennung der Nervi vagi zu verzeichnen. Innerhalb von 15-20 Minuten normalisierten sich diese Veränderungen wieder [34]. In Einzelfällen blieb eine anhaltende Tachykardie jedoch mehrere Tage und Wochen bestehen [19]. Eine Untersuchung an Hunden mit einer Nachbeobachtungszeit von 41 Wochen zeigte ebenfalls eine persistierende Tachykardie mit einer Frequenzzunahme um 50-70 Schläge pro Minute bis 21 Tage nach Vagotomie. Der systolische Blutdruck sank deutlich ab, während der diastolische Druck geringfügig anstieg. Auch diese Veränderung hielt mehrere Tage an. In dieser Studie war außerdem auffallend, dass es zum Verlust der physiologischen respiratorischen Sinusarrhythmie bei den Tieren kam [53]. In einer weiteren Untersuchung konnte außerdem gezeigt werden, dass nach Vagotomie eine insuffiziente Anpassung der Herzleistung und rasche Ermüdung bei körperlicher Belastung resultierte [49].

Im Vergleich zu den oben genannten Veränderungen der Herzfrequenz kam es in unserer Studie zu einem deutlicheren Anstieg der Herzfrequenz bei den Tieren, die eine alleinige Vagotomie erhielten. Bereits während des thorakoskopischen Operationsteils war im Mittel ein Anstieg der Herzfrequenz um mehr als 50 Schläge pro Minute zu verzeichnen. Diese Tachykardie bildete sich postoperativ nur zögerlich zurück und die Herzfrequenz erreichte im Rahmen unserer Nachbeobachtungszeit nicht mehr ihre Ausgangswerte. Im Vergleich zu den Tieren, die nicht vagotomiert wurden, bestand hier ein signifikanter Unterschied. Ein Tier erlitt unmittelbar nach beidseitiger thorakaler Vagotomie eine elektromechanische Entkopplung und verstarb im Herzversagen. Dieses Tier wurde jedoch aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen aus dem Jahre 1957, in denen die kardiale Pumpfunktion unverändert blieb [34], kam es nach einem anfänglichem Abfall des Herzindex zu einem signifikanten Anstieg bei den Tieren, die eine Vagotomie erhielten. Auch die Preload Recrutable Stroke Work (PRSW) zeigte in Abhängigkeit von einer Vagotomie signifikante Unterschiede. Zunächst kam es bei allen Tieren beider Gruppen zu einem Anstieg, der sich postoperativ jeweils dem präoperativen Ausgangswert wieder annährte. Bei den Tieren jedoch, die vagotomiert wurden, kam es dann im weiteren Verlauf ein bis zwei Stunden nach Operationsende erneut zu

einem Anstieg der PRSW. Die PRSW ist ein sehr guter kardialer Funktionsparameter, da er linear und lastunabhängig ist [31, 59, 60].

Die Kontraktilitätsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ) und die Elastance ( $E_{max}$ ) als Parameter der Kontraktilität des Herzens zeigten ebenfalls deutliche Veränderungen. Zunächst kam es in beiden Gruppen unabhängig von einer Vagotomie zu einem Anstieg während des operativen Versuchsteils. Dieser Anstieg bildete sich in beiden Gruppen zum Ende der Operation vollständig zurück. Bei den Tieren, die eine Vagotomie erhalten hatten, kam es jedoch mit einer Latenz von zwei Stunden erneut zu einem deutlichen Anstieg. Bei der Kontraktilitätsgeschwindigkeit bestand hier ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den nicht vagotomierten Tieren.

Auffallend ist, dass es bei den Parametern, die die Inotropie des Herzens beschreiben (Herzindex, Kontraktilitätsgeschwindigkeit, Elastance) zu einem deutlichen Unterschied zu einzelnen Messzeitpunkten in der Nachbeobachtungszeit bei den Tieren der Gruppe 2 kam, meist nachdem sich die Werte unmittelbar postoperativ bereits den Ausgangswerten angenähert hatten. Signifikante Unterschiede ließen sich bei diesen Einzeltestungen nach Korrektur der p-Werte bei multipler Testung jedoch nicht nachweisen. Da parallel dazu bei diesen Tieren eine durch die Vagotomie ausgelöste Tachykardie auch in der Nachbeobachtungsphase bestand, ist dies vermutlich durch den Bowditch-Effekt erklärbar. Der Bowditch-Effekt beschreibt die Kraft-Frequenz-Beziehung des Ventrikels. Dass bedeutet, dass durch eine dauerhaft erhöhte Herzfrequenz Sympathikus-vermittelt auch die Inotropie des Herzens zunimmt.

Auch die Relaxation des Herzens wurde bei unseren Versuchstieren durch eine Vagotomie stark beeinflusst. Während der Operation kam es hier nach Vagotomie zu einer deutlichen Abnahme der Relaxationsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{min}$ ) und Relaxationszeit ( $\tau$ ). Diese bildete sich mit dem Operationsende zwar zurück, die Relaxationszeit blieb bei den vagotomierten Tieren jedoch deutlich unter den Ausgangswerten, so dass sich hier ein signifikanter Unterschied zeigte.

Wie bereits in mehreren tierexperimentellen Studien bestätigt, zeigt sich auch in unserem Versuch ein deutlicher Einfluss einer Vagotomie auf die kardiale Funktionsleistung. Es kommt durch Wegfall der parasymphathischen Innervation des Herzens zu einem Überwiegen der sympathischen vegetativen Innervation, die unabhängig von einer Ösophagusresektion signifikante Unterschiede in der Herzfrequenz, der Pumpfunktion, der Kontraktilität und der Relaxation zeigt.

## 5.2. Einfluss der Vagotomie mit Ösophagusresektion

Neben dem isolierten Einfluss der Vagotomie erfolgte in unserem Tiermodell eine Untersuchung der Rolle der mediastinalen Präparation in Bezug auf die kardiale Funktion. Hierfür erhielten die Tiere einer Versuchsgruppe eine Ösophagusresektion mit gleichzeitiger Vagotomie, in einer weiteren Versuchsgruppe erfolgte eine Ösophagusresektion mit Schonung der Nervi vagi und seiner kardialen Äste. Nach Beendigung der Versuchs und Tötung der Versuchstiere, wurde alle Tiere thorakotomiert und die Nervi vagi und ihre Äste dargestellt. Bei diesen Obduktionen zeigte sich, dass eine Vagusschonung bei den Tieren, bei denen die Nerven erhalten werden sollte, gelungen war.

Die Tieren, die neben einer Ösophagusresektion eine Vagotomie erhielten, zeigten unmittelbar nach dem thorakalen Operationsteil eine Tachykardie, die sich jedoch zügig zurückbildete und am Ende des Versuches bereits fast den Ausgangswerten glich. Es gab hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen.

Auch die Pumpfunktion zeigte in unserem Versuch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ösophagus resezierten Tieren in Anhängigkeit von einer Vagotomie.

Die Parameter der Kontraktilität Kontraktilitätsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ) und Elastance ( $E_{max}$ ) zeigten in beiden Gruppen während des operativen Versuchsteils zwar einen Anstieg. Dieser bildete sich in der Nachbeobachtungsphase in beiden Gruppen auf die Ausgangswerte zurück. Ein signifikanter Unterschied durch eine Vagotomie ließ sich nicht nachweisen.

Bei den Parametern der Relaxation Relaxationsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{min}$ ) und Relaxationszeit ( $\tau$ ) zeigten die Tiere, die neben der Ösophagusresektion auch eine Vagotomie erhalten hatten, eine deutlichere Abnahme. Ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch auch hier nicht nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Tiere die zusätzlich zu einer Ösophagusresektion vagotomiert wurden, tendenziell ähnliche Veränderungen der kardialen Parameter zeigten wie die Tiere, die in unserer Studie eine alleinige Vagotomie erhielten. Die Unterschiede zwischen vagotomierten und nicht-vagotomierten Tieren mit Ösophagusresektion waren aber nicht signifikant. Es muss daher angenommen werden, dass die zusätzliche Präparation des Ösophagus im Mediastinum ebenfalls neben der Vagotomie einen Einfluss auf die Herzfunktion hat.

Foroulis et al. äußerten die Vermutung, dass es bei herznahen Präparationen zu perikardialen Irritationen und Entzündungsreaktionen kommt. Auch ein reaktiver Perikarderguss wurde als mögliche Ursache für ein gehäuftes Auftreten von kardialen Komplikationen diskutiert [21]. Histologische Untersuchungen, die diese Vermutungen untermauern würden, gibt es jedoch nicht. Bei Untersuchungen an Leichen konnten Filaire et al. eine arterielle Blutversorgung des Nervus vagus und des Nervus laryngealis recurrens durch Äste der Arteria bronchoösophagalis nachweisen. Bei einer mediasinalen Lymphadenektomie würden diese feinen Äste zerstört werden, so dass eine Minderversorgung des Nervens resultieren könnte [20]. Dies könnte zu einer Schädigung des Nervens führen.

In unserer Studie ließen sich intraoperativ bei den Tieren, die eine Ösophagusresektion ohne Vagotomie erhielten während des thorakoskopischen Operationsteils problemlos beide Nervi vagi in ihrem Verlauf darstellen und schonen. Bei der Obduktion der Tiere erfolgte nach Thorakotomie die Beurteilung der Nerven und ihrer kardialen Fasern. Auch wenn diese hierbei makroskopisch unversehrt erschienen, kann eine Verletzung einzelner Nervenfasern nicht ausgeschlossen werden. Es muss daher unserem Versuch kritisch unterstellt werden, dass eine Schonung der vagalen Fasern nicht vollständig gelungen ist und dadurch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 3 und 4 nachweisbar waren. Kleinste Verletzungen dieser vagalen Fasern könnten durch Strom- oder Wärmeschäden bei der Präparation verursacht worden sein.

Eine weitere Ursache dafür, dass zwischen den Gruppen 3 und 4 keine deutlichen Unterschiede nachweisbar waren, liegt möglicherweise darin, dass es bei der mediastinalen Präparation zu einer Verletzung oder Irritation der sympathischen Nervenfasern des Herzens gekommen ist. Bei den Gruppen 1 und 2, die keine Ösophagusresektion erhielten und damit keine mediastinale Präparation erfolgte, zeigte sich bei den vagotomierten Tieren ein deutliches Überwiegen der sympathischen Regulation des Herzens. Dieser Unterschied ließ sich zwischen den Gruppen 3 und 4 nicht nachweisen. Auch ein Anstieg der Parameter, die die Inotropie des Herzens bei anhaltender Tachykardie beschreiben (Bowditch-Effekt), ließ sich bei diesen Tieren nicht nachweisen, obwohl dieser Effekt sympathisch vermittelt wird.

Sowohl die von Foroulis et al. geäußerte Vermutung der perikardialen Entzündungsreaktionen als auch unser Verdacht auf kleinste Verletzungen vagaler

und auch sympathischer Fasern bedarf weiterer experimenteller Untersuchungen mit histologischer Aufarbeitung des mediastinalen und perikardialen Gewebes.

### 5.3. Hämodynamik

Es gibt einige Publikationen, die sich mit den perioperativen Veränderungen der Kreislagsituation bei Patienten mit Ösophagusresektion beschäftigen. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass es in der frühen postoperativen Phase nach einer transthorakalen Ösophagusresektion zu einer deutlichen Abnahme des zentralvenösen Druckes und des zirkulierenden Blutflusses kam [41, 45]. 48 Stunden nach der Operation kam es dann zu einem Anstieg des zentralvenösen Druckes und des Blutvolumens um 24% im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten [41]. Eine weitere Studie, in der kardiale und hämodynamische Veränderungen bei transhiatalen Ösophagusresektionen untersucht wurden, zeigte, dass es während der stumpfen digitalen Präparation des Ösophagus im hinteren Mediastinum zu einer deutlichen Abnahme des mittleren arteriellen Druckes kam [65]. Eine andere klinische, prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich von transhiatalen und transthorakalen Ösophagusresektionen konnte unabhängig vom operativen Zugangsweg keine Veränderungen des mittleren arteriellen Drucks nachweisen [27]. Eine tierexperimentelle Untersuchung an Hunden konnte einen Anstieg des pulmonal arteriellen Drucks drei Stunden nach einer radiaklen Lymphadenektomie nachweisen [54].

In unserem Tiermodell zeigte sich beim mittleren arteriellen Druck (MAD) kein Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsgruppen, unabhängig ob eine Vagotomie oder eine Ösophagusresektion durchgeführt worden war. Ähnlich wie in der nur in Japanisch vorliegenden tierexperimentellen Untersuchung an Hunden [54] kam es während der Operation und der frühen postoperativen Phase zu einem Anstieg des pulmonal arteriellen Drucks (PAD).

Erstaunlicherweise zeigten alle Tiere ein gleiches Verhalten beim systemischen Kreislaufwiderstandsindex (SVRI). Das deutet daraufhin, dass auch wenn geringe Veränderungen bei der kardialen Pumpfunktion, der Kontraktilität des Herzens oder des arteriellen Drucks zu verzeichnen waren, der Organismus über suffiziente Mechanismen verfügt, um die periphere Kreislagsituation auch nach Vagotomie aufrecht zu erhalten.

Das Blutvolumen und der Flüssigkeitshaushalt haben Einfluss auf die kardialen Parameter und den Kreislauf. Große Schwankungen zwischen den einzelnen Versuchstieren hätten unbemerkt Einfluss auf unsere kardialen und peripheren Kreislaufparameter haben können. Um dies auszuschließen, erfolgte die Messung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBVI). Als Index bezogen auf die Körperoberfläche ist ein Vergleich zwischen den einzelnen Tieren möglich. Es bestand beim ITBVI kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, sodass ein unbemerkter Einfluss durch Hypo- oder Hypervolämie auf die Zielparameter ausgeschlossen werden konnte.

#### **5.4. Kritische Betrachtung und klinische Bedeutung**

Die Ergebnisse unserer tierexperimentellen Untersuchung zeigen, dass die Vagotomie im Rahmen einer abdomino-thorakalen Ösophagusresektion eine wichtige Rolle für die kardiale Regulation hat. Bereits während der Narkose zeigte sich in unserer tierexperimentellen Studie als indirekter Hinweis auf gehäufte Tachykardien, dass bei den Tieren, die eine Vagotomie erhielten (Gruppen 2 und 3) signifikant häufiger Metoprolol zur Frequenzkontrolle verabreicht wurde, im Vergleich zu den Tieren, die nicht vagotomiert wurden (Gruppen 1 und 4).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass nicht nur eine thorakale Vagotomie, sondern bereits die mediastinale Präparation während der Mobilisation des Ösophagus Einfluss auf die kardiale Regulation zu haben scheint. Neben der Entwicklung von Tachykardien, kam es zu Veränderungen der Pumpfunktion, der Kontraktilität und der Relaxation. Dass auch bereits eine schonende mediastinale Präparation, wie in unserem Versuch, eine entscheidende Rolle bei kardialen Funktionsänderungen hat, zeigen publizierte Daten zum Vergleich von transthorakaler und transhiataler Ösophagusresektion. Bei einer transhiatalen Ösophagusresektion erfolgt in der Regel ein Stripping des zervikal und transhiatal digital mobilisierten Ösophagus. Diesem lokal weniger traumatischen Verfahren mit geringerer mediastinaler Präparation wird außerdem häufig eine Vagusschonung nachgesagt [2, 3, 10, 64]. Umfangreiche Studien mit mehreren tausend Patienten zeigten eine gleiche Häufigkeit für kardiale Komplikationen [46, 47]. In Anbetracht unserer Ergebnisse und der vorliegenden Daten vermuten wir, dass durch eine

operative Manipulation im Mediastinum das feine Nervengeflecht für die vegetative Versorgung des Herzens temporär gestört oder irreversibel geschädigt wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es während einer Ösophagusresektion zu zahlreichen Veränderungen der kardialen Funktion und der peripheren Kreislaufsituation kommt. Im Rahmen unserer Studie starb ein Tier intraoperativ an kardialem Versagen. Dieses Tier wurde aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Auch wenn die anderen Tiere trotz der nachgewiesenen Veränderungen kardial stabil waren, bereiteten insbesondere die häufig auftretenden Tachykardien bei den vagotomierten Tieren Probleme während des Versuchsablaufs. Unsere Untersuchungen wurden an jungen und gesunden Schweinen durchgeführt. Der Patient, der sich jedoch einer Ösophagusresektion unterziehen muss, ist typischerweise älter und leidet häufig auch subklinisch an vorbestehenden kardialen Vorerkrankungen. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas mit Hyperlipoproteinämie als Erkrankungen unserer Wohlstandsgesellschaft führen zu Schädigungen des Herzens im Sinne einer koronaren Herzkrankheit oder einer Herzinsuffizienz. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass die von uns beobachteten kardialen Veränderungen bei einem vorerkranktem, älteren Herzen zu tachykarden Rhythmusstörungen oder kardialer Dekompensation führen können. Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz kommt es zu einer Downregulation der  $\beta$ -Rezeptoren im Myokard, so dass zum Beispiel, die von uns gesehene Sympathikus-vermittelte Zunahme der Inotropie bei anhaltender Tachykardie (Bowditch-Effekt) bei diesen Patienten zu einer Abnahme der Inotropie führt. In einem Hunderversuch konnte gezeigt werden, dass während einer Pneumonektomie das Alter des Individuums ein wichtiger Risikofaktor beim Auftreten von Arrhythmien ist [6].

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass nicht nur das große operative Trauma des Zwei-Höhlen-Eingriffs [14], das im Allgemeinen für die hohe Morbidität des Eingriffs angeschuldigt wird, die kardialen Veränderungen verursacht. Die intraoperative Vagotomie muss als Ursache für die perioperativen Veränderungen bedacht werden. Auch wenn im Vergleich zum signifikanten Einfluss einer alleinigen Vagotomie im Vergleich zur Kontrollgruppe die Unterschiede bei einer Ösophagusresektion mit und ohne Vaguserhalt nicht signifikant waren, zeigten sich doch tendenziell vergleichbare Änderungen. Mögliche Gründe, warum der Einfluss der Vagotomie keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen mit

Ösophagusresektion bewirkte, könnten trotz makroskopischer Schonung der Nervi vagi und ihrer kardialen Fasern iatrogene Läsionen und Irritationen bei der Präparation im Mediastinum sein.

Kritisch muss an unserer Studie angemerkt werden, dass sie mit einer sehr kleinen Fallzahl der Studientiere in den einzelnen Gruppen durchgeführt wurde. Der Grund hierfür lag an der Genehmigung von maximal 30 Studientieren zur Bearbeitung der Fragestellung durch das Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit Berlin (LAGetSi). Durch diese geringen Fallzahlen konnten zwar auffällige Unterschiede insbesondere an einzelnen Messzeitpunkten der Nachbeobachtungsphase zwischen den Versuchsgruppen festgestellt werden, jedoch zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede. Da neben dem Vergleich der area under the curve (AUC) bei den Zielparametern mit zeitlicher Veränderung eine Signifikanztestung an einzelnen Messzeitpunkten der Nachbeobachtungsphase M5-M10 erfolgte, lag hier eine multiple Testung vor. Um dies zu berücksichtigen, führten wir eine Korrektur der ermittelten Signifikanzwerte mit der Bonferroni-Methode durch, auch wenn dies ein sehr konservatives Vorgehen darstellt. Vor der Korrektur der p-Werte zeigten sich bei den untersuchten Parametern signifikante Unterschiede. Es ist daher anzunehmen, dass bei größerer Fallzahl in den Versuchsgruppen die Unterschiede deutlicher und womöglich auch nach Korrektur durch die Bonferroni-Methode darstellbar gewesen wären.

Des Weiteren muss an unserer Studie kritisch angemerkt werden, dass sich unser Versuch lediglich auf die intra- und die frühe postoperative Phase nach Ösophagusresektion beschränkte. Viele beobachtete Änderungen traten unmittelbar intraoperativ auf und hatten sich zum Ende der Operation bereits wieder den Ausgangswerten angenähert. Um sicher den Einfluss der Vagotomie auf die kardialen Änderungen zu untersuchen, müssen Untersuchungen mit längeren Nachbeobachtungszeiten durchgeführt werden, da bekannt ist, dass eine beidseitige Vagotomie anhaltende Tachykardien verursachen kann [19, 53].

Auch in der perioperativen intensivmedizinischen Betreuung von Patienten mit Ösophagusresektion sollte der Einfluss einer Vagotomie bedacht werden. Sroka [18, 56] vermutet, dass eine Vagotomie neben der Induktion einer Tachykardie auch ein Myokardinfarkt auslösen kann. Dabei nimmt er an, dass drei Viertel aller Myokardinfarkte auf den plötzlichen Verlust der Vagusaktivität bei unveränderter oder gesteigerter Sympathikusaktivität und zwar unabhängig von thrombotischen oder

koronaren Prozessen zurückzuführen sind. Solche myokardialen Ischämien können dann Ursache für Arrhythmien sein, insbesondere bei Patienten, die keine koronaren Symptome vor diesem Ereignis zeigten.

Eine Möglichkeit in der Prävention perioperativer kardialer Komplikationen besteht in einer suffizienten epiduralen Analgesie zur Kontrolle der sympathischen Aktivität. Ein Benefit für den Patienten lässt sich mit der aktuellen Datenlage jedoch nicht einheitlich zeigen. Eine klinische Studie konnten eine Senkung der postoperativen kardiopulmonalen Komplikationen nach Ösophagusresektion unter adäquater Schmerztherapie zeigen [62]. Eine tierexperimentelle Studie konnte nachweisen, dass durch eine epidurale Analgesie eine bessere Mikrozirkulation im Magenschlauch vorherrscht und somit möglicherweise seltener Anastomoseninsuffizienzen und Motilitätsstörungen auftreten [33]. Andere klinische Untersuchungen konnten keine Senkung der postoperativ auftretenden Arrhythmien nach Ösophagusresektion durch eine epidurale Analgesie nachweisen [1].

Ein anderer Ansatzpunkt in der Prophylaxe von tachykarden Rhythmusstörungen ist die Medikation mit Digitalis. In einer prospektiv randomisierten Studie mit 50 Patienten, von denen 60% kardiale Rhythmusstörungen ab dem zweiten postoperativen Tag nach Ösophagusresektion entwickelten, konnte jedoch keine Senkung der Arrhythmien durch eine prophylaktische Digitalisierung nachgewiesen werden [48].

Diese unzureichenden Aussagen und teils widersprüchlichen Ergebnisse machen eine einheitliche intensivmedizinische Therapieempfehlung schwierig.

Es sollten daher bereits präoperativ im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Chirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin eine intensive perioperative Betreuung von Patienten, die sich einer Ösophagusresektion unterziehen müssen, geplant werden.

## 6. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden tierexperimentellen Untersuchung an 30 Schweinen sollte der Einfluss einer thorakalen Vagotomie während einer thorakoabdominellen Ösophagusresektion auf die kardialen Funktionsänderungen untersucht werden. Es wurden zwei Untersuchungsschwerpunkte festgelegt: in einem ersten Schritt wurde der Einfluss einer Vagotomie auf die kardiale Funktion unabhängig von einer Ösophagusresektion untersucht, in einem zweiten Schritt erfolgte dann die Untersuchung der kardialen Funktionsänderung durch die zusätzliche mediastinale Präparation bei der Ösophagusresektion.

Alle Studientiere erhielten zur Simulation des operativen Traumas dieses Zwei-Höhlen-Eingriffs eine standardisierte abdominelle Operation mit Präparation des Magens zum Magenschlauch als Vorbereitung eines Magenhochzuges. Anschließend wurden die Tiere randomisiert in 4 Gruppen unterteilt: Eine Kontrollgruppe (Gruppe 1) wurde über 30 Minuten thorakoskopiert ohne Manipulation an Ösophagus oder N. vagus. Gruppe 2 erhielt während einer 30 minütigen Thorakoskopie eine beidseitige Vagusdurchtrennung. In Gruppe 3 wurde thorakoskopisch eine Ösophagusresektion mit beidseitiger Vagotomie durchgeführt. Gruppe 4 erhielt eine Ösophagusresektion unter Schonung beider Nn. vagi.

Während des gesamten Eingriffs und einer dreistündigen Nachbeobachtungszeit erfolgte an definierten Messzeitpunkten ein umfangreiches, invasives Monitoring der kardialen Parameter mittels Thermodilutionsmessungen und Conductance-Methode.

Am Versuchsende wurden die Studientiere in tiefer Narkose getötet und obduziert.

Für die Untersuchung der Änderung der kardialen Funktion nach isolierter Vagotomie ohne Ösophagusresektion wurden die Tiere der Gruppen 1 und 2 herangezogen. Hier zeigten sich, wie bereits in mehreren älteren Untersuchungen publiziert, signifikante Änderungen der Herzfrequenz und des Herzindex nach einer Vagotomie. Desweiteren ließen sich signifikante Unterschiede bei der Kontraktilität, der Kontraktilitätsgeschwindigkeit und der Relaxationszeit nachweisen.

Um den Einfluss der mediastinalen Präparation bei der Ösophagusresektion auf die kardiale Funktion zu beurteilen, wurden die Gruppen 3 (Ösophagusresektion mit Vagotomie) und 4 (Ösophagusresektion ohne Vagotomie) miteinander verglichen. Tendenziell zeigten hier die Tiere der Gruppe 3 ähnliche Änderungen der kardialen Parameter. Signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen ließen sich

jedoch nicht nachweisen, sodass angenommen werden muss, dass die mediastinale Präparation trotz makroskopischer Schonung der Nn. vagi und ihrer kardialen Äste einen wichtigen Einfluss auf die kardiale Funktion hat. Mögliche Faktoren, die hier eine Rolle spielen könnten, werden in dieser Arbeit diskutiert

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Preload Recrutable Stroke Work in Abhängigkeit vom Stroke Work Index und enddiastolischem Ventrikelvolumen unter Vorlastveränderung.....	14
<b>Abbildung 2:</b>	Schematische Darstellung zur Ermittlung von Emax anhand der Druck- Volumenkurven.....	15
<b>Abbildung 3:</b>	Katheterimplantation rechts zervikal.....	20
<b>Abbildung 4:</b>	Regio inguinalis rechts: Katheter für Thermodilutionsmessung.....	21
<b>Abbildung 5:</b>	Durchtrennung des Ösophagus unter Schonung der abdominellen Nn. vagi zwischen zwei Overholds und Ligatur.....	22
<b>Abbildung 6:</b>	Präparierter und mobilisierter Magen.....	23
<b>Abbildung 7:</b>	Schlauchmagen.....	23
<b>Abbildung 8:</b>	Zervikale Durchtrennung der Ösophagus zwischen zwei Overholds.....	24
<b>Abbildung 9:</b>	Darstellung des linken N. vagus (Pfeil markiert).....	26
<b>Abbildung 10:</b>	Thorakoskopische Präparation des Ösophagus von distal nach kranial.....	26
<b>Abbildung 11:</b>	Übersicht: Experimenteller Ablauf und Messzeitpunkte.....	28
<b>Abbildung 12:</b>	Schematische Darstellung des Multi-Elektrodenkatheters und seine korrekte Lage im linken Ventrikel.....	30
<b>Abbildung 13:</b>	Pulsion Cold Z-021® - schematische Darstellung.....	31
<b>Abbildung 14:</b>	Flussdiagramm der Studientiere.....	35
<b>Abbildung 15:</b>	Änderung der Herzfrequenz in den Gruppen 1 und 2.....	40
<b>Abbildung 16:</b>	Änderung des Herzindex in den Gruppen 1 und 2.....	41
<b>Abbildung 17:</b>	Änderung der Preload Recrutable Stroke Work in den Gruppen 1 und 2.....	42
<b>Abbildung 18:</b>	Änderung der Kontraktilitätsgeschwindigkeit in den Gruppen 1 und 2.....	43
<b>Abbildung 19:</b>	Änderung der Elastance in den Gruppen 1 und 2.....	44
<b>Abbildung 20:</b>	Änderung der Relaxationsgeschwindigkeit in den Gruppen 1 und 2.....	45
<b>Abbildung 21:</b>	Änderung der Relaxationszeit in den Gruppen 1 und 2.....	46
<b>Abbildung 22:</b>	Änderung der Herzfrequenz in den Gruppen 3 und 4.....	47
<b>Abbildung 23:</b>	Änderung des Herzindex in den Gruppen 3 und 4.....	49

<b>Abbildung 24:</b>	Änderung der Preload Recrutable Stroke Work in den Gruppen 3 und 4.....	50
<b>Abbildung 25:</b>	Änderung der Kontraktilitätsgeschwindigkeit in den Gruppen 3 und 4.....	51
<b>Abbildung 26:</b>	Änderung der Elastance in den Gruppen 3 und 4.....	52
<b>Abbildung 27:</b>	Änderung der Relaxationsgeschwindigkeit in den Gruppen 3 und 4.....	53
<b>Abbildung 28:</b>	Änderung der Relaxationszeit in den Gruppen 3 und 4.....	54
<b>Abbildung 29:</b>	Änderung des mittleren arteriellen Drucks.....	55
<b>Abbildung 30:</b>	Änderung des pulmonal arteriellen Drucks.....	56
<b>Abbildung 31:</b>	Änderung des systemischen Kreislaufwiderstandsindex.....	57
<b>Abbildung 32:</b>	Änderung des intrathorakalen Blutvolumenindex.....	58

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Gruppeneinteilung.....	11
<b>Tabelle 2:</b>	Gewicht der Läufer.....	36
<b>Tabelle 3:</b>	Menge der verabreichten kristalloiden und kolloidalen Infusionen in ml während der gesamten Versuchsdauer.....	36
<b>Tabelle 4:</b>	Häufigkeit der Metoprololgaben in den einzelnen Gruppen.....	37
<b>Tabelle 5:</b>	Gepoolte Daten der Metoprololgaben.....	37
<b>Tabelle 6:</b>	Operationsdauer in den einzelnen Gruppen.....	38
<b>Tabelle 7:</b>	Intraoperativer Blutverlust.....	38

## 9. Literatur

1. Ahn HJ, Sim WS, Shim YM, Kim JA. Thoracic epidural anesthesia does not improve the incidence of arrhythmias after transthoracic esophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Jul;28(1):19-21.
2. Akiyama H, Tsurumaru M, Kawamura T, Ono Y. Esophageal stripping with preservation of the vagus nerve. *Int Surg.* 1982 Apr-Jun;67(2):125-8.
3. Akiyama H, Tsurumaru M, Ono Y, Udagawa H, Kajiyama Y. Esophagectomy without thoracotomy with vagal preservation. *J Am Coll Surg.* 1994 Jan;178(1):83-5.
4. Altmann DG. *Practical statistics for medical research.* Originally published: London: Chapman & Hall. 1991:210-2.
5. Amar D, Burt ME, Bains MS, Leung DH. Symptomatic tachydysrhythmias after esophagectomy: incidence and outcome measures. *Ann Thorac Surg.* 1996 May;61(5):1506-9.
6. Amar D, Heerdt PM, Korst RJ, Zhang H, Nguyen H. The effects of advanced age on the incidence of supraventricular arrhythmias after pneumonectomy in dogs. *Anesth Analg.* 2002 May;94(5):1132-6.
7. Amar D, Zhang H, Leung DH, Roistacher N, Kadish AH. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation. *Anesthesiology.* 2002 Feb;96(2):352-6.
8. AWMF- Leitlinien, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; AWMF- Reg.- Nr. 032/008, aktuell Stand Oktober 2003
9. Bailey SH, Bull DA, Harpole DH, et al. Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jan;75(1):217-22.
10. Banki F, Mason RJ, DeMeester SR, et al. Vagal-sparing esophagectomy: a more physiologic alternative. *Ann Surg.* 2002 Sep;236(3):324-35.
11. Cense HA, Visser MR, van Sandick JW, et al. Quality of life after colon interposition by necessity for esophageal cancer replacement. *J Surg Oncol.* 2004 Oct 1;88(1):32-38.
12. Chandrashekar MV, Irving M, Wayman J, Raimes SA, Linsley A. Immediate extubation and epidural analgesia allow safe management in a high-dependency unit after two-stage oesophagectomy. Results of eight years of

- experience in a specialized upper gastrointestinal unit in a district general hospital. *Br J Anaesth.* 2003 Apr;90(4):474-9.
13. Chen LQ, Liu JB, Zhang MD. Postoperative arrhythmia after resection of esophageal or cardiac carcinoma: with analysis of 108 cases. [Article in Chinese] *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1994 Nov;16(6):438-40.
  14. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001 Dec 11;104(24):2886-91.
  15. Dimick JB, Cowan JA Jr, Colletti LM, Upchurch GR Jr. Hospital teaching status and outcomes of complex surgical procedures in the United States. *Arch Surg.* 2004 Feb;139(2):137-41.
  16. Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA Jr, et al. Variation in postoperative complication rates after high-risk surgery in the United States. *Surgery.* 2003 Oct;134(4):534-40.
  17. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67: 381–390.
  18. Ehmke H. Does central vagus tone play a decisive role in myocardial ischemia? *Z Kardiol.* 2004 Oct;93(10):765-7.
  19. Essex H. E., Herrick J.F., Baldes E.J., Mann F.C. Effects of exercise on the coronary blood flow, heart rate and blood pressure of trained dogs with denervated and partially denervated hearts. *Am. J. Physiol.* 1943 ;138: 687-697.
  20. Filaire M, Garcier JM, Harouna Y, et al. Intrathoracic blood supply of the left vagus and recurrent laryngeal nerves. *Surg Radiol Anat.* 2001;23(4):249-52.
  21. Foroulis CN, Kotoulas C, Lachanas H, et al. Factors associated with cardiac rhythm disturbances in the early post-pneumonectomy period: a study on 259 pneumonectomies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Mar;23(3):384-9.
  22. Glower, D.D. et al.. Linearity of the Frank- Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work index. *Circulation* 1985; 71:994-1009.
  23. Gossot D, Ghnassia MD, Debiolles H, et al. Thoracoscopic dissection of the esophagus: an experimental study. *Surg Endosc.* 1992 Mar-Apr;6(2):59-61.

24. Hyodo S. Changes in cardiorespiratory function after radical esophagectomy by bilateral thoracotomy approach in dogs. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1993 Apr;41(4):625-37.
25. Ideguchi M. Experimental studies on the effect of total thoracic esophagectomy on cardiorespiratory functions and the plasma concentration of chemical mediators. *Jpn J Surg*. 1991 Jan;21(1):75-87.
26. Izquierdo Villarroya B, Lopez Alvarez S, Bonome Gonzalez C, Cassinello Ogea C. Cardiovascular and respiratory complications after pneumonectomy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2005 Oct;52(8):474-89.
27. Jacobi CA, Zieren HU, Muller JM, Pichlmaier H. Surgical therapy of esophageal carcinoma: the influence of surgical approach and esophageal resection on cardiopulmonary function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Jan; 11(1):32-7.
28. Jamieson GG, Mathew G, Ludemann R, et al. Postoperative mortality following oesophagectomy and problems in reporting its rate. *Br J Surg*. 2004 Aug;91(8):943-7. Review.
29. Kanamaru H. Extravascular lung water content following thoracic vagotomy. Experimental investigations in relation to the cause of pulmonary complications after surgery for esophageal cancer. [Article in Japanese] *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1984 Feb;85(2):119-31.
30. Kolatat T, Ascanio G, Tallarida RJ, Oppenheimer MJ. Action potentials in the sensory vagus at the time of coronary infarction. *Am J Physiol*. 1967 Jul;213(1):71-8.
31. Karunanithi MK, Michniewicz J, Copeland SE, Feneley MP. Right ventricular preload recruitable stroke work, end-systolic pressure-volume, and dP/dtmax-end-diastolic volume relations compared as indexes of right ventricular contractile performance in conscious dogs. *Circ Res*. 1992 Jun;70(6):1169-79.
32. Law S, Wong KH, Kwok KF, Chu KM, Wong J. Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. *Ann Surg*. 2004 Nov;240(5):791-800.
33. Lazar G, Kaszaki J, Abraham S, Horvath et al. Thoracic epidural anesthesia improves the gastric microcirculation during experimental gastric tube formation. *Surgery*. 2003 Nov;134(5):799-805.

34. Maccanon DM, Horvath SM. Effect of bilateral cervical vagotomy in the dog. *Am J Physiol.* 1957 Jun;189(3):569-72.
35. Mariette C, Taillier G, Van Seuningen I, Triboulet JP. Factors affecting postoperative course and survival after en bloc resection for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004 Oct;78(4):1177-83. Review.
36. Marusch F, Koch A, Kluge J, et al. Abdomino-thoracoscopic esophagus resection--an animal experiment study. [Article in German] *Zentralbl Chir.* 1998;123(2):188-92.
37. Marusch F, Koch A, Kluge J, et al. Minimally invasive concepts in esophageal surgery--thoracoscopic anastomosis. An animal experiment study. [Article in German]. *Zentralbl Chir.* 1999;124(1):63-7.
38. McClain LC, Wright LD, Bose RJ et al. Afterload Sensitivity of Nonlinear End-Systolic Pressure- Volume Relation vs Preload Recrutable Stroke Work in Conscious Dogs. *J Surg Res.* 1998 Feb 15; 75 (1): 6-17.
39. Mehmehl HC, Stockins B, Ruffmann K, von Olshausen K, Schuler G, Kubler W. The linearity of the end-systolic pressure-volume relationship in man and its sensitivity for assessment of left ventricular function. *Circulation.* 1981 Jun;63(6):1216-22.
40. Müller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77: 845–857.
41. Motoyama S, Kitamura M, Kibira S et al. Does central venous pressure reflect the circulating blood volume for the decrement of compliance just after esophagectomy? *Surg Today.* 2000;30(1):11-5.
42. Murthy SC, Law S, Whooley BP, et al. Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Oct;126(4):1162-7.
43. Ochsner A, DeBakey M. Surgical aspects of carcinoma of the esophagus: review of the literature and report of 4 cases. *J Thorac Surg* 1941; 10: 401–445.
44. Ono T. Changes in cardiorespiratory function after radical esophagectomy by bilateral thoracotomy approach in dogs. [Article in Japanese] *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 1991 Jul;92(7):794-806.

45. Oohashi S, Endoh H. Does central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure reflect the status of circulating blood volume in patients after extended transthoracic esophagectomy? *J Anesth.* 2005;19(1):21-5.
46. Rentz J, Bull D, Harpole D, et al. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: a prospective study of 945 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 May;125(5):1114-20.
47. Rindani R, Martin CJ, Cox MR. Transhiatal versus Ivor-Lewis oesophagectomy: is there a difference? *Aust N Z J Surg.* 1999 Mar;69(3):187-94.
48. Ritchie AJ, Whiteside M, Tolan M, McGuigan JA. Cardiac dysrhythmia in total thoracic oesophagectomy. A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993;7(8):420-2.
49. Samaan A., Muscular work in dogs submitted to different conditions of cardiac and splanchnic innervations. *J. Physiol.*1935; London 83: 313-331.
50. van Sandick JW, Gisbertz SS, ten Berge IJ, et al. Immune responses and prediction of major infection in patients undergoing transhiatal or transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Surg.* 2003 Jan;237(1):35-43.
51. Schiebler, Schmidt, Zilles; *Anatomie; 7.Auflage; Springer Verlag; 1997*
52. Schumacher C, Novotny A, Ott K, Feith M, Siewert JR. Lymphadenektomie bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes. *Chirurg.* 2007, 78:203-216.
53. Shepard RS, Whitty AJ. Bilateral cervical vagotomy: a longterm study on the unanesthetized dog. *Am J Physiol.* 1964 Feb; 206: 265-9.
54. Shima I. The preserving effects of bronchial arteries and pulmonary nerves at radical esophagectomy on cardio-respiratory functions in dogs. [Article in Japanese] *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1989 Nov;37(11):2305-17.
55. Shiozaki H, Imamoto H, Shigeoka H, Imano M, Yano M. Minimally invasive esophagectomy with 10 cm thoracotomy assisted thoracoscopy for the thoracic esophageal cancer. [Article in Japanese] *Gan To Kagaku Ryoho.* 2003 Jul;30(7):923-8.
56. Sroka K. On the genesis of myocardial ischemia. *Z Kardiol.* 2004 Oct;93(10):768-83. Comment in: *Z Kardiol.* 2004 Oct;93(10):765-7.
57. Stippel DL, Taylan C, Schroder W, Beckurts KT, Holscher AH. Supraventricular tachyarrhythmia as early indicator of a complicated course after esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2005;18(4):267-73.

58. Strubelt O, Wendel U, Zetler G. The mechanism of tachycardia and increased blood pressure following bilateral vagotomy in rats. [Article in German] Arch Int Pharmacodyn Ther. 1969 Sep;181(1):190-207.
59. Takeuchi M, Odake M, Takaoka H, Hayashi Y, Yokohama M. Comparison between preload recruitable stroke work and the endsystolic pressure-volume relationship in man. Eur Heart J 1992; 13 Suppl E: 80-4.
60. Takeuchi M, Takaoka H, Odake M, et al. Assessment of left ventricular function using a conductance catheter in the human heart. Jpn.Circ.J 1992; 56: 730-4.
61. Tomicic V, Graf J, Echevarria G et al. Intrathoracic blood volume versus pulmonary artery occlusion pressure as estimators of cardiac preload in critically ill patients. Rev Med Chil. 2005 Jun;133(6):625-31. Epub 2005 Jul 22.
62. Tsui SL, Law S, Fok M, et al. Postoperative analgesia reduces mortality and morbidity after esophagectomy. Am J Surg. 1997 Jun;173(6):472-8.
63. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Mar;127(3):779-86. Comment in: J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Mar;127(3):629-30.
64. Wang D, Zhang R, Sun K. The digestive functions of the stomach after esophagectomy with vagus nerve preserved or severed in esophageal cancer patients: a comparative study. [Article in Chinese] Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2000 Sep;22(5):414-6.
65. Yakoubian K, Bougeois B, Marty J, Marmuse JP, Desmots JM. Cardiovascular responses to manual dissection associated with transhiatal esophageal resection. J Cardiothorac Anesth. 1990 Aug;4(4):458-61.

## 10. Anhang verwendete Medikamente und Geräte

Wirkstoff	Handelsname	Firma	Vertriebsort
Ketamin	Ketanest	Parke-Davis/Pfizer	Karlsruhe, Deutschland
Dehydrobenzperidol	Droperidol	Roche	Basel, Schweiz
Atropin	Atropinsulfat B.Braun	B.Braun	Melsungen, Deutschland
Propofol	Propofol®Lipuro	B.Braun	Melsungen, Deutschland
Fentanyl	Fentanyl B. Braun	B.Braun	Melsungen, Deutschland
Pancuronium	Pancuronium Organon	Organon	Oberschleissheim, Deutschland
Embutramid, Mebenzonium, Tetracain	T61	Hoescht Veterinär GmbH	München, Deutschland

**Tabelle Anhang:** verwendete Medikamente mit Bezugsquellen

Gerät	Handelsname	Firma	Vertriebsort
Venöser Zugang	Venofix 19G	B.Braun	Melsungen, Deutschland
Conductancekatheter	7-F-Conductance- katheter	Sentron	Roden, Niederlande
Endotrachealtubus	Typ Magill 6,5Charr	Medicoplast	Illingen, Deutschland
Doppellumentubus	BronchoCath 28 Fr.Left	Mallinckrodt Medical	Athlone, Irland
Beatmungsgerät	Medimorph System Module 1	Medimorph	Leipzig, Deutschland
Thermodilution	Cold Z021® System	Pulsion Medical Systems	München, Deutschland
Blutgase	Radiometer ABL 500	Radiometer	Kopenhagen, Dänemark
EKG	Vicom sm SMK 210	Hellige	Freiburg, Deutschland
Druckaufzeichnung	Siemens Sirecust 1281	Siemens	Erlangen, Deutschland
Klammernahtgerät	GIA 90	Tycohealthcare	Neustadt, Deutschland

**Tabelle Anhang:** verwendete Geräte und Materialien

## **11. Lebenslauf**

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

## 12. Danksagung

Ich danke Herrn Prof.Dr.med. Wolfgang Schwenk, Stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte für die Überlassung des Promotionsthemas, das in mich gesetzte Vertrauen und die Betreuung während der Erstellung meiner Dissertation.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herr Dr.med.Oliver Haase, Facharzt der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, für die geduldige Unterstützung während der Erstellung der Dissertationsschrift und für die vielen anregenden Diskussionen.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Ursula Zurbuchen, die mir das Studium erst möglich machen konnte.

Von ganzem Herzen danke ich Herrn Dr.med. Sven Weber für die vielen motivierenden und aufbauenden Gespräche, die aufopfernde Unterstützung insbesondere in den letzten Monaten und den bedingungslosen Glauben an das Gelingen dieser Arbeit.

## **Erklärung**

„Ich, Urte Zurbuchen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

Einfluss der thorakalen Vagotomie auf die kardiale Regulation nach Ösophagusresektionen – Eine tierexperimentelle Studie im Schweinemodell - selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 08.11.2007