

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Direktorin : Prof. Dr. med. G. Nöldge–Schomburg

**„Vergleichende Untersuchung zu den Auswirkungen der Natrium-
Nitroprussid und Esmolol induzierten Hypotension auf Oxygenierung und
Perfusion der Leber“**

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Vera-Christine Steinmetz

geboren in Hannover

Rostock 2008

(Dekan : Prof. Dr. med. E. Reisinger)

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0173-7

Dekan

Prof. Dr. med. E. Reisinger

Gutachter

Priv.-Doz. Dr. med. Dierk Vagts

Gutachter

Priv.-Doz. Dr. med. Karl Träger

Gutachter

Professor Dr. med. Hüseyin Ince

In Dankbarkeit meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

A.	Abkürzungsverzeichnis.....	III
B.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	V
1.	Einleitung.....	1
2.	Modell, Material, Methoden.....	6
2.1	Experimentelles Modell.....	6
2.1.1	Einführung	
2.1.2	Versuchstiere, Untersuchungsgruppen	
2.1.3	Anästhesie	
2.1.3.1	Prämedikation und Narkose	
2.1.3.2	Beatmung	
2.1.3.3	Flüssigkeitssubstitution	
2.1.4	Präparation	
2.1.4.1	Extraabdominelle Präparation	
2.1.4.2	Abdominelle Präparation	
2.1.5	Stabilisationsphase	
2.2	Messmethoden.....	12
2.2.1	Hämodynamik	
2.2.1.1	EKG und Herzfrequenz	
2.2.1.2	intravasale Druckmessung	
2.2.1.3	regionale Blutflussmessung	
2.2.1.4	Herzzeitvolumen	
2.2.1.5	ICG Messung	
2.2.1.6	berechnete Kreislaufparameter	
2.2.2	Blutgasanalyse	
2.2.3	Gewebe PO ₂ Messung der Leber	
2.2.4	Mess- und Regelungstechnik	

2.2.5	Klinische Chemie	
2.3	Untersuchungsprotokoll.....	18
2.4	Statistische Methoden.....	19
3.	Ergebnisse.....	20
3.1	Systemische Hämodynamik.....	20
3.2	Hämodynamik und Sauerstoffbilanz der Leber.....	28
4.	Diskussion.....	37
4.1	Methode.....	37
4.1.1.	Versuchstiere	
4.1.2.	Anästhesie	
4.1.3.	Beatmung	
4.1.4.	Präparation	
4.1.5.	Versuchsmedikation	
4.1.6	Hämodynamische Messmethoden	
4.2	Systemischen Hämodynamik.....	44
4.3	Hämodynamik und Sauerstoffbilanz der Leber.....	47
5.	Zusammenfassung.....	52
6.	Anhang.....	54
6.1	Formeln.....	54
6.2	Literatur.....	55
6.3	Danksagung.....	66
6.4	Eidesstatliche Versicherung.....	67
6.5	Lebenslauf.....	68

A. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
art.	arteriell
AF	Atemfrequenz
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
AZV	Atemzugvolumen
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
DO _{2hep}	Hepatisches Sauerstoffangebot
DO _{2sys}	Systemisches Sauerstoffangebot
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
feCO ₂	Expiratorischer Kohlendioxid-Partialdruck
gv	gemischtvenös
ha	hepatoarteriell
HABF	Hepatoarterieller Blutfluss
HAVR	Strömungswiderstand A. hepatica
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indocyaningrün
IE	Internationale Einheiten
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITBV _i	Intrathorakales Blutvolumen bezogen aufs Körpergewicht
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
ml	Milliliter
min	Minuten
MOV	Multi-Organ-Versagen
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
paCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PDR _{ICG}	Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
pv	portalvenös
PVBF	Portalvenöser Blutfluss
PVVR	Strömungswiderstand V. Portae
sek	Sekunden
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
sO _{2art}	Arterielle Sauerstoffsättigung
sO _{2gv}	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
svO _{2hep}	Hepatovenöse Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
THBF	Totalhepatischer Blutfluss
V.	Vena
Vv.	Venae
ven.	venös
VO _{2hep}	hepatischer Sauerstoffverbrauch
VO _{2sys}	systemischer Sauerstoffverbrauch
zv	zentralvenös
ZVD	Zentralvenöser Druck

B. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abb 1: Leberläppchen
- Abb 2: COLD-Katheter (A. femoralis)
- Abb 3: ZVK und Schleuse (V. jugularis interna)
- Abb 4: Ultraschallmessköpfe (V. portae, A. hepatica)
- Abb 5: Versuchsaufbau schematisiert
- Abb 6: Mehrdrahtoberflächen-Sauerstoffpartialdruck-Sonde
- Abb 7: Versuchsablauf schematisiert
- Abb 8: mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
- Abb 9: Herzfrequenz (HF)
- Abb 10 Herzzeitvolumen (HZV)
- Abb 11: Systemisches Sauerstoffangebot (DO_{2sys})
- Abb 12: Systemische Sauerstoffaufnahme (VO_{2sys})
- Abb 13: Intrathorakales Blutvolumen bezogen aufs Körpergewicht ($ITBV_i$)
- Abb 14: Blutfluss A. hepatica (HABF)
- Abb 15: Blutfluss V. portae (PVBF)
- Abb 16: hepatisches Sauerstoffangebot (DO_{2hep})
- Abb 17: hepatovenöse Sauerstoffsättigung (svO_{2hep})
- Abb 18: Leberoberflächen-Sauerstoffpartialdruck
- Tab 1: Systemische Hämodynamik NP (NP=Natriumnitroprussid)
- Tab 2: Systemische Hämodynamik ES (ES=Esmolol)
- Tab 3: Regionale Hämodynamik und Sauerstoffbilanz der Leber NP
- Tab 4: Regionale Hämodynamik und Sauerstoffbilanz der Leber ES

1. Einleitung

Die kontrollierte Hypotension ist ein in den vergangenen Jahren immer wieder diskutiertes Verfahren, in dessen Rahmen eine pharmakologische Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) auf Werte zwischen 40-60 mmHg erreicht werden kann. Es ermöglicht die Schaffung eines „blutarmen“ Operationsfeldes, verringert den intraoperativen Blutverlust und somit auch die Notwendigkeit für den Einsatz von Erythrozytenkonzentraten (Shah 1992). Gängige Einsatzgebiete sind z.B. Aneurysmaclipping im Bereich der Neurochirurgie, Aortenstentanlagen im Bereich der Gefäßchirurgie sowie mittelohrchirurgische Eingriffe im Bereich der HNO. Trotz der bereits langjährigen Erfahrung in den einzelnen Fachbereichen sind die Gefahren der kontrollierten Hypotension in Bezug auf die Mangel durchblutung vitaler Organe und insbesondere der Splanchnikusregion (Magen, Dünndarm, Dickdarm, Leber, Pankreas und Milz) mit den entsprechenden pathophysiologischen Veränderungen und Folgen nach wie vor umstritten und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Das besondere Interesse unserer tierexperimentellen Studie sollte den gezielten Auswirkungen der tiefen kontrollierten Hypotension auf Oxygenierung und Perfusion der Leber, als Teilkreislauf des Splanchnikusgebietes, gelten. Durchgeführt wurde der Versuch zum einen unter Gabe von Natriumnitroprussid (Nipruss®, Schwarz Pharma AG, Deutschland GmbH, Mannheim) und zum anderen von Esmolol (Brevibloc®, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim).

Beide Medikamente sind gängige in Thorax-, Gefäß- und Neurochirurgie zu diesem Zweck eingesetzte Substanzen (Jordan 1993). Die primären Unterschiede basieren auf den sich deutlich unterscheidenden Ansatzpunkten der Wirkungsmechanismen:

Natriumnitroprussid ist einfach und sicher in der Anwendung, zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine schnelle Beendigung der Wirkung aus, ist somit gut steuerbar und wird rasch eliminiert ohne zu kumulieren. Die außerordentliche Flüchtigkeit und gute Steuerbarkeit ist für die kontrollierte Blutdrucksenkung eine besonders erwünschte Eigenschaft und wird so von keiner anderen Substanz erreicht (Larsen 1995).

Die Blutdruck senkende Wirkung ist die Folge einer Vasodilatation im Bereich der arteriellen Widerstandsgefäße und der venösen Kapazitätsgefäße durch Freisetzung

von Stickstoffmonoxid (NO) aus Nitroprussid. Das NO führt zu einer Aktivierung der Guanylatzyklase und somit zu vermehrter Freisetzung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Damit vermindert sich die Kalziumkonzentration in der Gefäßmuskulatur und es resultiert eine Relaxation mit darauf folgender Vasodilatation (Karow 2005).

Die in diesem Zusammenhang zu erwähnenden Nebenwirkungen sind Folge der relativ rasch eintretenden Blutdrucksenkung und der in diesem Rahmen auftretenden gegenregulatorischen Maßnahmen:

- Reflextachykardie: Sie beruht auf einer sympathoadrenergen Gegenreaktion.
- Rebound-Hypertension: Dieses entsteht vermutlich als Folge einer vermehrten Freisetzung von Renin während der Hypotension.
- Tachyphylaxie: Hier kommt es zum Wirkungsverlust von Nitroprussidnatrium bei längerer kontinuierlicher Anwendung. Die Ursache hierfür ist bisher nicht klar (Jordan 1993, Larsen 1995).

Zusätzlich zu den oben genannten Punkten kommt es unter der Gabe von Natriumnitroprussid zu einer nicht enzymatischen Freisetzung von Zyanidionen. Im Falle einer Überdosierung kann es hierdurch zu einer Blockade der Atmungskette mit zytotoxischer Hypoxie kommen (Greiss 1976).

Auch **Esmolol** zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt mit Erreichen eines steady-state, eine kurze Wirkdauer und eine gute Steuerbarkeit aus (Wiest 1995). Die direkte Blutdruck senkende Wirkung wird hier jedoch über eine kardioselektive β_1 -Rezeptorblockade ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität erzeugt und beruht primär auf der daraus resultierenden negativ inotropen Wirkung mit Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV) (Larsen 1995, Ornstein 1991). Während der β_1 -blockierende Effekt vorrangig für den zügigen Wirkungseintritt verantwortlich gemacht werden kann, kommt es zusätzlich über eine Hemmung der Renin-Angiotensin-Achse zu einer verzögert einsetzenden, indirekten Wirkung auf den Blutdruck (Ornstein 1995). Die bei der Anwendung von Esmolol im Vordergrund stehenden Nebenwirkungen sind Folge der β_1 -selektiven Wirkung: es resultiert, ganz im Gegensatz zu Na-Nitroprussid, eine Reduktion der Herzfrequenz (negative Chronotropie), weiterhin lässt sich aufgrund der kardioselektiven Wirkung häufig eine Abnahme der Herzkontraktilität beobachten (negative Inotropie) und es kommt wie bereits erwähnt zu einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (Karow 2005).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich sowohl die pathophysiologische Wirkung wie auch das Nebenwirkungsspektrum beider Substanzen deutlich unterscheiden: Während Natriumnitroprussid im Wesentlichen über eine Senkung der Vorlast seine Wirkung entfaltet, steht bei der Anwendung von Esmolol primär die Reduktion des Herzminutenvolumens (HZV) im Vordergrund. Folglich ist auch mit sich deutlich unterscheidenden Auswirkungen auf die Perfusion und Oxygenierung der verschiedenen vitalen Organe, unter anderem des Splanchnikusgebietes, besonders der Leber, zu rechnen:

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Leber aufgrund ihrer anatomischen Lage im Abstromgebiet des Darmes sowie ihrer Funktionen im Intermediärstoffwechsel und dem Immunsystem eine wesentliche Rolle im Verlauf kritischer Krankheitsgeschehen spielt (Marzi 1994). Im Rahmen eines Schocks, einer Ischämie oder einer Sepsis kann es zu einer Minderperfusion von Organbereichen zugunsten von Herz und Gehirn kommen. Hauptbestandteil der Fragestellungen in diesem Zusammenhang war häufig, in wie weit die Splanchnikusregion hiervon betroffen ist und wie groß ihre Rolle in der Entwicklung eines SIRS (systemischen inflammatorischen Responsesyndroms) und eines sich gegebenenfalls daraus entwickelnden Multi-Organ-Versagens (MOV) ist (Jordan 1993). Der Darm ist hierbei häufig als „Motor of Organ Failure“ bezeichnet worden, während die Leber als Modulator und Verstärker eines SIRS oder MOV angesehen werden kann (Marzi 1994).

Mit 25% Anteil am Herzzeitvolumen gehört die Leber zu den am besten durchbluteten Organen des menschlichen Körpers. Ihre Blutversorgung wird zu 80% durch die V. portae und zu 20% durch die A. hepatica gewährleistet. Während über die A. hepatica ausschließlich arterielles sauerstoffreiches Blut transportiert wird und diese zu ca. 40% die Sauerstoffversorgung der Leber übernimmt, enthält die V. portae gleichzeitig den gesamten venösen Abfluss des Splanchnikusgebietes. Bei Endotoxin- und Bakteriämie des Magen-Darm-Traktes im Rahmen eines Reperfusionsschadens durch Schock, Trauma, Sepsis oder Minderperfusion ist die Leber somit immer mit betroffen. Im Rahmen der dabei ablaufenden Pathomechanismen kann es zu einer endotoxininduzierten Makrophagenaktivierung, einem ausgeprägten Anstieg intrahepatischer Leukozyten-Endothel-Adhäsionen sowie

einer veränderten Akutphasenproteinsynthese in der Leber kommen, die zu einer Belastung des Organismus mit hochpotenten Mediatoren und aktivierten mononukleären Zellen führt (Marzi 1994) und ohnehin schon bestehende Schädigungen vitaler Organe bis hin zum Organversagen verstärken können.

Dementsprechend lag das Interesse unserer Studie zum einen auf den durch die Natriumnitroprussid- und Esmololinfusion provozierten makrohämodynamischen Veränderungen im Bereich der Leberzirkulation und deren Folgen für den Gesamtorganismus.

Zum anderen soll diese Versuchsreihe jedoch auch auf mögliche mikrozirkulatorische Veränderungen näher eingehen. Hierzu ist es wichtig, sich neben der makroanatomischen auch die mikroanatomische Struktur der Leber näher vor Augen zu führen. Die Mikrozirkulation der Leber wird nicht nur über Veränderungen im Bereich der hepatoarteriellen und portalvenösen Blutflüsse reguliert, sondern auch auf der Ebene der klassischen strukturellen Untereinheit der Leber, dem Leberläppchen, weit reichend beeinflusst (Gerok 1995): Die Form des Leberläppchens gleicht im Aufbau einem Polygon, dessen Ecken die Portalfelder inklusive der so genannten Glissonschen Trias (Portalvenenast, Ast der A. hepatica, Gallengang) bilden. Im Zentrum eines Leberläppchens liegt jeweils eine Zentralvene. Der Blutstrom fließt über radiär angeordnete Sinusoide von außen auf die Zentralvene zu. Sie sind die funktionell wichtigsten Abschnitte des Gefäßsystems innerhalb der Leber und enthalten Mischblut, einerseits mit Nährstoffen versetzt aus der V. portae, andererseits mit sauerstoffreichem Blut bestückt aus der A. hepatica. Jedes Sinusoid wird jeweils von einer Schicht Hepatozyten umsäumt, die hierüber den Austausch von Sauerstoff, Kohlendioxid und Metaboliten vollziehen und somit die Versorgungsleistung der Leber sichern. Durch Erweiterung und Verengung der Sinusoide kann der Austausch und die Versorgung der Hepatozyten variiert werden. Dies beruht auf einer weiteren strukturellen Untereinheit, den so genannten Ito-Zellen, die durch Kontraktion und Relaxation die Weite der Sinusoide und somit deren Versorgungsleistung beeinflussen können.

Abbildung 1 auf Seite 5 zeigt ein solches Leberläppchen mikroskopisch dargestellt.

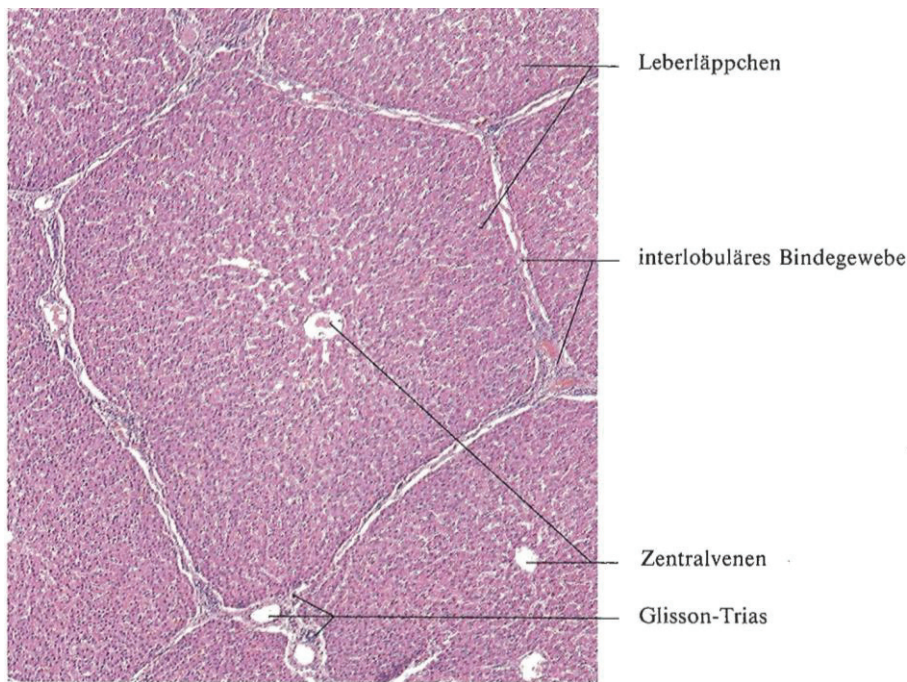


Abbildung 1: Leberläppchen

Folglich sind für die Gesamtperfusion des Leberparenchyms nicht nur die makrohämodynamischen Blutstromverhältnisse von Bedeutung. Den mikrozirkulatorischen Begebenheiten ist eine maßgebliche Rolle für die Versorgung der Hepatozyten und damit der Aufrechterhaltung der Leberfunktion zuzuschreiben.

Da bis heute noch nicht ausreichend geklärt ist, wie weit reichend die Minderperfusion und die Reaktionen des Splanchnikusgebietes und im besonderen der Leber unter **tiefer** kontrollierter Hypotension sind, galt dieser Fragestellung unser besonderes Interesse.

Die Zielsetzung dieser Studie ist es demnach eine konkrete Aussage darüber machen zu können:

- in wieweit ein Absenken des MAP auf bis zu 40 mmHg eine deutliche Minderperfusion der Leber hervorruft
- wie empfindlich die Oxygenierung der Leber dabei gestört wird
- welche Folgen für das Leberparenchym und die Hepatozyten daraus hervorgehen
- und ob die Verwendung der pathophysiologisch sehr unterschiedlich wirkenden Substanzen Nitroprussidnatrium oder Esmolol im Vergleich einen positiven oder negativen Effekt erkennen lassen.

2. Modell, Material, Methoden

2.1 Experimentelles Modell

2.1.1 Einführung

Bei dem Modell handelt es sich um eine randomisierte, prospektive, tierexperimentelle Studie. Das Studienprotokoll wurde von der Tier-Ethikkommission der Universität Rostock geprüft und durch das Landesveterinärsamt Mecklenburg-Vorpommern unter dem Aktenzeichen LVL 310-4/7221.3-1.1-001/02 genehmigt.

2.1.2 Versuchstiere, Untersuchungsgruppen

Die Untersuchungen wurden an drei bis vier Monate alten Schweinen („Deutsches Hausschwein“, Tier- und Pflanzenproduktion GmbH Rövershagen) mit einem Gewicht zwischen 32 – 37 kg durchgeführt. Die Tiere wurden im experimentellen Forschungszentrum der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock („Institut für experimentelle Chirurgie mit zentraler Versuchstierhaltung“, Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Brigitte Vollmar) versorgt. Ab dem Vorabend des Versuchstages wurde Nahrungskarenz mit freiem Zugang zu Wasser eingehalten.

Die Untersuchung fand an 17 Tieren statt, die in zwei Gruppen aufgeteilt wurden:

- es = Esmolol / n = 8
- np = Nitroprussidnatrium / n = 9

2.1.3 Anästhesie

2.1.3.1 Prämedikation und Narkose

Die Prämedikation erfolgte mit 0,2 mg/kg Körpergewicht Flunitrazepam (Rohypnol[®], Hofmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und 15 mg/kg Körpergewicht Ketamin (Ketanest[®], Parke-Davis GmbH Freiburg, Deutschland). Nach Eintritt ausreichender Sedierung konnte etwa 30 Minuten später eine Ohrvenenverweilkanüle

(Vasofix[®] 20 G, Braun Melsungen Ag, Melsungen, Deutschland) gelegt werden. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 3,0 mg/kg Körpergewicht Ketamin, 7-10 µg/kg Körpergewicht Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®], Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland), 0,02 mg/kg Körpergewicht Flunitrazepam und 1,5 mg/kg Körpergewicht Rocuronium (Esmeron[®], N.V. Organon Oss, Niederlande).

Die Intubation erfolgte orotracheal mit einem Endotrachealtubus (Rüsch[®], ID 7,0, Firma Rüsch, Waiblingen, Deutschland). Die Narkose wurde während des gesamten Versuches durch kontinuierliche Gabe von 4,0 mg /kg/h Ketamin, 0,0125 mg/kg/h Flunitrazepam und 1,0 mg/kg/h Rocuronium über Perfusorspritzenpumpen aufrechterhalten.

2.1.3.2 Beatmung

Die Beatmung der Tiere erfolgte volumenkontrolliert mit einem Beatmungsgerät vom Typ Cato Ventilator (Dräger[®], Lübeck, Deutschland). Auf die Verwendung eines PEEP wurde soweit möglich verzichtet. Bei eingeschränkter Oxygenierung erfolgte die bedarfsgerechte Anpassung des PEEP an die jeweilige Beatmungssituation. Für die Einstellung der Beatmungsparameter wurden primär ein Atemzugvolumen (AZV) von 10 ml/kg KG, eine Atemfrequenz (AF) von 12 Atemzügen pro Minute und eine inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) von 0,3 gewählt. Die Überwachung und Justierung der Beatmungsparameter erfolgte nach regelmäßig durchgeführten Blutgasanalysen mit Zielwerten zwischen 12,5-15,5 kPa für den p_aO₂ und 4,6-5,5 kPa für den p_aCO₂.

2.1.3.3 Flüssigkeitssubstitution

Die Flüssigkeitssubstitution während der Präparation erfolgte kontinuierlich mit auf 37°C vorgewärmter Vollelektrolytlösung (20 ml/kg/h, Jonosteril[®], Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland). Nach Beendigung der operativen Maßnahmen wurde die Zufuhr auf 10 ml/kg/h reduziert.

2.1.4 Präparation

2.1.4.1 Extraabdominelle Präparation

Zu Beginn wurde durch Palpation der Pulse eine beidseitige perkutane Punktion der Arteria femoralis vorgenommen und eine in Seldingertechnik eingeführte Katheterschleuse (5 French Schleuse, Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) in die Gefäße eingebracht. Die Schleusen dienten der anschließenden kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung mit einem COLD[®]-Katheter (4 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) und wurden für arterielle Blutentnahmen genutzt. Abbildung 2 zeigt einen solchen COLD-Katheter nach Punktion und Anlage.

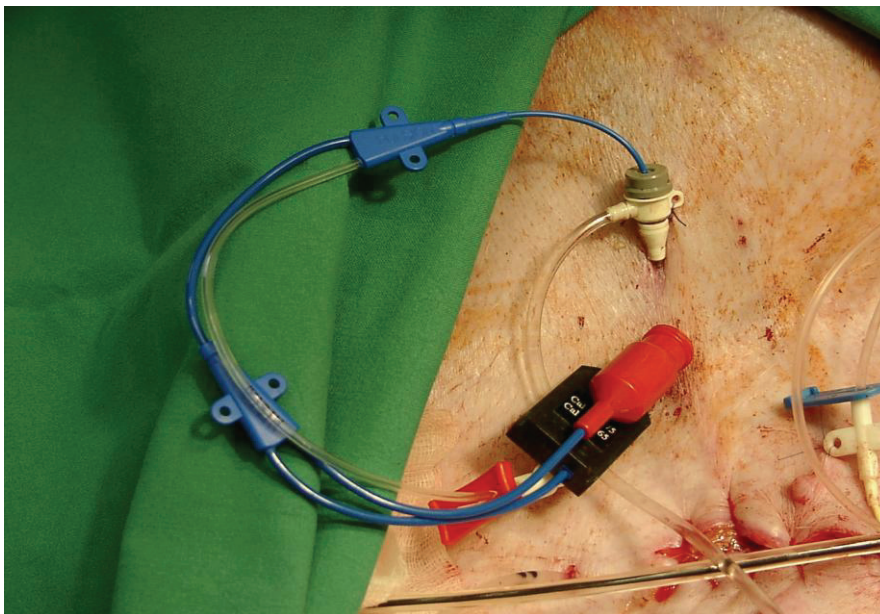


Abbildung 2: COLD-Katheter (A. femoralis) (Vagts 2004)

Nach Hautdesinfektion und steriler Abdeckung folgte die Präparation der V. jugularis interna rechts über einen 6-8 cm langen Hautschnitt und anschließender stumpfer Freilegung des Gefäßes. Nach Punktierung der Vene wurde eine 8,5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) in Seldingertechnik eingeführt und ca. 6 cm intraluminal vorgeschoben. Anschließend erfolgte die erneute Kanülierung des Gefäßes mit einem Doppellumenkatheter (7 Fr Two-Lumen Central Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) in

Seldingertechnik und Verschieben des Katheters um ca. 12 cm bis vor den Einmündungsbereich der V. cava superior in den rechten Vorhof. Nach Überprüfung der Durchgängigkeit und richtigen Lage der Katheter erfolgte der Wundverschluss mittels Hautnaht. Die Katheter wurden an der Haut fixiert. Durch die Schleuse wurde dann ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (7 Fr Swan-Ganz-Thermodilution Catheter, American Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) eingeführt und in die A. pulmonalis eingeschwenkt. Die korrekte Lage des Katheters wurde mittels Druckkurve und anschließend erscheinender Verschlussdruckkurve am Monitor überprüft.

Abbildung 3 zeigt einen 2-Lumen-ZVK und die pulmonalarterielle Schleuse in situ vor Hautverschluss.



Abbildung 3: ZVK und Schleuse (V. jugularis interna) (Vagts 2004)

2.1.4.2 Abdominelle Präparation

Der Zugang zu den abdominalen Gefäßen erfolgte über eine mediane Laparotomie. Zur Präparation der Leberpforte erfolgte zuerst die Darstellung des Ligamentum hepatoduodenale, entlang dessen dann auch die A. hepatica communis identifiziert werden konnte. Anschließend wurden von der A. hepatica communis ausgehend die A. hepatica propria und von dort weitergehend die Leberarterien freipräpariert. Die A. hepatica propria wurde mit einer Gefäßschlinge fixiert. Dann erfolgte die

Präparation der V. portae entlang des lateralen Randes des Ligamentum hepatoduodenale.

Zur Messung der Blutflüsse wurden größenadaptiert sowohl um die A. hepatica propria (3 oder 4 SB) wie auch um die V. portae (8 oder 10 SB) Transit Time Ultraschall-Flussmessköpfe (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) platziert. Zur Verbesserung der Übertragung des Schallsignals wurde zwischen Flussmesskopf und Gefäß ein Sonogel gespritzt.

Abbildung 4 zeigt zwei der Ultraschallmessköpfe in situ jeweils um die V. portae und die A. hepatica.

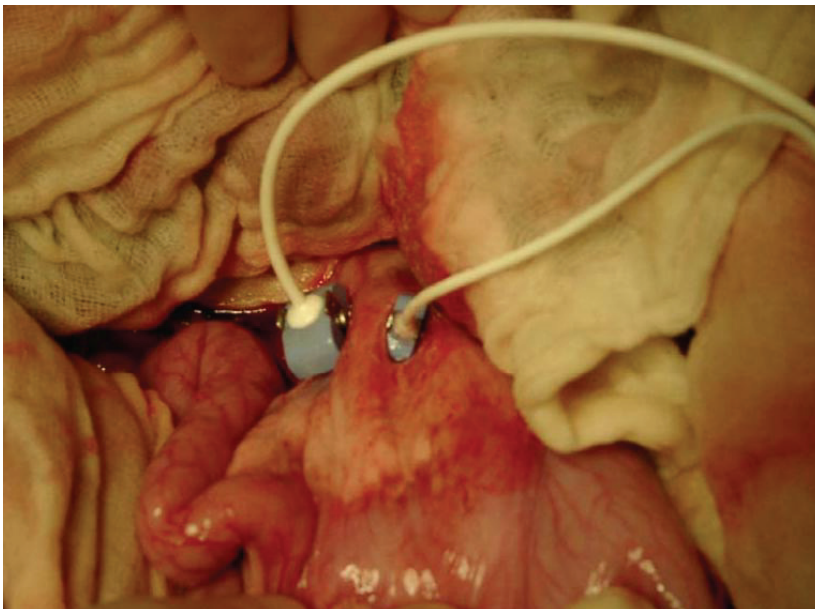


Abbildung 4: Ultraschallmessköpfe (V. portae rechts, A. hepatica links) (Vagts 2004)

Nach Anbringen der Flussmessköpfe wurden die V. portae und A. hepatica sinistra für die intravasale Druckmessung und die Blutentnahmen präpariert.

Nach Seldingertechnik wurde ein 20 G Einlumenkatheter (Vygon[®], Ecouson, Frankreich) in der V. portae platziert und durch eine Annahrt an der Pankreaskapsel fixiert. Die Punktion der V. hepatica sinistra erfolgte transparenchymal mit einem 16 G Einmalkatheter (Central Venous Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) nach Seldingertechnik. Anschließend wurde der Katheter an der Leberkapsel fixiert.

Zur Gewährleistung der kontinuierlichen Harnableitung und Harnbilanzierung wurde vor dem Bauchdeckenverschluss ein Blasenverweilkatheter (Cystofix®, 5,6 mm Kanüle, Braun-Melsungen AG) durch Blasenpunktion gelegt und fixiert.

Nach Beendigung der Präparation wurde das Abdomen bis auf einen 8-10 cm großen Spalt schichtweise verschlossen. Der durch Klammern nur intermittierend verschlossene 8-10 cm große Bereich diente der späteren Gewebeoberflächen-Sauerstoffpartialdruck-Messung der Leber.

Abbildung 5 zeigt noch einmal den Versuchsaufbau schematisiert im Überblick.

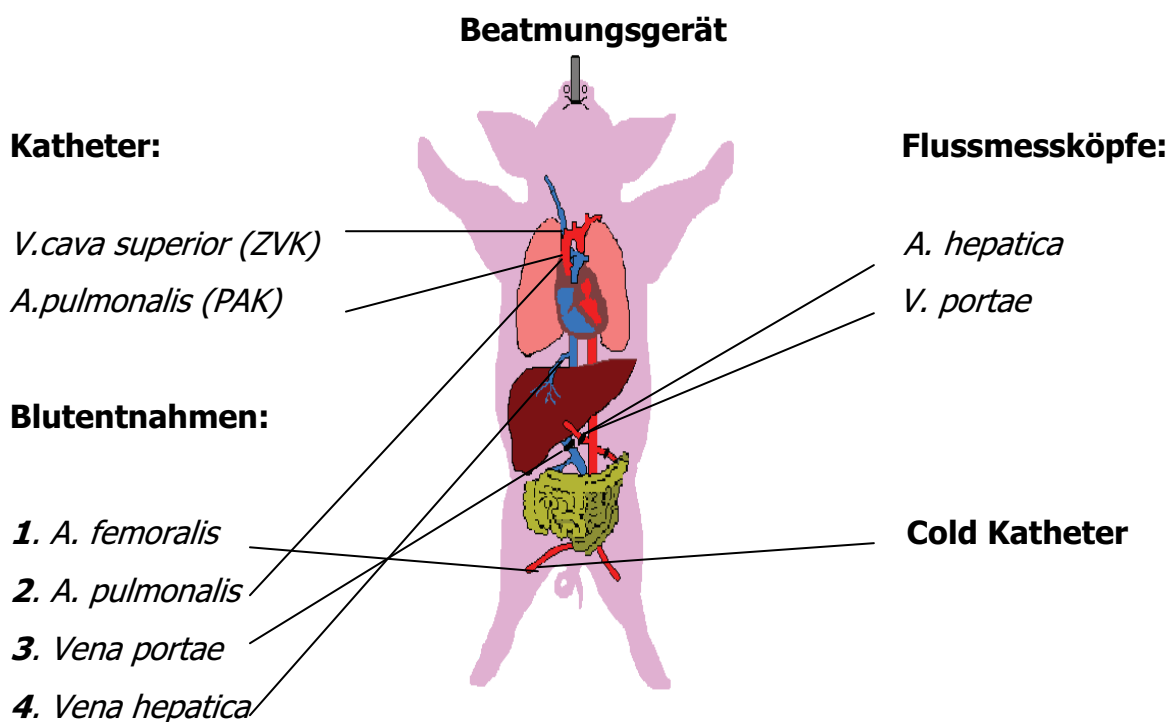


Abbildung 5: Versuchsaufbau schematisiert (Vagts 2004)

2.1.5 Stabilisationsphase

Nach Abschluss der operativen Maßnahmen folgte eine Ruhephase von mindestens 90 Minuten. Während dieser Zeit wurde das Tier in Ruhe belassen, um Interferenzen bei den späteren Messungen durch die vorangegangene Präparation zu verhindern und eine Stabilisierung der hämodynamischen Parameter zu erreichen. Die Flüssigkeitszufuhr wurde mit Beendigung der Präparation auf 10 ml/kgKG/h Vollelektrolytlösung-Lösung reduziert.

2.2 Messmethoden

2.2.1 Hämodynamik

2.2.1.1 EKG und Herzfrequenz

Das EKG wurde über eine kontinuierliche Ableitung entsprechend der 2. Standardableitung nach Einthoven bestimmt und registriert.

Die Berechnung der Herzfrequenz erfolgte aus dem Abstand der R-Zacken.

2.2.1.2 Intravasale Druckmessung

Die invasive Messung des Blutdrucks erfolgte arteriell (A. femoralis, systolisch, diastolisch), zentralvenös (V. cava superior) und pulmonalarteriell/gemischtvenös (A. pulmonalis). Zusätzlich wurden der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP) und die Drücke in V. portae und A. hepatica gemessen. Zur Druckmessung wurden die Gefäßzugänge über Spülsysteme mit Druckaufnehmern (Medex Medical, Rogial MX 960, Haslingden, Rossendale, Lancashire, Großbritannien) verbunden und die Druckkurven kontinuierlich oszillographisch aufgezeichnet und gespeichert. Als Spüllösung wurde 0,9%ige Natriumchloridlösung mit 2,5 IE Heparin pro ml verwendet.

2.2.1.3 Regionale Blutflussmessung

Der Blutfluss der Leber wurde mit Transit Time Ultraschallflussmessköpfen kontinuierlich gemessen, die wie vorher beschrieben um die A. hepatica sinistra und die V. portae platziert worden waren. Hierüber konnten die Blutflüsse als Geschwindigkeit des strömenden Blutvolumens bestimmt werden. Die Aufzeichnung und Speicherung der Daten erfolgte mit einem Blutflussmesser (Flowmeter T 208, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) und dem PO-NE-MAH[®] Datenaufnahmesystem.

2.2.1.4 Herzzeitvolumen

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgte mit Hilfe des Pulsion COLD[®]-Systems nach der Thermodilutionsmethode. Hierbei wurden 10 ml einer gekühlten 0,9%igen Natriumchloridlösung möglichst schnell über den Pulmonalkatheter zentralvenös injiziert.

Nach Injektion des kalten Bolus vermischt sich das applizierte Lösungsvolumen mit dem enddiastolischen Volumen in der Herzkammer und es ergibt sich ein Temperaturverlauf der abhängig ist vom Blutfluss und dem durchlaufenden Blutvolumen. Über das COLD-System wurde die Temperaturverlaufskurve gemessen und auf einem Monitor abgebildet.

Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgte aus der Thermodilutionskurve mit Hilfe der Stewart-Hamilton Gleichung:

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

T_b: Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus

T_i: Temperatur der injizierten Lösung (Injektat)

V_i: Injektatvolumen

K: Korrekturkonstante, welche sich aus spezifischen Gewichten und spezifischer Wärmeleitfähigkeit von Blut und Injektat zusammensetzt

$\int \Delta T_b \cdot dt$: Fläche unter der Thermodilutionskurve

Für die Berechnung des aufgenommenen Wertes wurden mehrere Messungen durchgeführt und der Mittelwert bestimmt. Werte, die um mehr als 10% vom berechneten Mittelwert abwichen wurden nicht in die Untersuchung einbezogen.

2.2.1.5 ICG Messung

Die ICG Messung diente im Wesentlichen der Bestimmung des intravasalen Blutvolumens, des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) und der Beurteilung der Leberfunktion. Für die Messung wurden 10 ml einer gekühlten Indikatorlösung (Indocyaningrün, 2,5mg/ml) zentralvenös appliziert. Der Indikator bindet sofort nach

Injektion an Plasmaproteine im Blut und ermöglicht so eine Markierung des intravasalen Raumes.

Da Indocyaningrün (ICG) in der Leber selektiv aus dem Blut extrahiert wird, konnte über die Bestimmung des Abfalls der Indocyaninkonzentration ($PDR_{ICG} \approx$ Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün) zwischen dem Durchmischungszeitpunkt und 240 Sekunden nach der Injektion eine Aussage über die Leberfunktion gemacht werden.

Durch den Faktor Kälte wurde mit Hilfe der Thermodilutionsmethode, wie weiter oben beschrieben, auch der extravasale Raum erfasst. Die Kombination beider Messmethoden ermöglicht es, dass intrathorakale Blutvolumen (ITBV) zu bestimmen.

Die Messungen erfolgten mit Hilfe eines Faseroptik-Thermistor-Katheters, dessen Spitze im Bereich der distalen Aorta abdominalis lag. Über das Pulsion COLD[®]-System (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) wurden die Messwerte ausgewertet und gespeichert.

2.2.1.6 Berechnete Kreislaufparameter

Die folgenden hämodynamischen Parameter wurden mit Hilfe der im Anhang aufgeführten Formeln berechnet:

- Schlagvolumen (SV)
- Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)
- Pulmonaler Gefäßwiderstand
- Strömungswiderstände in:
 - A. hepatica (HAVR)
 - V. portae (PVVR)
- Totalhepatischer Blutfluss (THBF)

2.2.2 Blutgasanalyse

Während der Präparation und vor Beginn der Messungen wurden Blutgasanalysen durchgeführt, um P_aO_2 , P_aCO_2 und Hämatokritwerte zu bestimmen. Für die Blutgasanalysen, die Bestimmung der Glucose - und Laktatkonzentrationen und der Serumelektrolyte wurde ein ABL3 Autoanalyser (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) verwendet.

2.2.3 Gewebeoberflächen-Sauerstoffpartialdruck-Messung der Leber

Die Messung des Gewebe- PO_2 der Leber wurde auf der Leberoberfläche mit Hilfe einer achtkanaligen Platin Oberflächenelektrode (Eschweiler, Kiel, Germany) durchgeführt.

Hierzu wurde die Elektrode über einen längeren Zeitraum in einem auf $36^\circ C$ geheizten und mit 21% Sauerstoff angereicherten Wasserbad sowie einer Nulllösung (Natriumdithionid-Null-Lösung, Firma Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) im Sinne einer Zweipunktkalibrierung geeicht.

Die Elektrode wurde auf die Leberoberfläche aufgesetzt. Die anschließende Messung von insgesamt 200 individuellen PO_2 -Werten erfolgte an 10 verschiedenen Elektrodenpunkten. Die Daten wurden über ein Mikroprozessor-unterstütztes System (Ingenieurbüro für Mess - und Datentechnik, Dipl. Ing. K. Mußler, Aachen) registriert und auf einem Computer gespeichert.

Abbildung 6 auf Seite 16 zeigt eine der genutzten Mehrdrahtoberflächensauerstoffpartialdrucksonden.



Abbildung 6: Mehdrahtoberflächensauerstoffpartialdrucksonde (Vagts 2004)

2.2.4 Mess- und Regelungstechnik

Für die konstante Regulierung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) auf den erwünschten Wert von 40 mmHg wurde ein Closed-Loop-Regelungssystem (Kähler 2004) verwendet. Schon in vorausgegangenen Arbeiten (Nguyen 2005) hat sich in diesem Zusammenhang ein sich selbst einstellender PID-Regler (P=Proportional, I=Integral, D= Differential) bewährt, eine Regeleinheit, die es erlaubte, den MAP bei 40 mmHg vorzuwählen und zu halten, wobei Soll- und Istwert kontinuierlich verglichen und entsprechend nachreguliert werden. Bei der Entwicklung spielten drei Faktoren eine besondere Rolle:

- Zum ersten galt es den MAP möglichst schnell und präzise auf den gewünschten Zielbereich absenken zu können, um die damit verbundenen Operations- und Narkosezeiten relativ kurz zu halten und ein Überschwingen des MAP in eventuell schädigende Bereiche zu unterbinden.
- Zum zweiten musste der Regler dazu in der Lage sein, möglichst schnell und effektiv auf mögliche Gegenregulationsmechanismen des Organismus durch Dosisanpassung des Medikaments reagieren zu können.
- Zum dritten war es wichtig, die interindividuelle Sensitivität des einzelnen Organismus auf die Medikamentengabe in die Regelung mit einzubeziehen.

Alle drei Faktoren bedurften einer Regelung, die über die eines handgesteuerten Systems hinausgeht.

Das in diesem Versuch verwendete System arbeitet nach dem Fuzzy-Gain-Scheduling Verfahren kombiniert mit einem Supervisor Algorithmus. Durch einen Abgleich der aktuell gemessenen Werte in Kombination mit zuvor experimentell gewonnenen Daten war es möglich, einsetzende Gegenregulationsmechanismen des Körpers schon im Ansatz zu erkennen und in die aktuelle Dosisberechnung mit einzubeziehen. Unerwünschte MAP-Schwankungen sowie träge Anlaufzeiten bis zum Erreichen des für die Versuchsstabilität notwendigen „steady state“ konnten somit umgangen werden. Um ungewollte Dosisanpassungen durch Messwertfehlinterpretationen bei Systemmanipulationen wie Blutentnahmen, Katheterspülungen und mechanischen Reizen auszuschalten wurde zusätzlich ein regelbasierter Filter zur Plausibilitätsprüfung in das System integriert. Das hier verwendete Regeltechnikmodell erweitert somit die Arbeiten von Slate (1980) über kontrollierte Hypotension kombiniert mit Ansätzen der Arbeit von Furutani (Furutani 1995, 2004), um auch im steady state auf Regulationsmechanismen des Organismus eingehen zu können.

2.2.5 Klinische Chemie

Zur Registrierung der klinisch-chemischen Parameter wurden zu allen Messzeitpunkten Serumröhrchenabnahmen an den Abnahmestellen **1.** (A.femoralis), **3.** (V.portae) und **4.** (V.hepatica) vorgenommen (siehe Abb. 5 Seite 11).

Registrierte Parameter waren: Transaminasen und Thiocyanat.

Die Bestimmung erfolgte im Labor des „Instituts für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin“ (ILAB, komm. Leiter: Dr. Peter Kohlschein) der Universitätsklinik Rostock.

2.3 Untersuchungsprotokoll

Vor Versuchsbeginn erfolgte die Randomisierung der Tiere in drei Gruppen: Gruppe I erhielt Nitroprussidnatrium (9 Tiere), Gruppe II erhielt Esmolol (8 Tiere), Gruppe III entsprach der Kontrollgruppe (5 Tiere).

Nach Beendigung der Präparation wurde eine Ruhephase von mindestens 90 Minuten eingehalten. Erst nach Überprüfung der Stabilität der hämodynamischen Parameter wurde mit der Abnahme und Registrierung aller relevanten Basiswerte (Baseline-Messung / 1) begonnen.

Zum Zeitpunkt „t0“ erfolgte dann die Induktion der kontrollierten Hypotension mit Hilfe eines Closed-Loop-Regelungssystems unter Gabe von Nitroprussidnatrium bzw. Esmolol. Die Dosierung der hypotensiven Medikation war flexibel und wurde so angepasst, dass der MAP auf einem konstanten Wert um 40 mmHg gehalten wurde. Die darauf folgenden Messungen wurden jeweils 5, 15 und 30 Minuten nach Induktion der kontrollierten Hypotension (Messungen 2, 3, 4), sowie 30 und 120 Minuten nach Beendigung der Medikamentengabe (Messungen 5 und 6) vorgenommen.

Die Abnahmen für die Blutgasanalysen erfolgten an allen vier Abnahmestellen:

1. (A.femoralis), **2.** (A.pulmonalis), **3.** (V.portae), **4.** (V.hepatica) zu allen 6 Messzeitpunkten.

Die Abnahmen für die klinische Chemie erfolgten nur an den Abnahmestellen **1, 3** und **4**.

Die Kontrollgruppe diente als Nachweis für die Stabilität des Versuchsmodells über die Zeit. Präparation und Ruhephase erfolgten wie bei den Tieren der Gruppen I und II, es wurde jedoch keine kontrollierte Hypotension durchgeführt. Blutentnahmen wurden zum Zeitpunkt der Baselinemessung (Messung 1) und nach einer 120-minütigen Erholungsphase (Messung 2) vorgenommen.

Abbildung 7 auf Seite 19 zeigt den Versuchsablauf schematisiert dargestellt.

Alle Tiere wurden nach Beendigung des Versuches durch Infusion einer Kaliumchloridlösung getötet.

		Blutbedarf	0	Präparation	Ruhephase	Baseline	nach Induktion	Induktion 15	Induktion 30	Erholung 30	Erholung 120
Gruppe	Meßzeitpunkt		7:00	7:15-10:00	10:00-12:00	12:00	12:45	13:00	13:15	13:45	15:15
Natrium-Nitroprussid/Esmolol											
Infusionen	Jono (ml/kg/h)		12	20		12					
Messungen	Hämodynamik / HZV					Ω	Ω	Ω	Ω	Ω	Ω
	pHi-Sonde/Tonocap					Ω			Ω	Ω	Ω
	Paratrend					Ω	Ω	Ω	Ω	Ω	Ω
	COLD/ICG					Ω	Ω(evt nur Leber)		Ω	Ω	Ω
	pO2					Ω	Ω		Ω	Ω	Ω
BGA	arteriell	1,5 ml				@	@	@	@	@	@
	gemischt-venös	1,5 ml				@	@	@	@	@	@
	portal-venös	1,5 ml				@	@	@	@	@	@
	hepato-venös	1,5 ml				@	@	@	@	@	@
	mesenterial-venös	1,5 ml				@	@	@	@	@	@
Klinische Chemie	arteriell	ml				9	9	9	9	9	9
(Serumröhrchen)	portal-venös	ml				2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
	hepato-venös	ml				2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Histologie	Leber										
	Darm										

Abbildung 7: Versuchsablauf schematisch

2.4 Statistische Methoden

Die Statistische Auswertung erfolgte mittels dem JMP[®] Software-Paket (SAS, Cary, NC, USA). Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit SPSS. Die deskriptive Statistik wird dargestellt als Median mit 25 % - 75 % Konfidenzintervall (Bulpitt 1987, Altman 1992).

Für die vergleichende Statistik wurden ausschließlich nichtparametrische Verfahren verwendet. Für Unterschiede innerhalb der Messungen einer Gruppe wurde Friedmanns Statistik, nachfolgend Wilcoxon signed rank Test verwendet. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt. Alle Ergebnisse wurden auf das Körpergewicht bezogen.

3. Ergebnisse

3.1 Systemische Hämodynamik

Die vollständigen Daten der systemischen Hämodynamik sind auf Seite 27 in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

In der Kontrollgruppe gab es über den gesamten Zeitraum des Versuchsablaufs keine signifikanten Veränderungen der systemischen Hämodynamik, des Säure-Basen-Haushalts und der Sauerstoffbilanzierung.

In den jeweiligen Versuchsgruppen erfolgt das Absenken des systemischen mittleren arteriellen Blutdrucks (**MAP**) innerhalb von 30 min (Staten 2, 3 und 4) ab Baseline (Status 1) bis auf Werte von 42 ± 3 (mmHg) bei der Verwendung von Natriumnitroprussid und 40 ± 2 (mmHg) unter Esmololgabe. Zeitgleich kommt es mit Beginn der Infusion von Natriumnitroprussid zu einer Zunahme der Herzfrequenz (**HF**) an den Messzeitpunkten 2, 3, 4 und 5 im Vergleich zum Baselinewert. Das Herzzeitvolumen (**HZV**) lässt währenddessen einen geringfügigen Abfall erkennen, der jedoch nicht signifikant ist. Mit Beendigung der Natriumnitroprussidgabe und Beginn der Erholungsphase (Status 5) kommt es zu einem kurzzeitigen, überschießenden Anstieg der HZV-Werte, während zum Versuchsende (Status 6) ein erneuter Abfall verzeichnet werden kann.

Die oben beschriebene Steigerung der **HF** unter Natriumnitroprussidgabe bleibt bei der Verwendung von Esmolol wie erwartet aus. Es lässt sich hingegen ein deutlicher Abfall der Werte zu den Messzeitpunkten 2, 3 und 4 erkennen. Auch das **HZV** zeigt eine andere Veränderung unter Esmololgabe im Vergleich zu Natriumnitroprussid. Es kommt, sowohl im Vergleich zur Natriumnitroprussidgruppe wie auch zur Baselinemessung zu einem deutlichen Abfall der Werte an den Messzeitpunkten 2, 3 und 4, die sich jedoch mit Beendigung der Esmololinfusion (Status 5) relativ schnell wieder bis fast auf Ausgangsniveau begeben.

Abbildungen 8,9 und 10 auf Seite 21 und 22 zeigen die Veränderungen des MAP, der HF und des HZV unter Natriumnitroprussidgabe und Esmololgabe im Vergleich.

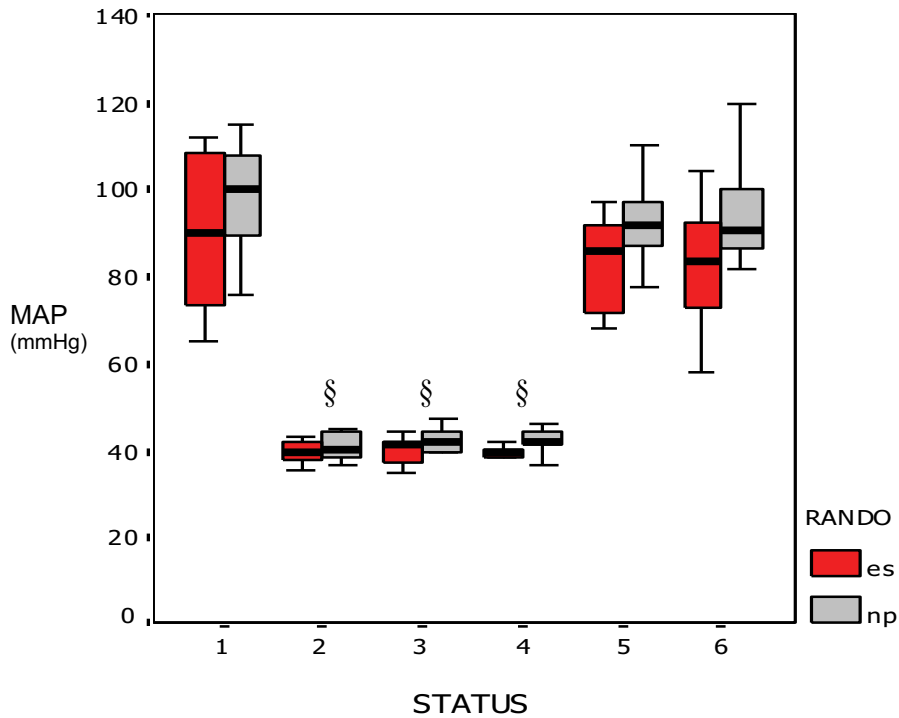


Abbildung 8: mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Deskriptive Angaben als Mediane und 25/75 %-Quartile (# = $p < 0,05$ vs NP, § = $p < 0,05$ vs Baseline), np= natriumnitroprussid, es= esmolol

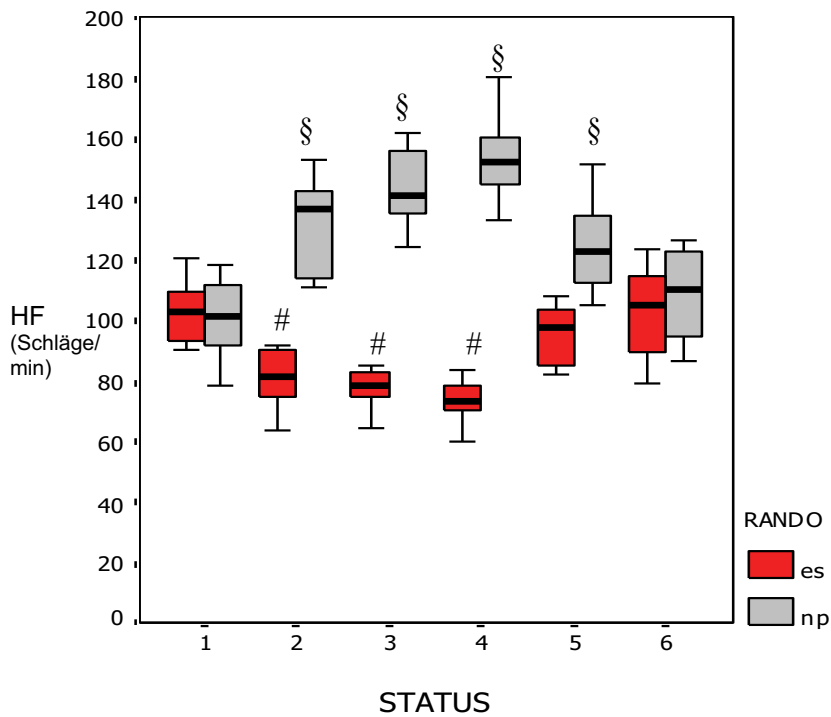


Abbildung 9: Herzfrequenz (HF), Deskriptive Angaben als Mediane und 25/75 %-Quartile (# = $p < 0,05$ vs NP, § = $p < 0,05$ vs Baseline), np= natriumnitroprussid, es= esmolol

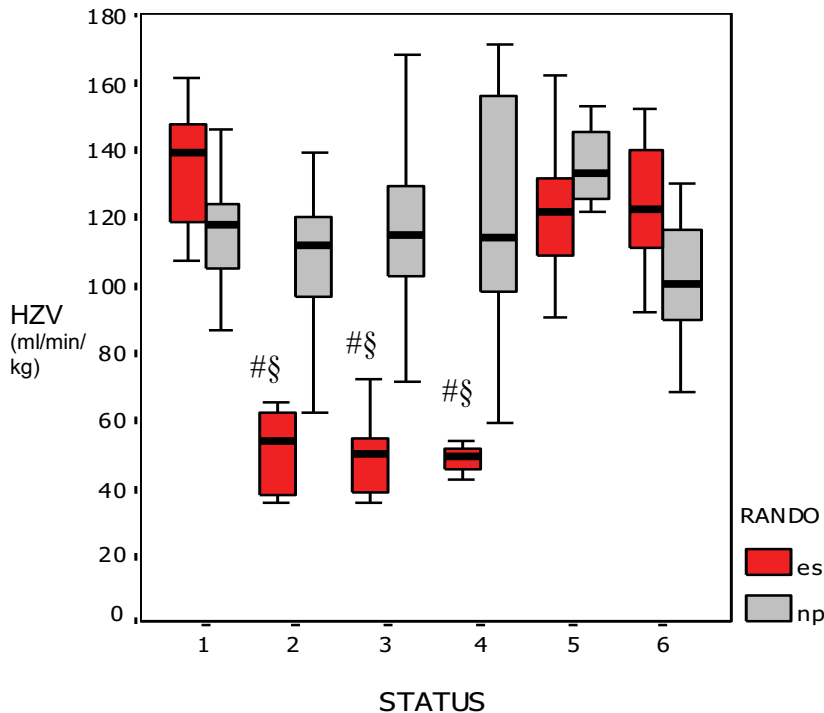


Abbildung 10: Herzzeitvolumen (HZV), Deskriptive Angaben als Mediane und 25/75 %-Quartile (# = $p < 0,05$ vs NP, § = $p < 0,05$ vs Baseline), np= Natriumnitroprussid, es= esmolol

Der zentralvenöse Druck (**ZVD**) nimmt mit Beginn der Natriumnitroprussidinfusion dezent zu, unterliegt jedoch einer relativ großen Schwankungsbreite im Vergleich der einzelnen Versuchstiere untereinander. Erst 120 min nach Beendigung der Natriumnitroprussidzufuhr ist eine Normalisierung in die Nähe des Baselinewertes erreicht.

Unter der Gabe von Esmolol ist eine sehr viel deutlichere Zunahme des **ZVD** zu verzeichnen, die zu den Messzeitpunkten 3 und 4 eine eindeutige Erhöhung im direkten Vergleich mit den Baselinemessungen zeigt. Mit Beendigung der Infusion lässt sich hingegen ein steilerer Abfall als in der Natriumnitroprussidgruppe auf Werte bis unterhalb des Ausgangsniveaus beobachten.

Bei der Betrachtung der pulmonalen Blutdruckverhältnisse über den Versuchszeitraum zeigen sowohl der mittlere pulmonalarterielle Druck (**MPAP**) wie auch der pulmonale kapilläre Verschlussdruck (**PCWP**) im Vergleich zu den Veränderungen im Bereich des systemischen MAP unter Natriumnitroprussidgabe einen deutlich schwächeren Abfall.

Bei der Anwendung von Esmolol zeigt sich ein vom systemischen MAP vollkommen unabhängiger Verlauf: Während der **MPAP** einen sehr dezenten jedoch nicht signifikanten Anstieg über die Messzeitpunkte 2, 3 und 4 erkennen lässt, kommt es bei der Auswertung des **PCWP** zu einer Zunahme der gemessenen Werte ähnlich der Entwicklung des ZVD. Erst 120 Minuten nach Beendigung der Infusion ist eine Normalisierung in die Nähe des Ausgangsniveaus zu verzeichnen.

Anders als die oben beschriebenen Veränderungen der Druckverhältnisse für die Natriumnitroprussidversuchsreihe verhält es sich mit dem systemischen Widerstand (**SVR**). Hier erfolgt ein zu erwartender Abfall der peripheren Widerstände über den gesamten Zeitraum der Substanzzufuhr. Ausgehend vom Baselinewert fällt der SVR innerhalb von 30 min auf Minimalwerte. Mit Beendigung der Natriumnitroprussidzufuhr kommt es zu einem raschen Wiederanstieg auf das Ausgangsniveau.

Unter Esmololgabe zeigen sich im Bereich des **SVR** hingegen nur geringfügige Veränderungen, die nicht signifikant sind.

Bei der Betrachtung des systemischen Sauerstoffangebotes (**DO_{2sys}**) des Organismus kommt es mit Beginn der Natriumnitroprussidinfusion und dem damit verbundenen rapiden Abfall des MAP zu einer vorübergehenden Verringerung der Versorgungsleistung. Durch den gleichzeitig einsetzenden HF-Anstieg erholen sich die Werte jedoch schnell und zeigen noch während der Infusion (Status 3, 4) einen Wiederanstieg mit dem Erreichen der Ausgangswerte 30 min nach Beendigung der Substanzzufuhr (Status 5). Unter der Gabe von Esmolol kommt es hingegen zeitgleich mit dem schnellen Absinken des MAP zu einer anhaltenden Verringerung des systemischen Sauerstoffangebots, sowohl im Vergleich zum Baselinestatus, als auch zur Natriumnitroprussidgruppe an den Messzeitpunkten 2, 3 und 4. Mit Beendigung der Esmololzufuhr und gleichzeitiger Zunahme des HZV (Status 5, 6) zeigt sich jedoch auch hier wieder eine Erholung in die Nähe des Ausgangsniveaus. Ähnlich wie bei der Entwicklung des systemischen Sauerstoffangebots, kommt es bei der systemischen Sauerstoffaufnahme (**VO_{2sys}**) des Organismus unter Natriumnitroprussidinfusion, nach kurzer geringfügiger Abnahme der Werte, zu einem darauf folgenden stetigen Anstieg. Mit Beendigung der Infusion normalisiert

sich diese Situation verhältnismäßig schnell wieder auf Nähe des Ausgangsniveaus. Die Reaktionen im Bereich der systemischen Sauerstoffaufnahme sind hierbei wesentlich moderater, als die des systemischen Sauerstoffangebots.

Unter dem Einfluss von Esmolol zeigt sich hier ein ähnlicher Verlauf wie unter Natriumnitroprussidzufuhr. Es kommt zu einer dezenten und etwas länger anhaltenden Abnahme der systemischen Sauerstoffaufnahme ($\mathbf{VO_{2sys}}$) an den Messzeitpunkten 2, 3, 4 und 5, die jedoch nicht signifikant ist und mit Beendigung der Infusion (Status 6) wieder Ausgangsniveau erreicht.

Abbildungen 11 und 12 auf Seite 25 zeigen die Veränderungen im Bereich des systemischen Sauerstoffangebots ($\mathbf{DO_{2sys}}$) und der systemischen Sauerstoffaufnahme ($\mathbf{VO_{2sys}}$) für Natriumnitroprussid und Esmolol im Vergleich.

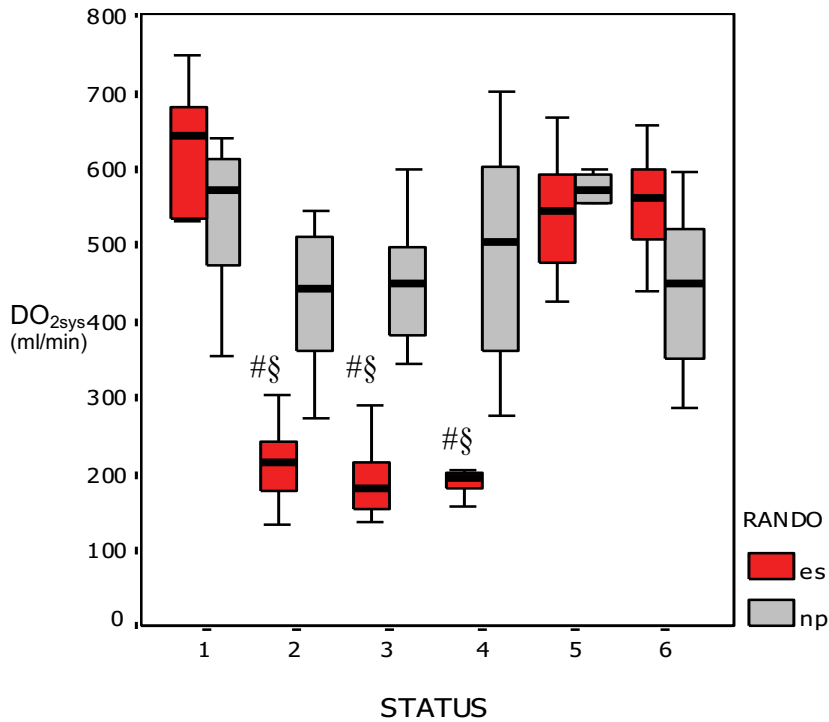


Abbildung 11: systemisches Sauerstoffangebot (DO_2 systemisch), (Mediane, Quartile und Legende siehe Abbildung 12)

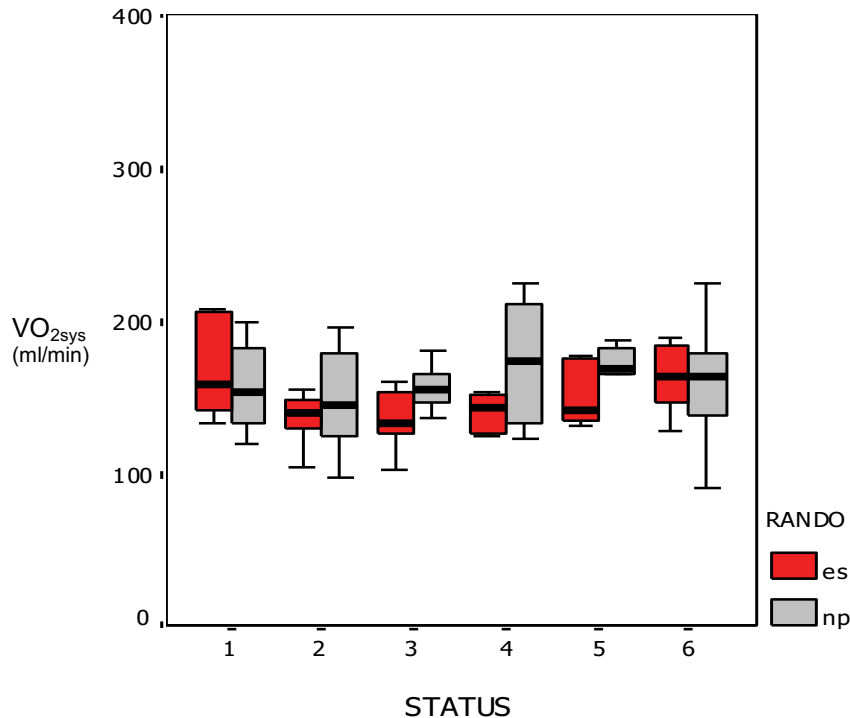


Abbildung 12: systemische Sauerstoffaufnahme (VO_2 systemisch), Deskriptive Angaben als Mediane und 25/75 %-Quartile (# = $p < 0,05$ vs NP, § = $p < 0,05$ vs Baseline), np= natriumnitroprussid, es= esmolol

Das intrathorakale Blutvolumen (**ITBV_i**) wurde 30 min nach Beginn der Infusion von Na-Nitroprussid gemessen und zeigte sich mit einem geringfügigen Abfall der Werte im Vergleich zum Baselinemesswert relativ unbeeinflusst. Ein vergleichbares Ergebnis gilt auch für die gemessenen Werte unter Esmololinfusion.

Abbildung 13 zeigt die Entwicklungen im Bereich des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV_i) für Natriumnitroprussid und Esmolol im Vergleich.

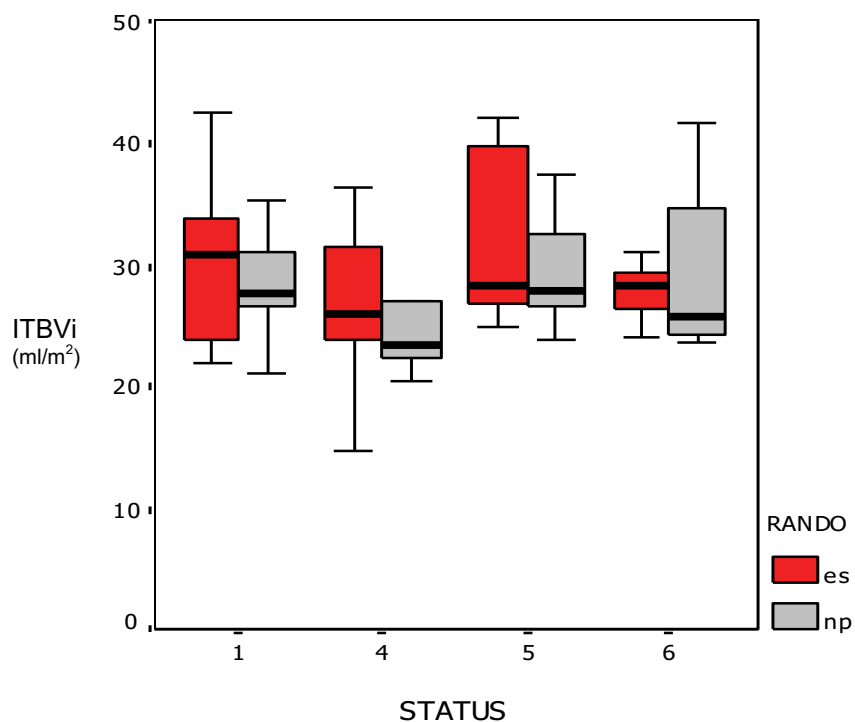


Abbildung 13: intrathorakales Blutvolumen bezogen aufs Körpergewicht (ITBV_i), Deskriptive Angaben als Mediane und 25/75 %-Quartile (# = $p < 0,05$ vs NP, § = $p < 0,05$ vs Baseline), np= natriumnitroprussid, es= esmolol

Tabelle 1 und 2 Systemische Hämodynamik. Alle Werte als Median mit 25%-75% Interquartilenbereich. § = p<0,05 versus Baseline, # = p<0,05 versus NP, **NP** = Natriumnitroprussid; **ES** = Esmolol

	NP					
Status	1	2	3	4	5	6
Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) (mmHg)	100 (88 - 108)	41 § (39 - 44)	42 § (40 - 44)	42 § (41 - 45)	92 (89 - 100)	91 (84 - 108)
Herzeitvolumen (HZV) (ml/min/kg)	119 (105 - 133)	110 (94 - 118)	111 (101 - 135)	114 (95 - 166)	132 (123 - 141)	98 (84 - 117)
Herzfrequenz (HF) (Schläge/min)	105 (92 - 113)	138 § (123 - 147)	141 § (123 - 158)	151 § (141 - 161)	124 § (112 - 140)	115 (97 - 124)
Systemischer Gefäßwiderstand (SVR) (dyne*sec*cm ⁵ /kg)	56 (42 - 71)	24 § (20 - 28)	23 § (19 - 26)	18 § (17 - 29)	45 (36 - 54)	56 (44 - 76)
Zentralvenöser Druck (ZVD) (mmHg)	2 (2 - 2,3)	2,4 (1,3 - 3,3)	2,3 (1,1 - 3,6)	2,8 (1,6 - 3,9)	3,1 (1,6 - 4,7)	2,5 (1,8 - 3,1)
Pulmonaler arterieller Verschußdruck (PCWP) (mmHg)	4 (2,7 - 4,1)	2,9 (1,4 - 3,7)	2,8 (2,3 - 3,9)	2,6 (2,4 - 4,5)	3,7 (3,1 - 6,9)	4,2 (2,3 - 5)
ITBV_i (ml)	28,6 (26,4 - 32)			24,6 (22,6 - 34,6)	27,4 (25,6 - 31,7)	25,6 (24 - 33,6)
Systemisches Sauerstoffangebot (DO₂ sys) (ml/min)	570,8 (459-615,1)	445,46 (343,6-512)	451,9 (378,8-501)	503 (358-628,5)	572,3 (539-595,2)	453 (337,8-526)
Systemische Sauerstoffaufnahme (VO₂ sys) (ml/min)	153,8 (131,5-184)	144,7 (117-183,5)	155,45 (144,3-170)	174,7 (131,8-217)	169,4 (157-182,9)	164,3 (133,8-186)

	ES					
Status	1	2	3	4	5	6
Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) (mmHg)	90 (70 - 109)	40 § (37 - 42)	41 § (36 - 42)	40 § (39 - 41)	85 (72 - 92)	84 (72 - 95)
Herzeitvolumen (HZV) (ml/min/kg)	139 (118 - 150)	53,5 §,# (38 - 62)	51 §,# (38 - 55)	50 §,# (44 - 53)	121 (105 - 132)	122 (105 - 140)
Herzfrequenz (HF) (Schläge/min)	103 (92 - 109)	82 §,# (74-91)	79 §,# (75-84)	74 §,# (70-79)	97 (84-105)	105 (84-115)
Systemischer Gefäßwiderstand (SVR) (dyne*sec*cm ⁵ /kg)	41 (31 - 57)	45,5 (36 - 54)	47,6 (37 - 54)	44 (34 - 51)	46 (35 - 48)	40,5 (36 - 49)
Zentralvenöser Druck (ZVD) (mmHg)	3,2 (1,2 - 4,5)	5,15 (4,2 - 6,3)	5,6 §,# (4,4 - 6,5)	6,65 §,# (6 - 6,9)	2,7 (2 - 4,7)	2,5 (1,6 - 4,6)
Pulmonaler arterieller Verschußdruck (PCWP) mmHg)	3,25 (2,7 - 3,8)	6,25 §,# (5,2 - 6,9)	7 §,# (5,4 - 7,3)	7,65 §,# (7,2 - 9,1)	3,5 (3,1 - 3,8)	3,1 (2,7 - 3,7)
ITBV_i (ml)	31 (23 - 34)			26 (24 - 32)	28,5 (27 - 40,5)	28,5 (26,4 - 30,6)
Systemisches Sauerstoffangebot (DO₂ sys) ml/min)	644,6 (531-685)	218 §,# (172,7-252)	184,3 §,# (157-218,9)	195,8 §,# (181,4-206)	544,9 (463,3-599)	562,3 (485,9-609)
Systemische Sauerstoffaufnahme (VO₂ sys) (ml/min)	158,5 (138,7-207)	140,2 (128,2-152)	132,2 (125-157)	143,8 (124,9-153)	142 (133-177,3)	163,7 (144,8-184)

3.2 Hämodynamik und Sauerstoffbilanz der Leber

Die Parameter der regionalen Hämodynamik und Sauerstoffbilanz der Leber sind auf Seite 35 und 36 in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

In der Kontrollgruppe gibt es über den gesamten Zeitraum des Versuchsablaufs keine Veränderungen der regionalen hepatischen Hämodynamik, des Säure-Basen-Haushalts und der Sauerstoffbilanzierung.

Bei der Betrachtung der hepatischen Blutflussverhältnisse unter Natriumnitroprussidinfusion lassen sich über den ganzheitlich betrachteten Zeitraum der Medikamentenzufuhr sowohl im Bereich des hepatoarteriellen Blutflusses (**HABF**) wie auch des portalvenösen Blutflusses (**PVBF**) nur geringfügige Schwankungen nachweisen. Der PVBF lässt hierbei eine dezente Steigerung der Flussraten mit einem Maximum ca. 30 min nach Substanzzufuhr (Status 5) erkennen.

Als Konsequenz der leichten Flusserrhöhung in der Portalvene lässt sich auch bei der Messung des totalen hepatischen Blutflusses (**THBF**) ein vergleichbar geringer Anstieg der Blutflussrate nachweisen.

Als Folge der weiter oben beschriebenen systemischen hämodynamischen Veränderungen sind hingegen unter der Verwendung von Esmolol auch bei der Betrachtung der hepatischen Flussverhältnisse deutliche Veränderungen nachweisbar: Mit Beginn der Infusion und dem signifikanten Abfall des Herzzeitvolumens kommt es bei der Betrachtung des **HABF** zu einer rapiden Abnahme, die über den gesamten Zeitraum der Substanzzufuhr (Status 2, 3, 4) erhalten bleibt. Erst 120 min nach Beendigung der Esmololgabe (Status 6) erholen sich die Flussraten vollständig und erreichen Ausgangsniveau.

Abbildung 14 auf Seite 29 zeigt die Veränderungen des hepatoarteriellen Blutflusses unter Natriumnitroprussid und Esmolol im Vergleich.

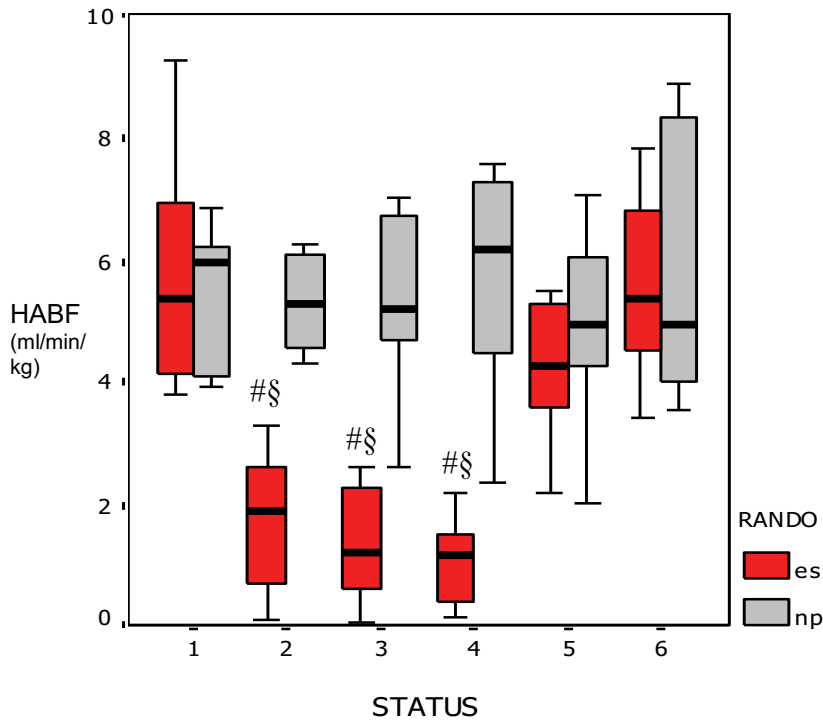


Abbildung 14: Blutfluss A. hepatica (HABF), Deskriptive Angaben als Mediane und 25/75 %-Quartile (# = $p < 0,05$ vs NP, § = $p < 0,05$ vs Baseline), np= Natriumnitroprussid, es= esmolol

Auch der **PVBF** lässt zeitgleich mit Verringerung der hepatoarteriellen Flussraten einen deutlichen Abfall, sowohl im direkten Vergleich mit dem Baselinewert, als auch mit den unter Natriumnitroprussidgabe gemessenen Werten erkennen. Mit Beendigung der Esmololzufuhr wird hier jedoch schon 30 min nach Infusionsstopp eine vollständige Erholung auf Ausgangswerte erreicht. Als Summe der deutlichen Flussverminderungen im hepatoarteriellen wie auch portalvenösen Gefäßbett ergeben sich identische Blutflussabnahmen auch bei der Bestimmung des **THBF**. Auch hier kommt es jedoch zu einer vollständigen Normalisierung der Werte mit Beendigung Substanzzufuhr.

Abbildung 15 auf Seite 30 zeigt die Veränderungen des portalvenösen Blutflusses unter Natriumnitroprussid und Esmolol im Vergleich.

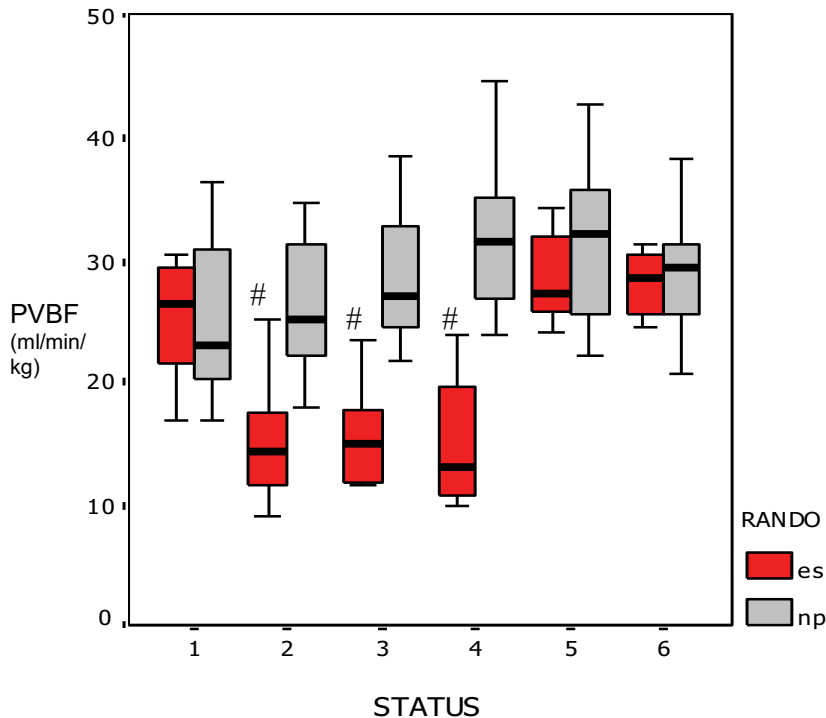


Abbildung 15: Blutfluss *V. portae* (PVBF), Deskriptive Angaben als Mediane und 25/75 %-Quartile (# = $p < 0,05$ vs NP, § = $p < 0,05$ vs Baseline), np= Natriumnitroprussid, es= esmolol

Bei der Sauerstoffversorgung der Leber kommt es mit Beginn des Blutdruckabfalls unter Natriumnitroprussidgabe nur zu einer geringfügigen Verringerung des Sauerstoffangebots (DO_{2hep}), dass sich mit greifender Gegenregulation durch eine erhöhte Herzfrequenz, ähnlich wie das HZV, zügig auf ansteigende Werte bis oberhalb des Ausgangsniveaus erholt.

Die Sauerstoffaufnahme (VO_{2hep}) zeigt sich über den Zeitraum der Natriumnitroprussidzufuhr relativ konstant und steigt mit Beendigung der Medikamentengabe (Status 5, 6) sogar auf erhöhte Werte im Vergleich zum Ausgangsniveau an.

Unter kontrollierter Hypotension mit Esmolol lässt sich hingegen erneut eine deutliche Parallele zu den systemischen hämodynamischen Veränderungen erkennen: mit Beginn des Blutdruckabfalls (Status 2, 3, 4) zeigt sich hier ein rapider Abfall des DO_{2hep} auf stark erniedrigte Werte sowohl im Vergleich zum Ausgangsstatus (Status 1) als auch zu den dazugehörigen Messzeitpunkten (Status 2, 3, 4) unter Natriumnitroprussidgabe. Mit Erholung des MAP und des HZV ist ein

zügiger Anstieg der Werte auf ein Niveau bis leicht oberhalb der Baselinemessung zu beobachten.

Abbildung 16 zeigt die Veränderungen des hepatischen Sauerstoffangebots ($DO_{2\text{hep}}$) unter Natriumnitroprussid und Esmolol im Vergleich.

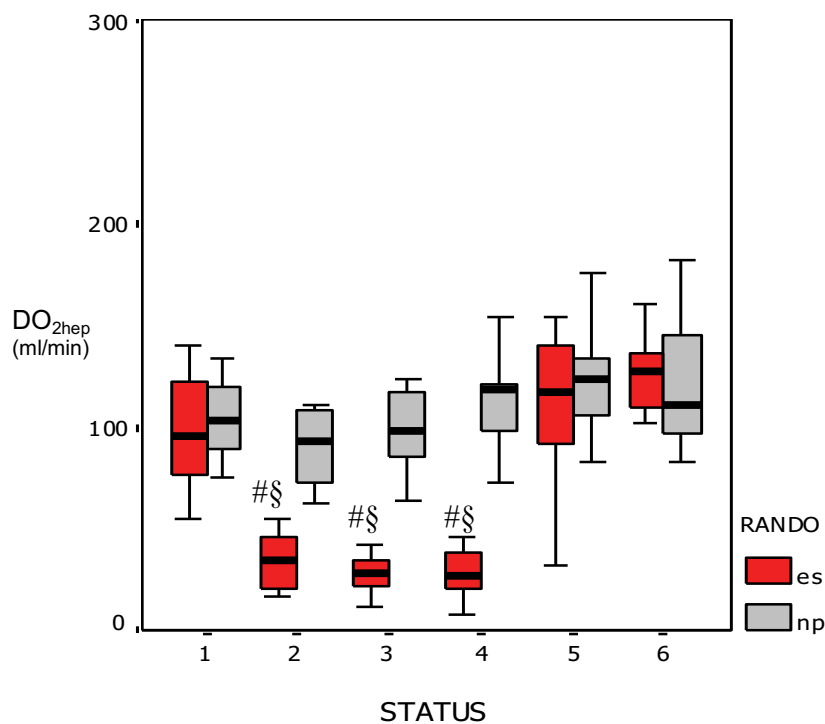


Abbildung 16: hepatisches Sauerstoffangebot (DO_2 hepatisch), Deskriptive Angaben als Mediane und 25/75 %-Quartile (# = $p < 0,05$ vs NP, § = $p < 0,05$ vs Baseline), np= natriumnitroprussid, es= esmolol

Die hepatische Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\text{hep}}$) unter Esmololinfusion lässt ähnlich wie unter der Verwendung von Natriumnitroprussid nur geringfügige Schwankungen zu den einzelnen Messzeitpunkten erkennen. Zum Versuchsende hin wird auch hier das Ausgangsniveau wieder erreicht.

Die Messergebnisse für die hepatovenöse Sauerstoffsättigung ($svO_{2\text{hep}}$) zeigen über den Zeitraum des Natriumnitroprussidversuches eine deutliche Parallele zu den Ergebnissen des Sauerstoffangebots der Leber: Auch hier kommt es mit Beginn des Blutdruckabfalls unter Natriumnitroprussidgabe nur zu einer geringfügigen Verringerung der Werte, die mit Beginn der gegenregulatorischen Massnahmen des

Organismus durch eine erhöhte Herzfrequenz sowie einer Zunahme des HZV zügig wieder eine ansteigende Tendenz bis auf Werte oberhalb des Ausgangsniveaus (Baselinestatus) erkennen lassen.

Unter der kontrollierten Hypotension mit Esmolol kommt es hingegen auch hier wieder zu einem der systemischen Hämodynamik entsprechenden, rapiden Abfall der hepatovenösen Sauerstoffsättigung ($svO_{2\text{hep}}$), sowohl im Vergleich zum Baselinestatus, als auch zu den zugehörigen Messzeitpunkten (Status 2, 3, 4) unter Natriumnitroprussidinfusion. Auch hier erfolgt jedoch eine zügige Erholung der Werte schon 30 min nach Beendigung der Esmololinfusion bis auf oberhalb des Baseliniveaus.

Abbildung 17 zeigt die Veränderungen der hepatovenösen Sauerstoffsättigung ($svO_{2\text{hep}}$) unter Natriumnitroprussid und Esmolol im Vergleich.

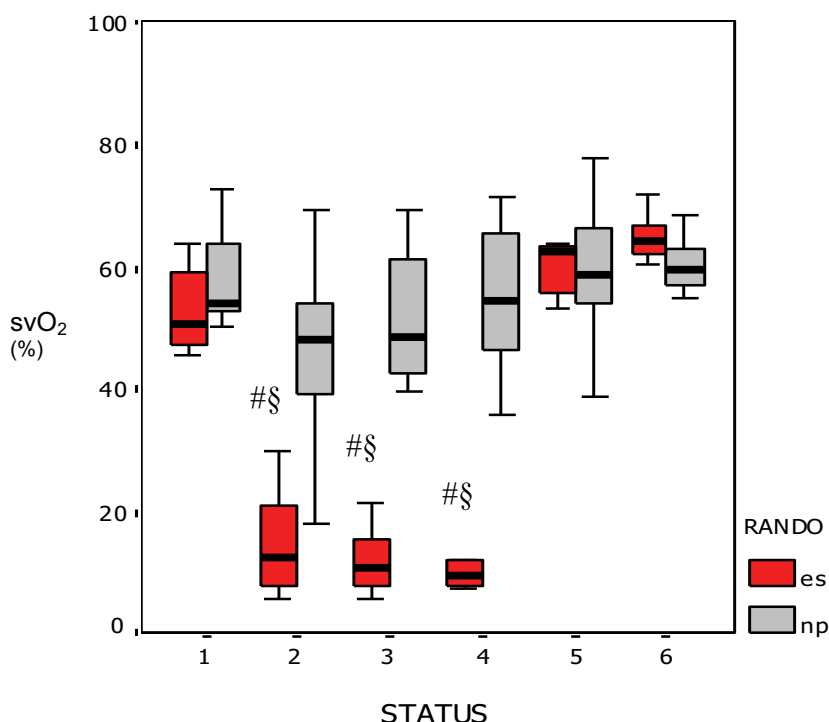


Abbildung 17: hepatovenöse Sauerstoffsättigung (svO_2 hepatisch), Deskriptive Angaben als Mediane und 25/75 %-Quartile (# = $p < 0,05$ vs NP, § = $p < 0,05$ vs Baseline), np= natriumnitroprussid, es= esmolol

Der Parameter für die hepatozelluläre Funktion, gemessen über die Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün (**PDR_{ICG}**) lässt sowohl unter der Infusion von Natriumnitroprussid wie auch unter der Anwendung von Esmolol nur geringfügige Schwankungen erkennen. Mit Beendigung der Substanzzufuhr kommt es bei beiden Medikamentengruppen bis zum Ende der Erholungsphase zu einem Wiederanstieg auf das Ausgangsniveau.

Die von uns zusätzlich bestimmten Leberenzymparameter (**ALAT, ASAT**) lassen, ähnlich wie die oben beschriebene PDR_{ICG}, keinerlei signifikante Änderungen über den Infusionszeitraum erkennen. Diese Aussage gilt sowohl für die Versuchsreihe mit Natriumnitroprussid wie auch für die Esmololgruppe.

In Kontrast zu den oben beschriebenen Ergebnissen für die Makrohämodynamik unter der Gabe von Natriumnitroprussid stehen die mikrozirkulatorischen Veränderungen innerhalb der Leber, repräsentiert durch die Messung des Gewebeoberflächen-Sauerstoffpartialdrucks (**Gewebeoberflächen-pO₂**). Anders als bei Betrachtung der makrozirkulatorischen Veränderungen zu erwarten, kommt es hier im Verlauf der Infusion (Status 4) zu einer Abnahme der Werte und somit einer messbaren Einschränkung der hepatischen Mikrozirkulation. Eine vergleichbare Entwicklung ist auch unter der Gabe von Esmolol zu beobachten, hier jedoch als zu erwartende Folge der schon vorher beschriebenen hämodynamischen Veränderungen. Bei beiden Versuchsreihen kommt es jedoch auch hier mit Beendigung der Substanzzufuhr zu einer vollständigen Erholung der Werte auf Ausgangsniveau.

Abbildung 18 auf Seite 34 zeigt die Veränderungen des **Gewebeoberflächen-pO₂** unter Na-Nitroprussid und Esmolol im Vergleich.

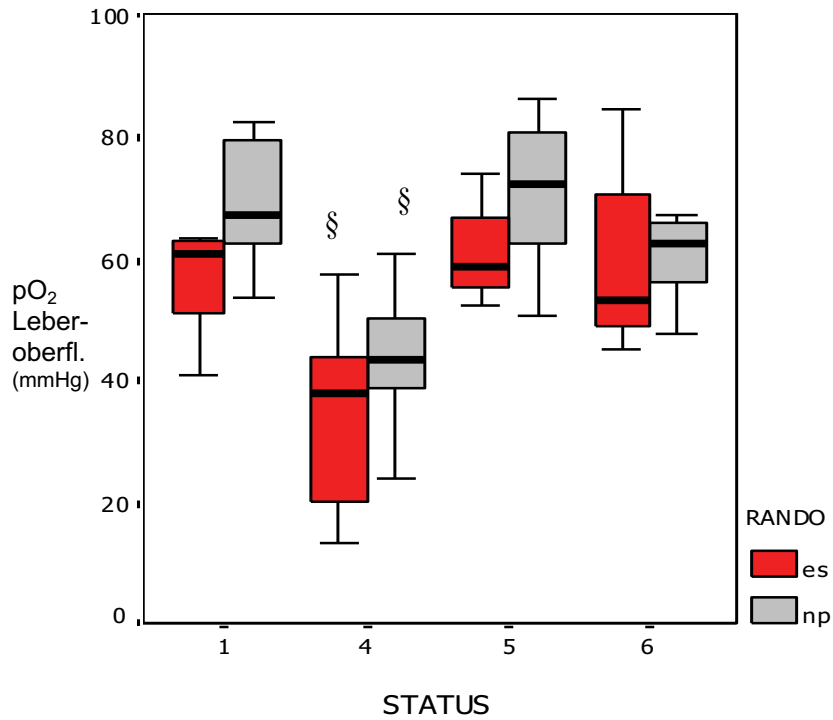


Abbildung 18: Leberoberflächensauerstoffpartialdruck, Deskriptive Angaben als Mediane und 25/75 %-Quartile (# = $p < 0,05$ vs NP, § = $p < 0,05$ vs Baseline), np= natriumnitroprussid, es= esmolol

Tabelle 3: Hepatische Hämodynamik. Alle Werte als Median mit 25%-75% Interquartilenbereich. § = p<0,05 versus Baseline, # = p<0,05 versus NP, **NP** = Natriumnitroprussid; I

Status	NP					
	1	2	3	4	5	6
Hepatoarterieller Blutfluss (HABF) (ml/min/kg)	5,9 (4 – 6,1)	5 (4 – 6)	5 (4 – 6)	5,8 (4 – 7)	4,6 (4 – 6,5)	5 (4 – 7)
Portalvenöser Blutfluss (PVBF) (ml/min/kg)	23,4 (21 – 33)	25 (21 – 31)	28 (24 – 34)	31,7 (25,6 – 35,6)	32,6 (27 – 39)	30 (25 – 34,7)
Totaler hepatischer Blutfluss (THBF) (ml/min/kg)	29 (26 – 38)	29 (24,6 – 37)	32 (28 – 40)	38,4 (30,6 – 43)	37 (30 – 45)	34,4 (30 – 41)
THBF/CO (%)	0,23 (0,22 – 0,33)	0,29 (0,25 – 0,33)	0,29 (0,26 – 0,34)	0,3 (0,23 – 0,36)	0,28 (0,25 – 0,36)	0,36 (0,28 – 0,44)
Hepatisches Sauerstoffangebot (DO_{2hep}) (ml/min)	104 (91 – 121)	91 (71 – 106)	101 (84 – 116)	116 (89 – 127)	122 (108 – 151)	112 (94 – 153)
Hepatische Sauerstoffaufnahme (VO_{2hep}) (ml/min)	26 (18 – 35)	26 (17 – 44)	25 (21 – 46)	25 (21 – 41)	34 (16 – 39)	31 (13 – 40)
Hepatovenöse Sauerstoffsättigung (svO_{2hep}) (%)	55 (52 – 64)	46 (39 – 58)	46,5 (42 – 62,5)	54 (45 – 65,5)	61 (52,5 – 70)	59 (56 – 64,5)
Hepatische Laktataufnahme (µmol/min)	19 (-139 – 581)	16 (-122 – 611)	140 (-246 – 460)	32 (-102 – 678)	287 (- 144 – 492)	490 (40 – 728)
Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün (PDR_{ICG}) (%)	13 (11,5 – 17,6)			12,6 (9,5 – 20)	11 (6 – 17,4)	18 (15,6 – 22)
ALAT (U/l)	32,5 (27–40,8)	27,5 (23,25–33,8)	25,5 (22,8–32,3)	23 (16,8–29,5)	28 (21–34,5)	27 (23–37)
ASAT (U/l)	42 (28,5–49)	38 (25,8–44,3)	33 (23,8–41)	32,5 (22,8–43,3)	35,5 (25–49,5)	35,5 (28,5–47,3)

Tabelle 4: Hepatische Hämodynamik. Alle Werte als Median mit 25%-75% Interquartilenbereich. § = p<0,05 versus Baseline, # = p<0,05 versus NP, **ES** = Esmolol

	ES					
Status	1	2	3	4	5	6
Hepatoarterieller Blutfluss (HABF) (ml/min/kg)	5 (4 - 7)	2 §,# (0,6 - 3)	1 §,# (0,5 - 2)	1 §,# (0,4 - 2)	4 (3,5 - 5,4)	5 (4 - 7)
Portalvenöser Blutfluss (PVBF) ml/min/kg)	27 (21 - 30)	15 §,# (11 - 19)	15 §,# (12 - 18)	13 §,# (11 - 20)	27 (25,6 - 33)	28,6 (25 - 31)
Totaler hepatischer Blutfluss (THBF) (ml/min/kg)	31,6 (28 - 34)	16 §,# (12 - 22)	16 §,# (13 - 19)	14 §,# (12 - 22)	32,6 (30,5 - 36)	34 (32 - 37)
THBF/CO (%)	0,24 (0,28 - 0,41)	0,32 (0,28 - 0,41)	0,36 (0,27 - 0,45)	0,32 (0,24 - 0,42)	0,27 (0,23 - 0,38)	0,28 (0,25 - 0,32)
Hepatisches Sauerstoffangebot (DO_{2hep}) (ml/min)	92,9 (68 - 122)	34,3 §,# (21 - 47)	28 §,# (21 - 36)	27 §,# (20,5 - 40)	114 (88 - 141)	125 (104 - 134)
Hepatische Sauerstoffaufnahme (VO_{2hep}) (ml/min)	29 (23 - 38)	23 (15 - 30)	21 (15 - 25)	21,5 (15 - 26)	23 (15 - 32)	26 (15 - 32)
Hepatovenöse Sauerstoffsättigung (svO_{2hep}) (%)	51 (47 - 60)	12,5 §,# (8 - 23)	11 §,# (8 - 17)	10 §,# (7,6 - 12)	62 (55 - 64)	64 (61 - 67)
Hepatische Laktataufnahme μmol/min)	172 (-106 - 520)	-170 (-294 - 45)	-219 §,# (-378 - -166)	-226 §,# (-347 - -200)	-342 §,# (-486 - -231)	-257 (-400 - 129)
Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün (PDR_{ICG}) (%)	15,5 (13,5 - 21)			16 (11 - 19)	11 (9 - 16)	19 (10 - 20)
ALAT (U/l)	32 (27-35,5)	25,5 (24,3-31,3)	25,5 (24-29,5)	26 (20,5-30,8)	28 (25,3-30,8)	30,5 (23,5-33,5)
ASAT (U/l)	44 (36,3-56,5)	39,5 (28,5-49,3)	35,5 (28,5-47)	40 (28-43,8)	44 (29,3-50)	45,5 (32,5-56,5)

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Versuchstiere

Ausschlaggebend für die Wahl des „Deutschen Hausschweins“ als Versuchstier war die Überlegung, dass das Modell mit dem Menschen in Hinsicht auf Physiologie, Anatomie und Metabolismus in den für den Versuch entscheidenden Bereichen erhebliche Ähnlichkeiten und Übereinstimmungen aufweisen muss. Neben dem vergleichbaren anatomischen Aufbau zeigt das Schwein insbesondere Gemeinsamkeiten im Bereich des kardiopulmonalen Systems (Beglinger 1975) und der Mikrozirkulation des Gastrointestinaltraktes (Lundgren 1984). Da auch die Enzymausstattung der Leber bei Mensch und Schwein relativ gleichartig ist, kann außerdem davon ausgegangen werden, dass eine weitgehend identische Leberfunktion garantiert ist (Short 1973).

4.1.2 Anästhesie

Da Schweine eine ausgesprochen hohe Stresssensibilität besitzen, war für die Gewährleistung stabiler Rahmenbedingungen über den gesamten Versuchsablauf eine adäquate Prämedikation der Tiere noch vor dem Legen einer Venenverweilkanüle unerlässlich. Schon bei vergleichsweise geringen Irritationen kann es zu extremen Reaktionen mit einer starken Erhöhung des Sympathikotonus kommen, die sich bis zu dem Bild des „porcine stress syndrome“ - einem der malignen Hyperthermie ähnlichen Krankheitsbild - potenzieren können. (Britt 1987)

Nach erfolgreicher Prämedikation erfolgte die Narkoseeinleitung mit Ketamin, Flunitrazepam, Fentanyl und Rocuroniumbromid. Die Aufrechterhaltung einer tiefen Narkose über die gesamte Dauer des Versuches wurde durch die kontinuierliche Infusion von Ketamin, Flunitrazepam und Rocuroniumbromid gewährleistet. Die Auswahl der Substanzen basierte auf den Erfahrungen vergangener Studien, in

denen nachgewiesen werden konnte, dass andere Substanzgruppen wie Opiate (Tverskoy 1985, Kien 1986), Barbiturate (Ahlgren 1978) und volatile Anästhetika (Nöldge 1990, Lundeen 1983) eine Manipulation im Bereich des Splanchnikusgebietes und der Leberdurchblutung (Gelman 1987, Thomson 1986) bewirken.

Ketamin hingegen lässt laut älterer Literatur (Gelman 1980, Thomson 1988) die Durchblutung von Splanchnikusgebiet und Leber sowie die Motilität des Magen-Darm-Traktes weitestgehend unbeeinflusst. Da sich in vorausgegangenen Versuchsreihen gezeigt hat, dass für eine ausreichende Narkosetiefe sehr hohe Dosen von Ketamin als Monoanästhetikum nötig sind, wurde zur Dosisreduktion eine Kombination mit dem Benzodiazepin Flunitrazepam vorgenommen. Um eine Optimierung der Intubations- und Präparationsverhältnisse zu gewährleisten, erfolgte die kontinuierliche Muskelrelaxation mit dem nicht-depolarisierenden Relaxans Rocuroniumbromid.

4.1.3 Beatmung

Während des gesamten Versuches erfolgte eine strenge Überwachung und Justierung der Beatmungsparameter nach BGA-Werten. Regulierte Zielwerte zwischen 12,5-15,5 kPa für den pO_2 und 4,6-5,5 kPa für den pCO_2 sollten eine kontrollierte Beatmung unter Normokapnie und Normoxämie gewährleisten. Sowohl Hyperkapnie (Hughes 1979a) oder Hypokapnie (Gelman 1985) genauso wie Hyperoxie und Hypoxie (Hughes 1979b) können durch metabolische Veränderungen und sympathoadrenale Reaktionen (Gelman 1987) die Hämodynamik des Splanchnikusgebietes und der Leber verändern. Auch die kontrollierte Beatmung, insbesondere bei zusätzlicher Verwendung eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP), kann die Durchblutung der zu untersuchenden Organe negativ beeinflussen (Bredenberg 1981). Auf Einstellung eines PEEP wurde daher in diesem Versuch verzichtet, um mögliche Manipulationen der Messwerte gering zu halten.

Bei der Ergebnisauswertung ist eine mögliche Beeinflussung durch Veränderungen im Bereich des Säure-Basen-Haushalt und die Beatmung jedoch nicht vollständig auszuschließen.

4.1.4 Präparation

Im Rahmen der Präparation wurde eine großflächige Laparatomie mit detaillierten Gefäßfreilegungen durchgeführt, bei der es neben dem chirurgischen Stress und der mechanischen Manipulation im gesamten Abdominalbereich auch zu bedeutsamen Temperatur- und Wasserverlusten kommen kann.

Die relativ ausgedehnten chirurgischen Maßnahmen führen zu einer vermehrten Ausschüttung von Stresshormonen und vasoaktiven Substanzen, die die Hämodynamik der Viszeralorgane und somit auch die Durchblutung des Splanchnikusgebietes und der Leber empfindlich verändern können (Bohrer 1981, Gelman 1976). Trotz der im Anschluss an die Präparation erfolgten 90minütigen Ruhephase sind somit Nachwirkungen auf die darauf erfolgten Messungen nicht auszuschließen.

Da auch Hypovolämie und Hypothermie die hämodynamischen Gegebenheiten der Viszeralorgane sensibel verändern (Nagano 1990) und somit Einfluss auf die Messergebnisse nehmen können, wurde während des gesamten Versuches auf ein engmaschiges Wärme- und Flüssigkeitsmanagement geachtet. Dies beinhaltete: Infusion warmer Elektrolytlösungen, Lagerung des Tieres auf einer bei Bedarf heizbaren Wärmematte, Anfeuchtung und Erwärmung der Atemgase, Abdeckung der freigelegten Viszeralorgane mit warmen, feuchten Tüchern und konsequente Abdeckung des Versuchstieres in den Phasen zwischen den einzelnen Messungen.

4.1.5 Versuchsmedikation

Die Auswahl der Versuchsmedikation erfolgte auf der Grundlage früherer Studien zum Thema „Kontrollierte Hypotension“ (Ward 1980, Gustafson 1984, Suttner 1999). Neben volatilen Anästhetika sind Natriumnitroprussid und β -Blocker für diesen Zweck recht gängige und die am weitreichsten erforschten Substanzen (Larsen 1995, Piper 2003).

Natriumnitroprussid gehört in die Gruppe der Vasodilatoren und vermittelt seine Wirkung über eine durch NO-Freisetzung bedingte Aktivierung der Guanylatcyclase. Die hierdurch hervorgerufene Dilatation im Bereich der arteriellen Widerstandsgefäße und venösen Kapazitätsgefäße führt zu einer Abnahme von Pre- und Afterload und

somit zu einer generalisierten Blutdrucksenkung (Karow 2005), begleitet von zahlreichen gegenregulatorischen Prozessen im gesamten Herz-Kreislauf-System.

Für den Einsatz von Natriumnitroprussid im Rahmen der „Kontrollierten Hypotension“ sprechen seine hohe Wirkpotenz, die relativ kurzen Anschlagszeiten bis zum Erreichen eines Wirkmaximums und die sehr gute Steuerbarkeit der Substanz auch beim Abklingen der Wirkung (Tinker 1976). Die oben genannten Eigenschaften sind auch im Rahmen dieser Studie deutlich geworden.

Eine in der Literatur immer wieder beschriebene Einschränkung der Nitroprussidnatriumanwendung liegt in der dosisabhängigen Cyanidionenfreisetzung im Rahmen des Substanzabbaus. Hierbei kann es zu einer durch Cyanidionen vermittelten Blockade der Atmungskette kommen, die sich zu einer lebensbedrohlichen Hypoxie mit metabolischer Azidose und möglichem letalem Ausgang potenzieren kann (Davies 1975, Greiss 1976). Um eine Überdosierung mit Natriumnitroprussid auszuschließen und einer Intoxikationen vorzubeugen wurden daher, basierend auf früheren Studien (Vesey 1985) stichprobenartig Thiocyanatbestimmungen vorgenommen.

Weitere bekannte Nebenwirkungen wie Tachyphylaxie (Tremblay 1977) und Rebound Hypertension (Khambatta 1979) konnten bei der Auswertung unserer Daten, trotz Messungen bis zu 120 Minuten nach Beendigung der Natriumnitroprussidinfusion, nicht festgestellt werden. Hier bleibt ungeklärt ob längere Infusionszeiten und Nachkontrollen später als 120 Minuten nach Beendigung der Infusion zu einem anderen Ergebnis geführt hätten. Auf das Auftreten der im Rahmen von Natriumnitroprussidgaben immer wieder beobachteten ReflEXTACHYKARDIE wird im späteren Verlauf der Diskussion der hämodynamischen Parameter näher eingegangen werden.

Weiterhin wird die Anwendung von Natriumnitroprussid auch immer wieder mit einer dosisabhängigen Verstärkung des „pulmonalen shunting“ in Verbindung gebracht (Shah 1992, Ward 1980). Durch Hemmung der physiologischen, hypoxiebedingten Vasokonstriktion im Bereich der Lungenstrombahn werden auch nicht ventilierte Bereiche durchblutet ohne dabei am Gasaustausch teilzunehmen (Benumof 1979). Da über den gesamten Zeitraum des Versuches eine strenge Überwachung der Beatmung mit dem Ziel der Normokapnie und Normoxämie mittels BGA erfolgte, ist

dieser Nebeneffekt bei der Auswertung unserer Ergebnisse jedoch als relativ gering einzuschätzen.

Esmolol gehört in die Gruppe der kurzwirksamen, kardioselektiven β -Blocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität und vermittelt seine Wirkung primär über eine kompetitive Hemmung adrenerger Substanzen an β_1 -Rezeptoren des Herzens (Larsen 1995). Sekundär ist auch die durch Esmolol bewirkte Dämpfung des Sympathikotonus, wie auch die Verringerung der Reninfreisetzung im juxtaglomerulären Bereich der Niere für einen anhaltenden blutdrucksenkenden Effekt mit Erreichen eines steady state von Bedeutung (Karow 2005, Ornstein 1995). Durch die negativ inotropen, chronotropen und dromotropen Eigenschaften kommt es zu einer sehr effektiven und stabilen Abnahme des Blutdrucks, was sich auch in den Ergebnissen dieser Studie entsprechend widerspiegelt. Die relativ schnell und zuverlässig eintretende β_1 -selektive Wirkung garantiert ein rasches Erreichen der angestrebten Zielblutdruckwerte, während die hydrolytische Spaltung durch Plasma- und Erythrozytenesterasen eine kurze Wirkdauer und damit gute Steuerbarkeit der Substanz gewährleistet (Larsen 1995, Wiest 1995).

Die bei der Verwendung von Esmolol zu berücksichtigenden Nebenwirkungen sind gleichzusetzen mit den im Rahmen dieser Versuchsreihe teilweise erwünschten Folgewirkungen der β_1 -selektiven Wirkung: Im Vordergrund steht hierbei der negativ inotrope Effekt und eine damit einhergehende Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV) sowie der gleichzeitig greifende negativ chronotrope Einfluss der Substanz (Ornstein 1995, 1991, Wiest 1995). Beide Merkmale werden auch bei der Begutachtung unserer Ergebnisse deutlich und zeigen weiterhin eine starke Beeinflussung der unten diskutierten hämodynamischen Messwerte.

4.1.6 Hämodynamische Messmethoden

Die Bestimmung des Herzminutenvolumens erfolgte nach dem Vorbild von Ganz (1970) mit Hilfe der Thermodilutionsmethode. In Anlehnung an vorherige Studien (Daper 1986) wurden die einzelnen Messungen immer am Ende der Inspiration durchgeführt, um eine Beeinflussung durch den Beatmungszyklus möglichst gering zu halten. Eine Erhöhung der Messgenauigkeit wurde durch Mittelwertbildung aus

mehreren Einzelmessungen gewährleistet. Messwerte, die um mehr als 10% vom berechneten Mittelwert abweichen wurden nicht in die Untersuchung einbezogen.

Die Messung der regionalen Flussverhältnisse im Bereich der Leber erfolgte mit Hilfe von direkt an den Gefäßen platzierten Ultraschallmessköpfen. Dies ermöglichte eine getrennte Berechnung der Flüsse von Arteria hepatica und Vena portae durch Kombination der Blutflussgeschwindigkeit mit dem geschätzten Gefäßdurchmesser (Brinkmann 1998). Vorteil dieser invasiven sonographischen Technik gegenüber anderen bekannten Verfahren (siehe unten) ist zum einen die Möglichkeit der getrennten Beurteilung im Focus liegender Gefäße, zum zweiten der relativ geringe apparative Aufwand und zum dritten die Speziesunabhängigkeit der Messungen. Hierbei zu beachtende mögliche Fehlerquellen können sein: Im Verhältnis zum Gefäß zu groß gewählte Ultraschallmessköpfe, eine inadäquate Präparation der Gefäßwand und eine dadurch verringerte Schalleitfähigkeit, ein mangelhaftes Anliegen des Ultraschallmesskopfes am Gefäß. Dies kann zu einer fehlerhaften Abschätzung des Gefäßdurchmessers und einer infolgedessen verfälschten Berechnung der Flussverhältnisse führen (siehe Formel):

$$Q = V * (D/2)^2 * \pi$$

„Q(Blutfluss), V(Blutflussgeschwindigkeit),
D(Gefäßdurchmesser)“

Alternative Verfahren wie die vielfach beschriebene Mikrosphärentechnik (Rudolph 1967, Gelman 1981) oder die in der klinischen Routine eingesetzte Indozyaningrün-Clearance-Technik (Leevy 1962) sind entweder mit einem sehr hohen apparativen Aufwand verbunden, sind nicht speziesunabhängig oder lassen lediglich eine Messung der Gesamtleberdurchblutung zu, ohne auf einzelne Gefäße eingehen zu können.

Um neben den makrozirkulatorischen Veränderungen auch die Mikrozirkulation der Leber besser beurteilen zu können, wurde mittels einer Mehrdrahtoberflächenelektrode die genaue Messung der Gewebesauerstoffpartialdrücke auf der Leberoberfläche vorgenommen. Diese schon mehrfach beschriebene Methode (Kessler 1976, Nöldge 1992) zeichnet sich durch eine sehr hohe Sensitivität

aus (Sinagowitz 1974). Durch die Anwendung an der Organoberfläche können Mikrotraumen, druckbedingte Gewebeischämien, Hämatome und lokale Mikrozirkulationsstörungen, wie sie bei der Verwendung anderer Verfahren beschrieben wurden (Nadelstichelektroden, Mikroelektroden), verhindert werden (Conzen 1988).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich das oben beschriebene Versuchsmodell in diversen vorausgegangenen Studien der letzten 15 Jahre (Nöldge 1990, 1992, Nöldge-Schomburg 1996, Iber 1998, Vagts 2003, 2004, Armbruster 1997, Priebe 1995) als stabil erwiesen hat. Auch im Rahmen dieser Versuchsreihe hat sich das Schweinmodell samt Versuchsablauf sehr konstant dargestellt, so dass eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Ungenauigkeiten des Versuchsaufbaus oder -modells als sehr unwahrscheinlich gewertet werden müssen.

4.2 Diskussion der systemischen Hämodynamik

Anlehnend an vorausgegangene Studien (Piper 2003, Blau 1992, Gustafson 1984) zeigt auch die Auswertung der im Rahmen dieser Versuchsreihe beobachteten Ergebnisse, eine vergleichbar effektive Abnahme des MAP auf die angestrebten Zielwerte über den gesamten Zeitraum der Substanzzufuhr, sowohl bei der Anwendung von Natriumnitroprussid wie auch bei Esmolol. Die Grundvoraussetzungen, um vergleichbare Messungen mit beiden Medikamenten durchführen zu können, waren somit gegeben. Beide Substanzen zeichnen sich durch ein schnelles Erreichen des Wirkmaximums und gute Steuerbarkeit aus, lassen jedoch aufgrund der sehr verschiedenen Wirkmechanismen deutliche Unterschiede in den damit verbundenen hämodynamischen Auswirkungen erkennen:

Wie schon in den Arbeiten von *Piper (Piper 2003)*, *Larsen (Larsen 1995)* und *Shah (Shah 1992)* beschrieben, ist auch bei unseren Messungen ein Anstieg der Herzfrequenz im Rahmen der Natriumnitroprussidinfusion zu verzeichnen. Dies kann als Ausdruck gegenregulatorischer Kompensationsmechanismen des Organismus angesehen werden: zum einen getriggert durch reflektorische Reaktionen auf den relativ raschen Blutdruckabfall, gesteuert zum Beispiel über Barorezeptoren im Bereich der Carotidgabel, zum zweiten verzögert beeinflusst durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems sowie zum dritten verstärkt durch Steigerung des Sympathikotonus und Noradrenalin-Freisetzung (Khambatta 1979, Jordan 1993). Da Esmolol seine Wirkung über eine kardioselektive β_1 -Blockade entfaltet bleibt die oben beschriebene Tachykardie hier wie erwartet aus und zeigt sogar im direkten Vergleich zu den Herzfrequenzen unter Natriumnitroprussidgabe signifikant niedrigere Werte bis unterhalb des Ausgangsniveaus. Die in anderen Arbeiten (Blau 1992, Wiest 1995, Ornstein 1995) beschriebene signifikante Reduktion des Herzminutenvolumens unter Esmololgabe zeigt sich auch in unseren Auswertungen und kann als Folge der negativ chrono- und inotropen Eigenschaften des β -Blockers angesehen werden. Die oben beschriebenen Reflexmechanismen werden hier zum Teil blockiert und können nicht mehr greifen. Basierend auf den oben dargestellten unterschiedlichen Wirkansatzpunkten ist auch nachvollziehbar weshalb das HZV hingegen unter der Infusion von Natriumnitroprussid weitestgehend konstant bleibt.

Die ergänzend zu den oben beschriebenen hämodynamischen Veränderungen auftretende, signifikante Abnahme der systemischen Widerstände (SVR) im Rahmen des Natriumnitroprussidversuches scheint ebenfalls eine direkte Folge des bereits detailliert dargestellten Wirkungsmechanismus der Substanz zu sein und ist so auch schon in diversen älteren Studien beschrieben worden: Auf der Grundlage der Arbeiten von *Miller* (Miller 1977) und *Khambatta* (Khambatta 1979) haben *Jordan et al.* (Jordan 1993) gezeigt, dass es neben der direkten Vasodilatation durch Natriumnitroprussid zwar zu einer Steigerung der arteriellen Adrenalinantwort und der Nebennierenmarksdurchblutung mit Steigerung der Renin-Angiotensin-Antwort kommt, gleichzeitig jedoch die Vasokonstriktion im Bereich der abdominellen Organe unterdrückt wird. Dieser Effekt würde die Ergebnisse dieser Versuchsreihe, mit dem signifikanten Abfall des SVR, unterstützen.

Unter Esmololgabe bleiben die systemischen Widerstände (SVR) hingegen unbeeinflusst, was vermutlich auf die β_1 -selektive Wirkung der Substanz zurückzuführen ist (Jordan 1993).

Die Messungen des systemischen Sauerstoffangebots und der systemischen Sauerstoffaufnahme des Organismus unter Natriumnitroprussidgabe spiegeln im Wesentlichen die Beobachtungen im Bereich der systemischen Hämodynamik wieder: Mit dem rapiden Abfall des MAP kommt es zu einer kurzzeitigen Verringerung der Versorgungsleistung, die sich jedoch mit einsetzen der oben diskutierten Reflexmechanismen relativ schnell wieder zu stabilisieren scheint. Weiterhin könnte die anfängliche Einschränkung im Bereich des systemischen Sauerstoffangebots, neben dem schlagartigen RR-Abfall, durch das bei der Verwendung von Natriumnitroprussid in der Literatur schon häufiger beschriebene „pulmonale shunting“ (Shah 1992, Benumof 1979, D’Oliveira 1981) verstärkt worden sein. Die parallel mit dem Abfall des MAP einhergehende negative Tendenz des PCWP und des MPAP würde diese These unterstreichen. Da jedoch über den gesamten Zeitraum des Versuches mit Hilfe von regelmäßigen Blutgasanalysen auf eine Konstanz im Bereich der arteriellen Sauerstoffsättigung geachtet wurde, ist dieser Einfluss als relativ gering einzuschätzen.

Die Ergebnisse für Esmolol spiegeln hingegen eine deutliche Einschränkung der Versorgungsleistung des Organismus während der Substanzzufuhr wieder. *Shah et al.* (Shah 1992) und *Ornstein et al.* (Ornstein 1991) beobachteten einen deutlichen

Anstieg des Afterload durch Erhöhung der SVR, was in Kombination mit der negativ chrono- und inotropen Wirkung der Substanz zu einer so starken Verringerung des HZV führt, dass die Versorgungsleistung des Organismus kritisch gestört werden kann. In unseren Auswertungen war eine so deutliche Zunahme des SVR zwar nicht zu sehen, die kritische Einschränkung der Herzauswurfleistung (HZV) in Kombination mit den leicht zunehmenden systemischen Widerständen können jedoch auch hier zu einer deutlichen Einschränkung der Versorgungsleistung geführt haben.

In älteren Untersuchungen zur Evaluation kritischer Sauerstoffkonzentrationen im menschlichen Organismus sind bereits Aussagen gemacht worden, die das minimal notwendige Sauerstoffangebot zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Versorgungsleistung mit 300-330 ml/min/m² benennen (Shibutani 1983, Komatsu 1987). Kommt es zu einer Unterschreitung dieses kritischen Niveaus, kann eine sich langsam entwickelnde Abhängigkeit der Sauerstoffausschöpfung einzelner Organe vom Sauerstoffangebot auftreten. Diese Schwelle wurde in der hier vorliegenden Studie unter der Infusion von Esmolol erreicht und zeitweise unterschritten. Die Beeinflussung der systemischen Sauerstoffausschöpfung zeichnet sich in den Ergebnissen unserer Studie nur durch einen dezenten Abfall der Sauerstoffaufnahme ab und ist somit nicht ganz so eindeutig wie in vorausgegangenen Untersuchungen beschrieben. Dies ist gegebenenfalls auf eine nicht ausreichend lange bestehende Einschränkung des Sauerstoffangebots und eine erst verzögert einsetzende Reaktion im Bereich der Sauerstoffausschöpfung zurückzuführen. Vergleichbare Ergebnisse haben auch vorausgegangene Untersuchungen wie die von *Lim et al.* (Lim 2003) ergeben.

Eine durchgehende Konstanz des intrathorakalen Blutvolumens und des totalen Blutvolumens konnten durch ein engmaschig geführtes Wärme- und Flüssigkeitsmanagement sowie durch Verringerung der beatmungsbedingten Einflüsse über den gesamten Versuch garantiert werden. Damit waren sämtliche hämodynamischen Veränderungen unabhängig von der Vorlast, da die Tiere im gesamten Versuchszeitraum normovoläm waren (siehe Seite 44).

4.3 Diskussion der Hämodynamik und Sauerstoffbilanz der Leber

In den vergangenen 30 Jahren haben diverse Arbeitsgruppen ihr Interesse auf die Auswirkungen der kontrollierten Hypotension und den in diesem Rahmen verwendeten Substanzgruppen auf die Makro- und Mikrozirkulation des Splanchnikusgebietes und im speziellen der Leber gerichtet. Aufbauend auf den Arbeiten von *Piper* (2003), *Suttner* (1999), *Jordan* (1993) und *Gustafson* (1984) lag unser Augenmerk auf der genauen Erfassung der hepatischen Blutflussvariation und den damit verbundenen mikrozirkulatorischen Veränderungen, repräsentiert durch die Messung des Gewebeoberflächensauerstoffpartialdrucks. Der von uns angestrebte MAP von 40 mmHg ist hierbei im Vergleich noch niedriger gewählt worden als in den vergangenen Studien.

Die regionalen Flussverhältnisse des Splanchnikusgebietes und insbesondere der Leber können durch reaktive Veränderungen in der sympathischen Aktivität, Barorezeptor vermittelte Reflexe und lokale autoregulatorische Mechanismen als Antwort auf Änderungen der hämodynamischen Druckverhältnisse beeinflusst werden (Lindop 1975):

Gustafson (Gustafson 1984) beschreibt eine Abnahme des hepatoarteriellen Blutflusses (HABF) bei einer jedoch gleichzeitig zu beobachtenden deutlichen Zunahme des portalvenösen Flusses (PVBF) unter kontrollierter Hypotension mit Natriumnitroprussid. Resultat ist eine Steigerung der Gesamtleberdurchblutung (THBF), die sich aus der Kombination des unter Natriumnitroprussidgabe gesteigerten HZV und den zeitgleich deutlich verringerten systemischen Widerständen (SVR) im Splanchnikusstromgebiet ergibt: Durch den erhöhten Rückstrom aus dem Splanchnikusgebiet kommt es zu einer Steigerung des portalvenösen Flusses und dem dadurch getriggerten Effekt der „hepatic arterial buffer response“. Hierunter wird eine reziproke Beziehung der portalvenösen (PVBF) und hepatoarteriellen (HABF) Flüsse zueinander verstanden. Eine Erhöhung oder Verringerung des PVBF führt reaktiv zu einer gegenteiligen Flussentwicklung im Bereich des HABF basierend auf Veränderungen der hepatoarteriellen

Gefäßwiderstände (Pannen 2000, 2002, Lutt 1985). Verantwortlich hierfür sollen, basierend auf Studien von *Lutt* und *Ezzat* (Lutt 1985, Ezzat 1987), Veränderungen in der lokalen Adenosinauswaschung sein. Bei der Auswertung der vorliegenden Daten ist eine vergleichbare Tendenz unter Natriumnitroprussidgabe zu erkennen. Allerdings sind die Veränderungen nicht so deutlich wie bei *Gustafson* (Gustafson 1984) beschrieben. Dementsprechend sind die Reaktionen im Bereich des HABF als Reaktion auf die nur dezente Flussteyerung im portalvenösen Bereich in unseren Ergebnissen nicht so deutlich zu erkennen. Die signifikante Abnahme sowohl des PVBF wie auch des HABF unter Esmololgabe in unserer Studie lassen hingegen keinerlei kompensatorische Flussänderungen erkennen, was die These unterstützen würde, dass entsprechende Reflexmechanismen nur innerhalb eines begrenzten Spielraum effektiv greifen können (Pannen 2002). Die hier beobachtete signifikante Abnahme des THBF ist als Folge des massiv eingeschränkten HZV in Kombination mit der Blockade entsprechend greifender Reflexmechanismen zu sehen. Die Leberdurchblutung ist zu den entsprechenden Messzeitpunkten kritisch eingeschränkt. Da es jedoch mit Beendigung der Esmololinfusion zu einer vollständigen Normalisierung der Werte bis auf Ausgangsniveau kommt, ist davon auszugehen, dass unter der von uns durchgeführten Studie makrohämodynamisch keine bleibende Einschränkung der Leberversorgung als Folge zu erwarten ist. Vergleichbare Ergebnisse haben auch vergangene Studien zum Thema „kontrollierte Hypotension“ unter Esmololgabe ergeben (Piper 2003).

Die sowohl unter der Infusion von Natriumnitroprussid wie auch unter der Gabe von Esmolol zu verzeichnende Konstanz der zusätzlich bestimmten Leberenzyme (ALAT, ASAT) würde die oben dargestellten Aussagen noch unterstreichen.

Die Messungen des hepatischen Sauerstoffangebots ($\text{DO}_{2\text{hep}}$) sowie des hepatischen Sauerstoffverbrauchs ($\text{VO}_{2\text{hep}}$) unter Natriumnitroprussidgabe spiegeln im Wesentlichen die schon näher diskutierten Veränderungen im Bereich der systemischen Hämodynamik wieder: Basierend auf den relativ geringfügigen Änderungen im Bereich des systemischen Sauerstoffangebot sind auch die Auswirkungen auf die hepatische Sauerstoffversorgung und den hepatischen Sauerstoffverbrauch unter Natriumnitroprussidinfusion nur sehr dezent und zeigen eine deutliche Parallele zum Verlauf der hypotensiven Phase und den daraufhin

langsam einsetzenden stabilisierenden Reflexmechanismen. Da sich neben dem hepatischen Sauerstoffangebot auch im Bereich des hepatischen Sauerstoffverbrauch keine signifikanten Veränderungen abzeichnen, bleibt auch die hepatovenöse Sauerstoffsättigung ($\text{SO}_{2\text{hep}}$) unter der Gabe von Natriumnitroprussid, von einem geringfügigen Abfall abgesehen, relativ unbeeinflusst. Vergleichbare Studien mit ähnlichen Untersuchungsschwerpunkten im Bereich der Sauerstoffversorgung und -ausschöpfung der Leber sind relativ selten und daher schwer zu finden.

In Anlehnung an die Studie von *Lim* (Lim 2003), in der ein Schwerpunkt der Fragestellung auf der Evaluation systemisch-hämodynamischer Imbalancen im Bereich der Sauerstoffversorgung unter kontrollierter Hypotension mit Esmolol lag, zeigt sich in unserem Versuch bei der Beobachtung des hepatischen Sauerstoffangebot ($\text{DO}_{2\text{hep}}$) unter Esmololinfusion die deutliche Entwicklung einer Abhängigkeit der Versorgungsleistung von Blutflussvolumina und systemischen hämodynamischen Parametern: einhergehend mit dem signifikanten Abfall des HZV, dem fehlenden Einsatz der unter Natriumnitroprussidgabe noch greifenden Reflexmechanismen und der sich daraus ergebenden deutlichen Reduktion der hepatischen Blutflüsse, kommt es neben den deutlichen Einschränkungen im Bereich der systemischen Hämodynamik auch zu einem signifikanten Abfall der hepatischen Versorgungsleistung. Trotz der signifikanten Abnahme bei Betrachtung der Parameter für das hepatische Sauerstoffangebot ($\text{DO}_{2\text{hep}}$) lassen sich nur sehr viel dezentere negative Tendenzen im Bereich des hepatischen Sauerstoffverbrauchs ($\text{VO}_{2\text{hep}}$) verzeichnen. Das Erreichen der kritischen Grenze, unter der der Gewebesauerstoffpartialdruck in die vollständige Abhängigkeit des Sauerstoffangebots gerät, (siehe auch systemische Hämodynamik: Shibutani 1983, Komatsu 1987) ist somit zu vermuten, jedoch nicht ganz so eindeutig wie in vorausgegangenen Studien beschrieben. Anders als unter Natriumnitroprussidgabe zeigt sich weiterhin ein deutlicher Einbruch im Bereich der hepatovenösen Sauerstoffsättigung ($\text{SO}_{2\text{hep}}$), was zum einen auf den starken Rückgang des Sauerstoffangebots während der Medikamentenzufuhr zurückzuführen ist und zum anderen auf der Kombination des reduzierten HZV bei gleich bleibendem hepatischen Sauerstoffverbrauch beruht: Unter konstantem Sauerstoffverbrauch ($\text{VO}_{2\text{hep}}$) kommt es mit Reduktion des HZV zu einer erhöhten Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie und einer Abnahme der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (Shah

1992). Dies wird im Rahmen dieser Studie, zum einen bei der Auswertung der systemischen Hämodynamik unter Esmololinfusion deutlich und spiegelt sich weiterhin in dem signifikanten Abfall der hepatovenösen Sauerstoffsättigung während der Medikamentenzufuhr wider.

Neben den oben diskutierten makrozirkulatorischen Reaktionen im Rahmen der Natriumnitroprussid- und Esmololinfusion, lag das Interesse der vorliegenden Versuchreihe auch auf den Veränderungen im Bereich der hepatischen Mikrozirkulation. Hierzu wurde mittels einer Mehrdrahtoberflächenelektrode die genaue Messung der Gewebesauerstoffpartialdrücke an der Leberoberfläche vorgenommen. Anders als bei der Betrachtung der makrozirkulatorischen Daten zu erwarten, kommt es nicht nur unter der Gabe von Esmolol zu einem signifikanten Abfall des **Gewebeoberflächen-pO₂** der Leber. Auch unter der Infusion von Natriumnitroprussid ist eine vergleichbare Entwicklung zu beobachten.

Pannen et al. sowie Hoetzel et al. (Pannen 2002, Hoetzel 2001) haben in vorausgegangenen Studien bereits diskutiert, dass hierfür eine NO-getriggerte Beeinflussung der hepatischen Makro- und Mikrozirkulation verantwortlich sein kann: Durch eine NO- getriggerte Weitstellung der hepatischen Gefäßstrombahn vor allem im arteriellen Bereich, sowie durch die daraus zusätzlich erzielte Erhöhung der Fließgeschwindigkeit des Blutes, kann es zu einer Vergrößerung des hepatischen Shuntvolumen kommen. Der Hauptanteil des zur Verfügung stehenden Blutvolumens durchfließt in diesem Fall die Leber primär über die großen versorgenden Gefäßsysteme. Im Bereich des deutlich feineren Gefäßbettes der hepatischen Peripherie kann es hierbei zu einer Minderperfusion kommen, da der Großteil des Blutvolumens an den kleinen Gefäßen vorbei, durch die großen Strombahnen der Leber geleitet wird. In den für die hepatische Funktion wichtigsten Abschnitten des Gefäßsystems, den Lebersinusoiden kann es somit zu einer Minderdurchblutung kommen, die auch eine Versorgungseinschränkung der Hepatozyten mit sich zieht. Da über die NO-getriggerte Weitstellung vor allem die arteriellen Gefäße betroffen sind, ist insbesondere mit einer Einschränkung in der Sauerstoffversorgung zu rechnen. Dies würde den signifikanten Abfall des Gewebeoberflächen-pO₂ der Leber trotz stabiler makrohämodynamischer Umstände unter der Infusion von Natriumnitroprussid erklären.

Die rapide Abnahme des Gewebeoberflächen- pO_2 der Leber unter Esmololgabe war hingegen ein unter den oben diskutierten Veränderungen im Bereich der Makrohämodynamik zu erwartendes Ergebnis.

In wieweit unter den gegebenen Umständen jedoch die hepatische Funktionsfähigkeit tatsächlich beeinträchtigt wird, ist aus den von uns gewonnenen Daten nicht sicher zu ersehen. An Hand der von uns gewählten hepatischen Funktionsparameter, der Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün (**PDR_{ICG}**) sowie den Leberenzymparametern (**ALAT, ASAT**), konnte keine signifikante Einschränkung der Leberfunktion nachgewiesen werden.

5. Zusammenfassung

In der Vergangenheit hat es zahlreiche Studien gegeben, die dem Splanchnikusgebiet, und insbesondere der Leber aufgrund ihrer anatomischen Lage im Abstromgebiet des Darmes sowie ihrer Funktionen im Intermediärstoffwechsel und Immunsystem eine wesentliche Rolle in der Entstehung und dem Verlauf kritischer Krankheitsgeschehen bis hin zum „MOV“ (Multi-Organ-Versagen) zuschreiben.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Risiken und Auswirkungen der kontrollierten Hypotension in Bezug auf die Mangel durchblutung vitaler Organe und insbesondere der Leber mit den entsprechenden pathophysiologischen Veränderungen und Folgen genauer zu untersuchen. Die Reduktion des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) wurde hierbei zum einen mit Esmolol, einem β -1-selektiven-Rezeptorenblocker und zum anderen mit Natriumnitroprussid, einem über NO-Freisetzung wirkenden Vasodilatans erzielt.

Es zeigt sich bei beiden Substanzen über den gesamten Zeitraum des Versuches eine vergleichbar effektive und signifikante Reduktion des MAP auf die angestrebten Zielwerte. Esmolol führt im Vergleich zu Natriumnitroprussid zu einer signifikanten Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV) sowie der Blutflüsse in der Arteria hepatica und Vena portae. Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) blieb währenddessen in beiden Versuchsgruppen durchgehend konstant. Im Rahmen der kritischen Einschränkung des Herzzeitvolumens unter Esmololinfusion zeigt sich im Vergleich zu Natriumnitroprussid des Weiteren eine signifikante Abnahme, sowohl des systemischen, als auch des hepatischen Sauerstoffangebots. Es ist zu vermuten, dass es zu einer direkten Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme vom Sauerstoffangebot kommt. Unter der Infusion von Natriumnitroprussid hingegen ist das Sauerstoffangebot ebenso wie die Sauerstoffversorgung des Organismus und der Leber zu keinem Zeitpunkt makrohämodynamisch eingeschränkt. Dies spiegelt sich jedoch nicht in der Betrachtung der mikrozirkulatorischen Versorgung der Leber wider: Hier zeigt sich eine signifikante Einschränkung mit Abnahme des Leberoberflächensauerstoffpartialdrucks sowohl unter der Infusion von Esmolol als auch unter der Versuchsdurchführung mit Natriumnitroprussid. Dies kann

möglicherweise durch eine NO-getriggerte Beeinflussung der Lebermikrozirkulation bedingt sein (Pannen 2002, Hoetzel 2001).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass beide Medikamente eine suffiziente Reduktion des MAP auf gewünschte Zielwerte ermöglichen. Esmolol führt hierbei im Vergleich zu Natriumnitroprussid zu einer deutlichen Einschränkung der Leberoxygenierung (mit einer Abnahme der Blutflüsse in Arteria hepatica und Vena portae sowie Einbrüchen im systemischen und hepatischen Sauerstoffangebot). Mikrozirkulatorisch betrachtet zeigt sich hingegen unter der Infusion beider Medikamentengruppen eine gleichsamer Einschränkung in der Sauerstoffversorgung der Leber. Die starke Abnahme des Leberoberflächen- pO_2 lässt darauf schließen, dass es sowohl unter der kontrollierten Hypotension mit Esmolol wie auch mit Natriumnitroprussid zu einem kritischen Versorgungsengpass der Hepatozyten kommt. Eine essentielle Funktionseinschränkung des Organs ließ sich im Rahmen unserer Versuche jedoch nicht nachweisen.

Makrohämodynamisch ist also unter der Versuchsdurchführung mit Esmolol eine deutlich stärkere Einschränkung des Organismus und der Hepatosplanchnikusdurchblutung im Vergleich zu Natriumnitroprussid nachweisbar. Bei der näheren Betrachtung der Mikrozirkulation im Hepatosplanchnikusgebiet lassen sich hingegen keine eindeutigen Vorteile für einer der beiden Substanzen erkennen. Sowohl Natriumnitroprussid wie auch Esmolol führen zu einer deutlichen Einschränkung der Mikrozirkulation im Bereich der Leber unter kontrollierter Hypotension.

6.1 Formeln

$$\text{SVR}_{\text{sys}} = (\text{MAP} [\text{mmHg}] - \text{ZVD} [\text{mmHg}]) * \text{Q}_t [\text{l/min}]^{-1}$$

$$\text{HAVR} = (\text{MAP} [\text{mmHg}] - \text{HVP} [\text{mmHg}]) * \text{Q}_{\text{ha}} [\text{ml/min}]^{-1} * 10^3$$

$$\text{PVVR} = (\text{PVP} [\text{mmHg}] - \text{HVP} [\text{mmHg}]) * \text{Q}_{\text{pv}} [\text{ml/min}]^{-1} * 10^3$$

MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, **ZVD**: zentralvenöser Druck, **PVP**: portalvenöser Blutdruck, **HVP**: hepatovenöser Blutdruck, **Q_t**: Herzzeitvolumen, **Q_{ha}**: hepatoarterieller Blutfluss, **Q_{pv}**: portalvenöser Blutfluss

$$\text{HZV} = (\text{T}_b - \text{T}_i) * \text{V}_i * \text{K} / \int \Delta \text{T}_b * \text{dt}$$

T_b: Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus, **T_i**: Temperatur der injizierten Lösung (Injektat), **V_i**: Injektatvolumen, **K**: Korrekturkonstante, welche sich aus spezifischen Gewichten und spezifischer Wärmeleitfähigkeit von Blut und Injektat zusammensetzt
∫ Δ T_b • dt: Fläche unter der Thermodilutionskurve

$$\text{CO}_2 [\text{ml/O}_2/\text{dl}] = \text{Hb} [\text{g/dl}] * \text{sO}_2 [\%] \text{O}_2 * 1,34 \text{ ml O}_2/\text{g Hb} + 0,0031 \text{ ml O}_2/\text{dl/mmHg pO}_2 * \text{pO}_2 [\text{mmHg}]$$

$$\text{DO}_{2\text{sys}} = \text{CO}_2 * \text{flow} [\text{ml O}_2/\text{min}]$$

$$\text{DO}_{2\text{hep}} = \text{DO}_{2\text{ha}} + \text{DO}_{2\text{pv}} [\text{ml O}_2/\text{min}]$$

$$\text{DO}_{2\text{ha}} = \text{CO}_{2\text{a}} * \text{HABF} * 10^{-2} [\text{ml O}_2/\text{min}]$$

$$\text{DO}_{2\text{pv}} = \text{CO}_{2\text{a}} * \text{PVBF} * 10^{-2} [\text{ml O}_2/\text{min}]$$

$$\text{VO}_{2\text{hep}} = (\text{CO}_{2\text{pv}} - \text{CO}_{2\text{hv}}) * \text{PVBF} * 10^{-2} + (\text{CO}_{2\text{a}} - \text{CO}_{2\text{hv}}) * \text{HABF} * 10^{-2} [\text{ml O}_2/\text{min}]$$

CO₂: O₂-Gehalt, **Hb**: Hämoglobin, **sO₂**: Sauerstoffsättigung, **pO₂**: Sauerstoffpartialdruck, **DO_{2sys}**: systemisches Sauerstoffangebot, **DO_{2hep}**: hepatisches Sauerstoffangebot, **VO_{2hep}**: hepatischer Sauerstoffverbrauch, **ha**: hepatoarteriell, **hv**: hepatovenös, **pv**: portalvenös, **HABF**: hepatoarterieller Blutfluss, **PVBF**: portalvenöser Blutfluss

6.2 Literaturverzeichnis

Ahlgren I, Aronson KF, Björkman I, Wetterlin S

Hemodynamics during superficial thiopental anaesthesia in the dog
Acta Anaesthesiol Scand 1978; 22: 76-82

Armbruster K, Nöldge-Schomburg GFE, Dressler IMJ, Fittkau AJ, Haberstroh J, Geiger K

Effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig
Anesth Analg 1997; 84: 271-277

Beglinger R, Becker M, Eggenberger E, Lombard C

Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier 1.Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter
Res Exp Med 1975; 165: 251-263

Benumof JL

Hypoxic pulmonary vasoconstriction and infusion of sodium nitroprusside
Anesthesiology 1979; 50: 481-483

Blau WS, Kafer ER, Anderson JA

Esmolol is more effective than sodium nitroprusside in reducing blood loss during orthognathic surgery
Anesth Analog 1992; 75: 172-178

Bohrer SL, Rogers EL, Koehler RC, Traystam RJ

Effect of hypovolemic hypotension and laparatomie on splanchnic and hepatic arterial blood flow
Curr Surg 1981; 38: 325-328

Bredeneberg CE, Paskanik A, Fromm D

Portal hemodynamics in dogs during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure

Surgery 1981; 90: 817-822

Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P

Monitoring the hepato-splanchnic region in critically ill patient

Intensive Care Med 1998; 24: 542-556

Britt BA

A history of malignant hyperthermia

Martinius Nijhoff Publishing, Boston, Dordrecht, Lancaster, 1987; pp XI-XII

Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE, Habazettl H, Granetzny T, Peter K, Brendel W

Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tensions during isoflurane anesthesia.

Anesthesiology 1988; 69: 643-651

Daper A, Parquier JN, Preisner JC, Contempre B, Vincent JL

Timing of cardiac output measurement during mechanical ventilation

Acute care 1986; 12: 113-116

Davies DW, Kadar D, Steward DJ, Munro IR

A sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during anaesthesia

Can Anaesth Soc 1975; 22: 547-551

D´Oliveira M, Sykes MK, Chakrabarti MK, Orchard C, Keslin J

Depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction by sodium nitroprusside and nitroglycerine

Br J Anesth 1981; 53: 11-18

Ezzat WR, Lutt WW

Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated
Am J Physiol 1987; 252: 836-845

Furutani E, Araki M, Sakamoto T, Maetani S

Blood pressure control during surgical operations
IEEE Transactions on Biomedical Engineering 1995; 42: 999-1006

**Furutani E, Araki M, Kan S, Aung T, Onodera H, Imamura M, Shirakami G,
Maetani S**

An automatic control system of the blood pressure of patients under surgical
operation
International Journal of Control, Automation and Systems 2004; 2: 39-54

Ganz W, Swan HJ

Measurement of blood flow by thermodilution
Am J Physiol 1970; 29: 241-246

Gelman SI

Disturbances in hepatic blood flow during anaesthesia and surgery
Arch Surg 1976; 111: 881-883

Gelman S, Mardis M

Splanchnic circulatory response to ketamine in stressed and unstressed dogs
Anaesthesiology 1980; 53: 53

Gelman S

Use of microspheres for gut blood flow determinations
Surgery 1981; 89: 526

Gelman S

General anaesthesia and hepatic circulation
Can J Physiol Pharmacol 1987; 65: 1762-1779

Gerok W, Blum HE

Hepatology: Funktion und Struktur der Leber. Grundlagen zum Verständnis der Leberkrankheiten

Urban & Schwarzenberg, München 1995; 3-44

Greiss L, Tremblay NAG, Davies DW

The toxicity of sodium nitroprusside

Canad Anaesth Soc J 1976; 23: 480-485

Gustafson C

The central and peripheral circulation during and after sodium nitroprusside induced hypotension in the rat

Br J Anesth 1984; 56: 1029-1035

Hoetzel A, Vagts D, Loop T, Humar M, Bauer M, Pahl H, Geiger K, Pannen BHJ

Effect of nitric oxide on shock-induced hepatic hemeoxygenase-1 expression in the rat

Hepatology 2001; 33: 925-937

Hughes RI, Mathie RT, Campbell D, Fitch W

Effect of hypercarbia on hepatic blood flow and oxygen consumption in the greyhound

Br J Anaesth 1979; 51: 289-296

Hughes RI, Mathie RT, Campbell D, Fitch W

Systemic hypoxia and hyperoxia and liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound

Pflügers Archiv European Journal of Physiology 1979; 381: 151-157

Iber T, Vagts DA, Haberstroh J, Amann S, Nöldge-Schomburg GFE

Thoracic epidural anaesthesia combined with dopamine dose improve intestinal perfusion and oxygenation in healthy pigs

A.P.I.C.E. Book of selected papers 1998; 13: 31-33

Jordan D, Shulman SM, Miller ED

Esmolol hydrochloride, sodium nitroprusside, and isoflurane differ in their ability to alter peripheral sympathetic responses

Anesth Analog 1993; 77: 281-90

Karow T, Lang-Roth R

Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie

Karow/Lang 2005

Kessler M, Höper J, Harrison DK, Skolasinska K, Klövekorn WP, Sebening F, Volkholz HJ, Beier I, Kernbach C, Rettig V, Richter H

Monitoring of tissue perfusion and cellular function

Anesthesiology 1976; 45: 184-197

Khambatta HJ, Stone JG, Khan E

Hypertension during anaesthesia on discontinuation of sodium nitroprusside-induced hypotension

Anaesthesiology 1979; 51: 127-30

Kähler R, Janda M, Simanski O

Regelung einer tiefen Hypotension mit Natrium Nitroprussid

Biomedizinische Technik 2004; 49: 348-349

Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH

Hemodynamic responses to alfentanil in halothane-anesthetized dogs

Anesth Analg 1986; 65: 765-770

Komatsu T, Shibutani K, Okamoto K, Kumar V, Kubal K, Sanchala V, Lees DE

Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary surgery

Crit Care Med 1987; 15; 194-197

Larsen R, Kleinschmidt S

Die Kontrollierte Hypotension

Anaesthesist 1995; 44: 291-308

Lautt WW

Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response

Am J Physiol 1985; 249: 549-56

Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM

Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green

J Clin Invest 1962; 41: 1169-1179

Lim YL, Kim CS, Bahk JH, Ham BM, Do SH

Clinical trial of esmolol-induced controlled hypotension with or without acute normovolemic hemodilution in spinal surgery

Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47: 74-78

Lindop MJ

Complications and morbidity of controlled hypotension

Br J Anaesth 1975; 47: 799-803

Lundeen G, Manohar M, Parks C

Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1 and 1,5 MAC isoflurane anaesthesia with or without 50% nitrous oxide

Anesth Analg 1983; 62: 499-512

Lundgren O

Microcirculation of the gastrointestinal tract and pancreas

Handbook of Physiology 1984; Section 2: The cardiovascular system, Volume 5
Microcirculation Part 2; American Physiological Society, Bethesda, Maryland: 799-863

Marzi I

Bedeutung der Leber für den Verlauf des SIRS nach Schock, Trauma und bei Sepsis
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1994; 29: 41-46

Miller ED, Ackerly JA, Vaughan ED Jr, Peach MJ, Epstein RM

The renin-angiotensin system during controlled hypotension with sodium nitroprusside

Anesthesiology 1977; 47: 127-130

Nöldge GFE, Priebe H-J, Kopp K-H, Pelchen T, Riegel W, Geiger K

Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig

Anesth Analg 1990; 71: 258-267

Nöldge GFE, Priebe H-J, Geiger K

Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in the anesthetized pig

Anesth Analog 1992; 75: 660-674

Nöldge-Schomburg GFE, Priebe H-J, Armbruster K, Pannen B, Haberstroh J, Geiger K

Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs

Intensive Care Med 1996; 22: 795-804

Nagano K, Gelman S, Bradley EL, Parks D

Hypothermia, hepatic oxygen supply-demand and ischemia-reperfusion injury in pigs

Am J Phys 1990; 258: 910-918

Nguyen C-N, Simanski O, Kähler R, Schubert A, Janda M, Bajorat J, Hofmockel R, Lampe BP

Control of mean arterial blood pressure for controlled hypotension

Automatisierungstechnik, Oldenbourg Verlag 2005

Ornstein E, Young WL, Ostapkovic N, Matteo RS, Diaz J

Deliberate hypotension in patients with intracranial arteriovenous malformations: esmolol compared with isoflurane and sodium nitroprusside

Anesth Analg 1991; 72: 639-644

Ornstein E, Young WL, Ostapkovich N, Matteo RS, Diaz J

Are all effects of esmolol equally rapid in onset

Anesth Analog 1995; 81: 297-300

Pannen B

Hepatic blood flow during anaesthesia and surgery

European Society of Anaesthesiologists, Refresher Courses, Vienna, 2000

Pannen B

New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion

Anesth Analg 2002; 94: 1448-1457

Piper SN, Haisch G, Kumle B, Walz GA, Breining T, Mattinger P, Boldt J

Effects of esmolol- and sodium-nitroprusside-induced controlled hypotension on hepatocellular integrity in patients undergoing endonasal sinus surgery

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherapie 2003; 38: 781-786

Priebe H-J, Nöldge GFE, Armbruster K, Geiger K

Differential effects of dobutamine, dopamine and noradrenaline on splanchnic haemodynamics and oxygenation in the pig

Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 1088-1096

Rudolph AM, Heymann MA

The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow

Circ Res 1967; 21: 741-745

Shah N, Del Valle O, Edmondson R, Acampora G, Dwyer D, Matarazzo D, Rogatko A, Thorne A, Bedford RF

Esmolol infusion during nitroprusside-induced hypotension: impact on hemodynamics, ventricular performance, and venous admixture

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 1992; 6: 196-200

Shibutani K, Komatsu T, Kubal K, Sanchala V, Kumar V, Bizzarri DV

Critical level of oxygen delivery in anesthetized men

Crit Care Med 1983; 11; 640-643

Short CR, Stith RD

Perinatal development of hepatic microsomal mixed function oxidase activity in swine

Biochem Pharmacol 1973; 22: 1309-1319

Sinagowitz E, Rahmer H, Rink R, Kessler M

Die Sauerstoffversorgung von Leber, Pankreas, Duodenum, Niere und Muskel während des hämorrhagischen Schocks

Langenbeck's Arch Chir Suppl Chir Forum 1974; 301-305

Slate JB

Model-based design of a controller for infusing sodium-nitroprusside during postsurgical hypertension

PhD Thesis, University of Wisconsin-Madison, 1980

Suttner SW, Boldt J, Schmidt C, Piper SN, Schuster P, Kumle B

The effects of sodium nitroprusside-induced hypotension on splanchnic perfusion and hepatocellular integrity

Anesth Analog 1999; 89: 1371-1377

Thomson IA, Fitch W, Hughes RL, Campbell D

Effects of certain iv anaesthetics on liver blood flow and hepatic consumption in the greyhound

Br J Anaesth 1986; 58: 69-80

Thomson IA, Fitch W, Campbell D, Watson R

Effects of ketamine on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. Studies in the anaesthetized greyhound

Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32: 10-14

Tinker JH, Michenfelder JD

Sodium nitroprusside: pharmacology, toxicology and therapeutics

Anesthesiology 1976; 45: 340-54

Tremblay NAG, Davies DW, Volgyesi G, Kadar D, Steward DJ

Sodium nitroprusside: factors which attenuate its action. Studies with the isolated gracilis muscle of the dog

Canad Anaesth Soc J 1977; 24: 641-650

Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL

Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation

Anesth Analg 1985; 64: 577-584

Vagts DA, Iber T, Haberstroh J, Nöldge-Schomburg GFE

Dopamine in combination with epidural anaesthesia improves liver perfusion and oxygenation in healthy pigs

A.P.I.C.E. Book of selected papers 1998; 13: 35-36

Vagts DA, Iber T, Puccini M, Szabo B, Haberstroh J, Villinger F, Geiger K, Nöldge-Schomburg GFE

Effects of thoracic epidural anaesthesia on hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anaesthesia and surgical stress

Anesth Analg 2003; 97: 1824-1832

Vagts DA

Effekte einer regionalen und systemischen Sympathikolyse auf die Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusorgane unter physiologischen und patophysiologischen Bedingungen im akut instrumentierten Tiermodell

Habilitationsschrift 2004; Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Vesey CJ, Cole PV

Blood cyanide and thiocyanate concentrations produced by long-term therapy with sodium nitroprusside

Br J Anaesth 1985; 57: 148-55

Ward CF, Alfery D, Saidman LJ, Waldman J

Deliberate hypotension in head and neck surgery

Head & Neck Surgery 1980; 2: 185-195

Wiest D

Esmolol: a review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics

Clin Pharmacokinetic 1995; 28: 190-202

6.3 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denen bedanken, die mir diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht und mich in dem Vorankommen dieser Dissertation hilfsbereit unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. habil D.A. Vagts sowie Herrn Dr. med T. Iber für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die Betreuung dieser Arbeit, sowie die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuchsreihen und Ergebnisse.

Danken möchte ich auch Frau Prof. Dr. G. Nöldge-Schomburg, Dr. med. Ch. Mutz, Dr. med. J. Roesner und Dr. med. Volker Kurzweg, ohne die der experimentelle Teil dieser Arbeit niemals möglich gewesen wäre und deren praktische Anleitung und angenehme Arbeitsweise für mich eine große Hilfe waren.

Vielen Dank auch dem gesamten Team der Regelungstechnik unter der Leitung von Prof. Dr. med. R. Hofmockel und der Mitarbeit von Dr. med M. Janda und Dr.-Ing. O. Simanski, ohne deren Regelungstechnikmodell die Durchführung des Versuches nicht möglich gewesen wäre.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Mitdoktoranten J. Krauel und M. Budweg die an der praktischen Durchführung des Versuches maßgeblich beteiligt waren. Des Weiteren danke ich meinen Freunden Ch. Wichmann und Erin Easter für die tatkräftige Unterstützung und Hilfestellung bei der Überwindung auftretender Computerprobleme sowie Rainer Beckmann und Jasmin Groenke für das fleißige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinen Eltern, die immer an mich geglaubt und mich in der Verwirklichung meiner Träume und Ziele jederzeit vollen Herzens unterstützt haben.

6.4 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Vera Christine Steinmetz, erkläre hiermit, dass ich die eingereichte Dissertation mit dem Thema - **Vergleichende Untersuchung zu den Auswirkungen der Natrium-Nitroprussid und Esmolol induzierten Hypotension auf Oxygenierung und Perfusion der Leber** - selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich erkläre weiterhin, dass ich ein Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades bisher an keiner wissenschaftlichen Einrichtung beantragt habe.

6.5 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Alter: 28 Jahre

Geburtsort: Hannover

Schulbildung

1983 – 1986	Kindergarten / Vorschule, Osaka (Japan)
1986 - 1989	Grundschule (1 Jahr Neustadt, 2 Jahre Aachen)
1989 – 1990	Old-Trail-Elementary-School, Akron (USA)
1990 – 1992	Orientierungsstufe Anderten, Hannover
1992 – 1996	Gymnasium Großburgwedel
1996 – 1997	Fort Mill High School, Charlotte (USA)
1997 – 1999	Gymnasium Großburgwedel, Abschluß: Abitur

Hochschulbildung

2000	Studium der Medizin, Universität Rostock
2002	Ärztliche Vorprüfung, Universität Rostock
2003	1. Abschnitt Ärztliche Prüfung, Universität Rostock
2005	2. Abschnitt Ärztliche Prüfung, Universität Rostock
12/2006	3. Abschnitt Ärztliche Prüfung, Universität Rostock

Praktische Erfahrung

03/2007 – aktuell Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
der medizinischen Universität Rostock

Sprachen

Deutsch: Muttersprache, Englisch: fließend, Französisch: Grundkenntnisse

Wissenschaftliches Arbeiten

Promotion

Experimentelle Arbeit in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universität Rostock, betreut durch Dr. med. habil. Dierk A. Vagts und Dr. med. T. Iber
„Vergleichende Untersuchung zu den Auswirkungen der Natrium-Nitroprussid und Esmolol induzierten Hypotension auf Oxygenierung und Perfusion der Leber“

Koautorin zum Buch: „Suchtmittel in der AINS“

Thesen

1. Die kontrollierte Hypotension ist ein anästhesiologisches Verfahren mit Einsatzgebieten im Bereich des Aneurysmenclippings (Neurochirurgie), von Aortenstentanlagen (Gefäßchirurgie) sowie mittelohrchirurgischen Eingriffen (HNO).
2. Das Verfahren der kontrollierten Hypotension ermöglicht die Schaffung eines „blutarmen“ Operationsfeldes, verringert den intraoperativen Blutverlust und somit auch die Notwendigkeit für den Einsatz von Erythrozytenkonzentraten.
3. Es ist unklar, in wieweit ein Absenken des mittleren arteriellen Blutdruckes auf Werte bis 40 mmHg eine Minderperfusion der vitalen Organe, im Besonderen des Splanchnikusgebietes und vor allem der Leber hervorrufen kann.
4. Im Rahmen einer deutlichen Minderversorgung des Splanchnikusgebietes ist aber die Entstehung eines SIRS und eines Multiorganversagens möglich.
5. Die Studie untersuchte die Auswirkungen einer durch Esmolol und einer durch Natriumnitroprussid induzierten kontrollierten Hypotension auf die Leberperfusion und Oxygenierung im Großtiermodell.
6. Die Wahl der jeweiligen hypotensiven Medikation (Natriumnitroprussid vs Esmolol) kann aufgrund der sehr verschiedenen pharmakologischen Wirkweisen einen sehr unterschiedlichen Effekt auf die Hämodynamik der Leber haben.
7. Die Gabe von Natriumnitroprussid führt über eine Vasodilatation im peripheren Gefäßbett zu einer Abnahme der peripheren Widerstände. Hieraus können sich maßgebliche Veränderungen der hämodynamischen Fließgleichgewichte des Organismus ergeben, und es kann über Shuntvolumina zu einer Minderperfusion kleinerer, peripher gelegener Stromgebiete kommen.
8. Die Gabe von Esmolol führt zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens. Es besteht die Gefahr einer signifikanten Minderperfusion sowohl kleinerer als auch größerer Stromgebiete.
9. Esmolol führt im Vergleich zu Natriumnitroprussid zu einer signifikanten Abnahme des Herzzeitvolumens sowie der Blutflüsse in den versorgenden hepatischen Gefäßen und bewirkt eine deutliche Einschränkung der Leberoxygenierung.
10. Mikrozirkulatorisch betrachtet kommt es sowohl unter der kontrollierten Hypotension mit Esmolol wie auch mit Natriumnitroprussid zu einem kritischen Versorgungsengpass der Hepatozyten mit Abnahme des Leberoberflächensauerstoffpartialdrucks.