

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie**  
**Direktorin : Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg**

**Einfluss der regionalen Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie auf die  
Mikrozirkulation der Leber unter physiologischen und  
pathophysiologischen Bedingungen im tierexperimentellen Modell**

**I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N**

**zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock**

**vorgelegt von  
Rainer Beckmann  
geboren in Rostock**

**Rostock 2009**

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

Dekan Prof. Dr. med. E. Reisinger

Gutachter Prof. Dr. Thomas Hachenberg  
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie (KAIT)  
Haus 60, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

Gutachter Priv.-Doz. Dr. Sven Eisold  
Chirurgische Universitätsklinik, Universitätsklinik Rostock AöR  
Schillingallee 35, 18057 Rostock

Gutachter Priv.-Doz. Dr. Dierk Vagts  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Universität Rostock  
Schillingallee 35, 18057 Rostock

Tag der Einreichung: 15.05.2009

Tag der Verteidigung: 30.09.2009

**Meinen Eltern**

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	VI
<b>1. Einführung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Problemstellung.....	1
1.2. Anatomische Aspekte der Leber.....	3
1.3. Regulationsmechanismen des hepatischen Blutflusses.....	5
1.3.1. Regulationsebenen des Leberblutflusses	
1.3.2. ITO-Zellen	
1.3.3. Sympathikusaktivität	
1.4. Pathophysiologische Veränderungen im hämorrhagischen Schock und nach Reperfusion.....	12
1.4.1. Allgemeine Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks	
1.4.2. Auswirkungen des hämorrhagischen Schocks auf die Organe des Splanchnikusgebietes	
1.4.3. Mikrozirkulatorische und zelluläre Auswirkungen des hämorrhagischen Schocks in der Leber	
1.4.4. Der Sympathikus im hämorrhagischen Schock	
1.4.5. Der Reperfusionsschaden nach hämorrhagischem Schock	
1.5. Periduralanästhesie.....	19
1.5.1. Allgemeines	
1.5.2. Bewertung des Verfahrens	
1.5.3. Bewertung des Verfahrens im hämorrhagischen Schock	
1.6. Zielstellung.....	22
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>24</b>
2.1. Versuchstiere.....	24
2.2. Anästhesie.....	24
2.2.1. Prämedikation und Narkose	
2.2.2. Beatmung	
2.2.3. Basisflüssigkeitszufuhr und Temperaturregelung	
2.2.4. Anlage eines Periduralkatheters	
2.3. Präparation.....	27

2.3.1.	Präparation der extraabdominalen Gefäße	
2.3.2.	Präparation des Abdomens	
2.4.	Messmethoden.....	28
2.4.1.	Hämodynamik	
2.4.1.1.	Herzfrequenz	
2.4.1.2.	Intravasaler Druck	
2.4.2.	Blutgase	
2.4.3.	Anzahl und Weite der Sinusoide	
2.4.4.	Sympathikolyse	
2.4.4.1.	Verifizierung der Sympathikolyse	
2.5.	Induktion des hämorrhagischen Schocks und Reperfusion.....	30
2.6.	Versuchsprotokoll.....	31
2.7.	Statistik.....	33
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
3.1.	Biometrische Daten.....	34
3.2.	Beweis der Sympathikolyse.....	34
3.3.	Blutdruckverhalten.....	34
3.4.	Herzfrequenz.....	36
3.5.	Entnommene Blutmengen.....	36
3.6.	Anzahl der sichtbaren Sinusoide.....	37
3.7.	Weite der sichtbaren Sinusoide.....	38
3.8.	Transaminasen.....	41
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>44</b>
4.1.	Diskussion der Fragestellung.....	44
4.2.	Diskussion der Methodik.....	45
4.2.1.	Schockprotokoll	
4.2.2.	Sympathikolyse	
4.2.3.	Intravitalmikroskopie	
4.2.4.	Serumaktivität der ALAT und ASAT	
4.3.	Diskussion der Ergebnisse.....	48
4.3.1.	Allgemeines	
4.3.2.	Blutdruck	
4.3.3.	Herzfrequenz	

4.3.4.	Blutentnahmemengen	
4.3.5.	Sinusoidweiten und -anzahl	
4.3.6.	Serumaktivitäten der Transaminasen ALAT und ASAT	
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>56</b>
<b>6.</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>72</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>73</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

ALAT	Alaninaminotransferase
Alpha-GST	Alpha-Glutathion-S-Transferase
AP-1	Aktivator Protein-1
ASAT	Aspartataminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
bpm	beats per minute
cGMP	zyklisches Guanylatmonophosphat
cm	Zentimeter
CO	Kohlenmonoxid
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase
ET	Endothelin
ETA	Endothelin A
ETB	Endothelin B
FiO <sub>2</sub>	inspiratorischer Sauerstoffanteil der Atemluft
g	Gramm
h	Stunden
HABR	Hepatic arterial buffer response
Hb	Hämoglobingehalt
HF	Herzfrequenz
HO	Hämoxygenase
HS	Hämorrhagischer Schock
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indocyaningrün
IL-1beta	Interleukin 1 beta
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kPa	Kilopascal
LDH	Laktatdehydrogenase
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm

min	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOV	Multiorganversagen
$\mu\text{l}$	Mikroliter
$\mu\text{m}$	Mikrometer
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
nNOS	neuronale Stickstoffmonoxidsynthase
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxidsynthase
$\text{PaO}_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
$\text{PCO}_2$	Kohlendioxidpartialdruck
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
PDR	Plasmaverschwinderate
PE	Polyethylen
SEC	sinusoidale endotheliale Zellen
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
t	Zeitpunkt
TH	thorakal
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
U/l	Units pro Liter
ZVD	Zentralvenöser Druck

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abb 1:	Sinusoidanfärbung Leberläppchen.....	4
Abb 2:	Leberläppchen schematisch.....	5
Abb 3:	Mallescher Raum.....	6
Abb 4:	Wirbelsäulenquerschnitt.....	20
Abb 5:	Periduralkatheter Ratte.....	26
Abb 6:	Präpariertes Versuchstier.....	27
Abb 7:	Feldauswahl für Intravitalmikroskopie.....	29
Abb 8:	Versuchsprotokoll.....	32
Abb 9:	Blutdruckverlauf Gruppe I (Kontrolle).....	34
Abb 10:	Blutdruckverlauf Gruppe II (HS).....	35
Abb 11:	Blutdruckverlauf Gruppe III (PDA).....	35
Abb 12:	Blutdruckverlauf Gruppe IV (PDA+HS).....	36
Abb 13:	Intravitalmikroskopie Ausgangsstatus Gruppe I (Kontrolle).....	40
Abb 14:	Intravitalmikroskopie nach 1h Schock Gruppe II (HS).....	40
Abb 15:	Intravitalmikroskopie nach 1h Schock Gruppe IV (PDA+HS).....	41
Abb 16:	ALAT – Werte.....	42
Abb 17:	ASAT – Werte.....	42
Tab 1:	Stadieneinteilung des hämorrhagischen Schocks.....	13
Tab 2:	Entnommene Blutvolumina.....	37
Tab 3:	Anzahl der sichtbaren Sinusoide.....	38
Tab 4:	Weite der sichtbaren Sinusoide.....	39
Tab 5:	Transaminasen Gruppe I (Kontrolle).....	43
Tab 6:	Transaminasen Gruppe II (HS).....	43
Tab 7:	Transaminasen Gruppe III (PDA).....	43
Tab 8:	Transaminasen Gruppe IV (PDA+HS).....	43

## **1. Einführung**

### **1.1. Problemstellung**

In den letzten 30 Jahren ist im anästhesiologischen und intensivmedizinischen Bereich das Splanchnikusgebiet, und hierbei insbesondere Leber und Dünndarm, vermehrt in den Fokus wissenschaftlichen Interesses getreten. Grundlage dessen waren zunehmend Hinweise, die dieser Region eine Schlüsselrolle in der Entwicklung eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und einer Sepsis bis hin zum Multiorganversagen (MOV) zusprechen. Begrifflichkeiten, die das Splanchnikusgebiet als „undrainierten Abszess“ (Marshall 1993) oder auch „Motor des „Organversagens“ (Meakins 1989) beschreiben, sind beispielhaft für die Wichtigkeit, die man dieser Region mittlerweile einräumt.

In wieweit dabei das vegetative Nervensystem die Mikrozirkulation unter physiologischen, insbesondere aber unter pathophysiologischen Bedingungen beeinflusst, wird teilweise kontrovers diskutiert, ist zum Großteil aber auch noch Gegenstand derzeitigen wissenschaftlichen Interesses. In Untersuchungen zur nervalen Regulation des Leberblutflusses (Kurosawa 2002) zeigte sich, dass sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus unter physiologischen Bedingungen einen eher geringen Einfluss auf den hepatischen Blutfluss nehmen. Deutlich wurde in dieser Arbeit aber auch eine hepatische Blutflussabnahme unter gesteigerter Sympathikusaktivität. Eine reaktiv erhöhte Sympathikusaktivität oder erhöhte Plasmakatecholaminspiegel mit einhergehender Vasokonstriktion werden unter anderem durch pathophysiologische Bedingungen wie Schmerz, chirurgische Stimulation, Hypoxämie, Mediatoren während einer Endotoxinämie und die von uns untersuchten Bedingungen der Hypovolämie und des hämorrhagischen Schocks hervorgerufen (Schaller 1985, Hershey 1994, Andrew 2001). Eine durch Vasokonstriktion hervorgerufene Hypoperfusion der Leber stellt wiederum einen wesentlichen Mitfaktor zur Entstehung von peri- und postoperativen Organdysfunktionen dar (Fiddian-Green 1987). Demnach ist es naheliegend, nach Möglichkeiten zu suchen, eine durch erhöhte Sympathikusaktivität erzeugte Vasokonstriktion entweder abzuschwächen oder zu verhindern, ja vielleicht sogar über eine mögliche Induktion einer Vasodilatation eine Verbesserung der Perfusion

und Oxygenierung erreichen zu können. Es gilt also die Frage zu klären, ob eine Sympathikolyse die Ausprägung eines Ischämie-Reperfusionsschadens verringern kann und ob damit das Outcome ischämischer Organe günstig beeinflusst wird.

Eine Reduktion der Sympathikusaktivität kann dabei auf unterschiedlichen Wegen erreicht werden. Eine Möglichkeit ist die der systemischen Sympathikolyse. So konnte beispielsweise durch Applikation von alpha2-Rezeptoragonisten und die damit verbundene systemische Sympathikolyse ein vornehmlich auf der Basis einer Kardioprotektion beruhender morbiditäts- und mortalitätssenkender Effekt nachgewiesen werden (Nishina 2002). Eine andere Möglichkeit der Sympathikusblockade ist die regionale Sympathikolyse. Hier hat in den letzten Jahren insbesondere die thorakale Periduralanästhesie immens an Bedeutung gewonnen. Neben der erwünschten Aufhebung der Schmerzwahrnehmung aus dem Operationsgebiet auf spinaler Ebene beinhaltet dieses regionale Anästhesieverfahren nämlich eine komplette Blockade der Sympathikuswirkung im Splanchnikusgebiet. Während die regionale Sympathikolyse anfangs nur als immanente Begleiterscheinung einer regionalen Schmerzausschaltung verstanden wurde, konnten in den letzten Jahren diverse Vorteile einer thorakalen Sympathikusblockade nachgewiesen werden. So existieren für die durch Periduralanästhesie induzierte regionale Sympathikolyse Daten, die auf einen Morbidität und Mortalität reduzierenden Effekt hinweisen (Jomura 1997, Rodgers 2000, Rigg 2002, Ganapathy 2003). In klinischen Studien zeigte sich eine zügigere Restoration der Darmfunktion mit seltenerem Auftreten eines postoperativen Ileus (Holte 2002). Bei Kombination einer Allgemeinanästhesie mit einer thorakalen Periduralanästhesie profitierten die Patienten weiterhin von einer erhöhten postoperativen Vigilanz und deutlich weniger respiratorischen Komplikationen. So erklärt sich die im Vergleich deutlich kürzere Krankenhausverweildauer der Patienten bei Anwendung der additiven regionalen Sympathikolyse und die Unabdingbarkeit dieses Verfahrens im Rahmen des Fast Track Konzeptes bei größeren abdominellen Eingriffen.

Die regionale Sympathikolyse führt zwar über eine lokale Vasodilatation zu einem Abfall des mittleren arteriellen Druckes. Diese makrozirkulatorischen Auswirkungen einer Sympathikolyse spiegeln jedoch nicht notwendigerweise Veränderungen in der Mikrozirkulation verschiedener Organe wider (Pannen 2002). So existieren bisher keine Daten über die Auswirkungen einer regionalen Sympathikolyse auf die

Mikrozirkulation der Leber und hierbei insbesondere auf die Anzahl und die Weite der perfundierten Sinusoide. Weiterhin ist unbekannt, welchen Effekt eine regionale Sympathikolyse auf die Mikrozirkulation der Leber unter den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks hat. Fest steht, dass es im Rahmen der Hämorrhagie zu einer Erhöhung der hepatischen Sympathikusaktivität (Mundinger 1997) und zu einer Reduktion der Weite und Anzahl perfundierter Sinusoide in der Leber kommt (Pannen 1998, Uhlmann 2001). Unklar ist jedoch, inwieweit sich diese mikrozirkulatorische Perfusionseinschränkung durch die regionale Sympathikolyse modifizieren lässt.

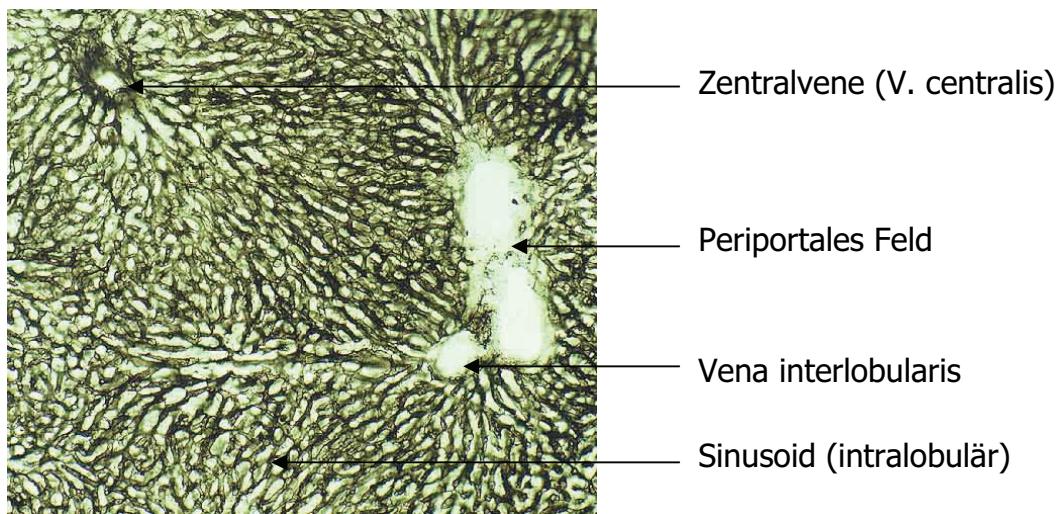
## **1.2. Anatomische Aspekte der Leber**

Die Leber ist in geringem Umfang unter dem Zwerchfell angewachsen, größtenteils aber von Bauchfell überzogen. Die straffe Leberkapsel, Tunica fibrosa, hält die Leber zusammen, erlaubt aber gleichzeitig erhebliche Organverformungen. An der Porta hepatica tritt die Vena portae gemeinsam mit der Arteria hepatica, dem Ductus choledochus und Ausläufern des Leberkapselbindegewebes (Capsula fibrosa perivascularis) in die Leber ein. Diese Strukturen teilen sich fortlaufend gemeinsam auf. Vor ihrer endgültigen Kapillarisierung inmitten des Leberparenchyms imponieren sie als „Glissonsche Trias“ mit Arteria, Vena und Ductus interlobularis im periportalen Feld.

Die mikroskopische Gliederung des Lebergewebes erfolgt anhand morphologischer und funktioneller Einheiten.

1. Der Lobulus hepatis (Zentralvenen-Leberläppchen) gilt herkömmlicher Weise als Baueinheit der Leber. Er hat etwa die Gestalt eines Bienenkorbes mit polygonal abgeflachter Oberfläche. Das Zentrum des Lobulus hepatis wird durch die Vena centralis gebildet, auf die die Hepatozyten, als Leberzellplatten oder –balken, radiär zulaufen. Zwischen diesen Leberzellformationen breiten sich die Lebersinusoide mit einer Länge von 400 – 500 µm und einer unregelmäßigen Weite von 6 – 15 µm aus und umspülen die Hepatozyten von mehreren Seiten mit Blut. Die Wände dieser sinusoidalen Kapillaren werden von fenestrierten Endothelzellen sowie ein- und angelagerten Kupferschen Sternzellen, die zum mononukleären Phagozyten-System gehören, gebildet. Zwischen den Sinusoidwänden und der Leberzelloberfläche breitet sich der je nach Fixierung 0,5 – 2 µm weite Disse'sche Raum aus, der retikuläre

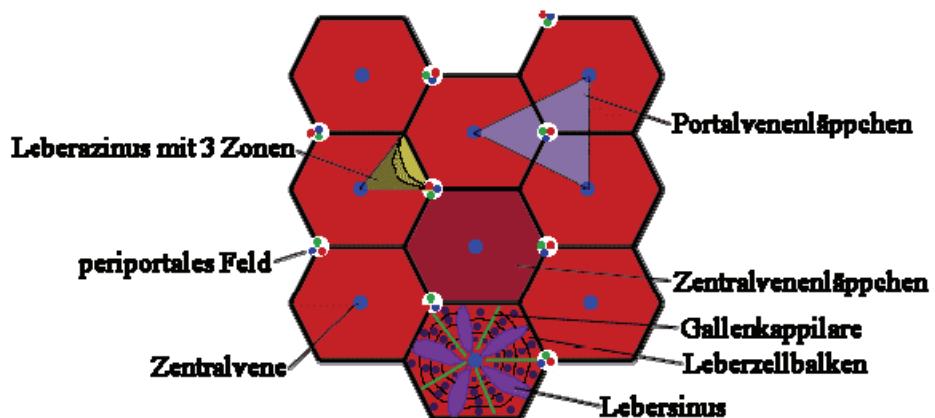
Fasern, Bindegewebszellen und fettspeichernde (perisinusoidale) Zellen (ITO – Zellen) enthält und in dem Mikrovilli der Leberepithelien flottieren. Abbildung 1 zeigt die vergrößerte Aufnahme eines Leberpräparates der Ratte, in der durch intravitale Tuschefärbung die Struktur der Sinusoide innerhalb der Leberläppchen betont ist.



**Abbildung 1:** Leberpräparat Ratte, Sinusoidfärbung, aus  
[http://www.histonet2000.de/praparat.php?pzid=023\\_040#](http://www.histonet2000.de/praparat.php?pzid=023_040#) vom 01.03.09

2. Das Portalvenenläppchen ist eine weitere, funktionell-anatomische Möglichkeit der Gliederung des Leberparenchym, in dessen Zentrum die Glissonsche Trias steht. Zum Portalvenenläppchen gehören als Drüsennparenchym Segmente der drei umgebenden Lobuli hepatis.
3. Als Leberazinus hat sich eine Einteilung der mikroskopischen Leberanatomie anhand des Leberparenchym als Funktionseinheit etabliert. Diese Einteilung umschreibt ein rhombenförmiges Feld, dessen Eckpunkte von je zwei Periportalfeldern und zwei Zentralvenen gebildet werden. Die Basis der beiden Dreiecke (Teilbezirke zweier klassischer Leberläppchen), aus denen sich der Rhombus zusammensetzt, wird von den zwischen den Periportalfeldern verlaufenden Ästen der Arteria und Vena lobularis gebildet. Das von hier in den sich weiter verzweigenden Gefäßen durch die Sinusoide in Richtung Zentralvenen fließende Blut wird durch die Aktivität der Hepatozyten in seiner Zusammensetzung stetig verändert. Nach Rappaport werden in jeder Hälfte des Azinus drei Zonen unterschieden, die sich auf Grund des unterschiedlichen Gehaltes des Blutes der

Läppchengefäß an Sauerstoff, Nährstoffen und Stoffwechselprodukten mit einer danach ausgerichteten differierenden Enzymausstattung der Leberzellen mit unterschiedlicher Verteilung von Stoffwechselschritten ergeben (Rappaport 1980). In der periportalen Zone 1 hat das Lebergewebe den höchsten Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) und die höchste Glukoneogeneseaktivität. In der perizentralen Zone 3 weist das Lebergewebe den geringsten  $\text{PaO}_2$  auf und hat die höchste Aktivität mikrosomaler Enzyme. Die Größe der Sinusoide nimmt von periportal (Zone 1) nach perizentral (Zone 3) hin zu, die Tortuosität, also die Gewundenheit der Sinusoide, im Gegensinn dazu ab. Die midzonale Zone 2 stellt den sowohl topographischen als auch morphologisch-funktionellen Übergangsbereich dar. Abbildung 2 stellt die mikroskopische Gliederung des Lebergewebes schematisch vereinfacht dar.



**Abbildung 2:** schematisierte Läppchengliederung, aus <http://www.tobias-schwarz.net/medizin/spezielle/leber.htm> vom 01.03.09

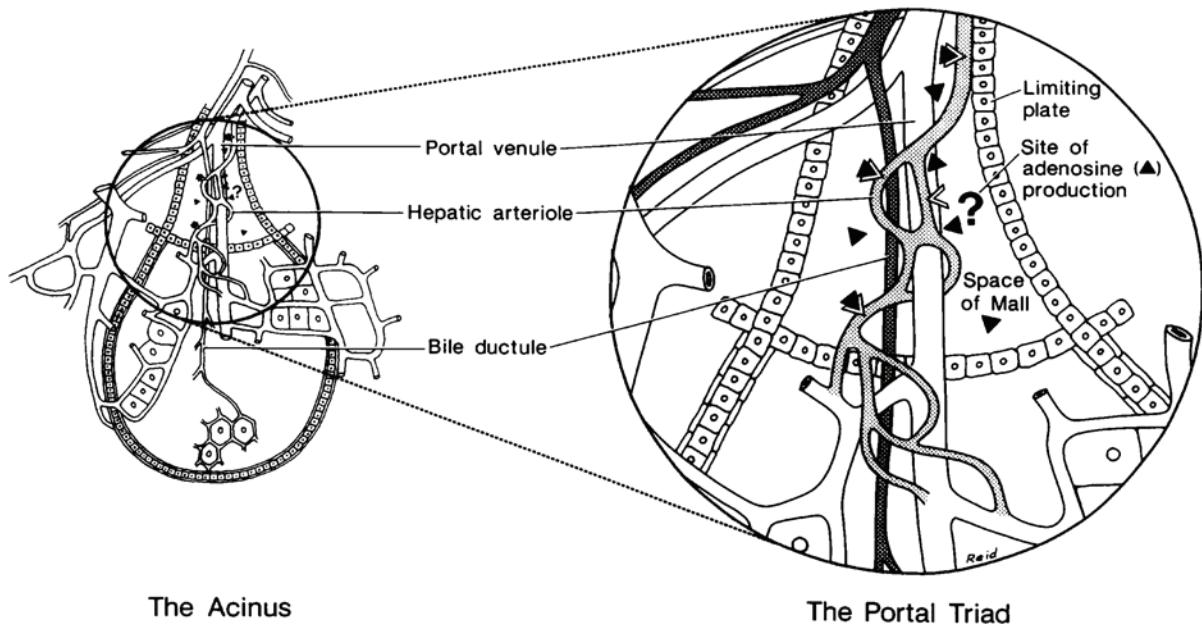
### 1.3. Regulationsmechanismen des hepatischen Blutflusses

#### 1.3.1. Regulationsebenen des Leberblutflusses

Die Leber unterliegt einer dualen Blutversorgung, bei der gut zwei Drittel des Blutvolumens über die Vena portae und ein Drittel über die Arteria hepatica zur Leber gelangen. Insgesamt macht dies mit etwa 25 % einen großen Anteil des Herzzeitvolumens aus. Die Regulation des hepatischen Blutflusses lässt sich mit Hilfe einer Aufteilung in drei Regelebenen beschreiben.

Die erste Ebene der Regulation ist die der systemischen Zirkulation. Eine Abnahme des Herzzeitvolumens, die Reduktion des arteriellen Einflusswiderstandes in anderen Gefäßbetten und die Zunahme des rechtsatrialen Druckes über ein Niveau von ungefähr 3 - 4 mmHg (d.h. über den portalvenösen kritischen Verschlussdruck hinaus) können allesamt den Blutfluss durch die Leber reduzieren.

Die zweite Ebene ist die der regionalen Makrozirkulation und beschreibt Regulationsmechanismen der beiden leberversorgenden Gefäße Arteria hepatica und Vena portae. Einen bedeutenden Einfluss auf dieser Ebene zeigt hierbei die sogenannte „hepatic arterial buffer response“ (HABR), die den Mechanismus einer hepatoarteriellen Pufferung beschreibt (Lautt 1985, Ezzat 1987). Zwischen den Blut zuführenden Endästen der Arteria hepatica und der Vena portae befindet sich der Mallesche Raum, in den kontinuierlich Adenosin sezerniert wird, welches konzentrationsabhängig zur Vasodilatation der Arteria hepatica führt. Während eines gesteigerten portalvenösen Blutflusses kommt es zur Auswaschung von Adenosin und damit zu einer verstärkten Kontraktion der Arterie. Umgekehrt führt ein verminderter portalvenöser Blutfluss über eine Akkumulation von Adenosin zu einer arteriellen Dilatation. Abbildung 3 zeigt die Glissonsche Trias in Verbindung mit dem Malleschen Raum (Lautt 1996).



**Abbildung 3:** Mallescher Raum

Änderungen der Durchblutung der Leberarterie bewirken jedoch keine Veränderungen des Pfortaderflusses (Brown 1988). Durch die semireziproke Anpassung der arteriellen Blutzufuhr an den portalvenösen Blutstrom gelingt somit eine Pufferung von Veränderungen des portalvenösen Flusses, die über die Konstanz des Lebergesamtblutflusses einen gleichmäßigen venösen Rückfluss zum Herzen ermöglicht.

Generell lässt sich feststellen, dass der Blutfluss durch die Arteria hepatica nicht von metabolischen Bedürfnissen des Leberparenchyms abhängig ist, sondern vom eigenen Gefäßwiderstand bestimmt wird. Die Fähigkeit der Arteria hepatica, einem absinkenden arteriellen Perfusionsdruck autoregulatorisch entgegenzuwirken, um einen konstanten arteriellen Blutfluss zur Leber aufrecht zu erhalten, ist nur gering ausgeprägt. Ähnlich der HABR kommt es auch unabhängig vom portalvenösen Blutfluss bei vermindertem arteriellen Fluss durch eine geringere Auswaschung von Adenosin aus dem Malleschen Raum zu einer Dilatation der Arterie (Ezzat 1987). Einschränkend zeigt sich aber, dass die Tendenz zur Autoregulation nur bei metabolisch aktiven Verhältnissen postprandial besteht (Maze 1990), nicht aber bei einer unstimulierten Leber (Richardson 1982). Ein weiteres Beispiel für die gering ausgeprägte autoregulatorische Fähigkeit des gesamten Splanchnikusgebietes lieferte Mackay, der an Schweinen mit normothermem kardiopulmonalem Bypass nachwies, dass ein mittlerer arterieller Druck von 45 mmHg zwar zu einer adäquaten zerebralen Perfusion, aber deutlichen Hypoperfusion des Splanchnikusgebietes führte (Mackay 1995).

Die Portalvene drainiert passiv den Großteil des venösen Blutes aus den Organen des Splanchnikusgebietes, eine Fähigkeit zur Autoregulation besteht nicht. Damit ist der portalvenöse Fluss primär durch den arteriellen Einflusswiderstand der zuführenden Organe bestimmt. Auf Grund ihres Niederdrucksystems und der hohen Flüsse hat die Portalvene nur sehr niedrige Gefäßwiderstände, die unter physiologischen Bedingungen praktisch konstant niedrig bleiben. Unter Sympathikusstimulation kommt es jedoch zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes vor allem der intrahepatischen Anteile der Portalvene und damit auch zu einer Erhöhung des portalvenösen Druckes. Nachgewiesen ist weiterhin, dass Zunahmen des portalvenösen Druckes mit einer linearen Erhöhung des Widerstandes im Splanchnikusgebiet einhergehen (Mitzner 1974). In Gegenwart dieser „portal-

splanchnischen“ Kopplung können Veränderungen des portalvenösen Flusses also durchaus durch Veränderungen des portalvenösen Widerstandes erreicht werden.

Die dritte Ebene der Flussregulation ist die der hepatischen Mikrozirkulation. Veränderungen des mikrozirkulatorischen Flusses in der Leber wurden lange als Resultate von Veränderungen der systemischen und regionalen Makrozirkulation und von Obstruktionen des sinusoidalen Lumens durch angeschwollene Perisinusoidalzellen, anheftende Blutzellen und thrombotisches Material gewertet. Neuere Erkenntnisse haben allerdings gezeigt, dass der sinusoidale Fluss auch aktiv durch Erweiterung und Verengung der Sinusoide reguliert werden kann und eine Umverteilung auf der Ebene der Mikrozirkulation stattfindet. Es zeigt sich allerdings schon unter Ruhebedingungen eine Heterogenität der Sinusoidperfusion mit unterschiedlich stark perfundierten Sinusoiden in häufig direkter Nachbarschaft zueinander (Clemens 1992). Dieses Phänomen könnte eine Folge der dualen Blutversorgung der Leber mit ihrem kontrovers diskutierten Ort des Zusammenflusses der Endäste von Arteria hepatica und Vena portae sein. Nachgewiesenermaßen spielen auf Ebene der Mikrozirkulation Mediatoren wie Endothelin (ET), Stickstoffmonoxid (NO) und Kohlenmonoxid (CO) eine wichtige Rolle. Ihre Einbindung in die Regulation des hepatischen Blutflusses unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen ist bis heute Gegenstand intensiver Forschung.

Bei den Endothelinen, bei denen derzeit 3 Isoformen (ET-1, ET-2 und ET-3) unterschieden werden, handelt es sich um Peptide, die aus 21 Aminosäuren bestehen und sowohl strukturelle als auch funktionelle Gemeinsamkeiten mit einer Klasse von Schlangengiften, den Sarafotoxinen, aufweisen. Die Bindung der Endotheline an der Effektorzelle erfolgt über 2 Rezeptortypen, dem ETA- und dem ETB-Rezeptor (Rubanyi 1994). Während die Bindung an den ETA-Rezeptor eine Kontraktion der Effektorzelle nach sich zieht, muss beim ETB-Rezeptor zwischen zwei Subtypen differenziert werden. Subtyp 1 bewirkt eine Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen, über den Subtyp 2 wird wiederum eine Kontraktion vermittelt. Bindungsstellen für ET-1 finden sich in der Leber vorrangig an nicht parenchymatösen, perivaskulären und vaskulären Zellen der Portalvene, der Sinusoide und der Zentralvene (Gondo 1993). Die größte Expression von ET-

Rezeptor-mRNA konnte bei den im Disseraum lokalisierten hepatischen Sternzellen nachgewiesen werden (Housset 1993). Dem folgend konnte bei *in situ*-Mikroskopie-Analysen eine durch ET-1 induzierte Abnahme des sinusoidalen Durchmessers besonders im Bereich dieser, als kontraktile Elemente fungierende, Effektorzellen nachgewiesen werden (Zhang 1995). Während endogen gebildetes ET in der normalen Leber nur wenig Einfluss auf den totalen portalen Widerstand hat, kommt es durch pathologische Zustände durch eine verstärkte Generierung zu einer ausgeprägten Einflussnahme auf die hepatische Mikrozirkulation.

Ein weiterer Mediator ist Stickstoffmonoxid (NO), das durch die NO-Synthase (NOS) aus L-Arginin gebildet wird. Seine Wirksamkeit entfaltet das NO über die Reaktion mit der Guanylatcyclase der Zielzelle, was zum Anstieg von cGMP und damit zur Relaxation der Zielzelle führt (Pannen 2002). Dieser Effekt ist im physiologischen Zustand an Arterien größer als an Venen. Die NO-Synthase existiert in drei Isoformen, der neuronalen, konstitutiven NOS (nNOS, Typ I), der induzierbaren NOS (iNOS, Typ II) und der endothelialen NOS (eNOS, Typ III). Das basal generierte NO hat schon in der normalen Leber einen vasodilatierenden Effekt innerhalb des arteriellen Gefäßbettes, wie Untersuchungen mit exogen zugeführten NOS-Inhibitoren zeigen konnten (Pannen 1998). Als primäre Quelle des Stickstoffmonoxids ist in der normalen Leber die eNOS anzunehmen, die sowohl in Endothelzellen der großen Widerstandsgefäße als auch in den sinusoidalen Endothelzellen gebildet wird (Shah 1997).

Der dritte Mediator ist das Kohlenmonoxid (CO). CO entsteht zusammen mit Biliverdin und Eisen beim Abbau des Häm moleküls. Es entfaltet seine Wirkung ebenso wie NO über einen Anstieg des intrazellulären cGMP-Spiegels der Effektorzelle und vermittelt darüber eine Relaxation (Pannen 2002). Im Gegensatz zum NO, welches sich als potenter Vasodilatator in der leberarteriellen Zirkulation erwiesen hat, ist CO ein potenter Vasodilatator in der portalvenösen Widerstandsregulation ohne vasodilatative Effekte auf die Arteria hepatica (Pannen 1998). Das katalysierende mikrosomale Enzym in der CO-Entstehung ist die Häm oxygenase (HO), bei der bisher drei Isoenzyme identifiziert wurden (HO-1, HO-2 und HO-3). Gegenüber der vorrangig in Kupffer-Zellen zu findende HO-1 scheint die vor allem in Hepatozyten gebildete HO-2 für das Groß des für vasodilatatorische Effekte innerhalb der portohepatischen Zirkulation produzierten CO verantwortlich zu sein (Goda

1998). Als Gegenspieler des Endothelins kommt dem CO auch unter den pathophysiologischen Bedingungen der Hämorrhagie ein wichtiger, die Perfusion verbessernder vasodilatierender Effekt zu, der die schockinduzierte Leberdysfunktion limitiert (Pannen 1998). Dieser vasodilatierende Effekt wird ebenso wie der vasokonstringierende Effekt des ET-1 auf sinusoidalem Niveau durch die hepatische Sternzelle (ITO-Zelle) vermittelt (Rensing 2002).

### **1.3.2. ITO-Zellen**

Eine wichtige Rolle hinsichtlich der Blutflussregulation auf der Ebene der hepatischen Mikrozirkulation insbesondere unter pathophysiologischen Bedingungen scheinen die schon 1876 durch Kupffer beschriebenen hepatischen Sternzellen, später ITO-Zellen genannt, einzunehmen. Dieser, als Hauptspeicherort des menschlichen Körpers für Vitamin A anzusehende Zelltyp, ist im Disseraum lokalisiert und durch Gitterfasern vom Kapillarlumen getrennt. Einen engen Kontakt sowohl zu den Hepatozyten als auch den endothelialen Zellen ermöglichen die namensgebenden „sternförmigen“ Ausläufer, die auch die Sinusoide zirkulär umranden. Die Vermutung, durch diese anatomische Besonderheit Einfluss auf die Sinusoidweite zu nehmen, konnte durch Ramadori et al. gestützt werden, der die Expression einer alpha-smooth muscle-actin Isoform in der ITO-Zelle nachwies (Ramadori 1990). Housset et al. konnte die Expression von ET-Rezeptor-mRNA in der ITO-Zelle zeigen (Housset 1993). Rensing gelang der Nachweis einer direkt durch die hepatischen Sternzelle vermittelten Vasokonstriktion des Sinusoids durch ET-1 und einer Vasodilatation durch CO nach hämorrhagischem Schock und Volumentherapie (Rensing 2002). Er schlussfolgerte weiter, dass diese Effekte von wesentlicher Bedeutung für die Entwicklung einer ausgeprägten Perfusionsheterogenität sind und darüber entscheidend zur Ausbildung eines Perfusionsschadens beitragen (Rensing 2002). Weitere Befunde für die Kontraktionsfähigkeit der ITO-Zelle durch Endothelin konnten durch Rockey nachgewiesen werden (Rockey 1995). Pinzani zeigte zudem, dass die ITO-Zelle auch auf andere lokale Vasokonstriktoren wie beispielsweise Thrombin und Angiotensin-II über eine Erhöhung des intrazellulären Kalziums mit einer Kontraktion reagieren kann (Pinzani 1992).

Damit ist die ITO-Zelle von zentraler Bedeutung für die Ausbildung einer ausgeprägten Perfusionsheterogenität auf der Ebene der hepatischen Mikrozirkulation nach Ischämie und Reperfusion im hämorrhagischen Schockgeschehen.

### **1.3.3. Sympathikusaktivität**

Die die Leber innervierenden sympathischen Nervenfasern entspringen dem thorakalen Rückenmark von Th 5 bis Th 9 und ziehen über die Plexus um die Arteria mesenterica superia und den Truncus coeliacus zum Zielorgan. Die Arteria hepatica ist reich von sympathischem Nervengewebe versorgt und der mesenteriale Gefäßtonus kann über alpha1-adrenerge Mechanismen moduliert werden. Es konnte gezeigt werden, dass z. B. Noradrenalin in geringer Dosis vor allem praesinusoidal eine Vasokonstriktion erzeugt, in höherer Dosierung jedoch vermehrt postsinusoidal (Lautt 1987) wirkt. Die Bedeutung des Sympathikus scheint dabei in Ruhebedingungen keinen großen Stellenwert zu besitzen. So konnten Vagts et al. zeigen, dass eine Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie unter physiologischen Bedingungen nicht zu Veränderungen des gesamtheptatischen Blutflusses führt (Vagts 2003). Auch die chirurgische Denervation der Leber führt weder zu Veränderungen der systemischen noch der splanchnischen Hämodynamik (Ozier 1989). Es lässt sich daraus schließen, dass unter physiologischen Bedingungen der Blutfluss der Arteria hepatica druckabhängig ist und von der oben genannten HABR mitgesteuert wird. Im Ruhezustand besteht ein extrem niedriger Sympathikotonus für die Arteria hepatica, so dass die sympathische Aktivität nur eine Rolle für die Vasokonstriktion, nicht jedoch für die Vasodilatation spielt (Vagts 2003, Iber 2007)

Dagegen erzeugt die Stimulation der die Leber versorgenden sympathischen Fasern über einen Anstieg von hepatisch-arteriellem und portalvenösem Gefäßwiderstand deutliche hämodynamische Effekte. Während die arterielle Vasokonstriktion vorübergehend ist und autoregulatorisch durchbrochen werden kann, ist die portale Widerstandszunahme durch die Stimulation etabliert und lang anhaltend (Takala 1996). Gleichzeitig bedingt die sympathische Stimulation vermutlich über eine Kontraktion hepatischer Kapazitätsgefäße eine Reduktion des hepatischen

Blutvolumens. Auch diese Blutvolumenminderung persistiert über den Stimulus hinaus und bildet sich nur langsam zurück. Die Leber dient bei verschiedenen Spezies als Blutreservoir. Eine gesteigerte Sympathikusaktivität beispielsweise im hämorrhagischen Schock führt bei ihnen über die Kontraktion hepatischer Kapazitätsgefäß zu einer Mobilisierung hepatischen Blutes. Eine Denervation der Leber müsste deshalb im hämorrhagischen Schock zu einer mangelhaften Rekrutierung von Blut und damit zu einer Aggravierung des Schockgeschehens führen. Dieser Effekt ist allerdings beim Menschen deutlich geringer ausgeprägt als beim häufig tierexperimentell verwendeten Hund.

Über die direkte Beeinflussung des hepatischen Blutflusses hinaus scheinen die Transmitter des sympathischen Nervensystems auch einen direkten Einfluss auf die hepatozelluläre Funktion zu haben. So äußerten Yang et al. auf Grund ihrer Ergebnisse die Vermutung, dass intestinal generiertes Noradrenalin über die Aktivierung von alpha2-Adrenozeptoren in der Leber und der daraus folgenden erhöhten Produktion von TNF-alpha durch Kupffer-Zellen eine hepatozelluläre Dysfunktion erzeugt und unterhält (Yang 2000, Yang 2001).

## **1.4. Pathophysiologische Veränderungen im hämorrhagischen Schock und nach Reperfusion**

### **1.4.1. Allgemeine Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks**

Der Schock ist definiert als Minderperfusion lebenswichtiger Organsysteme mit Entstehung einer Gewebehypoxie als Ausdruck eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf. Im hämorrhagischen Schock ist dieses Missverhältnis Resultat einer kritischen Abnahme des intravasalen Volumens durch Blutung. Durch den Verlust von Erythrozyten als Sauerstoffträger sinkt die Sauerstofftransportkapazität massiv ab. Zur Ausbildung eines hämorrhagischen Schocks kommt es regelhaft bei einem zügigen Verlust von >30% des zirkulierenden Blutvolumens. Entsprechend der Ausprägung des Blutverlustes erfolgt die Einteilung des hämorrhagischen Schocks in vier Stadien, deren Kriterien in der folgenden Tabelle dargestellt sind.

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Blutverlust (ml)	750 (-15%)	<1500 (15-30%)	<2000 (30-40%)	>2000 (>40%)
Blutdruck (systolisch)	normal	normal	erniedrigt	sehr niedrig
Blutdruck (diastolisch)	normal	erhöht	erniedrigt	nicht messbar
Puls/ min.	<100	>100	>120	>140 (schwach)
Kapillarfüllung	normal	>2 Sekunden	>2 Sekunden	nicht feststellbar
Atemfrequenz	14-20	20-30	30-40	>35
Urinfluss (ml/h)	>30	20-30	10-20	0-10
Extremitäten	normale Farbe	blass	blass	blass und kalt
Vigilanz	wach	ängstlich/ aggressiv	ängstlich/ aggressiv	verwirrt, bewusstlos

**Tabelle 1:** Stadieneinteilung des hämorrhagischen Schocks, vgl. Schweiz Med Forum 2004; 4: 158-164.

Im Rahmen der Blutung entsteht durch den Verlust von Erythrozyten eine ausgeprägte Anämie, der verminderte venöse Rückstrom zum Herzen bedingt eine systemische Hypotension. Diese einschneidenden Veränderungen der Hämodynamik ziehen eine Reihe gegenregulatorischer Kompensationsmechanismen des Körpers nach sich. Hypovolämie und Blutdruckabfall führen über eine Abnahme der Barorezeptorenimpulse zu einer Reduktion des Vagotonus und zusammen mit einer Steigerung der Katecholaminausschüttung aus der Nebenniere zu einer Zunahme der Sympathikusaktivität. Die daraus resultierende Stimulation von alpha- und beta-Rezeptoren bedingt neben einer Tachykardie und einer Steigerung der kardialen Kontraktilität eine durch die Kontraktion präkapillärer Arteriolen und postkapillärer Venolen ausgelöste periphere Vasokonstriktion. Beispielsweise bewirkt die rein durch das sympathische Nervensystem erzeugte Venokonstriktion über eine Entleerung der Kapazitätsgefäße eine Erhöhung der kardialen Vorlast und damit eine Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV) (Ceppa 2003). Auf Grund einer unterschiedlichen Rezeptorendichte der einzelnen Organsysteme entsteht eine als „Zentralisation“ bezeichnete Umverteilung der Durchblutung zugunsten von zentralem Nervensystem, Herz und Nebennieren auf Kosten der Blutversorgung von Nieren, Muskulatur, Haut und Splanchnikusorganen.

Bleibt der Blutverlust bestehen oder zeigen sich die Kompensationsmechanismen als nicht ausreichend, kann dies ein komplexes Schädigungsbild nach sich ziehen. Durch

Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei Abnahme des Sauerstoffangebotes sind Endokardischämie und myokardiales Pumpversagen möglich. Die durch Vasokonstriktion bedingte Abnahme der Gewebedurchblutung führt zu kapillärer Stase, Mikroembolien und Sludge-Phänomenen. Die sich daraus entwickelnde Aktivierung zellulärer Immun- und humoraler Kaskadensysteme bedingt bei gleichzeitiger Freisetzung von Mediatoren aus Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen unter anaeroben Stoffwechselbedingungen und Gewebsazidose eine systemische inflammatorische Antwort sowie Endothelschäden mit erhöhter vaskulärer Permeabilität. Insbesondere diese Störungen der Mikrozirkulation können in Organdysfunktion oder –versagen münden.

#### **1.4.2. Auswirkungen des hämorrhagischen Schocks auf die Organe des Splanchnikusgebietes**

Die durch den hämorrhagischen Schock ausgelöste Aktivierung des Sympathikus führt auch im Splanchnikusareal zu einer arteriolären Vasokonstriktion, die der vasokonstriktiven Antwort des systemischen Gefäßsystems entspricht. Dass sich aber eine überproportionale Reaktion der mesenterialen Widerstandsgebiete zeigt, wird vor allem durch das Renin-Angiotensin-System bedingt. In Untersuchungen hierzu zeigte sich eine fünffach höhere Affinität der glatten Gefäßmuskelzellen der mesenterialen Gefäße für die vasoaktive Wirkung von Angiotensin II (Gunther 1980). Untersuchungen an Schweinen belegen die stärkere Beeinträchtigung des Blutflusses im Splanchnikusareal gegenüber anderen Regionen durch einen hämorrhagischen Schock (Chiara 2001). Dabei zeigen sich Unterschiede der mikrozirkulatorischen Perfusionsverschlechterung in den einzelnen Organen, welche nicht zwangsläufig die veränderten systemischen Bedingungen widerspiegeln (Krejci 2000). Bezuglich des intestinalen Sauerstoffverbrauchs unter Schockbedingungen ergaben sich in Studien differierende Ergebnisse, einheitlich zeigt sich jedoch die Entwicklung einer Laktazidose auf dem Boden anaerober Stoffwechselbedingungen (Chiara 2001, Dubin 2001).

Unter den Bedingungen einer schockinduzierten Hypoperfusion ergeben sich lokale Effekte, die massive Auswirkungen auf den Gesamtorganismus haben. Durch Steigerung der ilealen mukosalen Permeabilität (Yang 2002) kommt es zur

Translokation von Bakterien und Endotoxinen in die mesenterialen Lymphknoten. Dies führt über eine Aktivierung verschiedenster Mediatorsysteme zu einer systemisch inflammatorischen Antwort (Macantire 2002). Der Darm wird somit zu einem Zytokin generierenden Organ, welches mit einem Anstieg systemisch zirkulierender Zytokine einhergeht (Hierholzer 2001). So räumt man beispielsweise bei der Entstehung eines schockinduzierten Lungenschadens den mesenterialen Lymphen eine zentrale Rolle ein (Gonzales 2001, Gonzales 2003).

Auch die Leber spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Neben dem deutlichen Abfall des Pfortaderblutflusses durch die Hypoperfusion der präportalen Organe kommt es durch eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung im Intestinaltrakt auch zu einer kritischen Hämoglobin-Desoxigenierung des portalvenösen Blutes. Gleichzeitig führen vermehrt anfallendes Laktat und eingeschwemmtes Endotoxin über eine gesteigerte metabolische Belastung zu einem gesteigerten Sauerstoffbedarf der Leber. Das entstehende Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf bewirkt eine Leberdysfunktion, die wiederum ihrerseits über eine Ausschüttung von Mediatoren eine systemische inflammatorische Antwort triggern oder unterstützen kann.

#### **1.4.3. Mikrozirkulatorische und zelluläre Auswirkungen des hämorrhagischen Schocks in der Leber**

Die Leber unterliegt im hämorrhagischen Schock einer ausgeprägten Mikrozirkulationsstörung. Dies konnte in zahlreichen tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden (Rensing 2002, Uhlmann 2001, Spiegel 2000), wobei sich ebenfalls zeigte, dass die Ausprägung der Mikrozirkulationsstörung von der Dauer des hämorrhagischen Schocks abhängt (Vollmar 1993). Während der Schockphase kommt es zu einem Perfusionsausfall individueller Sinusoide, wobei auf Grund ansteigender hydraulischer Widerstände von perizentral nach periportal periportal deutlich mehr Sinusoide nicht perfundiert sind (Vollmar 1994). Zusätzlich lassen sich überperfundierte Areale ohne nutritiven Gewinn, sogenanntes „Shunting“, nachweisen. Die Reduktion der Leberdurchblutung bedingt in Folge des verringerten Substrat- und Sauerstoffangebotes eine Schädigung der parenchymatösen sowie der nicht parenchymatösen Zellen der Leber wie Kupffer-Zellen oder sinusoidale

endotheliale Zellen (SEC), die ihrerseits zur Entstehung und Verstärkung des Leberzellschadens beitragen (Pannen 2002). Durch das rapide Absinken der zellulären Energilevels kommt es zu mitochondrialer Dysfunktion. Ungleichgewichte in der Funktion zellulärer Membranen führen zu mangelhafter zellulärer Integrität mit der Folge der Nekrotisierung parenchymatöser wie nicht parenchymatöser Zellen. Auch hier zeigt sich in der Intensität der Schädigung eine Abhängigkeit von der Dauer der Schockphase, in dem kürzere Phasen der Hypoxie Apoptose verursachen, längere Phasen dagegen zur Nekrose führen (Paxian 2003). Die Aktivierung lysosomaler Enzyme scheint zusätzlich einen Beitrag zur Zellschädigung zu leisten (Kurokawa 1996). Ausdruck des Zelltodes nach hämorrhagischem Schock ist der vielfach nachgewiesene laborchemische Anstieg von ALAT, ASAT und LDH im Serum (Rensing 2002, Spiegel 2000, Vollmar 1993, Uhlmann 2001, Bauer 1994, Pannen 1998, Pannen 2001, Bauer 1995).

Die pathologischen Perfusionsverhältnisse der Leber führen in den Zellen zu einer Reihe gegenregulatorischer Mechanismen. Durch einen intrazellulären Kalziumanstieg und die entstandene Hypoxie kommt es durch Steigerung der eNOS-Aktivität (Inglott 2000, Arnet 1996) zu einer deutlich verstärkten Generierung des vasodilatatorisch wirkenden Stickstoffmonoxids. Dass die durch die eNOS gesteigerte NO-Produktion im hämorrhagischen Schock für den hepatischen Blutfluss von immenser Bedeutung ist (Kawachi 2000), zeigen Studien, die nach Applikation von NO-Antagonisten eine Minimierung des hepatisch-arteriellen und des portalvenösen Blutfluss aufzeigen sowie eine deutliche Erhöhung der sinusoidalen Perfusionsstörung nachweisen (Pannen 1998, Pannen 1997). Gleichzeitig gibt es Belege für die Beeinflussung anderer vasodilatatorischer Regulationsmechanismen durch NO (Hoetzel 2001). Die Bedeutung der iNOS mit einer Induzierung durch proinflammatorische Zytokine und bakterielle Endotoxine scheint demgegenüber eher in einer Reaktion auf eine Endotoxinämie zu liegen (Laskin 1995). Die verminderte Gewebeoxygenierung, eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors AP-1 durch reaktive Sauerstoffradikale sowie Häm aus nekrotischen Zellen induzieren eine vermehrte Hämoxigenase-1-Expression im hämorrhagischen Schock (Bauer 1998, Bauer 1996). Eine Blockade der Hämoxigenase bewirkt neben einem deutlich erhöhten portalen Druck (Rensing 2002) durch Zunahme perizentrischer Nekrosen eine Verstärkung des zellulären

Leberschadens, der sich auch durch gesteigerte alpha-GST-Werte im Serum manifestiert (Rensing 1999).

Für endogen erzeugtes CO konnte ein über die hepatische Sternzelle vermittelter Gefäß relaxierender Effekt auch unter den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks gezeigt werden. Pannen schlussfolgerte daraus eine CO bedingte Limitierung der schockinduzierten Leberdysfunktion durch Schutz der hepatischen Mikrozirkulation (Pannen 1998).

Jedoch werden während des Schocks in der Leber nicht nur vasodilatierende Mediatoren wie NO und CO generiert. Endogen gebildetes Endothelin, welches in der normalen Leber nur wenig Einfluss auf den totalen portalen Widerstand hat, gewinnt im Falle pathologischer Zustände immens an Bedeutung. Bis zu 10fach erhöhte ET-Spiegel (Scommotau 1999) nach einer durch Ischämie und Reperfusion induzierten ET-Genexpression als Reaktion auf reaktive Sauerstoff-Intermediärprodukte, proinflammatorische Zytokine, Hypoxie und Zunahme vaskulärer Scherkräfte bewirken eine deutlich verstärkte portohepatische kontraktile Antwort der Effektorzellen (Pannen 2001) mit nachfolgendem Leberschaden. Vor allem Housset et al. konnten die hepatische Sternzelle als Haupteffektorzelle für die durch ET vermittelte Vasokonstriktion auf sinusoidaler Ebene identifizieren (Housset 1993, Housset 1995). Eine sich daraus ableitende mögliche therapeutische Konsequenz über eine Blockung der ET-Rezeptoren mittels Bosentan (unspezifischer ET-Rezeptor-Blocker) zur Verhinderung einer gesteigerten mikrovaskulären Konstriktion wird bezüglich ihrer Wirksamkeit kontrovers diskutiert (Scommotau 1999, Pannen 1998).

#### **1.4.4. Der Sympathikus im hämorrhagischen Schock**

Um den Perfusionsdruck zumindest für „vitale“ Organe und Organsysteme aufrecht zu erhalten, kommt es unter den Bedingungen einer ausgeprägten Hämmorrhagie zu einer Aktivierung des Sympathikus. So ergaben Untersuchungen an Ratten einen Anstieg auf 300 - 400% an zirkulierendem Adrenalin und Noradrenalin als unmittelbare Antwort auf das induzierte Schockgeschehen (Molina 1997). Die entstehende Zentralisation des Kreislaufs führt zu Störungen der Mikrozirkulation anderer, auch „vitaler“ Organe wie der Leber. Diese Störungen sind umso deutlicher, je länger das Schockgeschehen andauert. Anhand des Energiegehaltes der Zellen

und ihres intrazellulären pHs werden die Auswirkungen der Zentralisation besonders deutlich. Okuda konnte im hämorrhagischen Schock in der Leber einen ausgeprägten Abfall der ATP-Konzentration sowie einen für eine schwere Azidose sprechenden intrazellulären pH nachweisen, wogegen sich diese Veränderungen im Gehirn nicht zeigten (Okuda 1989). Selbst bei Wiederherstellung der Makrohämodynamik durch Adrenalin und Noradrenalin ergibt sich daraus keine Verbesserung des hepatischen Energiehaushaltes (Okuda 1989). Vielmehr gibt es Belege für das Entstehen einer hepatozellulären Dysfunktion, bei der intestinal generiertes Noradrenalin eine wichtige Rolle spielt (Yang 2000). Neben den Auswirkungen auf zellulärer Ebene zeigen die zirkulierenden Katecholamine auch immunmodulatorische Nebeneffekte. So führt eine alpha-Stimulation zur Induktion von TNF-alpha und IL-1beta sowie zur neutrophilen Leukozytose und lymphozytärem „Homing“ (Bergmann 2002).

Die sympathische Stimulation bedingt vermutlich über eine Kontraktion hepatischer Kapazitätsgefäße eine Reduktion des hepatischen Blutvolumens. Im hämorrhagischen Schock kommt es durch die gesteigerte Sympathikusaktivität somit zu einer Mobilisierung hepatischen Blutes. So konnte Ozier an Ratten nachweisen, dass im hämorrhagischen Schock eine chirurgische Denervation der Leber zu einer noch stärkeren Reduktion des Herzindexes führte, was einer mangelhaften Rekrutierung von hepatischem Blut anzulasten ist und wodurch es zu einer Aggravierung des Schockgeschehens kam (Ozier 1989). Demgegenüber zeigen andere Untersuchungen deutlich positive Auswirkungen einer Blockade der sympathischen Aktivitätssteigerung im hämorrhagischen Schock. Durch kombinierte Administration von Propranolol und Phenoxybenzamin konnte so das Ausmaß einer beim hämorrhagischen Schock regelhaft entstehenden Laktazidose signifikant reduziert werden (Luchette 1999).

#### **1.4.5. Der Reperfusionsschaden nach hämorrhagischem Schock**

Die sich dem hämorrhagischen Schock anschließende Reperfusionsphase verursacht über die wieder einsetzende Versorgung mit Sauerstoff eine deletäre Gewebsschädigung als die primäre ischämische hypovolämische Schockphase (McCord 1985). Durch die unter hypoxischen Bedingungen irreversible Entstehung der Xanthinoxidase kommt es durch den wieder anflutenden Sauerstoff in der

Reperfusionsphase zur Bildung von Superoxidionen, aus der in der Folge hochreaktive Hydroxyl-Radikale gebildet werden. Diese führen über eine Lipidperoxidation der Zellmembranbestandteile zum Verlust der Integrität dieser Zellmembranen und zu erhöhter kapillärer Permeabilität sowie Ödembildung (Granger 1981). Bedirli und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass sich der Leberschaden durch Administration eines Antioxidants vor Beendigung der Schockphase reduzieren lässt (Bedirli 2000).

Neben der direkten Wirkung der Sauerstoffradikale kommt es auch über eine Stimulation der Bildung des Plättchen-aktivierenden Faktors zur vermehrten Leukozyten-Akkumulation in den Sinusoiden (Yamakawa 2000). Auch die Entstehung von Stase innerhalb der Sinusoide nach initialer Wiederherstellung des Blutflusses, das sogenannte „no-flow-phenomenon“, ist möglicherweise auf Superoxid-Ionen zurückzuführen (Koo 1992). Während die Bildung der reaktiven Sauerstoffradikale in der frühen Phase der Reperfusion eher auf die Kupffer-Zellen zurückgeht (Jaeschke 1998), werden in der späten Phase die Oxidantien vor allem von aktivierten Granulozyten generiert (Jaeschke 1998).

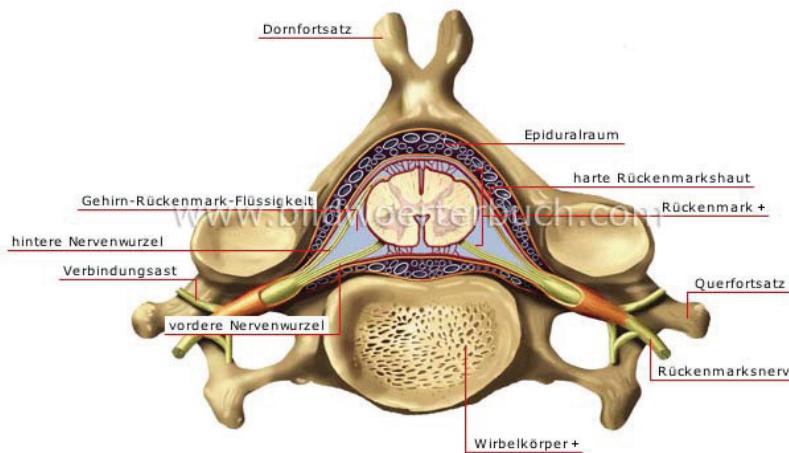
Gleichzeitig kommt es zur Adhäsion von Granulozyten an endotheliale Zellen der Leber und zu Transmigration ins Leberparenchym. Durch Exozytose von Proteasen aus den anhaftenden Granulozyten entsteht in der Folge eine direkte Schädigung der Hepatozyten (Lentsch 2000).

## **1.5. Periduralanästhesie**

### **1.5.1. Allgemeines**

Der Begriff Periduralanästhesie bezeichnet ein rückenmarksnahe Anästhesieverfahren, bei dem anästhetisch oder analgetisch wirkende Medikamente in den Raum eingebracht werden, der den Durasack umschließt (Wagner 2001). Dieser Raum wird als Peridural- bzw. Epiduralraum bezeichnet und liegt der Dura mater des Rückenmarks an. Er enthält Fett- und Bindegewebe, Blut- und Lymphgefäß, sowie die vom Rückenmark zu den Foramina intervertebralia verlaufenden Spinalnerven, wobei der Anteil dieser Komponenten erheblich variieren kann. Abbildung 4 zeigt einen Wirbelsäulenquerschnitt auf Höhe der Lendenwirbelsäule beim Menschen. Die

in den Periduralraum applizierten Medikamente wirken an den paravertebralen Spinalnerven, Spinalganglien, den dorsalen und ventralen Spinalnervenwurzeln sowie am Rückenmark. Die Injektion eines Lokalanästhetikums führt also nicht nur zu einer örtlich umschriebenen neuralen Blockade mit anschließender Anästhesie im zugehörigen Innervationsgebiet, sondern auch über eine Blockade präganglionärer vasokonstriktorischer Sympathikusfasern zu einer Vasodilatation im Versorgungsgebiet der betroffenen Nervenfasern. Hinsichtlich der Ausbreitung der Anästhesie wird die Periduralanästhesie in die zervikale, thorakale und lumbale Periduralanästhesie unterteilt, wobei im Weiteren in dieser Arbeit die thorakale Periduralanästhesie fokussiert wird.



**Abbildung 4:** Lendenwirbelsäulenquerschnitt Mensch, aus <http://www.bildwoerterbuch.com/mensch/anatomie/nervensystem/lendenwirbel.php> vom 01.03.09

### 1.5.2. Bewertung des Verfahrens

Die thorakale Periduralanästhesie hat in tierexperimentellen und klinischen Studien eine Reihe positiver Effekte gezeigt. Für die durch Periduralanästhesie induzierte regionale Sympathikolyse gibt es Daten, die auf einen Morbidität und Mortalität reduzierenden Effekt hinweisen (Jomura 1997, Rodgers 2000, Rigg 2002, Waurick 2005). In Kombination einer Allgemeinanästhesie mit der Periduralanästhesie werden durch additive Effekte Anästhetika gespart (Litz 1999). Durch den geringeren Bedarf

an systemisch applizierten Opiaen profitieren die Patienten postoperativ von einer höheren Vigilanz (Handley 1997), einer zügigen Restoration der Darmfunktion mit seltenerem Auftreten von postoperativem Ileus, Übelkeit und Erbrechen (Holte 2002) und deutlich weniger respiratorischen Komplikationen (Scott 2001). Kapral konnte nachweisen, dass durch die thorakale Periduralanästhesie eine Abnahme des intramukosalen pHs während großer Bauchchirurgie wahrscheinlich als Effekt einer stabilen viszeralen Perfusion verhindert wird (Kapral 1999). Im Vergleich zur Allgemeinanästhesie als alleiniges Verfahren konnte eine Kombination einer Allgemeinanästhesie mit einer thorakalen Periduralanästhesie zur Reduktion des Blutverlustes bei oberer Abdominalchirurgie beitragen (Kida 1999). Brodner zeigte, dass eine additive regionale Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie den postoperativen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und den Grad einer Hyperglykämie zu reduzieren vermag (Brodner 1999). Kozian et al. betonen die Bedeutung der regionalen Sympathikolyse im Rahmen der Periduralanästhesie im Zusammenspiel mit den Wirkungen der resorbierten Lokalanästhetika selbst. Die positiven Effekte erstrecken sich über eine verbesserte gastrointestinale, pulmonale und durch direkten antiischämischen Effekt gebesserte kardiale Funktion und beinhalten einen positiven Einfluss auf die Gerinnung und das postoperative Inflammationssyndrom (Kozian 2005).

Ein in letzter Zeit viel diskutiertes Thema ist, ob eine Periduralanästhesie die Splanchnikusperfusion und -oxygenierung durch die regionale Vasodilatation verbessern kann, oder ob die Auswirkungen des abfallenden mittleren arteriellen Blutdruckes überwiegen.

Vagts wies an Schweinen nach, dass die thorakale Periduralanästhesie unter physiologischen Bedingungen zwar mit einem geringeren arteriellen Druck verbunden ist, aber keinen Effekt auf den totalen hepatischen Blutfluss hat. Sowohl Sauerstoffanlieferung und -aufnahme als auch die Plasma-Indocyaningrünverschwinderate ( $PDR_{ICG}$ ) waren gleich bleibend. Eine Volumenvorladung zur Blutdruckaufrechterhaltung zeigte eher negative Effekte im Sinne einer durch Hämodilution verringerten Sauerstoffanlieferung (Vagts 2003).

### **1.5.3. Bewertung des Verfahrens im hämorrhagischen Schock**

Shibata konnte tierexperimentell eine deutlich höhere Überlebensrate bei Hunden nachweisen, die vor Initiierung eines schweren hämorrhagischen Schocks eine obere thorakale Periduralanästhesie erhalten hatten (Shibata 1990).

Dass die thorakale Periduralanästhesie während hämorrhagischer Hypotension und nach Wiederbelebung positive Einflüsse auf die intestinale mikrovaskuläre Perfusion hat, konnte Adolphs 2003 nachweisen. Auf Grund der Sympathikusblockade zeigte die thorakale Periduralanästhesie einen schützenden Effekt vor einer Perfusionsverschlechterung der Muskularis während Hypotension und verminderte die Leukozytenanhärtung nach Wiederbelebung (Adolphs 2003).

Die Sympathikusausschaltung durch paravertebralen Block oder chirurgische Sympathektomie als vergleichbare regionale Sympathikolyseverfahren führte tierexperimentell zu erhöhten Blutverlusten während Leberresektionen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Sympathikolyse (Tanaka 1985). Allerdings liegen hier mittlerweile auch gegenteilige Studienergebnisse vor, die keinen Einfluss der Sympathikolyse auf den Blutverlust zeigen.

### **1.6. Zielstellung**

Unter den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks kommt es zur Steigerung der Sympathikusaktivität mit einer Vervielfachung des zirkulierenden Adrenalins und Noradrenalins (Okuda 1989, Molina 1997). Noradrenalin selbst trägt zum Entstehen einer hepatozellulären Dysfunktion bei (Yang 2000, Yang 2001). Die aus der erhöhten Sympathikusaktivität resultierende Vasokonstriktion verschlechtert die Mikrozirkulation der Leber, was sich in einer deutlichen Reduktion der Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide äußert (Pannen 1998, Uhlmann 2001). Über eine thorakale Periduralanästhesie lässt sich eine regionale Sympathikolyse im Bereich des Splanchnikusgebietes erreichen. Die Effekte einer derartigen regionalen Sympathikolyse auf die Mikrozirkulation der Leber unter den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks sind bisher nicht untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit mittels eines Kleintiermodells war daher die Beantwortung folgender, im

Zusammenhang mit einer regionalen Sympathikolyse stehender, bisher ungeklärter Fragen:

1. Welchen Effekt hat die regionale Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie auf Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide als Parameter der Mikrozirkulation der Rattenleber?
2. Lässt sich die Reduktion der Anzahl und Weite der Sinusoide im hämorrhagischen Schock durch diese regionale Sympathikolyse modifizieren?
3. Wie wirkt sich die regionale Sympathikolyse auf die Serumaktivitäten der Enzyme ALAT und ASAT als Ausdruck eines hepatzellulären Schadens unter diesen Bedingungen aus?

## **2. Material und Methoden**

Die Versuche sind vom Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Forsten und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern in Schwerin unter dem Aktenzeichen LVL 310-4/7221.3-1. 1-001/02 gemäß Paragraph 8/ Absatz 1-6 Tierschutzgesetz in Fassung der Bekanntmachung vom 25.5.98 Bundesgesetzblatt I, Seite 1105, genehmigt worden.

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, tierexperimentelle Studie am Kleintiermodell. Die Haltung und Pflege der Tiere entsprach den in den Leitlinien zur Pflege und Nutzung von Labortieren von der National Academy of Science publizierten Kriterien (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prepared by the National Academy of Sciences and published by the National Institutes of Health (NIH publication 86-23, revised 1985)).

### **2.1. Versuchstiere**

Bei den Versuchstieren handelte es sich um männliche Sprague-Dawley Ratten (Harlan Winkelmann, Borchsen, Deutschland) mit einem Gewicht von  $280 \pm 40$  Gramm.

Alle Ratten unterlagen einer Nahrungskarenz von 12 Stunden, wobei ihnen freier Zugang zu Trinkwasser vor Beginn der Experimente gewährt wurde.

### **2.2. Anästhesie**

#### **2.2.1. Prämedikation und Narkose**

Eine Prämedikation erfolgte nicht. Die Narkoseeinleitung erfolgte mittels intraperitonealer Injektion von 50 mg/kg Körpergewicht Pentobarbitalsulfat.

Nach Punktions einer Schwanzvene mit einer 24 G Venenverweilkanüle (Neoflon, Becten-Dickinson, Schweden) wurde die Narkose durch repetitive intravenöse Applikation von 5 mg/kg KG Pentobarbitalsulfat aufrecht erhalten. Die erneute Bolusapplikation erfolgte sofort bei ersten Anzeichen von spontaner Muskelaktivität der Ratten.

## **2.2.2. Beatmung**

Unter Lokalanästhesie mit Lidocain 1 % wurden zunächst die spontan atmenden Ratten zur Gewährleistung einer konstanten Oxigenierung und Ventilation sowie Vermeidung von Aspiration tracheotomiert und kontrolliert beatmet. Als Trachealkanüle diente dabei ein ca. 1,5 cm langer Polyethylenschlauch mit 1,67 mm Durchmesser (Portex, Großbritannien). Alle Tiere wurden initial mit einem Atemzugvolumen von  $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$  und einer Atemfrequenz von 50/min beatmet. Das Beatmungsgerät (Ventilator Typ 994500-10, TSE GmbH, Deutschland) ließ eine zusätzliche Spontanatmung zu. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration von anfänglich 30 % kontrollierte ein Sensor (Oxygen Monitor 5120, Ohmeda, USA).

Nach Kanülierung der Arteria carotis interna mit einem 0,5 mm Innendurchmesser aufweisenden Polyethylenkatheter (PE 50, Portex, Großbritannien) wurden die Beatmungsparameter entsprechend des arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckes angepasst und eine Normoventilation mit einem Sauerstoffpartialdruck von 95 – 115 mmHg (12,6 – 15,3 kPa), sowie einem Kohlendioxidpartialdruck von 38 – 42 mmHg (5,1 – 5,6 kPa) angestrebt.

## **2.2.3. Basisflüssigkeitszufuhr und Temperaturregelung**

Zum Ausgleich des basalen Flüssigkeitsbedarfs erhielten alle Tiere durchgehend eine Basisinfusion von 10 ml/kg Körpergewicht pro Stunde Vollelektrolytlösung (Jonosteril 1/1, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland).

Die Körpertemperatur wurde während der Präparationsphase und der Versuchsphase durch Lagerung der Tiere auf einer Heizmatte und bei Bedarf Anwendung einer Wärmelampe bei  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  gehalten. Die Messung der Körpertemperatur erfolgte kontinuierlich rektal.

## **2.2.4. Anlage eines Periduralkatheters**

Die regionale Sympathikolyse wurde über eine thorakale Periduralanästhesie erzeugt. Die Tiere der entsprechenden Gruppe erhielten hierfür am Vortag der Versuche nach

intraperitonealer Applikation von Pentobarbitalsulfat (50 mg/kg Körpergewicht) und lokaler Betäubung in offener Präparation einen thorakalen Periduralkatheter (Blomberg 1988, Sielenkämper 2000, Adolphs 2003), siehe Abbildung 5.

Die Katheteranlage erfolgte nach visueller Identifikation des Periduralraumes unter dem Mikroskop bei Th 8/9. Als Katheter wurde ein mit Bupivacain 0,5 % gefüllter Polyethylenschlauch mit 0,2 mm Durchmesser (PE10, Portex, Großbritannien) verwendet, der 1 cm in den Spinalkanal nach kranial vorgeschoben wurde, so dass die Spitze im Bereich der Brustwirbelkörper Th 4/5 lag. Auf die Unverletztheit der Dura mater wurde geachtet. In den Katheter wurden anschließend 50 µl Bupivacain 0,5 % als Testdosis injiziert.

Danach wurde der Katheter am äußeren Ende verschweißt, so dass Lokalanästhetikum im Katheter stehen blieb. Für die Nacht erfolgte eine Tunnelung des Katheters und subkutane Einbettung, damit die Tiere nicht in der Lage waren, den Katheter zu entfernen.

Das Vorhandensein einer Periduralanästhesie wurde nach Aufwachen der Ratten aus der Narkose mit Pin-prick-Technik getestet. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem man mit einer feinen Nadel das Ausbreitungsgebiet der durch die Periduralanästhesie getriggerten Hypästhesie erfasst.

Eine Verletzung des Rückenmarks konnte nach Abklingen der Periduralanästhesie durch den Nachweis der vollständigen motorischen und sensorischen Funktionen ausgeschlossen werden.



**Abbildung 5:** Periduralkatheter nach Anlage bei der Ratte (Vagts 2004)

## **2.3. Präparation**

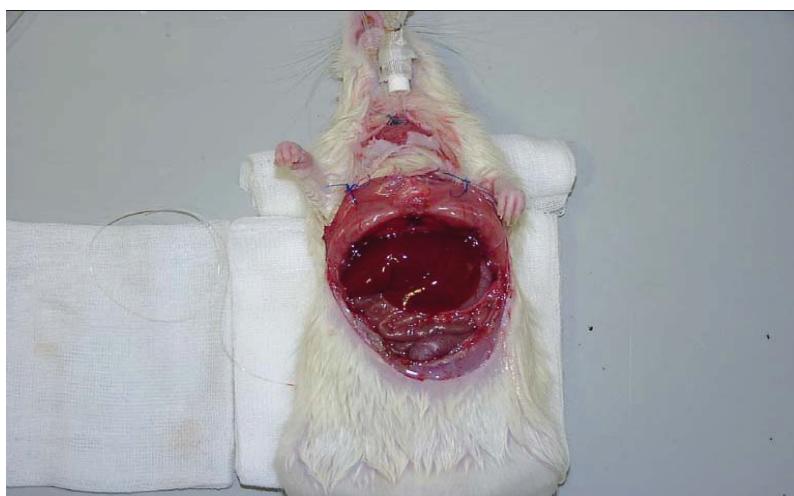
### **2.3.1. Präparation der extraabdominalen Gefäße**

Nach Tracheotomie wurde über die rechtsseitige Halsloge in stumpfer Präparation ein Polyethylenkatheter (PE 50, Portex, Großbritannien) in die rechte Arteria carotis gelegt. Dieser Katheter diente der kontinuierlichen Blutdruckmessung und der Blutentnahme.

### **2.3.2. Präparation des Abdomens**

Nach der intravasalen Katheteranlage erfolgte eine quere Unterbauchlaparotomie mit Hilfe bipolarer Elektrokoagulation (Erbe, Typ ICC 50, Deutschland). Die Bauchdecke wurde nach ventral mobilisiert (Abbildung 6) und temporär fixiert, um einen freien Zugang zum linken Leberlappen während der Intravitalmikroskopien gewährleisten zu können. Zum Schutz vor Wärme- und Flüssigkeitsverlusten bedeckte eine Klarsichtfolie das Abdomen und die Wundränder. Die Folie wurde für intravitalmikroskopische Untersuchungen jedesmal temporär entfernt.

Zwischen Präparationsende und Versuchsbeginn lag eine Stabilisierungsphase von mindestens 15 Minuten.



**Abbildung 6:** Versuchstier mit Periduralkatheter, Trachealkanüle und Ansatz für das Beatmungsgerät sowie eröffnetem Abdomen und temporärer Fixierung der Bauchdecken

## **2.4. Messmethoden**

### **2.4.1. Hämodynamik**

#### **2.4.1.1. Herzfrequenz**

Die Herzfrequenz wurde aus dem Abstand der maximalen Amplituden der Blutdruckkurven ermittelt.

#### **2.4.1.2. Intravasaler Druck**

Die kontinuierliche Messung des arteriellen Blutdruckes erfolgte über einen Drucktransducer (Combitrans Monitoring-Set, B. Braun Melsungen AG, Deutschland).

### **2.4.2. Blutgase**

Die Blutgasanalysen erfolgten direkt nach Abnahme des Blutes aus der Arteria carotis über ein Kapillarröhrchen mit dem Blutgasmessgerät ABL 615 (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark).

### **2.4.3. Anzahl und Weite der Sinusoide**

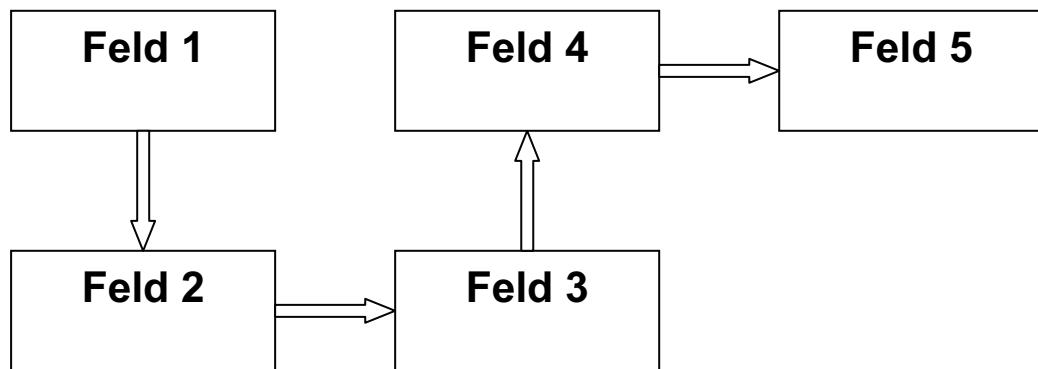
Die Anzahl der perfundierten Lebersinusoide und ihre Weite wurden mit Hilfe der Intravitalmikroskopie ermittelt. Hierzu erfolgte die Mikroskopie des linken Leberlappens mit einem Mikroskop der Firma Nikon (Eclipse E 600 FN, Nikon, Japan) mit 590facher Vergrößerung. Zur besseren Darstellung der Lebersinusoide wurde den Tieren 0,1 ml einer 0,2%igen Fluorescinisothiocyanat-Lösung (Sigma-Aldrich, München, Deutschland) injiziert.

Für jeden Versuchsstatus wurden meanderförmig 5 Gesichtsfelder, die in vorher festgelegter Reihenfolge durch Rotation an den Mikrometerschrauben (jeweils durch 2 Umdrehungen) ermittelt wurden, aufgezeichnet (Abbildung 7).

Die dargestellten Bilder wurden per Videoadapter (FK 6990-IQ, Pieper, Berlin, Deutschland) auf einen Monitor (Modell PVM 20M2E, Sony Trinitron, Japan)

übertragen und auf handelsüblichen S-VHS Videokassetten (Maxell, Japan) für die spätere Auswertung gespeichert.

Die Intravitalmikroskopie erfolgte zu drei Zeitpunkten des Versuchsablaufs:  
als Ausgangsstatus  $t(0)$ ,  
nach einer Stunde Versuchsablauf  $t(1)$  und  
nach weiteren 5 Stunden  $t(2)$ .



**Abbildung 7:** Meanderförmige Feldauswahl für die Intravitalmikroskopie

Vor Beginn jeder Messung wurde für die spätere Auswertung ein Standardmaßstab aufgezeichnet, der Verzerrungen aufgrund von Unregelmäßigkeiten in der Vergrößerung ausglich. Die Auswertung erfolgte durch einen verblindeten Untersucher am Standbild, wobei die Auszählungen der perfundierten Sinusoide und deren Weite in einem standardisierten Feld von  $300 \times 450 \mu\text{m}^2$  erfolgten.

#### **2.4.4. Sympathikolyse**

Die regionale Sympathikolyse wurde mittels Periduralanästhesie induziert. Orientierend an der Ausbreitung der Periduralanästhesie vom Vortag (Injektion von  $50 \mu\text{l}$ ) wurde den Tieren am Versuchstag  $50 \mu\text{l} \pm 5 \mu\text{l}$  Bupivacain 0,5 % via Periduralkatheter appliziert. Die Aufrechterhaltung der Sympathikolyse über den gesamten Zeitraum des Experimentes erfolgte mittels einer kontinuierlichen periduralen Bupivacaininfusion mit  $100 \mu\text{l}/\text{h}$  Bupivacain 0,5 %.

#### **2.4.4.1. Verifizierung der Sympathikolyse**

Die Wirkung der Periduralanästhesie wurde direkt nach Anlage des Periduralkatheters und Applikation einer Testdosis von 50 µl am Vortag der Versuche durch eine fehlende Reaktion auf den Pin-prick- Test verifiziert. Am Versuchstag wurde ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes um mehr als 10 % nach periduraler Injektion des Lokalanästhetikums als Beleg für eine Sympathikolyse gewertet.

#### **2.5. Induktion des hämorrhagischen Schocks und Reperfusion**

Der hämorrhagische Schock wurde durch Entzug des zirkulierenden Blutvolumens über den Arteria carotis Katheter induziert. Ziel war, über eine Stunde einen mittleren arteriellen Blutdruck von 40 mmHg ( $\pm 4$  mmHg) aufrecht zu erhalten.

Bei Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes über 44 mmHg wurden weitere 0,2 – 0,4 ml Blut entzogen, bei Abfall des Blutdruckes unter 36 mmHg erhielten die Tiere 0,2 - 0,4 ml Vollelektrolytlösung.

Das entzogene Blut wurde in 5 ml Spritzen auf einer automatischen Wippe gelagert. Jede Spritze enthielt 0,14 ml Citrat-Phosphat-Dextrose- Lösung (Sigma Chemicals, St. Louis, MO, USA) pro Milliliter Blut.

Nach 1 Stunde hämorrhagischem Schock erfolgte die Reperfusion mit 60 % des entzogenen Blutes, das über 20 Minuten reinfundiert wurde, und mit 200 % des entzogenen Blutvolumens als Vollelektrolytlösung, das über 60 Minuten infundiert wurde. Während der zweiten posthämorrhagischen Stunde erhielten die Tiere dann 100 % des entzogenen Blutvolumens als Infusionsmenge über 60 Minuten, für die restliche Zeit des Experimentes dann wieder 10 ml/kg pro Stunde.

Der Blutdruck wurde in allen Gruppen während der ersten 2 Stunden alle 15 Minuten aufgenommen, danach stündlich.

Die Intravitalmikroskopie erfolgte zum Ausgangsstatus, 1 Stunde nach hämorrhagischem Schock sowie nach 5 Stunden Reperfusion bzw. zu entsprechenden Zeitpunkten in den Gruppen ohne hämorrhagischem Schock (vgl. Abbildung 8).

## **2.6. Versuchsprotokoll**

Die Versuchstiere wurden nach der Präparation zufällig einer von vier Versuchsgruppen zugeteilt:

Tiere der **Gruppe I** wurden weder einer Sympathikolyse noch einem hämorrhagischen Schock unterzogen (**Kontrolle**).

In **Gruppe II** erlitten die Tiere nur einen hämorrhagischen Schock und die Reperfusion (**HS**).

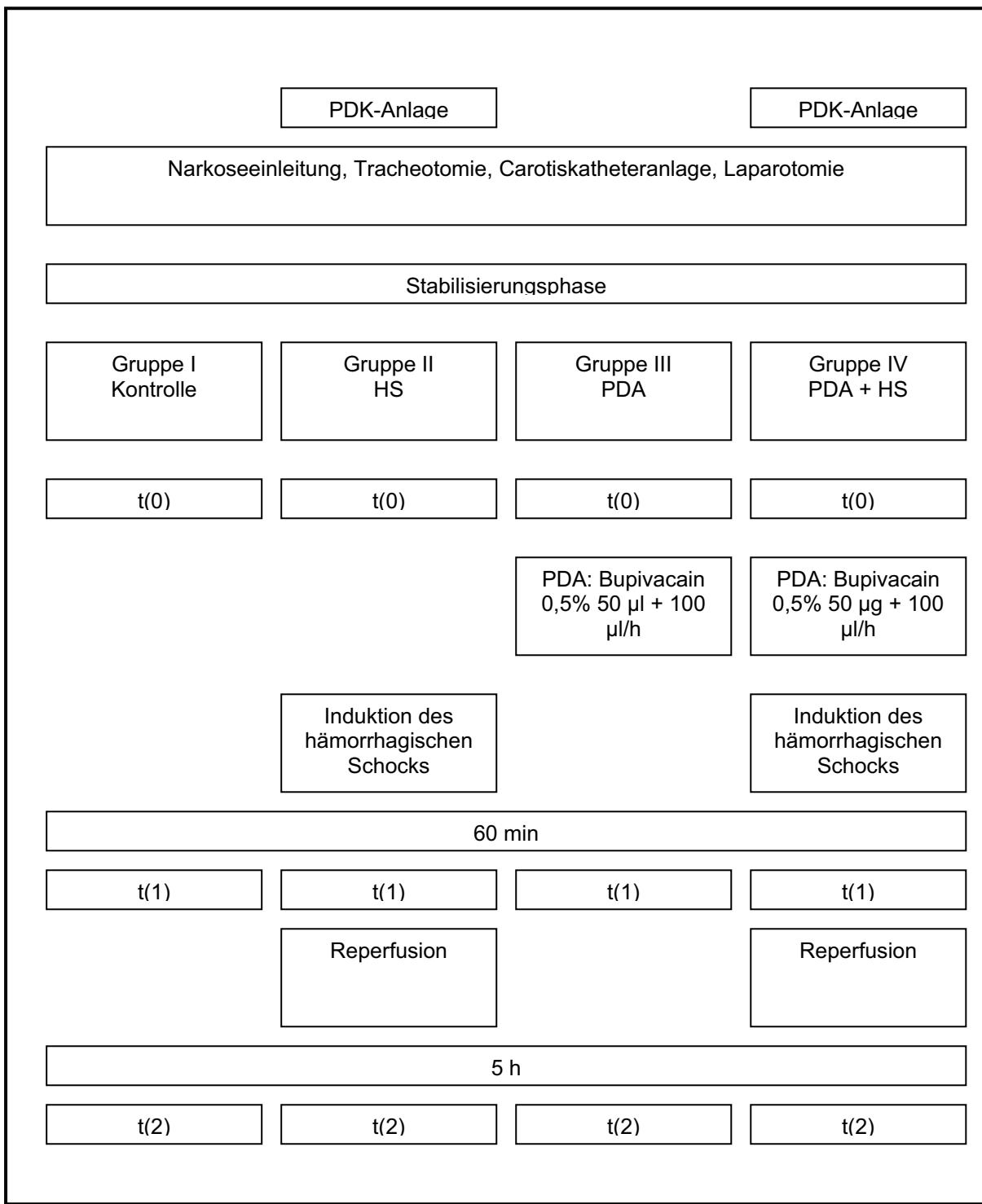
Die Tiere der **Gruppe III** erhielten eine regionale Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie (**PDA**).

In **Gruppe IV** wurde ein hämorrhagischer Schock nach Periduralanästhesie induziert, im Anschluss an die Schockphase folgte die Reperfusion (**PDA + HS**).

Jede Gruppe bestand aus 6 Tieren.

Die thorakale Periduralanästhesie wurde mit 50 µl Bupivacain 0,5 % als Bolus und 100 µl/h Bupivacain 0,5 % als kontinuierliche peridurale Infusion durchgeführt.

Der Versuchsablauf ist im zeitlichen Ablauf schematisch in Abbildung 8 dargestellt.



**Abbildung 8:** Versuchsprotokoll

Anmerkung:

Gruppe 1: n=6, Gruppe 2: n=6, Gruppe 3: n=6, Gruppe 4: n=6,

## **2.7. Statistik**

Die Untersuchung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mit dem Test nach Kolmogorov-Smirnov. Nach Unterschieden zwischen den Gruppen wurde mit dem Test nach Mann-Whitney gesucht. Die Darstellung der Daten erfolgt bei Vorliegen der Normalverteilung als Mittelwert mit Standardabweichung, bei fehlender Normalverteilung als Median mit 1. und 3. Quartile.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Biometrische Daten

Alle für die Versuche verwendeten Ratten hatten ein Körpergewicht zwischen 250 und 320 g.

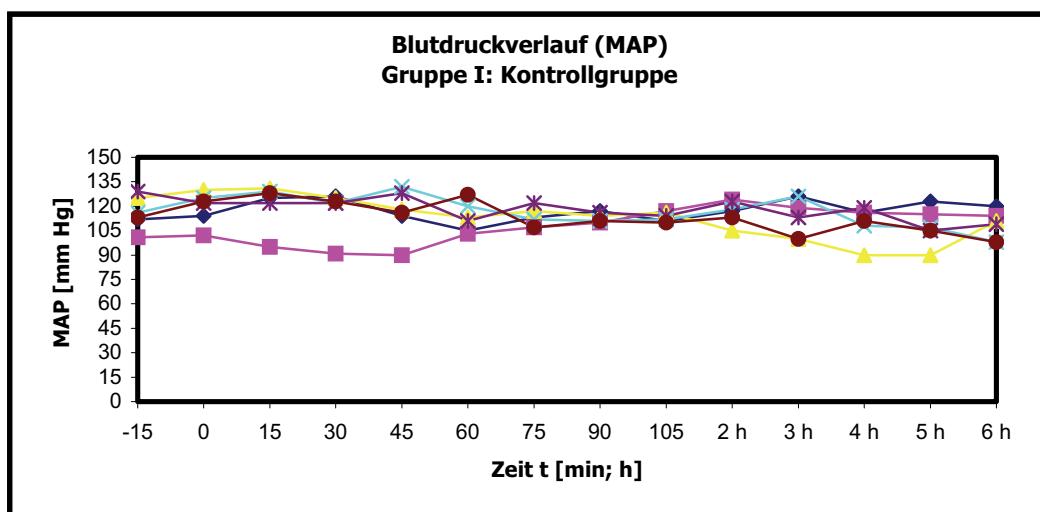
#### 3.2. Beweis der Sympathikolyse

Der Beweis für die Sympathikolyse geschah anhand des präoperativen Pin-Prick-Testes und des Blutdruckabfalls während der Versuche. 4 Tiere wurden bei fehlendem Sympathikolysenachweis von den Versuchen ausgeschlossen.

#### 3.3. Blutdruckverhalten

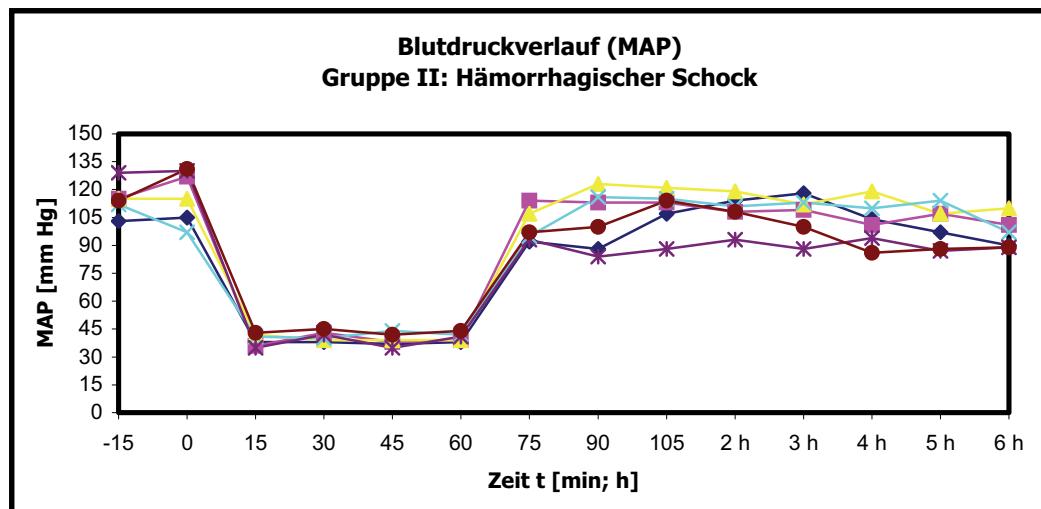
Zu Beginn der Untersuchung bestand zwischen den Gruppen kein Unterschied im mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) (Gruppe I (Kontrolle):  $110 \pm 18$  mmHg; Gruppe II (HS):  $112 \pm 12$  mmHg; Gruppe III (PDA):  $113 \pm 14$  mmHg; Gruppe IV (PDA + HS):  $121 \pm 16$  mmHg).

In der Gruppe I (Kontrollgruppe) ergaben sich keine Blutdruckschwankungen während des gesamten Versuchsablaufs.



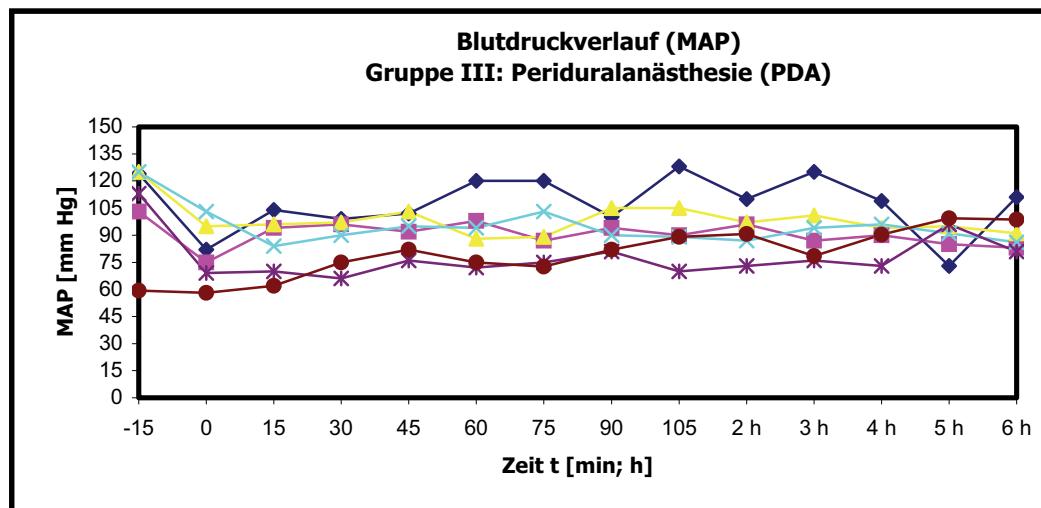
**Abbildung 9:** Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in Gruppe I (Kontrolle), Einzeldarstellung der Versuchstiere, n=6

In der Gruppe II (hämorrhagischer Schock ohne regionale Sympathikolyse) zeigte sich die im Blutdruckverlauf gewünschte Reduktion des mittleren arteriellen Blutdrucks auf 40 mmHg über 60 Minuten mit nachfolgender Erholung auf nahezu Ausgangswerte unter Reperfusion.



**Abbildung 10:** Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in Gruppe II (HS), Einzeldarstellung der Versuchstiere, n=6

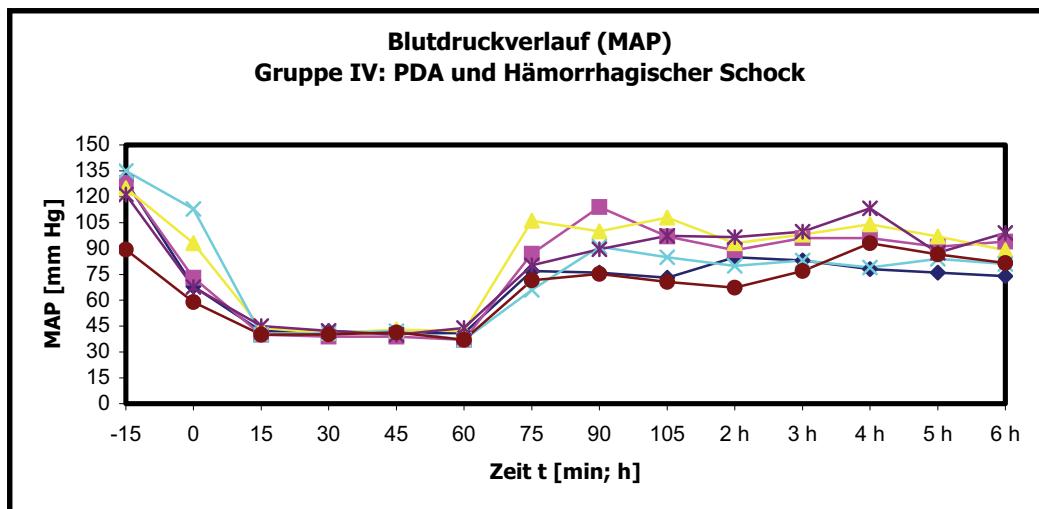
In Gruppe III (regionale Sympathikolyse ohne hämorrhagischem Schock) kam es zu einem 20% igen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks.



**Abbildung 11:** Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in Gruppe III (PDA), Einzeldarstellung der Versuchstiere, n=6

In Gruppe IV (Periduralanästhesie und hämorrhagischer Schock) zeigte sich ebenfalls ein initialer Blutdruckabfall durch die regionale Sympathikolyse und die induzierte

Blutdruckreduktion auf 40 mmHg während der Schockphase. Während der Reperfusion wurden die Ausgangswerte nicht erreicht. Die Blutdrücke während der Reperfusion zeigten im Vergleich zur Schockgruppe ohne Sympathikolyse eine größere Streubreite.



**Abbildung 12:** Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in Gruppe IV (PDA + HS), Einzeldarstellung der Versuchstiere, n=6

### 3.4. Herzfrequenz

Zu Beginn der Untersuchung zeigten sich mit Herzfrequenzen von  $360 \pm 30$  bpm keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen. Nach Initiierung der regionalen Sympathikolyse in den Gruppen III (PDA) und IV (PDA+HS) sank die Herzfrequenz auf  $280 \pm 35$  bpm.

### 3.5. Entnommene Blutmengen

Die zur Erzeugung des hämorrhagischen Schocks entnommenen Blutmengen betrugen für die Gruppe II (HS) im Mittel 9 ml und für Gruppe IV (PDA + HS) 7,7 ml. Aus den zur Etablierung des hämorrhagischen Schocks notwendigen Entnahmemengen ergab sich für die Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 2).

<b>Gruppe</b>	<b>Blutvolumen (ml)</b>
I	Kein Schock
II	9 (5-11)
III	Kein Schock
IV	7,7 (6-9,5)

**Tabelle 2:** Entnommene Blutvolumina zur Induktion des hämorrhagischen Schocks (Mittelwert, Minimum-Maximum)

### 3.6. Anzahl der sichtbaren Sinusoide

Zum Zeitpunkt t(0) war die Anzahl der perfundierten Sinusoide in den einzelnen Gruppen nicht voneinander verschieden.

In der Gruppe I (Kontrollgruppe) zeigten sich keine Veränderungen während des Versuchsablaufes.

In der Gruppe II (Hämorrhagischer Schock) sank die Anzahl der perfundierten Sinusoide zum Zeitpunkt t(1) stark ab. Nach Reperfusion zum Zeitpunkt t(2) erfolgte ein Wiederanstieg der Anzahl perfundierter Sinusoide, dass Ausgangsniveau wurde jedoch nicht erreicht.

In der Gruppe III (Periduralanästhesie) zeigte sich trotz Abfalls des mittleren arteriellen Blutdruckes im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Reduktion der Anzahl perfundierter Sinusoide.

In der Gruppe IV (Periduralanästhesie + hämorrhagischer Schock) sank die Anzahl perfundierter Sinusoide zum Zeitpunkt t(1). Nach Reperfusion zum Zeitpunkt t(2) erfolgte ein Wiederanstieg der Anzahl perfundierter Sinusoide auf nahezu Ausgangsniveau.

Zum Zeitpunkt t(1) war damit die Abnahme der Anzahl perfundierter Sinusoide in den Gruppen II (HS) und IV (PDA + HS) im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant. Die signifikante Abnahme der Anzahl perfundierter Sinusoide war nach Ende der Reperfusion zum Zeitpunkt t(2) auch weiterhin in Gruppe II (HS) nachweisbar, während sich in Gruppe IV (PDA + HS) im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Signifikanz zeigte.

Die Medianwerte mit 25 % und 75 % Interquartile sind in Tabelle 3 dargestellt.

### Tabelle 3

#### Anzahl der sichtbaren Sinusoide pro Blickfeld

Werte in Medianen sowie 25 % und 75 % Interquartile

HS: Hämorrhagischer Schock, t(0): Ausgangsstatus, t(1): 60 Minuten, respektive 60 Minuten HS; t(2): 5 Stunden, respektive Reperfusion

# p < 0,05 Unterschiede zwischen Gruppe und Kontrolle

	t(0)	t(1)	t(2)
<b>Gruppe I</b>	21	20	18
Kontrolle	(20 - 22)	(18 – 22)	(17 – 20)
<b>Gruppe II</b>	20	9 #	15 #
Hämorrhagischer Schock (HS)	(18 – 23)	(8 – 11)	(14 – 17)
<b>Gruppe III</b>	21	20	18
Periduralanästhesie	(18 – 24)	(17 – 23)	(17 – 21)
<b>Gruppe IV</b>	19	13 #	17
Periduralanästhesie + HS	(16 – 20)	(10 – 15)	(14 – 17)

#### 3.7. Weite der sichtbaren Sinusoide

Zum Ausgangszeitpunkt war die Weite der Sinusoide aller Gruppen nicht signifikant voneinander verschieden.

In der Gruppe I (Kontrollgruppe) kam es zu keinen Veränderungen während des Versuchsablaufs.

In der Gruppe II (Hämorrhagischer Schock) sank die Sinusoidweite zum Zeitpunkt t(1) auf  $54 \pm 12$  % des Ausgangswertes. Nach Reperfusion zum Zeitpunkt t(2) erfolgte eine Zunahme der Sinusoidweite auf  $68 \pm 12$  % des Ausgangswertes.

In der Gruppe III (Periduralanästhesie) kam es trotz Abfalls des mittleren arteriellen Blutdrucks nicht zu einer Reduktion der Sinusoidweiten.

In der Gruppe IV (Periduralanästhesie + hämorrhagischer Schock) sank die Sinusoidweite zum Zeitpunkt t(1) auf  $73 \pm 18$  %. Nach Reperfusion zum Zeitpunkt t(2) erfolgte eine Zunahme der Sinusoidweite auf  $82 \pm 17$  % des Ausgangswertes.

Im Schockgeschehen zeigte sich somit eine deutliche Abnahme der Sinusoidweiten, wobei in Gruppe II (Hämorrhagischer Schock ohne Sympathikolyse) die stärkste Reduktion der Sinusoidweiten sowohl während Hämorrhagie als auch in der Reperfusionsphase messbar war.

Damit war die Abnahme der Sinusoidweite zum Zeitpunkt t(1) in den Gruppen II und IV sowohl zur Kontrolle als auch im Vergleich der beiden Gruppen miteinander statistisch signifikant. Während zum Zeitpunkt t(2) in Gruppe II (HS) weiterhin eine Reduktion der Sinusoidweite im Vergleich zur Kontrolle bestehen blieb, zeigte sich in Gruppe IV (PDA+HS) eine Erholung der Sinusoidweite auf das Niveau der Kontrollgruppe. Der signifikante Unterschied zwischen den Schockgruppen blieb bis zum Ende der Reperfusion zum Zeitpunkt t(2) bestehen.

Die Sinusoidweiten sind in Tabelle 4 als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt.

#### **Tabelle 4**

#### **Weite der sichtbaren Sinusoide (Mittelwerten ± Standardabweichung)**

HS: Hämorrhagischer Schock, t(0): Ausgangsstatus, t(1): 60 Minuten, respektive 60 Minuten HS; t(2): 5 Stunden, respektive Reperfusion

# p < 0,05 Unterschiede zwischen Gruppe und Kontrolle

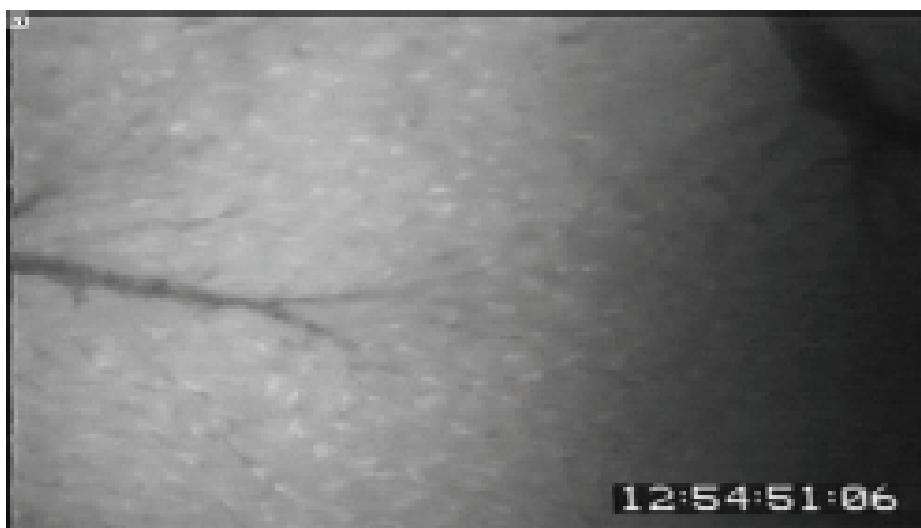
\$ p < 0,05 Unterschiede zwischen PDA+HS und HS

	<b>t (0)</b>	<b>t (1)</b>	<b>t (2)</b>
<b>Gruppe I</b> Kontrolle	10,92 ±1,97	10,23 ±1,88	9,36 ±1,57
<b>Gruppe II</b> Hämorrhagischer Schock (HS)	11,64 ±2,13	6,36 # ±1,42	7,95 # ±1,35
<b>Gruppe III</b> Periduralanästhesie	11,39 ±1,84	10,62 ±1,87	9,28 ±1,88
<b>Gruppe IV</b> Periduralanästhesie + HS	11,42 ±2,18	8,39 # \$ ±2,03	9,36 \$ ±1,91

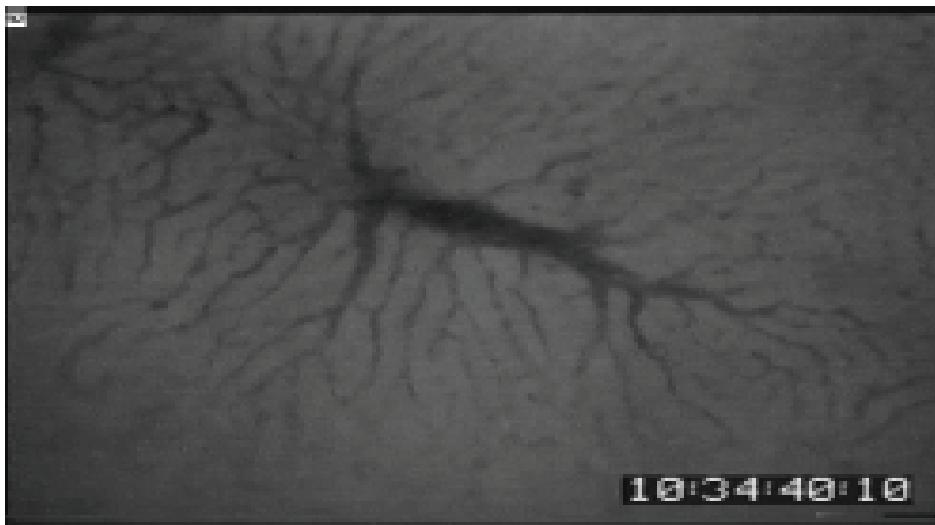
In den Abbildungen 13 bis 15 sind exemplarisch Sinusoide zum Ausgangsstatus t(0) (Gruppe I), eine Stunde nach hämorrhagischem Schock (Gruppe II) sowie eine Stunde nach hämorrhagischem Schock unter Periduralanästhesie (Gruppe IV) dargestellt.



**Abbildung 13:** Lebersinusoide zum Ausgangsstatus t(0), Gruppe I (Kontrolle)



**Abbildung 14:** Lebersinusoide 1 h nach hämorrhagischem Schock t(1), Gruppe II (HS)



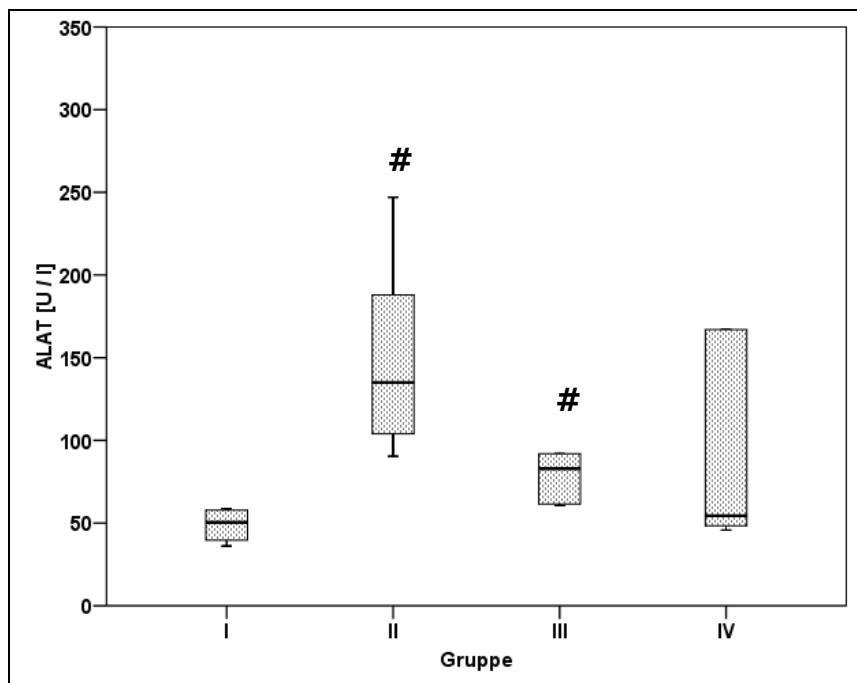
**Abbildung 15:** Lebersinusoide 1 h nach hämorrhagischem Schock t(1), Gruppe IV (PDA+HS)

### 3.8. Transaminasen

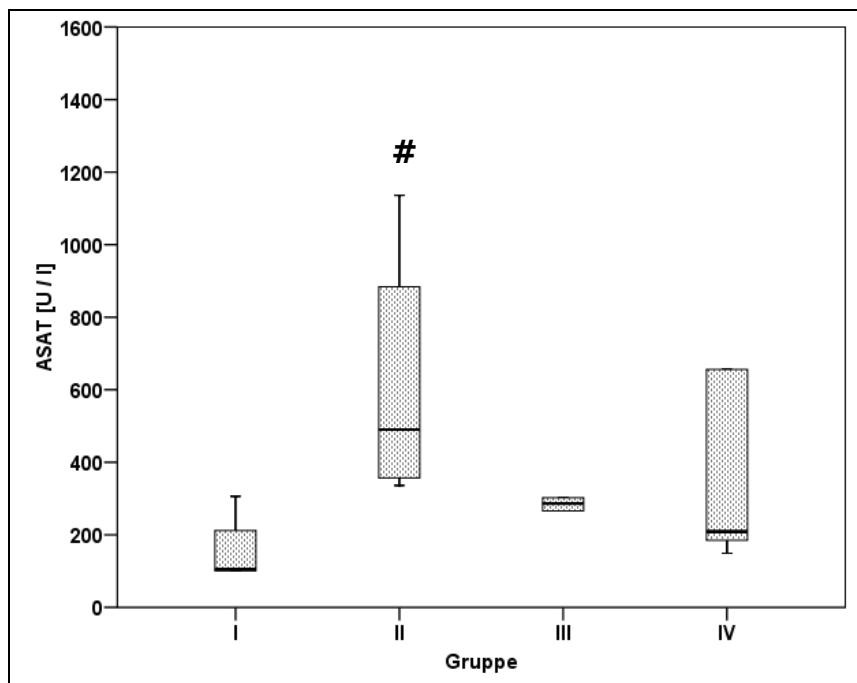
Auf Grund der Tatsache, dass pro Gruppe jeweils eine Serumprobe nicht aufzuarbeiten war, lag die Anzahl der verwertbaren Proben in jeder Gruppe bei  $n = 5$ . Ein Tier der Gruppe IV (PDK + Schock) stellte mit mindestens 10fach erhöhten Transaminasen im Vergleich zu den gruppengleichen Tieren und damit einer Lage weit ausserhalb des Ranges zwar einen Ausreißer dar, wurde aber in die vergleichenden Berechnungen mit einbezogen. Unter diesen Einschränkungen lässt sich feststellen, dass die Aktivitäten der Transaminasen ALAT und ASAT in der Gruppe I (Kontrollgruppe) in einem normalen Bereich lagen. Gruppe II (HS) zeigte gegenüber der Kontrollgruppe deutlich elevierte Transaminasen. In Gruppe III (PDA, kein Schock) ergaben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte ALAT-Werte, die ASAT-Werte waren nicht signifikant voneinander verschieden. Die Gruppe IV (PDA+Schock) zeigte gegenüber der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die ALAT- und ASAT-Werte der vier Versuchsgruppen als Boxplots mit Signifikanzen.

Die Tabellen 5-8 stellen die einzelnen Gruppen mit der deskriptiven Statistik dar.

**Abbildung 16:** ALAT – Werte der 4 Gruppen in U/l  
# p < 0,05 Unterschiede zwischen Gruppe und Kontrolle



**Abbildung 17:** ASAT – Werte der 4 Gruppen in U/l  
# p < 0,05 Unterschiede zwischen Gruppe und Kontrolle



<b>Versuchstier</b>	<b>ALAT</b>	<b>ASAT</b>
<b>1</b>	39,6	101
<b>2</b>	57,8	212
<b>3</b>	50,4	306
<b>4</b>	36,1	105
<b>5</b>	58,6	101
<b>Mittelwert</b>	48,5	165
<b>Median</b>	50,4	105
<b>STABW</b>	10,3	92
<b>Spannweite</b>	22,5	205
<b>Minimum</b>	36,1	101
<b>Maximum</b>	58,6	306

**Tabelle 5:** Transaminasen Gruppe I (Kontrolle)

<b>Versuchstier</b>	<b>ALAT</b>	<b>ASAT</b>
<b>1</b>	104	357
<b>2</b>	90,4	336
<b>3</b>	135	490
<b>4</b>	247	1136
<b>5</b>	188	884
<b>Mittelwert</b>	152,9	640,6
<b>Median</b>	135 #	490 #
<b>STABW</b>	64,6	353,8
<b>Spannweite</b>	156,6	800
<b>Minimum</b>	90,4	336
<b>Maximum</b>	247	1136

**Tabelle 6:** Transaminasen Gruppe II (HS)

<b>Versuchstier</b>	<b>ALAT</b>	<b>ASAT</b>
<b>1</b>	61,5	266
<b>2</b>	60,6	206
<b>3</b>	82,9	286
<b>4</b>	141	394
<b>5</b>	92	302
<b>Mittelwert</b>	87,6	290,8
<b>Median</b>	82,9 #	286
<b>STABW</b>	32,8	68,2
<b>Spannweite</b>	80,4	188
<b>Minimum</b>	60,6	206
<b>Maximum</b>	141	394

**Tabelle 7:** Transaminasen Gruppe III (PDA)

<b>Versuchstier</b>	<b>ALAT</b>	<b>ASAT</b>
<b>1</b>	48,4	185
<b>2</b>	167	656
<b>3</b>	45,8	209
<b>4</b>	54,4	149
<b>5</b>	961	2550
<b>Mittelwert</b>	255,3	749,8
<b>Median</b>	54,4	209
<b>STABW</b>	397,8	1027,4
<b>Spannweite</b>	915,2	2401
<b>Minimum</b>	45,8	149
<b>Maximum</b>	961	2550

**Tabelle 8:** Transaminasen Gruppe IV (PDA + HS)

# p < 0,05 Unterschiede zwischen Gruppe und Kontrolle

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der Fragestellung**

Die Periduralanästhesie ist ein regionales Anästhesieverfahren, welches in den letzten 20 Jahren immens an Bedeutung gewonnen hat. Insbesondere die Kombination einer thorakalen Periduralanästhesie mit einer Allgemeinnarkose im Rahmen von großen bauchchirurgischen Eingriffen zeigte verschiedenste positive Effekte, die den beeindruckenden Einzug dieses Regionalverfahrens in den perioperativen Alltag erklären. Hierbei scheint der sympathikolytische Effekt der Periduralanästhesie einen zentralen Stellenwert einzunehmen. Zahlreiche klinische Studien untermauern die Bedeutung des Verfahrens im Nachweis von morbiditäts- und mortalitätssenkenden Effekten (Jomura 1997, Rodgers 2000, Rigg 2002), die über eine zügige Restoration der Darmfunktion, einer deutlichen Minderung respiratorischer Komplikationen und der Abschwächung eines operativ bedingten Stressstoffwechsels beispielhaft ihren Ausdruck finden (Holte 2002, Scott 2001, Brodner 2001). Die zügige postoperative Erholung nach größeren bauchchirurgischen Eingriffen wird durch eine begleitende thorakale Periduralanästhesie erst möglich gemacht, die damit einen zentralen Pfeiler im Rahmen neuer Therapiekonzepte wie der Fast Track Chirurgie darstellt. Auch tierexperimentell konnten eine Reihe positiver Effekte einer regionalen Sympathikolyse aufgezeigt werden. Demirag wies bei Ratten mit induzierter akuter Pankreatitis über die peridural erzeugte Sympathikolyse eine Wiederherstellung des mikrozirkulatorischen Flusses innerhalb des Pankreas nach und verhinderte damit die Entwicklung von Gewebenekrose und systemischen Komplikationen (Demirag 2006). Im Rahmen eines Ischämie-Reperfusionsgeschehens konnte durch regionale Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie der Darm vor einer abnehmenden mikrovaskulären Perfusion geschützt und eine zunehmende Leukozyten-Endothel-Interaktion verhindert werden (Adolphs 2003).

Im Rahmen des hämorrhagischen Schockgeschehens kommt es zu einer reaktiven Steigerung der Sympathikusaktivität mit daraus resultierender Vasokonstriktion, die auf Grund der Zentralisation überproportional neben Haut, Muskulatur und Nieren die Organe des Splanchnikusgebietes trifft. In der Leber zeigt sich unter diesen

Bedingungen eine deutlich verschlechterte Mikrozirkulation, die in einer gravierenden Reduktion der Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide ihren Ausdruck findet (Pannen 1998, Uhlmann 2001). Die sich bis in die Mikrozirkulation erstreckende Vasokonstriktion führt über die Minderversorgung der splanchnischen Organe zu einer Kaskadenaktivierung verschiedenster Mediatorsysteme, die in der Folge weitreichende deletäre Konsequenzen für den Gesamtorganismus haben kann.

Mit Hilfe der thorakalen Periduralanästhesie lässt sich eine regionale Sympathikolyse im Bereich des Splanchnikusgebietes erreichen. Auf die Mikrozirkulation der Leber unter den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks sind die Effekte einer derartigen Sympathikolyse bisher nicht untersucht. Es ist daher folgerichtig zu überprüfen, in wie weit sich mittels dieses regionalen Sympathikolyseverfahrens der unter den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks gesteigerte Sympathikotonus auf der Ebene der hepatischen Mikrozirkulation modifizieren lässt und welche funktionellen Auswirkungen sich daraus ergeben.

## **4.2. Diskussion der Methodik**

### **4.2.1. Schockprotokoll**

Die Erstellung des Schockprotokolls erfolgte in Anlehnung an ein etabliertes Kleintiermodell, das bei einer Vielzahl von Experimenten an Ratten zur Etablierung des hämorrhagischen Schocks verwendet wird (Bauer 1996, Pannen 1997, Pannen 1998, Pannen 2001, Hoetzel 2001, Rensing 2002). Als hämorrhagischer Schock wird dabei ein durch Blutentzug erzeugter Blutdruck von 40 mmHg definiert. Mit einer Dauer des Schockzustandes von 1 Stunde entspricht die vorliegende Untersuchung den hier aufgeführten Studien.

### **4.2.2. Sympathikolyse**

Die zur Erzeugung der regionalen Sympathikolyse angewandte thorakale Periduralanästhesie erfolgte bezüglich der Präparation in Anlehnung an Arbeiten von Blomberg mit mikroskopischer Darstellung der thorakalen Dura, Einlage des Periduralkatheters unter Sicht und abschließender Abdichtung mittels

Histoacrylkleber zur Verhinderung einer extraduralen Leckage (Blomberg 1988). Die häufig angewandte Technik einer lumbalen Duradarstellung mit Vorschieben des Katheters bis auf thorakales Niveau (Grouls 1997, Adolphs 2003, Sielenkämper 2000) wurde von uns auf Grund der anzunehmenden erhöhten Traumatisierungsgefahr des Periduralraumes durch das lange peridurale Vorschieben des Katheters nicht preferiert. Die Anlage des Periduralkatheters erfolgte am Tag vor der eigentlichen experimentellen Phase. So konnte mittels Pin-prick-Technik das Vorhandensein der Periduralanästhesie nach abgeklungener Narkosewirkung an den wachen Tieren getestet und bei Nachweis einer vollständigen Sensomotorik nach abgeklungener Periduralanästhesie eine Rückenmarksschädigung ausgeschlossen werden. Die Initiierung der regionalen Sympathikolyse mit 50 µl Bupivacain 0,5 % am Tag des Experiments orientierte sich an der Ausbreitung der Periduralanästhesie vom Vortag und entsprach der Menge vorangegangener Studien (Blomberg 1988, Blomberg 1988). Bupivacain ist das Lokalanästhetikum, welches im Rahmen von tierexperimentellen Studien zur Periduralanästhesie häufig Verwendung findet (Blomberg 1988, Grouls 1997, Sielenkämper 2000, Daudel 2007).

In Vorexperimenten konnten wir nach nur einmaliger Bolusgabe mit begleitendem Blutdruck- und Herzfrequenzabfall als sympathikolytischem Effekt eine zügige Erholung der Blutdruckwerte und Herzfrequenzen auf Ausgangsniveau erkennen, was wir als Nachlassen der Sympathikolyse interpretierten und durch eine hohe Metabolisierungsrate des Kleintierorganismus erklärbar ist. Zur Etablierung und Aufrechterhaltung der regionalen Sympathikolyse zeigte sich in unseren zahlreichen Voruntersuchungen neben der Bolusgabe eine kontinuierliche peridurale Infusion von 100 µl/h Bupivacain 0,5 % als notwendig, um einen stabilen hämodynamisch nachweisbaren sympathikolytischen Effekt über die Gesamtdauer des Experimentes gewährleisten zu können. In der Literatur zeigen sich Versuchsreihen zur kontinuierlichen periduralen Sympathikolyse bei Ratten, in denen deutlich geringere Dosierungen von Bupivacain verwendet werden. So konnten Freise et al mit 15µl/h Bupivacain 0,5 % bei wachen Tieren einen segmentalen sympathischen Block mittels Temperaturmessung nachweisen (Freise 2005). Diese Dosierung findet auch in weiterführenden Untersuchungen ihren Widerhall (Freise 2006, Daudel 2007). Im Unterschied zu unserem Versuchsaufbau boten die Tiere bei Freise unter Sympathikolyse keinerlei Veränderungen der Makrohämodynamik, die Dosierung

entspricht körpergewichtsadaptiert Mengen, die auch beim Menschen angewendet werden. Auf Grund der im Vergleich zum Menschen deutlich zügigeren hämodynamischen Erholung nach Bolusgabe von Bupivacain bei Ratten kann man unserer Meinung nach eine hohe Metabolisierungsrate bei den Tieren unterstellen. Zudem waren in unserem Versuchsaufbau Herzfrequenz- und Blutdruckabnahme nach Initiierung der Periduralanästhesie bei den narkotisierten Tieren der Beweis der regionalen Sympathikolyse, so dass insgesamt die vergleichsweise hohen kontinuierlichen Bupivacainmengen in unserer Versuchsreihe erklärbar sind.

#### **4.2.3. Intravitalmikroskopie**

Die Intravitalmikroskopie der Leber ermöglicht die direkte Darstellung einzelner Segmente der mikrovaskulären hepatischen Strombahn *in vivo* und wird in zahlreichen tierexperimentellen Studien zur Evaluierung von mikrozirkulatorischen Störungen der Leber verwendet. Mit Hilfe spezifischer Filtersysteme und Fluoreszenzfarbstoffe (Vollmar 1995) gelingt die Visualisierung dynamischer Prozesse des mikrovaskulären Gefäßbettes. Die mikroskopische Untersuchung der Leber kann dabei auf verschiedene Weise erfolgen. Eine häufig gewählte Variante ist die Mikroskopie der planen Unterseite des ausgelagerten linken Leberlappens. Die Auslagerung ergibt sich besonders bei der Beschreibung dynamischer Prozesse wie Leukozyten- und Erythrozytenflow aus der Notwendigkeit einer Minimierung atemabhängiger Bewegungen des Organs. Sämtliche intravitalmikroskopisch erhobenen Befunde in der vorgelegten Arbeit wurden am aufgezeichneten Standbild ausgewertet, die Auswertung dynamischer Vorgänge wurde nicht durchgeführt. Deshalb konnte auf eine Auslagerung der Leber und die dafür notwendige Präparation verzichtet und die ventrale Seite der Leber mikroskopiert werden (Clemens 1999). Auf diese Weise erfolgten Messungen der Sinusoidweite und der Anzahl perfundierter Sinusoide. Diese Parameter der Mikrozirkulation haben sich hinsichtlich der Beschreibung mikrohämodynamischer Veränderungen während Schock und Reperfusion als valide gezeigt und werden von vielen Autoren verwendet (Vollmar 1993). Auf Grund des von Komatsu beschriebenen zonalen Gradienten innerhalb der Mikrozirkulation der normalen Leber (Komatsu 1990) und einer Bestätigung auch unter den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks durch

Untersuchungen von Vollmar (Vollmar 1993), erfolgte die Messung der Sinusoidweite in der vorgelegten Arbeit midzonal. In den letzten Jahren konnten die ITO – Zellen als herausragendes kontrakiles Element im Bereich der hepatischen Mikrozirkulation identifiziert werden (Rensing 2002), eine Kontrastmittel geführte Darstellung dieser Zellreihe mit den reaktiven Sinusoidweitenveränderungen auf verschiedene pathophysiologische Zustände ist aktuell eine häufig angewandte Untersuchungsmethode. Zum Zeitpunkt der Experimente der hier vorgelegten Arbeit war uns eine selektive Darstellung der ITO-Zellen nicht möglich.

#### **4.2.4. Serumaktivitäten der ALAT und ASAT**

Diese Parameter haben sich zur Beurteilung der Ausprägung einer Mikrozirkulationsstörung unter verschiedensten pathophysiologischen Bedingungen als valide erwiesen (Rensing 2002, Spiegel 2000, Vollmar 1993, Uhlmann 2001, Bauer 1994, Pannen 1998, Pannen 2001, Bauer 1995). Die in der vorgelegten Arbeit nach fünf Stunden Reperfusion bestimmten Aktivitäten der Alaninaminotransferase (ALAT) und der Aspartataminotransferase (ASAT) im Blutserum dienten damit als Indikator der zellulären Integrität der Hepatozyten.

### **4.3. Diskussion der Ergebnisse**

#### **4.3.1. Allgemeines**

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die Initiierung der Periduralanästhesie in den Gruppen III (PDA) und IV (PDA+HS) bewirkte im Vergleich zum Zeitpunkt ( $t_0$ ) einen signifikanten Blutdruckabfall, der in beiden Gruppen bis zum Ende des Experiments bestehen blieb.
2. Die Periduralanästhesie in Gruppe III (PDA) allein führte trotz geringerem Blutdruck zu keiner Einschränkung der Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide.

3. Der Entzug von im Mittel 9 ml bzw. 7,7 ml Blut in den Gruppen II (HS) und IV (PDA+HS) führte zur Entstehung eines hämorrhagischen Schocks mit dem angestrebten Blutdruckabfall auf 40 mmHg. Die entnommenen Blutmengen waren statistisch nicht voneinander verschieden.
4. Im Rahmen des hämorrhagischen Schocks kam es bei den Tieren der Gruppen II (HS) und IV (PDA+HS) zu einem Abfall der Weite und Anzahl perfundierter Sinusoide.
5. Der Abfall der Sinusoidweite im Schock und nach Reperfusion war bei den Tieren der Gruppe IV (PDA+HS) signifikant geringer als bei den Tieren der Gruppe II (HS).
6. Während nach Ende der Reperfusion die Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide in Gruppe II (HS) im Vergleich zur Kontrollgruppe noch geringer war, zeigte sich in Gruppe IV (PDA+HS) im Vergleich zur Kontrolle kein Unterschied.
7. Im Vergleich der Serumaktivitäten der Transaminasen zwischen den Schockgruppen ohne und mit Sympathikolyse ergab sich in Gruppe II (HS) ein im Bezug zur Kontrollgruppe deutlicher Anstieg der Transaminasen, aber keinerlei Elevation der Werte in Gruppe IV (PDA+HS).

#### **4.3.2. Blutdruck**

Die Abbildungen 9 bis 12 zeigen den zeitlichen Verlauf des mittleren arteriellen Druckes. Die Ausgangswerte waren gruppengleich und entsprechen den Ausgangswerten anderer Untersucher (Pannen 1997, Pannen 1998, Hötzl/Vagts 2002). Entsprechend des Versuchsprotokolls kommt es bei den Tieren der Gruppen II (HS) und IV (PDA+HS) durch Blutentzug zu einem signifikanten Blutdruckabfall auf 40 mmHg über eine Stunde, was dem Blutdruckniveau im Schock in vielen tierexperimentellen Arbeiten zur Hämorrhagie entspricht (Bauer 1996, Pannen 1997, Pannen 1998, Pannen 2001, Hoetzl 2001, Rensing 2002). Der in den Gruppen III (PDA) und IV (PDA+HS) zum Zeitpunkt t(0) registrierte signifikante Blutdruckabfall wurde als Wirkung der regionalen Sympathikolyse interpretiert. Der Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks um ca. 20% ist konsistent mit den bei anderen

Spezies gefundenen Blutdruckabfällen durch thorakale Periduralanästhesie (Vagts 2003).

#### **4.3.3. Herzfrequenzen**

Die initial gemessenen Herzfrequenzen um 360 bpm bewegen sich in einem für die Tiere als normofrequent einzustufenden Bereich. Die nach Aufspritzen des Periduralkatheters aufgetretene Abnahme der Herzfrequenzen auf  $280 \pm 35$  bpm in den Gruppen III (PDA) und IV (PDA+HS) wurde als sympathikolytischer Effekt interpretiert.

#### **4.3.4. Blutentnahmemengen**

Die entzogenen Blutvolumina in den Schockgruppen betragen im Mittel 9 ml für Gruppe II (HS) und 7,7 ml für Gruppe IV (HS+PDA). Die Entnahmemengen gleichen damit den in den Untersuchungen von Bauer et al. (Bauer 1995) entzogenen Blutvolumina von  $2,8 \pm 0,2$  ml · 100 g<sup>-1</sup> und den bei Hötzl/Vagts entzogenen Blutmengen (Hötzl 2001). Andere Arbeiten zeigen hiervon differierende Entnahmemengen. So wurde in der Untersuchung von Vollmar (Vollmar 1993) den Tieren im Mittel nur  $3,9 \pm 0,3$  ml Blut zur Erzeugung eines mittleren arteriellen Druckes von 40 mmHg entzogen. Die Vermutung liegt nahe, dass sich die geringeren Entnahmemengen aus einem im Vergleich zur vorliegenden Arbeit deutlich niedrigeren Ausgangsblutdruck von  $83 \pm 7$  mmHg ergeben haben. Dieser Vermutung folgend zeigte sich auch in unserer Untersuchung ein tendenziell geringerer Blutentzug bei den Tieren der Gruppe IV, bei denen auf Grund der regionalen Sympathikolyse ein niedrigeres Blutdruckniveau vor Blutentzug bestand. Ein signifikanter Unterschied der Blutentnahmemengen hatte sich in unseren Schockgruppen daraus jedoch nicht ergeben. In einer Untersuchung von Tiede (Tiede 2005) zeigte sich bei Schocktieren unter systemischer Sympathikolyse mittels Clonidin mit Entnahmemengen um 8,5 ml unter vergleichbarem Blutdruckverlauf ein ähnlicher Volumenentzug wie in unserer Arbeit.

#### **4.3.5. Sinusoidweiten und -anzahl**

Die Ausgangsweite der Sinusoide wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Die von uns erhobenen Daten gleichen den in Untersuchungen von Garcia-Pagan et al. erhobenen Daten mit einer Sinusoidweite von  $11,8 \pm 0,8 \mu\text{m}$  (Garcia-Pagan 1999) und zeigen zu den Angaben von Rensing et al. (Rensing 2002) und Bauer et al. (Bauer 1995) mit Weiten von  $10,5 \mu\text{m}$  und  $10,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$  im Mittel nur geringe Differenzen. Demgegenüber geben Uhlmann et al. nur Ausgangswerte von  $6,81 \pm 0,66 \mu\text{m}$  an. Eine mögliche Erklärung dieser erheblichen Differenz zu unseren Daten liegt in der dort mittels Ätherinhalation durchgeföhrten anders gearteten Narkoseform sowie in einem deutlich geringeren mittleren Blutdruck, der bei einem Wert von  $87 \pm 5 \text{ mmHg}$  für Ratten eine Hypotonie darstellt.

In der vorliegenden Arbeit kam es in der Gruppe I (Kontrolle) im Verlauf des gesamten Experimentes zu keinem Abfall der Sinusoidweiten. Auch in Gruppe III (PDA) zeigte sich trotz Blutdruckabfalls unter regionaler Sympathikolyse keine Änderung der Sinusoidweite. Diesbezüglich scheinen die durch Periduralanästhesie verursachten Änderungen auf den Ebenen der Makrohämodynamik als auch der regionalen Makrozirkulation keinen negativen Einfluss auf die hepatische Mikrozirkulation zu nehmen.

Nach Induktion des hämorrhagischen Schocks kam es in den Gruppen II (HS) und IV (PDA+HS) zu einer Reduktion der Sinusoidweiten auf  $54 \pm 12 \%$  in Gruppe II und  $73 \pm 18 \%$  in Gruppe IV im Vergleich zum Ausgangsstatus. Damit ergab sich neben dem signifikanten Absinken der Sinusoidweiten im Vergleich zur Kontrollgruppe auch ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Schockgruppen zueinander. Zumindest in Gruppe II (HS) ist die Reduktion der Sinusoidweite größer als in der Literatur angegeben. So beschreiben Spiegel et al. mit einer Abnahme der Sinusoidweite im hämorrhagischen Schock auf  $76 \pm 7 \%$  (Spiegel 2000) Werte, die den Untersuchungen von Uhlmann et al. mit einer Sinusoidweitenreduktion auf  $76 \pm 7,4 \%$  entsprechen (Uhlmann 2001). Ursächlich dafür könnte die mit nur einer halben Stunden Ischämiezeit deutlich kürzere Schockphase sein, während in der vorliegenden Arbeit die Versuchstiere einer einstündigen Hämorragie unterzogen wurden. Festzustellen bleibt aber eine deutlich geringer ausgeprägte Reduktion der Sinusoidweite in

Gruppe IV (PDA+HS) unter den Bedingungen des Schocks in Verbindung mit einer regionalen Sympathikolyse.

Auch der Wiederanstieg der Sinusoidweite zum Zeitpunkt t(2) in der Gruppe II (HS) auf  $68\pm12$  % des Ausgangswertes fiel geringer aus, als bei den Tieren, die zusätzlich der regionalen Sympathikolyse unterlagen (Gruppe IV (PDA + HS)  $82\pm17$  %). Damit zeigte sich auch nach Beendigung der Reperfusion weiterhin eine signifikant geringere Sinusoidweite in Gruppe II (HS) im Vergleich zur Gruppe IV (PDA+HS).

Es lässt sich somit vermuten, dass durch die regionale Sympathikolyse die vasokonstriktorische Komponente des unter Schockbedingungen erhöhten Sympathikotonus auch im Bereich der Mikrozirkulation reduziert wird. Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass eine regionale Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie die im hämorrhagischen Schock auftretende Mikrozirkulationsstörung zwar nicht verhindert, deren Ausmaß aber deutlich verringern kann.

Für eine Verbesserung der hepatischen Mikrozirkulation im Schock durch Periduralanästhesie sprechen ebenfalls die Ergebnisse bezüglich der Anzahl der perfundierten Sinusoide. Während in Gruppe II (HS) die Anzahl perfundierter Sinusoide zum Zeitpunkt t(1) deutlich sank, war die Abnahme der Anzahl perfundierter Sinusoide in der Gruppe IV (PDA + HS) tendentiell weniger stark ausgeprägt. Damit zeigte sich zum Zeitpunkt t(1) im Vergleich zur Kontrollgruppe in beiden Hämmorrhagiegruppen eine geminderte Anzahl perfundierter Sinusoide, ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Schockgruppen zueinander ergab sich daraus jedoch nicht. Nach Reperfusion zum Zeitpunkt t(2) verbesserte sich die Anzahl perfundierter Sinusoide in Gruppe II (HS), zeigte jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe weiterhin eine Minderung der Anzahl perfundierter Sinusoide.

Diese geminderte Sinusoidanzahl ließ sich in der Gruppe mit begleitender regionaler Sympathikolyse (Gruppe IV) zum Zeitpunkt t(2) nicht mehr nachweisen, da sich hier die Anzahl perfundierter Sinusoide nahezu auf das Niveau der Kontrollgruppe erholt. Unsere Untersuchungen wiesen im hämorrhagischen Schock und nach Reperfusion mit Hilfe einer durch Periduralanästhesie induzierten Sympathikolyse eine weniger eingeschränkte Anzahl perfundierter Sinusoide sowie eine deutlich geringere Abnahme der Sinusoidweite nach. Dies sind Kenndaten, die für eine verbesserte

hepatische Mikrozirkulation sprechen. Gestützt werden unsere Ergebnisse bezüglich Sinusoidweite und -anzahl durch Untersuchungen von Tiede et al. (Tiede 2005), die mit einer Clonidin induzierten systemischen Sympathikolyse ähnliche Verbesserungen dieser mikrozirkulatorischen Parameter zeigen konnten.

In der Literatur existieren Daten über Veränderungen der hepatischen Perfusionsraten im hämorrhagischen Schock, die mit unseren gewonnenen Daten über Parameter der Mikrozirkulation vergleichbar sind. Hier zeigen sich beispielsweise in den Arbeiten von Uhlmann et al. (Uhlmann 2001) und Spiegel et al. (Spiegel 2000) mit einer Hämorrhagie bedingten Reduktion der Perfusionsrate auf  $82 \pm 4,6\%$  bzw.  $78 \pm 2,4\%$  gegenüber unseren Ergebnissen geringer anmutende mikrozirkulatorische Durchblutungseinschränkungen. Ursächlich hierfür könnte die im Vergleich zur vorgelegten Arbeit mit nur 30 Minuten deutlich kürzere Ischämiezeit sein, die den geminderten Perfusionsschaden verursacht. Vollmar et al. (Vollmar 1993) wiesen in ihrer Untersuchung auch nach einstündiger Hämorrhagie eine vergleichsweise geringere Einschränkung der Perfusionsrate auf  $78,3 \pm 2,4\%$  nach. Im Unterschied zu dieser Untersuchung waren jedoch in unserer Versuchsreihe die zur Erzeugung des hämorrhagischen Schocks zu entnehmenden Blutvolumina deutlich höher, was zu einer ausgeprägteren Reduktion des zirkulierenden Volumens und damit des Herzzeitvolumens geführt hat und sich somit auf deutlichere mikrozirkulatorische Funktionseinschränkungen in der hier vorgelegten Arbeit ausgewirkt haben könnte. Außerdem ist nicht ausgeschlossen, dass auf Grund der schon zum Ausgangsstatus bestehenden Hypotonie der Tiere in der Untersuchung von Vollmar, die bei Betrachtung der kompletten Makrohämodynamik Ausdruck einer Hypovolämie sein könnte, auch die Ausgangsperfusionsraten schon eingeschränkt waren, was dann bei einem vergleichbaren absoluten Endpunkt zu einer geringeren prozentualen Einschränkung führt.

Die Schwäche unserer Versuchsreihe sehen wir allerdings darin, dass wir mit der Ausmessung der sinusidalen Parameter am Standbild keine Flussmessungen durchführen konnten. Denn neben den von uns gemessenen Parametern Sinusoidweite und Veränderung der Anzahl perfundierter Sinusoide, die in der gegenwärtigen Studienlage als Veränderungen der Perfusionsrate interpretiert werden, kommen mit der Bestimmung der Erythrozyten- und Leukozytengeschwindigkeit am bewegten Bild weitere wichtige Parameter zur

Beurteilung der Mikroperfusion hinzu. Von Interesse ist hierbei der sinusoidale Blutfluss, der zumindest näherungsweise aus der Geschwindigkeit der Erythrozyten bzw. Leukozyten und dem Durchmesser des durchflossenen Sinusoidabschnittes berechnet werden kann. Ist auch einschränkend festzuhalten, dass man zur Berechnung in diesem vereinfachenden Modell von einem gleichmäßig zylindrisch geformten Sinusoidabschnitt ausgeht, was der tatsächlichen Anatomie der Sinusoide kaum entsprechen kann, so hat sich doch mit der Beurteilung des sinusoidalen Blutflusses ein weiteres wichtiges Instrument zur Beurteilung von Mikroperfusionsstörungen anerkannt durchsetzen können.

#### **4.3.6. Serumaktivitäten der Transaminasen ALAT und ASAT**

Die Aktivitäten der Alaninaminotransferase und der Aspartataminotransferase im Serum sind valide Parameter zur Beurteilung einer hepatischen Dysfunktion. Dies haben zahlreiche tierexperimentelle Studien und Untersuchungen am Menschen belegt (Goto 1994, Pannen 1997, Klar 1997, Pannen 1998, Amersi 1999, Yang 2000, Spiegel 2000, Kato 2001, Yildirim 2002, Jaeschke 2002). Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung sind auf Grund der geringen Probenanzahl nur vorsichtig interpretierbar. Bestätigend zu Studien von Hoetzel (Hoetzel 2001) und Uhlmann (Uhlmann 2001) zeigt sich in der Schockgruppe ohne regionale Sympathikolyse (Gruppe II) mit im Vergleich zur Kontrollgruppe drastisch erhöhten Transaminasen eine massive Schädigung der Leber. Die Erhöhung der Alaninaminotransferase bei unveränderter Aspartataminotransferase in Gruppe III (PDA) gegenüber der Kontrollgruppe ist schwierig interpretierbar, zumal sich diesbezüglich in der Gruppe IV (PDA + HS) keinerlei signifikante Änderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen.

Anatomisch und funktionell wichtig ist, dass die Transaminasen innerhalb der Leberzelle an unterschiedlichen Orten lokalisiert sind. Während die ALAT vorrangig zytoplasmal gelegen ist, befindet sich der Hauptanteil der ASAT mitochondrial. So erklärt sich bei einer leichten Leberschädigung eine messbare Erhöhung der Serum-ALAT-Werte, bei einer schweren Leberschädigung mit stärkerer Störung der Leberzellintegrität eine Betonung erhöhter Serum-ASAT-Werte. Dies kommt in der Berechnung des de-Ritis-Quotienten zur Qualifizierung der Ausprägung einer

Leberschädigung zum Ausdruck (Herold 2006). Dieser Überlegung folgend spricht die alleinige Erhöhung der ALAT in der PDA-Gruppe für eine nur leichte Leberzellenschädigung. Auf Grund der Tatsache, dass sich diese Schädigung in Gruppe IV (PDA + HS) nicht zeigt, bilden sowohl Bupivacain mit seiner Hauptmetabolisierung in der Leber und damit als theoretisch lebertoxische Substanz als auch die durch die Sympathikolyse frühzeitig ausgelösten mild hypotonen Blutdrücke in den beiden Sympathikolysegruppen keinen Erklärungsansatz. Für uns sind geringfügigste akzidentelle Unterschiede in der Instrumentierung der Tiere im Rahmen der Laparotomie und der Intravitalmikroskopien als Erklärungsmodell denkbar.

In der Gruppe IV (PDA+HS) ergab sich im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Elevation der Transaminasen. Dies unterscheidet die Gruppe IV, die ein hämorrhagisches Schockgeschehen mit begleitender regionaler Sympathikolyse beinhaltete, von der Gruppe II, die nach der Hämorrhagie ohne begleitende Sympathikolyse erhöhte Transaminasen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufzeigte. Die regionale Sympathikolyse unter sonst gleichen Schockbedingungen scheint somit die Leberzellintegrität zu erhalten.

Die schon erwähnte Studie von Tiede zeigte unter systemischer Clonidin bedingter Sympathikolyse erhöhte Leberwerte im Rahmen des hämorrhagischen Schocks, wobei in dieser Arbeit die Verschlechterung des hepatozytären Schadens unter ebenfalls besseren mikrozirkulatorischen Parametern im Unklaren bleibt (Tiede 2005). Die in unserer Untersuchung geminderte Leberzellenschädigung in Kongruenz mit verbesserten mikrozirkulatorischen Parametern wie Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide spricht für einen hepatoprotectiven Effekt einer periduralen Sympathikolyse unter den Bedingungen eines hämorrhagischen Schocks. Fortführende diesbezügliche Untersuchungen könnten diese Erkenntnisse weiter validieren.

## **5. Zusammenfassung**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Eruierung des Einflusses einer regionalen Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie auf die mikrozirkulatorischen Parameter Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide der Leber unter physiologischen Bedingungen und den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks im Rattenmodell. Unter physiologischen Bedingungen bewirkt die regionale Sympathikolyse mit einem signifikanten Blutdruckabfall zwar eine Reduktion der Makrohämodynamik, jedoch bei gleich bleibender Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide keine Änderung der Mikrohämodynamik.

Deutliche mikrohämodynamische Veränderungen zeigen sich demgegenüber unter den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks mit anschließender Reperfusion. Die begleitende regionale Sympathikolyse ist in der Lage, die Abnahme der Anzahl und Weite der Sinusoide im hämorrhagischen Schock deutlich zu reduzieren. Hieraus lässt sich vermuten, dass die durch Periduralanästhesie getriggerte Sympathikolyse eine bessere Durchblutung der Leber während des hämorrhagischen Schocks bewirken kann. Der an den leberspezifischen Enzymen ALAT und ASAT ablesbare hepatozelluläre Schaden ist im hämorrhagischen Schock unter regionaler Sympathikolyse gemindert, was die Vermutung einer sympathikolytisch verbesserten Leberperfusion weiter stützt. Da der Sympathikus somit unter den Bedingungen der Hämorrhagie einen deutlich messbaren Einfluss auf die Mikrozirkulation der Leber zu nehmen scheint und es sich bei der regionalen Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie um ein anerkanntes und häufig eingesetztes Verfahren handelt, bieten sich in der Folge weitere diesbezügliche Untersuchungen mit zusätzlicher Bestimmung des sinusoidalen Blutflusses an, die unsere gewonnenen Daten zur hepatischen Mikrozirkulation untermauern könnten.

## **6. Literatur**

Adolphs J, Schmidt DK, Mousa SA, Kamin B, Korsukewitz I, Habazettl H, Schäfer M, Welte M: Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage-induced impairment of intestinal perfusion in rats. *Anesthesiology* 2003; 99: 685-692.

Amersi F, Buelow R, Kato H, Ke B, Coito AJ, Shen XD, Zhao D, Zaky J, Melinek J, Lassman CR, Kolls JK, Alam J, Ritter T, Volk HD, Farmer DG, Ghobrial RM, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW: Upregulation of heme oxygenase-1 protects genetically fat Zucker rat livers from ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 1999; 104: 1631-1639.

Andrew PS, Kaufman S: Splenic denervation worsens lipopolysaccharide-induced hypotension, hemoconcentration, and hypovolemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1564-1572.

Arnett UA, McMillan A, Dinerman JL: Regulation of endothelial nitric-oxid synthase during hypoxia. *J Biol Chem* 1996; 271: 15069-15073.

Bauer M, Pannen BH, Bauer I, Herzog C, Wanner GA, Hanselmann R, Zhang JX, Clemens MG, Larsen R: Evidence for a functional link between stress response and vascular control in hepatic portal circulation. *Am J Physiol* 1996; 271: G929-935.

Bauer M, Paquette NC, Zhang JX, Bauer I, Pannen BH, Kleeberger SR, Clemens MG: Chronic ethanol consumption increases hepatic sinusoidal contractile response to endothelin-1 in the rat. *Hepatology* 1995; 22: 1565-1576.

Bauer M, Zhang JX, Bauer I, Clemens MG: ET-1 induced alterations of hepatic microcirculation: sinusoidal and extrasinusoidal sites of action. *Am J Physiol* 1994; 267: G143-149.

Bedirli A, Sozuer EM, Muhtaroglu S, Alper M: The role of oxygen free radicals and nitric oxide in organ injury following hemorrhagic shock and reinfusion. Int J Surg Investig 2000; 2: 275-284.

Bergmann M, Sautner T: Immunomodulatory effects of vasoactive catecholamines. Wien Klin Wochenschr 2002; 114: 752-761.

Blomberg S, Ricksten SE: Thoracic epidural anaesthesia in conscious and anaesthetized rats. Effects on central haemodynamics compared to cardiac beta adrenoceptor and ganglionic blockade. Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32: 166-172.

Blomberg S, Ricksten SE: Thoracic epidural anaesthesia decreases the incidence of ventricular arrhythmias during acute myocardial ischaemia in the anaesthetized rat. Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32: 173-178.

Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A: Multimodal perioperative management – combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization and oral nutrition – reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. Anesth Analg 2001; 92: 1594-1600.

Brown BR: Liver blood supply and regulation. In: Anesthesia in hepatic and biliary tract disease. FA Davis Company, Philadelphia, 1988; 93-111.

Ceppa EP, Fuh KC, Bulkley GB: Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. Curr Opin Crit Care 2003; 9: 127-132.

Chiara O, Pelosi P, Segala M, Turconi MG, Brazzi L, Bottino N, Taccone P, Zambelli M, Tiberio G, Boswell S, Scalea TM: Mesenteric and renal oxygen transport during hemorrhage and reperfusion: evaluation of optimal goals for resuscitation. J Trauma 2001; 51: 356-362.

Clemens MG, Bauer M, Pannen BHJ: Heterogeneity of hepatic perfusion in shock. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. JL Vincent. Berlin, Heidelberg, Springer 1992: 767-773.

Clemens MG, Zhang JX: Regulation of sinusoidal perfusion: in vivo methodology and control by endothelins. Semin Liver Dis 1999; 19: 383-396.

Daudel F, Freise H, Westphal M, Stubbe HD, Lauer S, Bone H-G, Van Aken H, Sielenkämper AW: Continuous thoracic epidural anesthesia improves gut mucosal microcirculation in rats with sepsis. Shock 2007, 5: 610-614.

Demirag A, Pastor CM, Morel P, Jean-Christophe C, Sielenkämper AW, Güvener N, Mai G, Berney T, Frossard J-L, Bühler LH: Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2006; 12: 915-920.

Dubin A, Estenssoro E, Murias G, Canales H, Sottile P, Badie J, Baran M, Palizas F, Laporte M, Rivas Diaz M: Effects of hemorrhage on gastrointestinal oxygenation. Intensive Care Med 2001; 27: 1931-1936.

Ezzat WR, Lautt WW: Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated. Am J Physiol 1987; 252: 836-845.

Fiddian-Green RG, Baker S: Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. Crit Care Med 1987; 15: 153-156.

Freise H, Anthonsen S, Fischer LG, Van Aken HK, Sielenkämper AW: Continuous thoracic epidural anesthesia induces segmental sympathetic block in the awake rat. Anesth Analg 2005; 100: 255-262.

Freise H, Lauer S, Anthonsen S, Hlouschek V, Minin E, Fischer LG, Lerch MM, Van Aken HK, Sielenkämper AW: Thoracic epidural analgesia augments ileal mucosal capillary perfusion and improves survival in severe acute pancreatitis in rats. *Anesthesiology* 2006; 105: 354-359.

Ganapathy S, McCartney CJ, Beattie WS, Chan VW: Best evidence in anesthetic practice: Prevention: epidural anesthesia and analgesia does not reduce 30-day all-cause mortality and major morbidity after abdominal surgery. *Can J Anaesth* 2003; 50: 143-146.

Garcia-Pagan JC, Zhang JX, Sonin N, Nakanishi K, Clemens MG: Ischemia/reperfusion induces an increase in the hepatic portal vasoconstrictive response to endothelin-1. *Shock* 1999; 11: 325-329.

Goda N, Suzuki K, Naito M, Takeoka S, Tsuchida E, Ishimura Y, Tamatani T, Suematsu M: Distribution of heme oxygenase isoforms in rat liver. Topographic basis for carbon monoxide-mediated microvascular relaxation. *J Clin Invest* 1998; 101: 604-612.

Gonzalez RJ, Moore EE, Ciesla DJ, Biffl WL, Johnson JL, Silliman CC: Mesenteric lymph is responsible for post-hemorrhagic shock systemic neutrophil priming. *J Trauma* 2001; 51: 1069-1072.

Gonzalez RJ, Moore EE, Ciesla DJ, Nieto JR, Johnson JL, Silliman CC: Post-hemorrhagic shock mesenteric lymph activates human pulmonary microvascular endothelium for in vitro neutrophil-mediated injury: the role of intercellular adhesion molecule-1. *J Trauma* 2003; 54: 219-223.

Goto M, Takei Y, Kawano S, Nagano K, Tsuji S, Masuda E, Nishimura Y, Okumura S, Kashiwagi T, Fusamoto H, et al.: Endothelin-1 is involved in the pathogenesis of ischemia/reperfusion liver injury by hepatic microcirculatory disturbances. *Hepatology* 1994; 19: 675-681.

Grouls RJE, Meert TF, Korsten HHM, Hellebrekers LJ, Breimer DD: Epidural and Intrathecal n-Butyl-p-Aminobenzoate Solution in the Rat: Comparison with Bupivacain. *Anesthesiology* 1997; 86: 181-187.

Gunther S, Gimbrone Jr. MA, Alexander MW: Identification and characterization of the high affinity vascular angiotensin II receptor in rat mesenteric artery. *Circ Res* 1980; 47: 278-286.

Herold: Innere Medizin 2006; 447.

Hershey JC, Bond RF: The influence of sympathoadrenal activation on skeletal muscle oxygen extraction during endotoxemia. *Shock* 1994; 1: 115-122.

Hierholzer C, Billiar TR: Molecular mechanisms in the early phase of hemorrhagic shock. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 302-308.

Hoetzel A, Vagts DA, Loop T, Humar M, Bauer M, Pahl HL, Geiger KK, Pannen BH: Effect of nitric oxide on shock-induced hepatic heme oxygenase-1 expression in the rat. *Hepatology* 2001; 33: 925-937.

Holte K, Kehlet H: Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome. *Minerva Anesthesiol* 2002; 68: 157-161.

Housset CN, Rockey DC, Friedman SL, Bissell DM: Hepatic lipocytes: a major target for endothelin-1. *J Hepatol* 1995; 22: 55-60.

Housset C, Rockey DC, Bissell DM: Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as a contractile target for endothelin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 9266-9270.

Iber T, Roesner JP, Mutz C, Werner B, Peters E, Brüderlein K, Nöldge-Schomburg G, Vagts DA: Einfluss der Clonidin-induzierten systemischen Sympathikolyse auf die Oxygenierung und Perfusion der Leber. *Anästhesist* 2007; 5: 470-477.

Inglott FS, Mathie RT: Nitric oxide and hepatic ischemia-reperfusion injury. Hepatogastroenterology 2000; 47: 1722-1725.

Jaeschke H, Farhood A: Kupffer cell activation after no-flow ischemia versus hemorrhagic shock. Free Radic Biol Med 2002; 33: 210-219.

Jaeschke H: Mechanisms of reperfusion injury after warm ischemia of the liver. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1998; 5: 402-408.

Jomura K, Hamada T, Sugiki K, Ito Y: Epidural anesthesia reduces mortality rate in the patients after emergency abdominal surgery. Masui 1997; 46: 1602-1608.

Kato H, Amersi F, Buelow R, Melinek J, Coito AJ, Ke B, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW: Heme oxygenase-1 overexpression protects rat livers from ischemia/reperfusion injury with extended cold preservation. Am J Transplant 2001; 1: 121-128.

Klar E, Bredt M, Kraus T, Angelescu M, Mehrabi A, Senninger N, Otto G, Herfarth C: Early assessment of reperfusion injury by intraoperative quantification of hepatic microcirculation in patients. Transplant Proc 1997; 29: 362-363.

Komatsu H, Koo A, Guth PH: Leukocyte flow dynamics in the rat liver microcirculation. Microvasc Res 1990; 40: 1-13.

Koo A, Komatsu H, Tao G, Inoue M, Guth PH, Kaplowitz N: Contribution of no-reflow phenomenon to hepatic injury after ischemia-reperfusion: evidence for a role for superoxide anion. Hepatology 1992; 15: 507-514.

Kozian A, Schilling T, Hachenberg T: Non-analgetic effects of thoracic epidural anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2005; 18: 29-34.

Krejci V, Hiltebrand L, Banic A, Erni D, Wheatley AM, Sigurdsson GH: Continuous measurements of microcirculatory blood flow in gastrointestinal organs during acute haemorrhage. Br J Anaesth 2000; 84: 468-475.

Kurokawa T, Nonami T, Harada A, Nakao A, Takagi H: Mechanism and prevention of ischemia-reperfusion injury of the liver. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 179-182.

Kurosawa M, Tatsuya U, Yoshihiro A, Masashi Y. Neural regulation of hepatic blood flow in rats: an in vivo study. *Neuroscience Letters Volume 321, Issue 3, 2001: 145-148.*

Lautt WW, Greenway CV, Legare DJ: Effect of hepatic nerves, norepinephrine, angiotensin, and elevated central venous pressure on postsinusoidal resistance sites and intrahepatic pressures in cats. *Microvasc Res* 1987; 33: 50-61.

Lautt WW: Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985; 249: G549-556.

Lautt WW: The 1995 Ciba Geigy Award Lecture. Intrinsic regulation of hepatic blood flow. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 74: 223-233.

Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ: Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology* 2000; 32: 169-173.

Macintire DK, Bellhorn TL: Bacterial translocation: clinical implications and prevention. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002; 32: 1165-1178.

Mackay JH, Feerick AE, Woodson LC, Lin CY, Deyo DJ, Uchida T, Johnston WE: Increasing organ blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs: comparison of dopamine and perfusion pressure. *Crit Care Med* 1995; 23: 1090-1098.

Marshall JC, Christou NV, Meakins JL: The gastrointestinal tract: The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993; 218: 111-119.

Maze M: Hepatic physiology. In: Miller RD (ed) *Anesthesia* Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melborne, Tokyo, 1990, pp 585-600.

McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985; 312: 159-164.

Meakins JL, Marshall JC: The gut as the motor of multiple system organ failure, in: Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Haglund UH, (eds): *Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure*. London, UK, Edward Arnold Publishers Ltd, 1989, pp 339-348.

Mitzner W: Effect of portal venous pressure on portal venous inflow and splanchnic resistance. *J Appl Physiol* 1974; 37: 706-711.

Molina PE, Malek S, Lang CH, Qian L, Naukam R, Abumrad NN: Early organ-specific hemorrhage-induced increases in tissue cytokine content: associated neurohormonal and opioid alterations. *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: 28-36.

Mundinger TO, Boyle MR, Taborsky GJ, Jr.: Activation of hepatic sympathetic nerves during hypoxic, hypotensive and glucopenic stress. *J Auton Nerv Syst* 1997; 63: 153-160.

Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, Obara H, Maekawa M, Kamae I, Nishi N: Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 2002; 96: 323-329.

Okuda M, Muneyuki M, Sogabe T, Miura I: Effects of various catecholamines on high-energy phosphates of rat liver and brain during hemorrhagic shock measured by (31)p-NMR spectroscopy. *J Anesth* 1989; 3: 200-209.

Ozier Y, Braillon A, Gaudin C, Roulot D, Hadengue A, Lebrec D: Hepatic denervation alters hemodynamic response to hemorrhage in conscious rats. *Hepatology* 1989; 10: 473-476.

Pannen BH, Al-Adili F, Bauer M, Clemens MG, Geiger KK: Role of endothelins and nitric oxide in hepatic reperfusion injury in the rat. *Hepatology* 1998; 27: 755-764.

Pannen BH, Bauer M: Differential regulation of hepatic arterial and portal venous vascular resistance by nitric oxide and carbon monoxide in rats. *Life Sci* 1998; 62: 2025-2033.

Pannen BH, Bauer M, Noldge-Schomburg GF, Zhang JX, Robotham JL, Clemens MG, Geiger KK: Regulation of hepatic blood flow during resuscitation from hemorrhagic shock: role of NO and endothelins. *Am J Physiol* 1997; 272: H2736-2745.

Pannen BH, Köhler N, Hole B, Bauer M, Clemens MG, Geiger KK: Protective role of endogenous carbon monoxide in hepatic microcirculatory dysfunction after hemorrhagic shock in rats. *J Clin Invest* 1998; 102: 1220-1228.

Pannen BH: New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion. *Anesth Analg* 2002; 94: 1448-1457.

Pannen BH, Schroll S, Loop T, Bauer M, Hoetzel A, Geiger KK: Hemorrhagic shock primes the hepatic portal circulation for the vasoconstrictive effects of endothelin-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H1075-1084.

Paxian M, Bauer I, Rensing H, Jaeschke H, Mautes AE, Kolb SA, Wolf B, Stockhausen A, Jeblick S, Bauer M: Recovery of hepatocellular ATP and "pericentral apoptosis" after hemorrhage and resuscitation. *Faseb J* 2003; 17: 993-1002.

Pinzani M, Failli P, Ruocco C, Casini A, Milani S, Baldi E, Giotti A, Gentilini P: Fat-storing cells as liver-specific pericytes. Spatial dynamics of agonist-stimulated intracellular calcium transients. *J Clin Invest* 1992; 90: 642-646.

Ramadori G, Veit T, Schwogler S, Dienes HP, Knittel T, Rieder H, Meyer zum Buschenfelde KH: Expression of the gene of the alpha-smooth muscle-actin isoform in rat liver and in rat fat-storing (ITO) cells. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1990; 59: 349-357.

Rappaport AM: Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation. Int Rev Physiol 1980; 21: 1-63.

Rensing H, Bauer I, Datene V, Patau C, Pannen BH, Bauer M: Differential expression pattern of heme oxygenase-1/heat shock protein 32 and nitric oxide synthase-II and their impact on liver injury in a rat model of hemorrhage and resuscitation. Crit Care Med 1999; 27: 2766-2775.

Rensing H, Bauer I, Peters I, Wein T, Silomon M, Jaeschke H, Bauer M: Role of reactive oxygen species for hepatocellular injury and heme oxygenase-1 gene expression after hemorrhage and resuscitation. Shock 1999; 12: 300-308.

Rensing H, Bauer I, Zhang J, Clemens MG, Paxian M, Larsen R, Bauer M: Zelluläre Mechanismen der Mikrozirkulationstörungen nach hämorrhagischem Schock. Anästh. Intensivmed 2002; 43: 666.

Rensing H, Bauer I, Zhang JX, Paxian M, Pannen BH, Yokoyama Y, Clemens MG, Bauer M: Endothelin-1 and heme oxygenase-1 as modulators of sinusoidal tone in the stress-exposed rat liver. Hepatology 2002; 36: 1453-1465.

Richardson PD: Physiological regulation of the hepatic circulation. Fed Proc 1982; 41: 2111-2116.

Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS: MASTER Anaesthesia Trial Study Group: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. Lancet 2002; 359: 1276-1282.

Rockey DC: Characterization of endothelin receptors mediating rat hepatic stellate cell contraction. Biochem Biophys Res Commun 1995; 207: 725-731.

Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, Van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S: Reduction of postoperative mortality and morbidity

with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomised trials. Br Med J 2000; 321: 1-12.

Rubanyi GM, Polokoff MA: Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. Pharmacol Rev 1994; 46: 325-415.

Schaller MD, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR: Angiotensin II, vasopressin, and sympathetic activity in conscious rats with endotoxemia. Am J Physiol 1985; 249: H1086-1092.

Scott NB, Turfrey DJ, Ray DAA, Nzewi O, Sutcliffe NP: A prospective randomised study of the potential benefits of thoracic epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Anesth Analg 2001; 93: 528-535.

Sielenkämper AW, Eicker K, Van Aken H: Thoracic epidural anaesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. Anesthesiology 2000; 93: 844-851.

Spiegel HU, Uhlmann D, Uhlmann S: Controlled vasoregulation of postischemic liver microcirculation - a therapeutic approach. J Invest Surg 2000; 13: 273-278.

Takala J: Determinants of splanchnic blood flow. Br J Anaesth 1996; 77: 50-58.

Tiede T: Über den Einfluss der systemischen Sympathikolyse mittels Clonidin auf die sinusoidale Perfusion der Rattenleber im hämorrhagischen Schock. Dissertation, Universität Rostock 2005

Uhlmann D, Uhlmann S, Löffler BM, Witzigmann H, Spiegel HU: Pharmacological regulation of postischemic sinusoidal diameters in rats--a new approach for reducing hepatic ischemia/reperfusion injury. Clin Hemorheol Microcirc 2001; 24: 233-246.

Uhlmann D, Uhlmann S, Spiegel HU: Important role for endothelins in acute hepatic ischemia/reperfusion injury. J Invest Surg 2001; 14: 31-45.

Vagts DA, Iber T, Puccini M, Szabo B, Haberstroh J, Villinger F, Geiger K, Noldge-Schomburg GF: The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and surgical stress. Anesth Analg 2003; 97: 1824-1832.

Vagts DA: Effekte einer regionalen und systemischen Sympathikolyse auf die Perfusion und Oxigenierung der Splanchnikusorgane unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen im akut instrumentierten Tiermodell. Habilitationsschrift, Universität Rostock 2004

Vollmar B, Lang G, Menger MD, Messmer K: Hypertonic hydroxyethyl starch restores hepatic microvascular perfusion in hemorrhagic shock. Am J Physiol 1994; 266: H1927-1934.

Vollmar B, Lang G, Post S, Menger MD, Messmer K: Microcirculation of the liver in hemorrhagic shock in the rat and its significance for energy metabolism and function. Zentralbl Chir 1993; 118: 218-225.

Vollmar B: Microcirculation and oxygen supply to the liver in hemorrhagic shock and sepsis. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1995; 30: 52-54.

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

Waurick R, Van Aken H: Update in thoracic epidural anesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005; 19: 201-213.

Yamakawa Y, Takano M, Patel M, Tien N, Takada T, Bulkley GB: Interaction of platelet activating factor, reactive oxygen species generated by xanthine oxidase, and leukocytes in the generation of hepatic injury after shock/resuscitation. Ann Surg 2000; 231: 387-398.

Yang R, Gallo DJ, Baust JJ, Watkins SK, Delude RL, Fink MP: Effect of hemorrhagic shock on gut barrier function and expression of stress-related genes in normal and gnotobiotic mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002; 283: R1263-1274.

Yang S, Koo DJ, Zhou M, Chaudry IH, Wang P: Gut-derived norepinephrine plays a critical role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000; 279: G1274-1281.

Yang S, Zhou M, Chaudry IH, Wang P: Norepinephrine-induced hepatocellular dysfunction in early sepsis is mediated by activation of alpha2-adrenoceptors. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 281: G1014-1021.

Yildirim S, Tok H, Koksal H, Erdem L, Baykan A: Allopurinol plus pentoxifylline in hepatic ischaemia/reperfusion injury. Asian J Surg 2002; 25: 149-153.

## **7. Lebenslauf**

<b>Name:</b>	Rainer Beckmann
<b>Geburtsdatum:</b>	11.03.1975
<b>Geburtsort:</b>	Rostock
<b>Adresse:</b>	Neue Werderstr. 21, 18057 Rostock
<b>Schulausbildung:</b>	
1981 – 1990	Polytechnische Oberschule „Hermann Matern“ Rostock
1990 – 1993	Gymnasium Reutershagen
Juli 1993	Abitur
<b>Zivildienst:</b>	
Dez 1993 - Feb 1995	Zivildienst am Klinikum der Universität Rostock
<b>Hochschulausbildung:</b>	
Apr 1995 – Juni 1995	Sprachschule „Dundee College“ Dundee, Groß Britannien Englisch-Schule
Oktober 1995	Immatrikulation an der Universität Rostock
September 1997	Ärztliche Vorprüfung
September 1998	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 2000	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2001	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<b>Arzt im Praktikum:</b>	
Jul 2002 – Dez 2003	Universität Rostock Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Direktorin: Frau Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg
<b>Assistenzarzt:</b>	
seit Jan 2003	Universität Rostock Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Direktorin: Frau Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg
<b>Promotionsthema:</b>	
	„Einfluß der regionalen Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie auf die Mikrozirkulation der Leber unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen im tierexperimentellen Modell“ bei PD Dr. Dierk Vagts, Universität Rostock

**Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden in Teilen wie folgt publiziert:**

Bergt S.\* , Tiede Th., Beckmann R., Nöldge-Schomburg G., Vagts D.A.: Effekte systemischer und regionaler Sympathikolyse auf die Sinusoidweite und -zahl der Leber. DAC München 2003

Vagts D.A., Bergt S., Tiede T., Beckmann R., Nöldge-Schomburg G.F.E.: Effect of peridural anaesthesia and clonidine on hepatic sinusoidal width during haemorrhagic shock. ESICM Amsterdam 2003.

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Rainer Beckmann, erkläre hiermit, dass ich die eingereichte Dissertation mit dem Thema - Einfluss der regionalen Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie auf die Mikrozirkulation der Leber unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen - selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegeben 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.

## **9. Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben und mich im Vorankommen im Rahmen der Dissertation hilfreich unterstützt:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil D.A. Vagts für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuchsreihen und Ergebnisse und die kompetente Ansprechbarkeit über den gesamten Zeitraum der Promotion.

Danken möchte ich auch meinen Kollegen Dr. Thomas Tiede und Dr. Stefan Bergt, die an der praktischen Durchführung der Versuchsreihen maßgeblich beteiligt waren.

Ein großes Dankeschön gilt dem Team der Experimentellen Forschung der Universität Rostock und hierbei insbesondere Frau Kathrin Siewert, die als Mitarbeiterin des Experimentellen Forschungslabors mit viel Erfahrung und Ruhe eine große Stütze bei der Instrumentierung der Versuchstiere war.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. Krentz für die Unterstützung im Rahmen der statistischen Berechnungen danken.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Freundin Dr. Vera C. Steinmetz für das fleißige Korrekturlesen der Arbeit und das tapfere Aussitzen von sehr seltenen Dysphorien meinerseits im Rahmen der Fertigstellung der Promotionsschrift.

Mein ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinen Eltern, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich oft in schwierigen Situationen ermutigend unterstützt haben.

## **Thesen der Arbeit**

1. Ein hämorrhagisches Schockgeschehen führt über eine Aktivierung des Sympathikus zu einer als Zentralisation bezeichneten Umverteilung des Blutes zu Ungunsten von Organsystemen wie beispielsweise dem Splanchnikusgebiet.
2. Die Perfusionsstörung der Leber unter den Bedingungen der Hämorrhagie zeigt sich mit einer Abnahme der Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide bis in die Bereiche der Mikrozirkulation und findet unter anderem mit einer Erhöhung der Transaminasen als Marker des hepatzellulären Schadens ihren Ausdruck.
3. Die thorakale Periduralanästhesie ist ein regionales Anästhesieverfahren, mit dessen Hilfe sich der splanchnische Sympathikotonus modifizieren lässt.
4. Der Einfluss dieser regionalen Sympathikolyse auf die Mikrozirkulation der Leber ist bisher nicht untersucht.
5. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Eruierung des Einflusses einer regionalen Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie auf die mikrozirkulatorischen Parameter Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide der Leber unter physiologischen Bedingungen und den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks im Rattenmodell und ihren damit verbundenen Einfluss auf die Leberzellintegrität.
6. Unter physiologischen Bedingungen bewirkt die regionale Sympathikolyse mit einem signifikanten Blutdruckabfall zwar eine Reduktion der Makrohämodynamik, jedoch bei gleich bleibender Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide keine Änderung der Mikrohämodynamik.

7. Ein Entzug von 6-11 ml Blut erzeugt bei Ratten einen hämorrhagischen Schock, der anhand eines mittleren arteriellen Blutdruckes von 40 mmHg evaluiert wurde.
8. Der durch die regionale Sympathikolyse erzeugte Blutdruckabfall hat keine signifikante Reduktion der zur Entstehung des Schocks notwendigen Blutentnahmeverolumina zur Folge.
9. Unter den Bedingungen des hämorrhagischen Schocks mit anschließender Reperfusion ist die regionale Sympathikolyse in der Lage, die Abnahme der Anzahl und Weite perfundierter Sinusoide deutlich zu reduzieren.
10. Hieraus lässt sich vermuten, dass die durch Periduralanästhesie getriggerte Sympathikolyse eine bessere Durchblutung der Leber während des hämorrhagischen Schocks bewirken kann.
11. Der an den leberspezifischen Enzymen ALAT und ASAT ablesbare hepatozelluläre Schaden nach hämorrhagischem Schock ist unter regionaler Sympathikolyse gemindert, was die Vermutung einer sympathikolytisch verbesserten Leberperfusion weiter stützt.