

Aus der
Klinik für Anästhesiologie
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

**Die Effekte des Pringle-Manövers und der
ischämischen Präkonditionierung auf die
hämodynamische Stabilität bei Patienten
mit elektiver Leberteilresektion:
Eine prospektive randomisierte Studie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas Jan Marcus Schachtner

aus
Salzburg

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

| | |
|---|--|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. med. M. Thiel |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. med. A. L. Gerbes Prof. Dr. med. K. Hallfeldt |
| Mitbetreuung durch den Promovierten Mitarbeiter: | Dr. med. A. Choukèr |
| Dekan: | Prof. Dr. med. D. Reinhardt |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 20.07.2006 |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1 Einleitung | 4 |
| 1.1 Thematische Einführung | 4 |
| 1.2 Studienziel und Fragestellung | 7 |
| 2 Patienten und Methoden | 8 |
| 2.1 Studienprotokoll | 8 |
| 2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien | 10 |
| 2.2.1 Einschlusskriterien..... | 10 |
| 2.2.2 Präoperative Ausschluss-Kriterien | 10 |
| 2.2.3 Intraoperative Ausschluss-Kriterien | 10 |
| 2.2.4 Postoperative Ausschluss-Kriterien | 11 |
| 2.3 Anästhesie und Chirurgie | 12 |
| 2.4 Patienten-Daten-Management-System (PDMS)/ PICIS® | 14 |
| 2.5 Statistik | 18 |
| 3 Ergebnisse | 19 |
| 3.1 Patienten-Charakteristika | 19 |
| 3.2 Kardiovaskuläre Veränderungen | 20 |
| 3.3 Blutverluste und Substitutionsbedarf | 23 |
| 3.4 Postoperative ALT-Aktivität | 27 |
| 4 Diskussion | 28 |
| 4.1 Das Pringle-Manöver reduziert Blutverluste | 28 |
| 4.2 Die Ischämie-Reperfusionen-Reaktion ist mit Kreislaufwirkungen assoziiert. | 29 |
| 4.3 Die ischämische Präkonditionierung schwächt die unerwünschten hämo- dynamischen Wirkungen des Pringle-Manövers ab und verringert den Therapiebedarf mit Vasopressoren | 32 |
| 5 Zusammenfassung | 34 |
| 6 Vorveröffentlichte Teilaspekte der Dissertation | 35 |
| 7 Literatur | 35 |
| 8 Verzeichnisse | 44 |
| 8.1 Abbildungen | 44 |
| 8.2 Tabellen | 44 |
| 9 Anhang | 45 |
| 10 Danksagung | 47 |
| 11 Lebenslauf | 48 |

1 Einleitung

1.1 Thematische Einführung

Bei einem leberchirurgischen Eingriff z.B. einer elektiven Resektion von Metastasen eines Kolon-Karzinoms stellen schwere intraoperative Blutungen immer noch ein großes Risiko dar^{23;78}.

Um einen massiven Blutverlust zu vermeiden, hat sich während Leberteilresektionen das Abklemmen der blutzuführenden Gefäße zur Leber, der Arteria hepatica und der Vena portae, das sogenannte Pringle-Manöver bewährt⁷¹. Dieses kann sowohl kontinuierlich als auch intermittierend eingesetzt werden und stellt eine effektive Methode dar, Blutverluste bei Leberteilresektionen zu vermindern^{73;82}. Jedoch führen die daraus resultierende warme Ischämie (I) und die nachfolgende Reperfusion (R) der Leber zu komplexen metabolischen^{42;67}, immunologischen^{36;76} und mikrovaskulären^{33;65;86} Veränderungen, die zusammen letztendlich zu hepatozellulären Schäden und zur Organdysfunktion bis hin zum Versagen der Leber nach Teilresektion beitragen können^{17;42}.

Dabei wird ein zweiphasiger Ablauf der Schädigung beschrieben^{20;35;45}. Für die frühe Phase der Organschädigung, die zwischen 0,5 und 4h nach Reperfusionbeginn abläuft, ist die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale (ROS) durch aktivierte Kupferzellen⁴⁵ charakteristisch, zudem kommt es zu einer Neutrophilenaktivierung^{21;43;49}. In der späten Phase des Reperfusionssyndroms, die zwischen 6 und 24h nach Reperfusion auftritt, ist eine weitere Steigerung inflammatorischer Prozesse erkennbar^{43;44}. Im Mittelpunkt stehen jeweils die gestörte Mikrozirkulation und die Freisetzung von ROS. Der Dysfunktion der hepatischen Mikrozirkulation⁷⁴ scheint ein sinusoidaler endothelialer Zellschaden^{4;61} und ein Missverhältnis von vasokonstriktorisch und vasodilatatorisch wirkenden Transmittern wie Endothelin^{90;66}, Interleukinen⁷⁹, Tumornekrosefaktor α (TNF α)⁸⁴, Sauerstoffradikalen⁴⁵ und

Stickstoffmonoxid (NO)^{19;66} zugrunde zu liegen. Als Folge tritt das „No-Reflow“-Phänomen²² auf, das durch die Freisetzung von proinflammatorisch wirkenden Zytokinen⁷⁹, dem Verstopfen der Sinusoide durch aktivierte polymorphkernige Neutrophile (PMN)⁷⁶, oxidativem Stress⁴⁵ und konsekutiver Zellhypoxie gekennzeichnet ist^{38;89}. Letztendlich kommt es zur Apoptose der sinusoidalen Endothelialzellen⁶¹ und Hepatozyten⁵⁰ bzw. zur Adenosintriphosphat (ATP) - abhängigen Nekrapoptose (sic!) der Zellen⁴⁶.

Um diesen gravierenden klinischen Folgen eines I/R-Schadens vorzubeugen, wird zunehmend die Anwendung der ischämischen Präkonditionierung der Leber in klinischen Studien geprüft. Das experimentelle Konzept der ischämischen Präkonditionierung wurde erstmals 1986 von Murry erfolgreich am Hundemodell beschrieben⁵⁹ und daraufhin von zahlreichen Autoren an verschiedenen Organsystemen z.B. Herzmuskel^{28;87}, Gehirn^{34;40}, Niere⁸³, Darm⁴¹ und Leber^{18;89} bestätigt. Obwohl die genauen Mechanismen der ischämischen Präkonditionierung noch nicht völlig geklärt sind, wird diese klinisch erfolgreich angewendet, beispielsweise bei Patienten, die sich herzchirurgischen Eingriffen unterziehen⁴⁷. Aktuelle Studien zeigen, dass das Konzept der ischämischen Präkonditionierung auch wirksam eingesetzt werden kann, um Patienten vor Ischämie-Reperfusionsschäden an der Leber zu schützen^{14;16;63}. Üblicherweise wird die ischämische Präkonditionierung dadurch erreicht, dass die Arteria hepatica und die Vena portae für kurze Zeit z.B. 10 min abgeklemmt werden, gefolgt von einer Reperusionsphase von ebenfalls 10 min bevor die Resektion mit erneuter Anwendung des Pringle-Manövers begonnen wird.

In der aktuellen Literatur wird zwischen einer frühen und einer späten Phase der ischämischen Präkonditionierung unterschieden, man spricht auch von sogenannten „Windows of Protection“^{51;64}. Das frühe Fenster der Protektion beginnt innerhalb

weniger Minuten nach ischämischer Präkonditionierung und dauert bis zu 3 Stunden. Eine wichtige Rolle scheint bei der Vermittlung der frühen Protektion nach ischämischer Präkonditionierung das Adenin-Nukleotid Adenosin zu spielen^{60;62;68;69}. Es wirkt dabei antiinflammatorisch und vasodilatierend. Die Blockade des Adenosin A2-Rezeptors hat im Tierversuch sogar die Aufhebung des Protektionseffektes zur Folge⁴. Aber auch der Einfluss anderer Mediatoren, wie atriales natriuretisches Peptid (ANP)^{10,32} oder Glutathion^{74;75;77} wird diskutiert.

Das zweite bzw. späte Zeitfenster der Protektion, das über Signalkaskaden und vermutlich eine veränderte Genexpression mit konsekutiver Proteinsynthese vermittelt wird, tritt nach 12 bis 24 Stunden auf und hält bis zu drei Tage an^{13;37}.

Da die ischämische Präkonditionierung eine antiischämische Maßnahme darstellt, würde man erwarten, dass sie nicht nur vor Ischämie-Reperfusionen bedingten Organschäden, sondern auch vor Kreislaufreaktionen, wie sie durch die Reperfusion verursacht werden, schützen kann. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, dass sogar die kurzfristige Ischämie, die durch die Präkonditionierung hinzugefügt wird, die unerwünschten hämodynamischen Nebenwirkungen der länger anhaltenden Ischämie, die durch das Pringle-Manöver bedingt sind, verschlimmert.

Aber auch ohne Pringle-Manöver kann eine arterielle Hypotension während Leberteilresektionen verschiedene Ursachen haben, es sind meist Blutungen und die Kompression der Vena cava oder auch im seltenen Falle eine Luftembolie^{11;39}. Die Inzidenz intraoperativer hypotensiver Episoden hat zudem einen signifikanten negativen Einfluss auf die Rezidivfreiheit von kolorektalen Lebermetastasen, wie Younes et al zeigen konnten⁸⁸.

Durch das Verfahren des Gefäßklemmens, wie das Pringle-Manöver allein oder in Kombination mit der ischämischen Präkonditionierung, wird die Kreislauf-Situation komplexer. Beispielsweise ist bekannt, dass der arterielle Blutdruck und der

systemvaskuläre Widerstand nach dem Setzen der Gefäßklemmen zunächst ansteigen, nach deren Lösen jedoch wieder abfallen^{7;24;27;53}. Noch stärker betont treten diese hämodynamischen Veränderungen während einer Lebertransplantation auf, wo das Wiedereröffnen der Gefäße und die nachfolgende Organreperfusion die Kreislafsituation durch Freisetzung vasodilatierend wirksamer Metabolite ernsthaft verschlechtern können. Durch ausgeprägte Abnahme des systemvaskulären Gefäßwiderstandes kommt es dann zu einer relevanten arteriellen Hypotension^{1;2;48}.

1.2 Studienziel und Fragestellung

In der vorliegenden Studie untersuchten wir den intraoperativen hämodynamischen Verlauf von Patienten, die sich einer elektiven Leberteilresektion unter der Maßgabe einer der drei definierten chirurgischen Vorgehentechniken unterzogen:

1.) Das kontinuierliche Abklemmen der Leberhilus-Gefäße (Pringle-Manöver) zur Resektion, 2.) die ischämische Präkonditionierung vor dem Pringle-Manöver zur Resektion und 3.) die Leberteilresektion ohne Gefäßabklemmen.

Die elektronische Aufzeichnung der Daten durch ein direkt in unmittelbarer Nähe des Patientenarbeitsplatzes installiertes Patienten-Daten-Management-System ermöglichte es, die kardiovaskulären Veränderungen, Flüssigkeitsverluste, Transfusionen, Infusionen sowie applizierte Katecholamine kontinuierlich aufzuzeichnen. Folgende Fragen wurden dabei von uns gestellt:

- (1) Werden die blutsparenden Eigenschaften des Pringle-Manövers durch die ischämische Präkonditionierung verändert?
- (2) Welche kardiovaskulären Effekte werden durch das Pringle-Manöver hervorgerufen?
- (3) Wie werden diese Kreislaufreaktionen durch die ischämische Präkonditionierung beeinflusst?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll, das durch die Ethikkommission des Klinikums Großhadern LMU geprüft und angenommen worden war, sah die prospektive Randomisation der Patienten in eine der drei Gruppen vor:

- (1) Leberteilresektion im Anschluss an das kontinuierliche Abklemmen der Leberhilus-Gefäße (Pringle-Manöver) (PR-Gruppe).
- (2) Vorbehandlung mit ischämischer Präkonditionierung durch 10 minütiges Abklemmen der Leberhilus-Gefäße mit anschließender 10 minütiger Reperfusion vor dem Pringle-Manöver zur Resektion (IPC-Gruppe).
- (3) Leberteilresektion ohne Pringle-Manöver (NPR-Gruppe).

Dabei war von anästhesiologischer Seite aus vorgesehen, dass alle Patienten einen thorakalen Periduralkatheter erhielten, um intraoperativ schmerzbedingte Blutdruckschwankungen zu vermeiden und dass die Aufzeichnung der intraoperativ gemessenen Parameter durch das elektronische Patienten-Data-Management-System PICIS kontinuierlich erfolgte. Von chirurgischer Seite war gefordert, dass es präoperativ keinen Anhalt für eine Leberzirrhose gab, und die Notwendigkeit eines Abklemmens anderer großer Blutgefäße oder eines zusätzlichen gastroenterologischen Eingriffes nicht vorgesehen war.

Das Studienprotokoll definierte sechs intraoperative Zeitintervalle, die in Bezug auf die Abklemmzeitpunkte gewählt waren. Vor Resektionsbeginn bzw. Pringle-Manöver war eine Plateauphase T1 von mindestens 10 Minuten gefordert, die eine weitgehende Stabilität der hämodynamischen und operativen Situation beinhaltete.

In der ischämisch-präkonditionierten Gruppe bildeten die Zeitintervalle nach dem ersten Abklemmen der Hilusgefäße über 7 Minuten und das Wiedereröffnen über 7 Minuten die Zeitpunkte T2 und T3. Nach dem Setzen der Klemmen zur Resektion in

der Pringle und IPC-Gruppe bzw. dem Resektionsbeginn in der Non-Pringle-Gruppe wurde die 10 minütige Zeitphase T4 erfasst. Ebenso wurden die 10 Minuten vor Wiedereröffnung der Gefäßklemmen bzw. vor Resektionsende als Zeitraum T5 festgesetzt. Daraus ergab sich eine Resektions- bzw. Pringlezeit von mindestens 20 Minuten, die eingehalten werden musste. T6 bildete die 10 minütige Reperfusionphase nach Gefäßöffnung in der Pringle- und in der ischämisch präkonditionierten Gruppe bzw. die Zeit nach Resektionsende in der Non-Pringle-Gruppe.

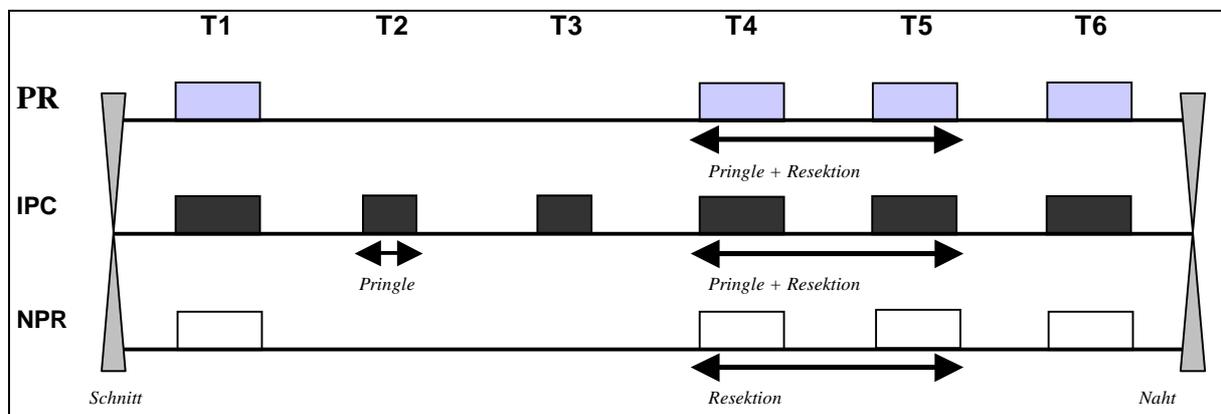


Abbildung 1: Definition der Intervalle für die Auswertung der intraoperativen Daten sowie der Zeitpunkte der Blutverlustbestimmungen.

Jeweils mindestens ein Mitglied aus dem Team von je drei erfahrenen Viszeralchirurgen und Anaesthesisten führte die Operationen bzw. die Anästhesien durch und gewährleistete somit die standardisierte Durchführung des Studienprotokolls.

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

2.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum von September 1999 bis September 2001 aufgrund einer primären oder sekundären Raumforderung der Leber einer elektiven Leberteileresektion im Universitätsklinikum Großhadern unterzogen und in deren Durchführung gemäß des Studienprotokolls schriftlich einwilligten. Der Einschluss, die Zuordnung und die Analyse der insgesamt 69 Patienten erfolgte gemäß den CONSORT-Kriterien⁵⁷.

Nach der Nicht-Aufnahme der Patienten wegen bestehender Ausschlusskriterien wurden schließlich 48 Patienten ausgewertet. Die Zahl der Patienten, die von der Analyse ausgeschlossen wurden, ist in geschweiften Klammern {} angegeben.

2.2.2 Prä-operative Ausschluss-Kriterien

Patienten wurden vor der Randomisation ausgeschlossen, wenn sie gemäß der „American Society of Anaesthesiologists' Physical Status“ (ASA-PS) – Klassifikation³ mit 4 oder 5 eingestuft wurden {n=1}, sie jünger als 18 Jahre waren, ein Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten vorlag oder sie an einer Erkrankung des hämatopoetischen Systems litten.

2.2.3 Intra-operative Ausschluss-Kriterien

Vor der Datenanalyse wurden die Patienten intraoperativ ausgeschlossen, bei denen das festgelegte Studienprotokoll nicht eingehalten wurde. Dies war der Fall, wenn kein Epidural-Katheter für die perioperative Analgesie angelegt werden konnte {n=6}, oder wenn intraoperativ eine kardiovaskuläre Instabilität vor der Resektion aus chirurgischen Gründen (Blutverlust > 2l) auftrat {n=2}. Außerdem traf dies zu, wenn technische Probleme bei der kontinuierlichen elektronischen Datenaufzeichnung

durch das Patientendaten-Management System (PDMS) auftraten und daraus ein überwiegender oder totaler Verlust der Daten resultierte {n=4}, bei Änderungen im anästhesiologischen oder operativen Management vor der Resektion {n=3} oder wenn die Resektion bzw. das Gefäß-Abklemmen zur Resektion weniger als 20 Minuten dauerte {n=3}.

| | | | | | | |
|-------------------|--------------------------|------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|------|
| Einschluss | | | Eignung | N=69 | | |
| | | | • Einschlusskriterien nicht erfüllt | n=1 | | |
| | | | • Teilnahme verweigert | n=0 | | |
| Zuordnung | | | Randomisation | N=68 | | |
| | | | | | | |
| | Zuordnung zu PR | n=23 | Zuordnung zu IPC | n=22 | Zuordnung zu NPR | n=23 |
| | • PR nicht durchgeführt | n=2 | • IPC nicht durchgeführt | n=1 | • NPR nicht durchgeführt | n=3 |
| | • zu PR überwiesen | n=4 | • zu IPC überwiesen | n=0 | • zu NPR überwiesen | n=2 |
| | PR-Gruppe | n=25 | IPC- Gruppe | n=21 | NPR- Gruppe | n=22 |
| Analyse | | | | | | |
| | • intraop ausgeschlossen | n=5 | • intraop ausgeschlossen | n=6 | • intraop ausgeschlossen | n=7 |
| | • postop ausgeschlossen | n=1 | • postop ausgeschlossen | n=1 | • postop ausgeschlossen | n=0 |
| | Analyse als PR | n=19 | Analyse als IPC | n=14 | Analyse als NPR | n=15 |

Tabelle 1: Verteilung der Studienteilnehmer.

2.2.4 Post-operative Ausschluss-Kriterien

Patienten wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen, wenn postoperativ der Befund einer zirrhotischen Lebererkrankung zu stellen war {n=2}, die prä- oder intraoperativ nicht diagnostiziert werden konnte. Dazu wurden intraoperativ entnommene Lebergewebeproben histopathologisch untersucht.

2.3 Anästhesie und Chirurgie

Die Patienten wurden mit Midazolam (3,75 – 7,5 mg) per os zwei Stunden vor OP-Beginn prämediziert. Vor der Allgemeinanästhesie wurde ein thorakaler Epiduralkatheter (Th10-12) eingeführt, um eine adäquate perioperative Analgesie zu gewährleisten. Nach i.v.-Gabe entweder von Thiopental ($3\text{-}5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Körpergewicht (KG)) oder Disoprivan ($2\text{-}3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ KG), Fentanyl ($2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ KG) und Atracurium ($0,5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ KG) wurde der Patient intubiert und mit einer Atemfrequenz von $7\text{-}8\text{ min}^{-1}$ und einem Tidalvolumen von $10\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ KG bei einem Sauerstoff- Luftgemisch von 50% apparativ normoventiliert (Dräger CATO, Dräger Werke, Deutschland).

Die Narkose wurde mit 5-6% endtidal Desfluran, Bolusgaben von Atracurium zum Erhalt der Muskelrelaxation sowie durch intermittierende Gabe von Bupivacain 0,5% in den Epiduralkatheter aufrechterhalten, nachdem über diesen 18 ml Bupivacain 0,5% vor OP-Beginn epidural appliziert worden waren.

Das Monitoring der Vitalfunktionen erfolgte mit nicht-invasiven (Elektrokardiogramm, ST-Strecken-Analyse, Pulsoximetrie und ösophagealer Temperatursonde) sowie invasiven Verfahren (arterielle RR-Messung und zentralvenöser Druck) an einem SC8000 Monitor (Siemens AG, Deutschland)

Die invasive Methode des kardialen Monitoring über einen Swan-Ganz-Katheter, um den Cardiac Index (CI), den Schlagvolumen-Index (SVI) und den Index des systemischen Gefäßwiderstandes (SVRI) zu berechnen, wurde nicht routinemäßig eingesetzt und nur bei wenigen Patienten verwendet, die dem Einsatz eines pulmonalarteriellen Katheters zugestimmt hatten. Jedoch gab es bei diesen Patienten keine signifikanten Unterschiede der Beurteilungsmerkmale im Vergleich zur Mehrheit der Patienten, die keinen Swan-Ganz-Katheter erhalten hatten.

Operativ wurde die Leber nach Laparotomie mobilisiert, und die hilären Strukturen wurden freipräpariert. Die Tumorsektion erfolgte je nach Randomisation ohne

Gefäßabklemmen oder unter Anwendung des Pringle-Manövers durch das Setzen einer Gefäßklemme auf die Arteria hepatica und die Vena portae. Die Gefäße wurden kontinuierlich und so lange, wie es zur Resektion nötig war, abgeklemmt.

In der IPC-Gruppe wurde vor dem Pringle-Manöver eine kurze Ischämie von zehn Minuten gefolgt von zehn Minuten Reperfusion induziert.

Um den intraoperativen Flüssigkeitsbedarf und Blutverlust zu decken, wurden kristalloide (NaCl 0,9%, BRAUN, Melsungen, Deutschland) bzw. kolloidale Lösungen (Hydroxyethylstärke HAES 10% 10ml*kg⁻¹ KG, BRAUN, Melsungen, Deutschland) i.v. infundiert. Die Bestimmung des Blutverlustes ergab sich aus der Kalkulation der Blutmenge, die in dem Auffanggefäß des Cellsavers (CATS, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) gesammelt wurde abzüglich der Menge der verwendeten Spülflüssigkeit. Daraufhin wurde das Blut gewaschen und nach Bestrahlung mit 30 Gy retransfundiert. Wenn die Transfusionen mit autologem Blut nicht ausreichend waren, um die Hämoglobin-Konzentration über den Wert von 7g/dl anzuheben oder falls darunter elektrokardiographische Zeichen einer Ischämie bestanden, wurden allogene Erythrozytenkonzentrate transfundiert.

Während der gesamten Operation wurde durch Volumengabe, niedrig dosierte Dopamin-Infusion (2 – 3 µg*kg⁻¹*min⁻¹) und bei Bedarf Bolusgabe von Furosemid (5mg) eine ausreichende Diurese (>100ml/h) erreicht. Die Volumensubstitution mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen orientierte sich an einem zentralvenösen Druck von 9 - 14 mmHg. Bei Abfall des arteriellen Mitteldrucks (MAP) unter die für uns niedrigste noch tolerierbare Schwelle von 65 mmHg trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution, wurden Vasopressoren eingesetzt, um einen ausreichenden systemischen Blutdruck zu gewährleisten. Noradrenalin wurde verabreicht a) wenn die Dopamin-Konzentration hätte weiter über 5 µg*kg⁻¹ KG*min⁻¹ erhöht werden

müssen, oder b) wenn der MAP unter 65 mmHg absank (nach Gefäßwiedereröffnung und Reperfusion der Leber).

2.4 Patienten-Daten-Management-System (PDMS)/ PICIS®

Zur Datenaufzeichnung und -speicherung wurden die Narkosegeräte mit dem Patienten-Daten-Management-System (PDMS) PICIS® (Barcelona, Spanien) verbunden, das direkt in Patientennähe im OP installiert wurde.

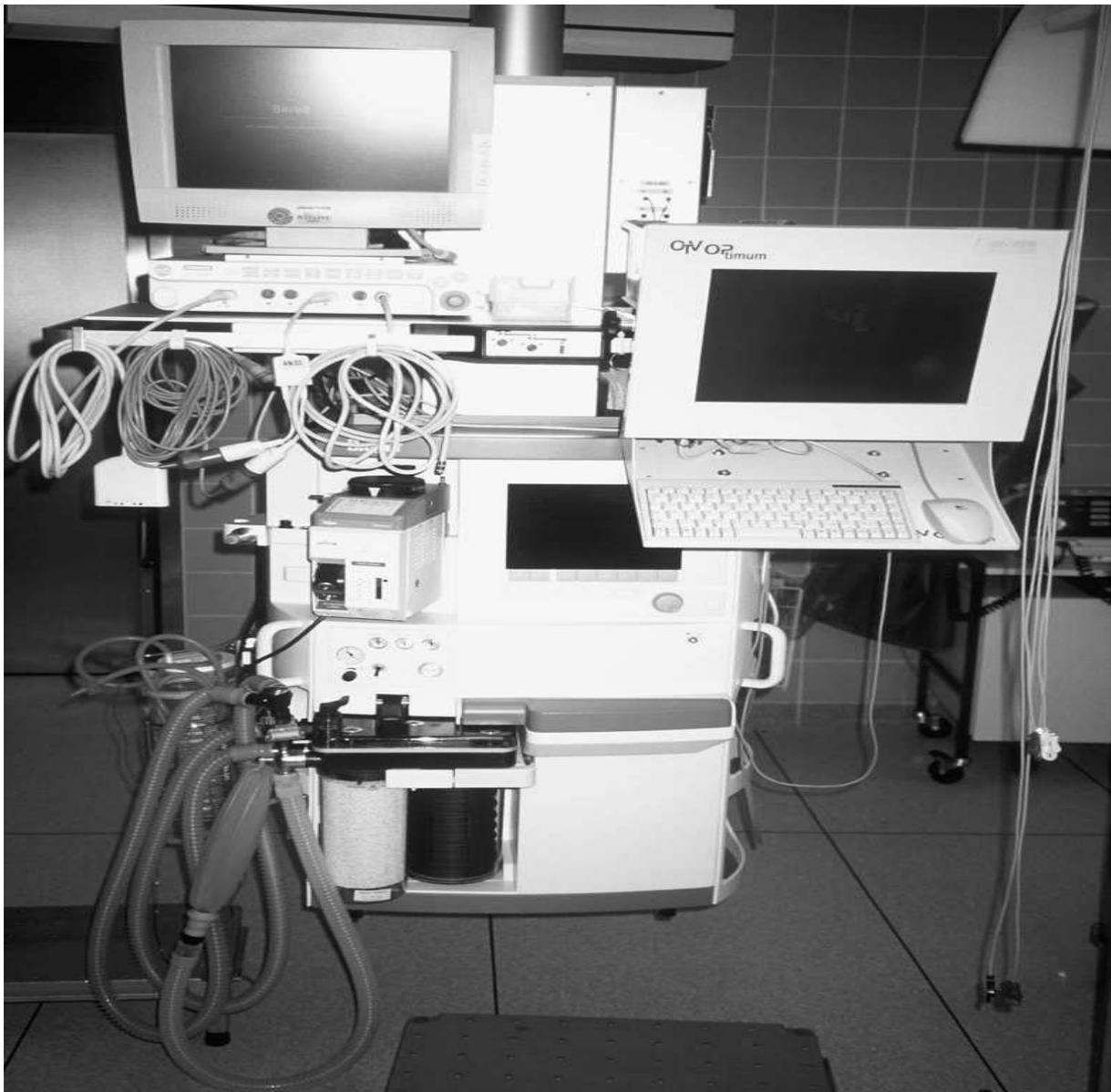


Abbildung 2: Installation des PDMS im OP mit Anbindung an das Narkosegerät.

Die Architektur des PDMS-Systems war nach dem Server-Client-Prinzip aufgebaut, so dass sie aus einem zentralen Server und einem damit im OP verbundenen Personalcomputer bestand. Der Server (Siemens AG, Deutschland) hatte einen Pentium II-Prozessor, 128 MB Arbeitsspeicher und eine 12 GB Festplatte, auf der das Betriebssystem WINDOWS NT 4.0[®] Server (Microsoft, USA) installiert war.

Für die Anwendungen im OP war der lokale Rechner (Siemens AG, Deutschland), der einen Pentium II-Prozessor, 64MB Arbeitsspeicher und eine 2 GB Festplatte hatte, zusätzlich mit einem Touch-Screen-Monitor (CTV, Stuttgart) ausgestattet.

Als Betriebssystem war hier WINDOWS NT 4.0[®] Workstation (Microsoft, USA) eingerichtet. Server und Client kommunizierten über ein WINDOWS-Netzwerk mit TCP/IP-Protokoll, dessen Übertragungsmedium ein Glasfaserkabel mit einem Datendurchsatzrate von 10 MBit/s war. Es wurde eine Windows-Domain „PICIS“ angelegt, wobei der Server als „primary domain controller“ (PDC) fungierte. Dies gewährleistete, dass nur autorisierte Benutzer Zugriff auf das Netzwerk hatten.

Der OP-Rechner war jeweils über eine serielle RS232-Schnittstelle und über die entsprechenden Gerätetreiber mit dem Patientenmonitor zur Erfassung der Herz-Kreislaufparameter sowie mit dem Respirator zur Übertragung der Beatmungsdaten verbunden.

Der OP-Rechner diente somit als Arbeitsplattform bzw. „Workstation“, auf der die Benutzerprogramme CHART+[®] und CHART+ CUSTOMIZE[®] der Patienten-Daten-Managementsoftware PICIS CARE SUITE[®] (Picis, Barcelona, Spanien) installiert waren. Dieser Aufbau von PICIS CARE SUITE[®] in einzelnen Modulen, für die jeweils klar die Aufgabenbereiche definiert waren, erlaubte eine flexibel auf den jeweiligen Anwenderbedarf abgestimmte Einsetzbarkeit. Mit der Konfigurationssoftware CHART+ CUSTOMIZE[®] war es unter anderem möglich, die Darstellung der Daten

auf dem Computermonitor individuell an die Studienanforderungen anzupassen und die RS232-Schnittstelle bzw. die Com-Ports für die Gerätetreiber zuzuweisen.

CHART+® war die elektronische Patientenakte, die Daten zu folgenden Bereichen enthielt: Medizinische Ausrüstung und Überwachungsgeräte, Laboranalysen, Verabreichung von Medikamenten und Flüssigkeiten sowie alle anderen Informationen zu Operationssaal- oder Intensivpflegestationen. Diese Daten wurden zum Teil von den medizinischen Geräten kontinuierlich übertragen, zum Teil mussten sie manuell eingegeben werden und konnten dann sowohl tabellarisch als auch graphisch in Form von Kurven- und Balkendiagrammen dargestellt werden (Anlage 1 & 2). Hierfür bestand die Patientenakte aus Bögen für Gerätedaten, Flüssigkeiten, Medikamente, Anästhesie- und Laborparameter, aus Grafikfenstern und einem Ereignisprotokoll. Vervollständigt wurde sie durch die Eingabe der benötigten administrativen Daten, so dass die Patientenakte einem standardisierten Narkoseprotokoll entsprach.

Die kontinuierlich gemessenen Werte, wie z.B. Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, zentralvenöser Druck, wurden alle zehn Sekunden von den Überwachungsgeräten erfasst, woraus automatisch von CHART+® jeweils der Mittelwert über eine Minute gebildet und dann als „Minuten-Wert“ gespeichert wurde (Anlage 1 und 2). Die computergestützte Kalkulation der verabreichten Infusionsmengen wie z.B. der Kristalloide erfolgte durch Eingabe des Flaschenvolumens, der Start- und Endzeit der Infusion bzw. über die Eingabe der Perfusorrate zur Feststellung z.B. der verabreichten Katecholaminmenge (Anlage 3). In die bestehende Vorlage wurden manuell die nicht kontinuierlich applizierten Medikamente, wie z.B. Atracurium, gemessene Werte, wie die Menge des Blutverlustes und der Diurese oder der ermittelte Herzindex, sowie die chirurgischen Ereignisse, wie z.B. das Gefäßklemmen eingetragen.

Alle aufgezeichneten Werte wurden zur späteren Auswertung den jeweiligen Patienten zugeordnet in sogenannten „Patfiles“ gespeichert. Diese waren in einer ORACLE[®]-Datenbank (Oracle Corporation, Redwood Shores, USA) abgelegt.

Die Verwaltung, das sogenannte „backend“, der ORACLE[®]-Datenbank war auf dem Server implementiert.

Auf dem Arbeitsplatzrechner wurde die entsprechende ORACLE[®]-Client-Software mit dem benötigten ODBC (Oracle Database Client) - Treiber eingerichtet. In wöchentlichen Abständen wurde ein komplettes Datenbackup durchgeführt.

Zur Auswertung der für die Studie festgelegten Parameter wurden diese mit einer mit MS QUERY 8.0[®] (Microsoft, USA) erstellten Datenbankabfrage aus den einzelnen Patfiles der ORACLE[®]-Datenbank über MS ACCESS 8.0[®] (Microsoft, USA) in MS EXCEL 8.0[®] (Microsoft, USA) importiert.

In MS EXCEL 8.0[®] erfolgte dann die Transponierung der Datenmatrix also die Umsetzung der x-Achse gegen die y-Achse, da in den Patfiles die Parameter auf der y-Achse und die Zeit auf der x-Achse der Tabelle eingetragen waren. Durch dieses Verfahren wurde es ermöglicht, die minütlichen Werte unbegrenzt fortlaufend als Zeilen darzustellen und damit die sechs Zeitintervalle T1-T6, die für die statistische Analyse der Daten definiert waren, darzustellen:

Vor Resektion (T1), während des Abklemmens (T2) und nach Lösen der Hilusgefäße zur ischämischen Präkonditionierung (T3), zu einem frühen (T4) und späten Zeitpunkt (T5) während der Resektion mit und ohne Pringle-Manöver sowie nach dem Resektionsende (T6) (Abbildung 1). Dabei geben die Zeitintervalle die Mittelwerte der automatisch und kontinuierlich aufgezeichneten Daten über einen Zeitraum von zehn (T1, T4, T5, T6) oder sieben (T2, T3) Minuten wieder. Der Grund hierfür liegt darin, dass alle Zeitintervalle jeweils die ersten eineinhalb Minuten des

Abklemmens und Wiederlösen der Klemmen ausschließen, um Artefakte in der Erhebung der Kreislaufsituation zu vermeiden, hervorgerufen z.B. durch die akzidentelle manuelle Kompression der Vena cava inferior und durch Mobilisation der Leber (Abbildung 1).

2.5 Statistik

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde mit SPSS 10.0 (SPSS Inc., Illinois, Chicago, USA) durchgeführt.

Die Daten sind als Mittelwerte \pm Standard-Fehler des Mittelwertes (SEM) wiedergegeben. Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der einseitige Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt, der Intra-Gruppen-Vergleich erfolgte mit gepaartem T-Test, wenn die Werte normalverteilt waren. Für die Vergleiche zwischen den Testgruppen (PR/IPC/NPR) wurden ein ANOVA-Test und ein post-hoc ungepaarter T-Test angewandt.

Wenn die Variablen nicht normalverteilt waren, wählten wir nichtparametrische Tests: Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde auf mögliche Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zwischen den Gruppen geprüft. Mehrfache Vergleiche innerhalb der Gruppen wurden mit dem Friedmann-Test und dem post-hoc Wilcoxon-Test durchgeführt. Für die Vergleiche der Daten zwischen den Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test und der post-hoc Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Unabhängig vom Testverfahren galt, dass p-Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant angenommen wurden.

Bei Mehrfachvergleichen wurden die Signifikanzgrenzen gemäß Bonferoni korrigiert.

Die Tabellen wurden mit EXCEL 8.0® (Microsoft, USA) und die statistischen Graphiken mit EXCEL 8.0® und mit SigmaPlot 2000® (Systat Software Inc., USA) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten-Charakteristika

Mit Ausnahme eines Patienten, wurden von den verbleibenden 68 Patienten per Losverfahren 23 Patienten in die PR-Gruppe, 22 Patienten in die IPC-Gruppe und 23 Patienten in die NPR-Gruppe zugeteilt. Aus chirurgischen Gründen musste die initiale Zuordnung bei einigen wenigen Patienten geändert werden: drei NPR-Patienten und ein IPC-Patient mussten der PR-Gruppe überwiesen werden.

Die Anzahl der Patienten, die in die Datenanalyse eingeschlossen werden konnten, verringerte sich aus Gründen, die im Absatz „Methoden“ aufgeführt sind nochmals, so dass schließlich die gemessenen Variablen von 19, 14 und 15 Patienten in den Gruppen PR, IPC und NPR einer vergleichenden Analyse unterzogen werden konnten (Tabelle 1).

In Tabelle 2 sind die patienten-spezifischen Details aufgeführt: sie unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Geschlecht, Alter, ASA-Klassifikation, Körperoberfläche und operativem Vorgehen. Es wurden auch keine signifikanten Unterschiede beobachtet in Hinblick auf die Präparationszeit vor der Resektion (von Zeitpunkt des Hautschnitts bis zum Resektionsbeginn), der Dauer nach der Resektion (vom Resektionsende bis zur Hautnaht) oder der Gesamt-OP-Dauer (vom Hautschnitt bis zur Hautnaht). Die durchschnittliche Resektionszeit und damit die Dauer des Pringle-Manövers unterschied sich nicht zwischen der PR- (35 Minuten) und der IPC-Gruppe (32 Minuten), sie war aber signifikant kürzer als in der NPR-Gruppe (53 Minuten).

| | PR | IPC | NPR |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Anzahl | 19 | 14 | 15 |
| Geschlecht (männlich:weiblich) | 13: 6 | 7: 7 | 10: 5 |
| Alter (Jahre) | 59,4 (28 - 76) | 57,7 (34 - 82) | 62,1 (41 - 78) |
| ASA | 2,16 [0,086] | 2,29 [0,163] | 2,33 [0,126] |
| Körperoberfläche (m ²) | 1,86 (1,66 - 2,03) | 1,83 (1,49 - 2,11) | 1,9 (1,60 - 2,01) |
| Tumor | | | |
| maligne | 19 | 13 | 14 |
| benigne | 0 | 1 | 1 |
| Resektionsgröße | | | |
| Hemihepatektomie | 5 | 4 | 3 |
| Segmentresektion | 14 | 10 | 12 |
| Dauer | | | |
| vor Resektion/ Pringle (min) | 143 [17,225]/ (49-409) | 143 [9,984]/ (88-205) | 145 [10,922]/ (68-212) |
| nach Resektion/ Pringle (min) | 80 [5,435]/ (43-166) | 75 [2,934]/ (62-104) | 75 [3,872]/ (52-107) |
| der Operation (min) | 257 [18,996]/ (147-526) | 251 [12,262]/ (184-307) | 272 [14,382]/ (152-355) |
| des Pringle (min) | 35 [2,556]/ (22-60) | 32 [1,692] / (21-45) | --- |
| der Resektion (min) | 35 § [2,556]/ (22-60) | 32 § [1,692] / (21-45) | 52 [7,757]/ (22-126) |

Tabelle 2: Patienten-Merkmale und operative Details.

Die angegebenen Werte sind entweder Mittelwerte \pm standard error of the mean (SEM) in [] oder Angaben des Bereichs in ().

Körperoberfläche (gemäß DuBois): (Gewicht) kg^{0.425} x (Größe) cm^{0.725} x 0.007184.

Intergruppen-Vergleiche:

§ p<0,05 vs. NPR (ungepaarter T-Test).

3.2 Kardiovaskuläre Veränderungen

Abbildung 3 dokumentiert den signifikanten Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) bis zu 6%, wenn die Blutgefäße entweder einmal zur Resektion (PR: p<0,05 T4 vs T1) oder zweimal bei der ischämischen Präkonditionierung und nachfolgenden Resektion (IPC: p<0,05 T2 vs T1 & T4 vs T3) abgeklemmt wurden.

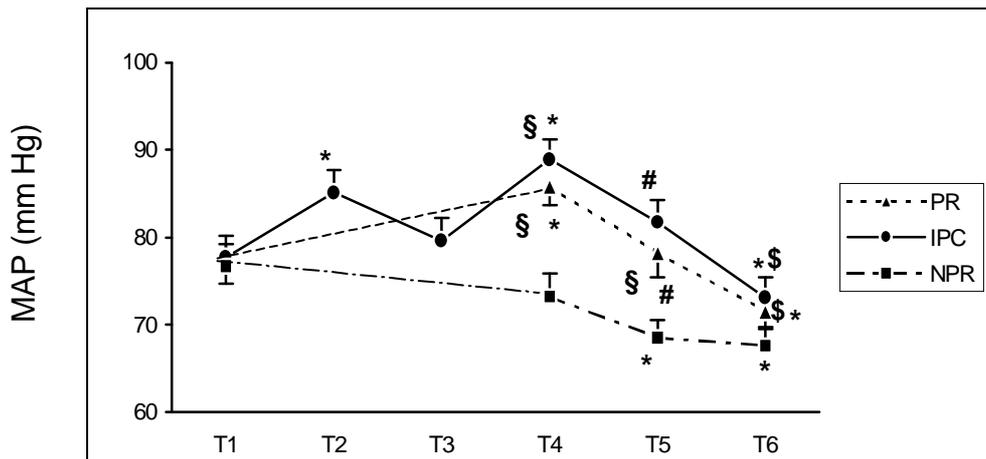


Abbildung 3: Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP).

Darstellung der Werte als Mittelwerte \pm SEM in einer linearen Skala. Gepunktete Linie (PR-Gruppe, n=19), durchgezogene Linie (IPC-Gruppe, n=14), gestrichelte Linie (NPR-Gruppe, n=15). Für die Definition der Zeitpunkte siehe Abbildung 1.

Intragruppen-Vergleiche:

* $p < 0,05$ vs. Ausgangswerte von T1,

$p < 0,05$ vs. T4.

\$ $p < 0,05$ vs. T5 (gepaarter T-Test mit Korrektur nach Bonferoni).

Intergruppen-Vergleiche:

§ $p < 0,05$ vs. NPR (ungepaarter T-Test).

Während der Phase der ischämischen Präkonditionierung, in der größere Blutverluste ausblieben, waren im Verlauf der kurzen Abklemmperiode die Kreislaufauswirkungen neben dem Anstieg des MAP und einer Zunahme des systemischen Gefäßwiderstands auch von einem Abfall der Indizes des Herzzeitvolumens (CI, SVI) gekennzeichnet (Tabelle 3).

Nach dem Lösen der Klemmen erfolgte eine entgegengesetzte hämodynamische Reaktion.

Wenn die Gefäßklemmen erneut gesetzt wurden - dieses Mal zur Resektion - stieg der MAP wieder an (T4), jedoch kehrte er in der PR- wie in der IPC-Gruppe noch während der Resektion wieder auf das Niveau der Ausgangswerte zurück (T5), obwohl die Klemmen nicht entfernt wurden.

Kurz nach Beginn der Reperfusion (T6) kam es zu einem signifikanten Abfall des MAP vergesellschaftet mit einem Abfall des systemvaskulären Widerstands-Indexes (SVRI), ohne allerdings den Herzindex (CI) signifikant zu verändern (Tabelle 3)

| | | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|---|-----|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|--------------|
| MAP (mm Hg) | PR | 77,5 [6,461] | | | 89,8 [6,969] § | 82,8 [9,141] | 68,3 [5,528] |
| | IPC | 84,8 [6,836] | 90,0 [5,000] | 86,0 [6,014] | 93,3 [6,498] § | 87,3 [4,644] § | 78,8 [6,170] |
| | NPR | 75,3 [4,366] | | | 71,0 [3,240] | 68,5 [1,937] | 66,5 [2,398] |
| CI (L*min ⁻¹ * m ⁻²) | PR | 3,69 [0,376] | | | 3,57 [0,445] | 3,87 [0,593] | 3,79 [0,438] |
| | IPC | 3,09 [0,165] | 2,77 [0,193] | 3,45 [0,350] | 3,14 [0,302] | 3,12 [0,471] | 3,61 [0,331] |
| | NPR | 2,93 [0,329] | | | 2,95 [0,328] | 3,26 [0,495] | 2,98 [0,457] |
| SVRI (dyn*s* 10 ⁴ *cm ⁻³) | PR | 449 [47,7] | | | 597 [85,3] | 523 [169,2] | 425 [71,3] |
| | IPC | 608 [101,4] | 730 [155,5] | 566 [105,2] | 674 [133,3] | 649 [119,8] | 476 [71,6] |
| | NPR | 494 [102,3] | | | 435 [59,2] | 374 [44,9] | 460 [86,4] |
| SVI (10 ⁻³ *L* m ⁻²) | PR | 49,6 [1,753] | | | 45,4 [3,610] | 45,5 [6,417] | 47,5 [2,850] |
| | IPC | 41,8 [2,966] | 38,0 [3,688] | 45,9 [5,364] | 42,2 [4,279] | 42,9 [5,655] | 47,2 [2,760] |
| | NPR | 41,8 [7,044] | | | 41,5 [5,906] | 44,9 [4,646] | 38,8 [6,384] |

Tabelle 3: Swan-Ganz-Katheter Monitoring.

Fortlaufende Änderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP), des Herzindex (CI), des systemvaskulären Widerstands-Index (SVRI) und des Schlagvolumen-Index (SVI) von Patienten, die einem zusätzlichen invasiven Monitoring mit einem Swan-Ganz-Katheter zugestimmt haben.

Die Merkmale dieser Patienten und die chirurgischen Details unterschieden sich nicht von denjenigen ohne Pulmonalkatheter.

Die Werte sind als Mittelwerte ± SEM in [] angegeben (n=4 in jeder Gruppe);

Für die Definition der Zeitpunkte siehe Abbildung 1.

Intergruppen-Vergleiche:

§ p<0.05 vs. NPR (ungepaarter T-Test).

Um die arterielle Hypotension nach der Reperfusion zu behandeln und den MAP größer als 65 mmHg aufrechtzuerhalten, war in der PR-Gruppe die durchschnittliche Infusionsrate an Noradrenalin nahezu 250fach höher als in der Gruppe der Patienten, die mit ischämischer Präkonditionierung vorbehandelt waren (IPC) (Abbildung 7)

Anders formuliert: vier von 19 Patienten der PR-Gruppe benötigten Infusionsraten an Noradrenalin, die noch höher waren als die maximale Infusionsrate, die in der IPC-Gruppe nötig war (p=0,0359, Chi-Quadrat-Test, zweiseitiger Vergleich zwischen PR und IPC zur Feststellung der Häufigkeit von Patienten mit Noradrenalin-Infusionsraten über der Maximalrate in der IPC-Gruppe). Dieses Ergebnis bedeutet eine statistisch signifikante Reduktion von hohen Noradrenalin-Infusionsraten nach PR durch vorangegangene ischämische Präkonditionierung.

Die Beobachtung des zentral-venösen Drucks (ZVD) zeigte einen entgegengesetzten Zeitverlauf verglichen mit dem MAP (Abbildung 4).

Entsprechend nahmen die ZVD-Werte ab, während die MAP-Werte nach dem Abklemmen der Leberhilusgefäße hin zunahmen (T2, T4), gefolgt von erneut gegenläufigen Veränderungen beider Werte nach Wiederherstellung der Leberperfusion (T3, T6).

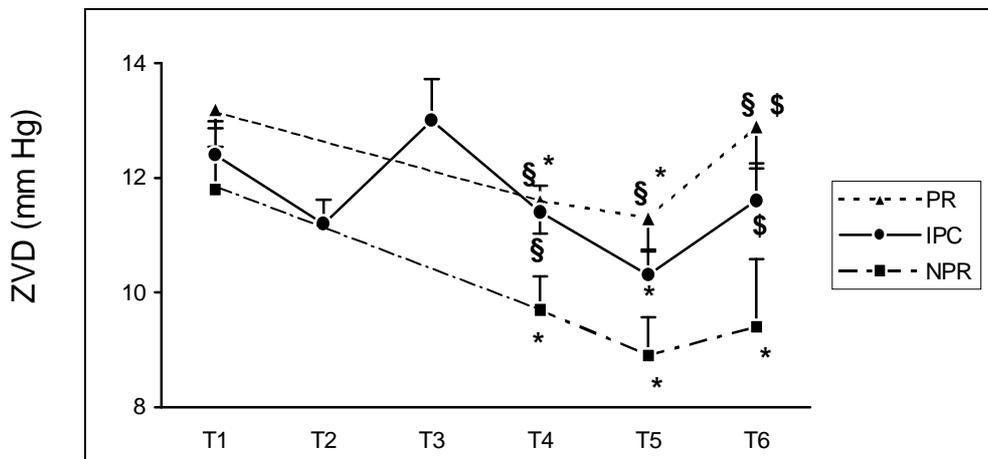


Abbildung 4: Veränderung des zentralvenösen Drucks (ZVD).

Die Werte sind dargestellt als Mittelwerte \pm SEM in einer linearen Skala. Gepunktete Linie (PR-Gruppe, n=19), durchgezogene Linie (IPC-Gruppe, n=14), gestrichelte Linie (NPR-Gruppe, n=15). Für die Definition der Zeitpunkte siehe Abbildung 1.

Intragruppen-Vergleiche:

* $p < 0,05$ vs. Ausgangswerte von T1,

\$ $p < 0,05$ vs. T5 (gepaarter T-Test mit Korrektur nach Bonferoni).

Intergruppen-Vergleiche:

§ $p < 0,05$ vs. NPR (ungepaarter T-Test).

3.3 Blutverluste und Substitution

Klinisch bedeutsam war die signifikante Reduzierung des kumulativen Blutverlustes während (T5) und nach der Leberteilresektion (T6) um bis zu ~35% durch das Pringle-Manöver. Dementsprechend bemaßen sich die absoluten Blutverluste auf 1380ml, 1480ml und 2170ml in der PR-, IPC- und NPR-Gruppe (T6 Tabelle 4). Parallel dazu war auch die Anzahl der Patienten, die intraoperativ eine heterologe

Bluttransfusion bekamen: (transfundierte Patienten/ alle Patienten) nur einer von 19 bei PR, null von 14 bei IPC, aber sechs von 15, wenn nicht gepringelt wurde. Da der Blutverlust in der NPR-Gruppe signifikant höher war als in den Gruppen mit Pringle-Manöver (Tabelle 4), fielen die MAP- und die ZVD-Werte während der Operation kontinuierlich ab (Abbildung 3 & 4), während die Herzfrequenz in den drei Gruppen kontinuierlich anstieg (Abbildung 5).

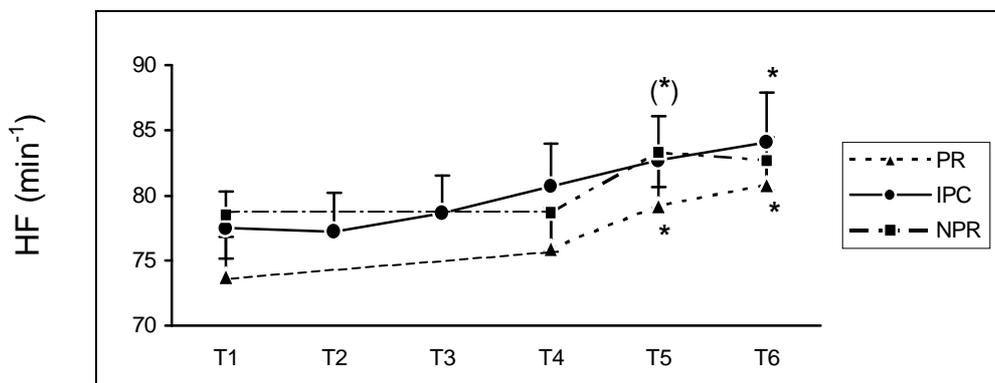


Abbildung 5: Veränderung der Herzfrequenz (HF).

Die Werte sind dargestellt als Mittelwerte \pm SEM in einer linearen Skala. Gepunktete Linie (PR-Gruppe, n=19), durchgezogene Linie (IPC-Gruppe, n=14), gestrichelte Linie (NPR-Gruppe, n=15). Für die Definition der Zeitpunkte siehe Abbildung 1.

Intragruppen-Vergleiche:

* $p < 0,05$ vs. Ausgangswerte von T1.

Ebenfalls benötigten die Patienten der NPR-Gruppe höhere Dopamin- und Noradrenalin-Infusionsraten, insbesondere während der Resektionsphase ($p < 0,05$ T5 vs. T4, Abbildung 6 & 7). Zudem war bei diesen Patienten der Bedarf an i.v. Volumensubstitution mit größeren Mengen an verabreichten Kristalloiden und Kolloiden signifikant höher als bei den Patienten der PR- und der IPC-Gruppe (Tabelle 4).

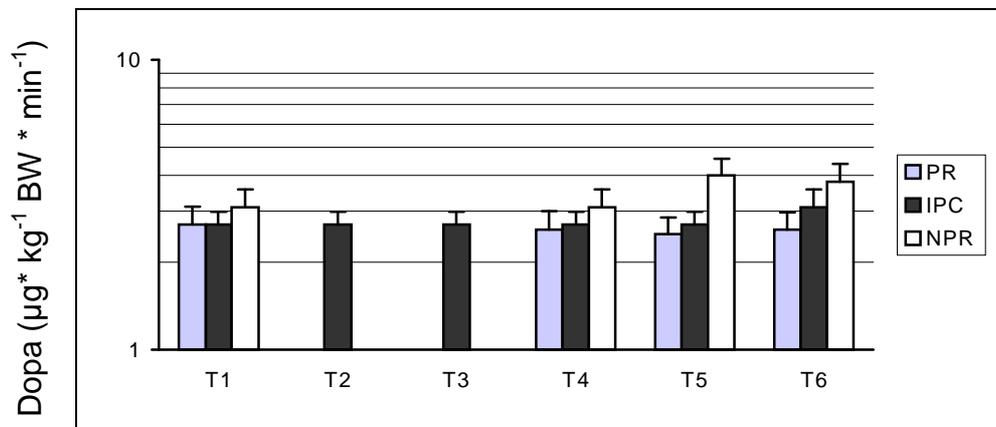


Abbildung 6: Veränderung der Dopaminapplikation (Dopa). Die Werte sind in einer logarythmischen Skala dargestellt als Mittelwerte \pm SEM. Für die Definition der Zeitpunkte siehe Abbildung 1.

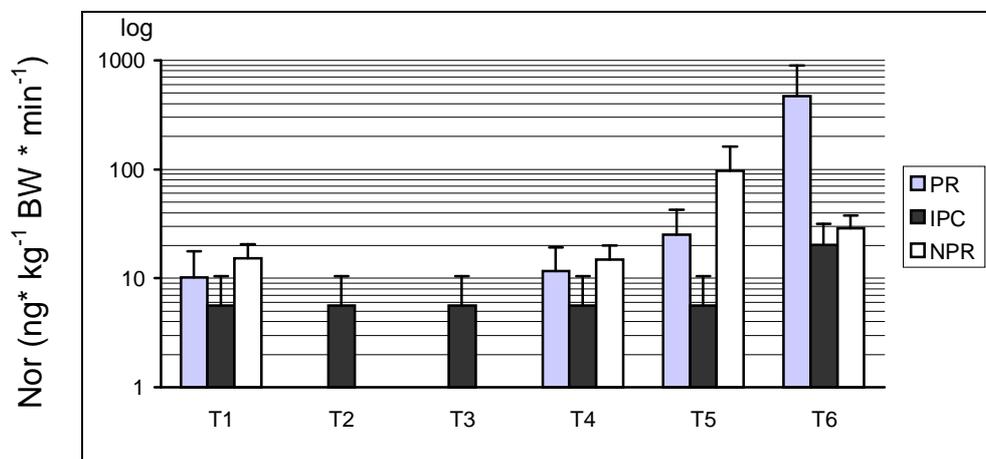


Abbildung 7: Veränderung der Noradrenalinapplikation (Nor). Die Werte sind in einer logarythmischen Skala dargestellt als Mittelwerte \pm SEM. Für die Definition der Zeitpunkte siehe Abbildung 1.

| | | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|------------------------------------|-----|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Blutverluste (ml) | PR | 600 [103,3] | | | 840 [123,5] | 1190 [149,7] § | 1380 [163,6] § |
| | IPC | 550 [91,3] | 660 [86,8] | 750 [88,7] | 900 [94,8] | 1300 [146,8] § | 1480 [153,3] § |
| | NPR | 690 [122,4] | | | 940 [125,0] | 1960 [213,0] | 2170 [219,0] |
| Σ infund. | PR | 3580 [370,1] | | | 4080 [401,1] | 4710 [462,1] | 4950 [486,1] |
| Kristalloide (ml) | IPC | 3150 [393,4] | 3650 [416,0] | 3850 [427,2] | 4280 [459,6] | 5040 [508] | 5370 [513,2] |
| | NPR | 3570 [414,1] | | | 4170 [483,8] | 5420 [551,3] | 5700 [554,9] |
| | PR | 1160 [91,5] | | | 1230 [93,8] | 1350 [99,5] | 1380 [96,6] § |
| Kolloide (ml) | IPC | 1050 [67,5] | 1100 [65,0] | 1120 [61,4] | 1160 [61,6] | 1260 [79,5] | 1310 [76,2] § |
| | NPR | 1060 [54,7] | | | 1150 [56,6] | 1560 [93,4] | 1610 [87,8] |
| | PR | 0 | | | 0 | 2 | 2 |
| Blut-Transf. (Einheiten) | IPC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | NPR | 0 | | | 0 | 6 | 9 |
| | PR | 0 | | | 0 | 1 | 1 |
| Blut-Transf. (Patienten) | IPC | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | NPR | 0 | | | 0 | 4 | 6 |
| | PR | 110 [4.153] | | | 107 [8.394] | 99 [4.525] § | 93 [4.672] |
| Hb (g/ L) | IPC | 106 [4.939] | 105 [4.876] | 103 [4.416] | 103 [4.504] | 88 [5.167] | 84 [4.564] |
| | NPR | 110 [7.367] | | | 112 [8.506] | 84 [4.644] | 83 [5.176] |
| | PR | 970 [180,9] | | | 1150 [202,9] | 1290 [222,0] | 1350 [236,8] |
| Σ Urin (ml) | IPC | 900 [149,2] | 1130 [171,3] | 1280 [181,8] | 1400 [188,6] | 1630 [206,8] | 1720 [213,5] |
| | NPR | 910 [213,9] | | | 1130 [244,5] | 1390 [298,3] | 1460 [314,1] |
| | PR | 350 [58,0] | | | 370 [59,8] | 370 [61,7] | 370 [63,4] |
| Diurese-Rate (ml/h) | IPC | 360 [74,1] | 420 [74,6] | 450 [72,8] | 460 [71,4] | 490 [69,6] | 490 [67,9] |
| | NPR | 290 [66,7] | | | 330 [68,1] | 340 [69,8] | 340 [67,0] |
| | PR | 36,0 [0,137] | | | 36,0 [0,134] | 36,1 [0,159] | 36,1 [0,142] |
| Körp.-Temp. (° C) | IPC | 35,9 [0,131] | 36,0 [0,128] | 36,1 [0,121] | 36,1 [0,108] | 36,1 [0,123] | 36,2 [0,099] |
| | NPR | 35,8 [0,118] | | | 35,8 [0,115] | 36,0 [0,139] | 36,0 [0,111] |

Tabelle 4: Intraoperative Flüssigkeitsbilanz.

Blutverluste, Flüssigkeitstherapie mit kristallinen und kolloiden Lösungen, verabreichte Bluttransfusionen in Einheiten und Anzahl der transfundierten Patienten, Hb-Verlauf, Urinmengen und Diurese-Rate sowie ösophageal gemessene Körpertemperatur.

Die Werte sind als Mittelwerte ± SEM in [] angegeben; Σ: kumulative Werte.

Für die Definition der Zeitpunkte siehe Abbildung 1.

Intergruppen-Vergleiche:

§ p<0,05 PR und IPC vs. NPR (ungepaarter T-Test).

Zudem gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Hämoglobinkonzentration, die langsam über die Operationsdauer abnahm, was auch den kontinuierlichen kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz in allen Patientengruppen erklärte (Abbildung 5). Es wurden keine bedeutenden

Unterschiede hinsichtlich der Parameter des Säure-Basen-Haushalts während der gesamten Überwachungsphase festgestellt (Tabelle 5).

| | | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|-----------------------------------|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| pH | PR | 7,361 [0,116] | | | 7,350 [0,022] | 7,342 [0,114] | 7,332 [0,012] |
| | IPC | 7,376 [0,012] | 7,374 [0,012] | 7,352 [0,010] | 7,355 [0,010] | 7,313 [0,012] | 7,329 [0,011] |
| | NPR | 7,372 [0,008] | | | 7,373 [0,006] | 7,333 [0,009] | 7,328 [0,010] |
| SBE (mmol/ L) | PR | -4,8 [0,521] | | | -5,9 [1,103] | -6,7 [0,453] | -6,6 [0,501] |
| | IPC | -4,1 [0,563] | -5,1 [0,491] | -5,6 [0,559] | -5,6 [0,529] | -7,8 [0,531] | -7,4 [0,442] |
| | NPR | -4,6 [0,487] | | | -4,9 [0,660] | -6,7 [0,457] | -6,9 [0,401] |
| Glu (mmol/ L) | PR | 7,0 [0,336] | | | 7,5 [0,465] | 7,4 [0,581] | 8,5 [0,718] |
| | IPC | 6,8 [0,435] | 7,3 [0,552] | 8,4 [0,372] | 8,3 [0,476] | 9,2 [0,991] | 9,2 [0,563] |
| | NPR | 7,7 [0,458] | | | 7,8 [0,669] | 7,2 [0,331] | 7,6 [0,389] |
| K⁺ (mmol/ L) | PR | 3,9 [0,097] | | | 4,0 [0,191] | 3,9 [0,090] | 3,8 [0,100] |
| | IPC | 4,0 [0,104] | 4,0 [0,131] | 4,0 [0,103] | 4,1 [0,136] | 3,8 [0,095] | 3,8 [0,071] |
| | NPR | 4,0 [0,114] | | | 4,0 [0,144] | 4,0 [0,118] | 3,9 [0,085] |

Tabelle 5: Arterielle Blutgas-Analyse.

pH (-log [H⁺]), Standardbasenexzess (SBE), Serumglucose (Glu) und Kaliumkonzentration (K⁺).

Die Werte sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in [].

Für die Definition der Zeitpunkte siehe Abbildung 1.

3.4 Postoperative ALT-Aktivität

Nach Leberteilresektion war die Aktivität der Alanin-Amino-Transferase (ALT bzw. GPT) in allen Gruppen signifikant gesteigert, sie zeigte jedoch die höchsten Werte in der PR-Gruppe am ersten und zweiten postoperativen Tag (1. POD und 2. POD, p<0,05 PR vs. NPR, Tabelle 6).

| | | Pre | | 1.POD | | | 2.POD | | |
|----------------------|-----|------|-------|-------|---------|---|-------|---------|---|
| ALT (I.U.) | PR | 22,9 | [4,2] | 549,8 | [172,0] | § | 560,8 | [211,0] | § |
| | IPC | 23,2 | [3,5] | 254,6 | [36,1] | # | 205,3 | [35,8] | |
| | NPR | 19,4 | [5,1] | 248,4 | [45,4] | | 176,7 | [34,7] | |

Tabelle 6: ALT

Serumaktivitäten der Alanin-Amino-Transferase (GPT) präoperativ (Pre) und am ersten und zweiten postoperativen Tag (POD).

Die Werte sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in [].

Intergruppen-Vergleiche:

§ p<0,05 vs. NPR (ungepaarter T-Test).

p<0,05 vs. PR (ungepaarter T-Test).

Zeitpunkte: Pre = präoperativ, 1. POD = erster postoperativer Tag, 2.POD = zweiter postoperativer Tag

Dieser Anstieg wurde durch die ischämische Präkonditionierung abgeschwächt (1. POD, $p < 0.05$, IPC vs. PR).

4 Diskussion

4.1 Das Pringle-Manöver reduziert Blutverluste.

Vor einem Jahrhundert beschrieb Pringle ein neues Verfahren, um während leberchirurgischen Eingriffen Blut zu sparen⁷¹. Seitdem hat sich das Pringle-Manöver als klinische Routinemaßnahme etabliert^{5;12}, um massive Blutverluste während Leberteilresektionen bei nicht-malignen und malignen Erkrankungen zu vermeiden.

In der Literatur wird der Einsatz des kontinuierlichen Pringle-Manövers gegen das intermittierende Gefäßklemmen der Leberhilusgefäße in Hinblick auf die geringere Ischämie-Reperfusion-Reaktion durch die kürzeren Ischämiephasen diskutiert^{25;54}.

Belghiti⁸ berichtet über eine Reduktion der Organdysfunktionsrate nach intermittierendem Gefäßabklemmen für 15 Minuten mit fünfminütiger Reperfusion zur Resektion im Vergleich zum kontinuierlichen Abklemmen. Es scheint sich jedoch zu zeigen, dass bei dem intermittierenden Verfahren die Blutverluste größer sind als bei dem kontinuierlichen Pringle-Manöver⁸. Wir konnten die blutsparenden Effekte des kontinuierlichen Pringle-Manövers in der hier vorgelegten Studie bestätigen und aufzeigen, dass durch das Pringle-Manöver der Blutverlust vor allem in der Resektionsphase signifikant reduziert (Tabelle 4, T5) und damit der Blutverlust während der gesamten Operationsdauer im Vergleich zur Resektion ohne Pringle-Manöver vermindert werden konnte, was auch für die präkonditionierte Gruppe gilt (Tabelle 4, T6).

Daraus folgte ein reduzierter Bedarf an kolloidalen Volumenersatzmitteln, aber noch wichtiger war die Verringerung der Anzahl der mit allogenen Erythrozytenkonzentraten transfundierten Patienten, die in der Pringle-Gruppe 1 von

19 (\cong 5%), in der IPC-Gruppe 0 von 14 (0%) und in der Kontroll-Gruppe (NPR) 6 von 15 (\cong 40%) betrug (Tabelle 4).

Dies bestätigt eine Untersuchung von Arnoletti und Brodsky⁵, die zeigt, dass die Anwendung des Pringle-Manövers bei 49 Patienten, die sich einer großen Leberteileresektion unterzogen, den Bedarf an Bluttransfusionen wesentlich von 73% auf 21% verringerte, was noch deutlicher die blutsparenden Effekte hervorhebt.

4.2 Die Ischämie-Reperfusion-Reaktion ist mit Kreislaufwirkungen assoziiert.

Die Verminderung des Bluttransfusionsbedarfs durch das PR-Manöver geht mit unerwünschten Nebenwirkungen des Gefäßabklemmens, wie beispielsweise der warmen Organischämie und -Reperfusion und hämodynamischen Reaktionen, einher.

Trotz vielfältiger Untersuchungen zur Thematik der Ischämie-Reperfusion wurden die intraoperativen Kreislaufauswirkungen bislang noch nicht detailliert unter klinischen Bedingungen studiert.

Wenn die Blutgefäße das erste Mal für die ischämische Präkonditionierung abgeklemmt wurden, fiel der zentralvenöse Druck auf Grund der Verringerung des venösen Rückstroms aus dem Splanchnikusgebiet einschließlich der Leber und des Darms ab. Generell würde man erwarten, dass ein akuter Abfall des zentral-venösen Drucks ebenso eine Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks verursacht, aber dies war nicht der Fall.

Vielmehr stieg der mittlere arterielle Druck um 6% über die Ausgangswerte vor dem Abklemmen infolge des Anstiegs des systemvaskulären Gefäßwiderstandes um 20% an, was wiederum eine Abnahme des Herzzeitvolumens um 10% bedingte.

Diese Effekte waren unmittelbar nach Lösen der Gefäßklemmen reversibel.

Obwohl diese Veränderungen auf Grund der geringen Anzahl an Patienten, die mit einem erweiterten, invasiven hämodynamischen Monitoring mittels Pulmonalarterien-Katheter untersucht werden konnten, kein Signifikanzniveau erreichten, decken sich die beobachteten Effekte mit früher veröffentlichten Daten von Delva et al²⁴.

Er diskutierte eine sympatho-adrenerge Stimulation und eine endogene Adrenalin- und Noradrenalin-Freisetzung durch das Abklemmen der Gefäße des Ligamentum hepatoduodenale. Denn eine Blockade nervaler Afferenzen durch Injektion von Lidocain in den Leberhilus vor Setzen der Gefäßklemme konnte die systemischen Spiegel der Katecholamine reduzieren und den Anstieg des MAP nach Beginn des Pringle-Manöver aufheben⁵³. Allerdings hatten alle unsere Studien-Patienten eine Epidural-Anästhesie erhalten, was ein Auftreten von sympathischen Reflexmechanismen durch das Abklemmen der Gefäße der Leberpforte in der vorliegenden Studie unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Wenn die Gefäße der Leberpforte länger als zehn Minuten abgeklemmt wurden, z.B. beim Pringle-Manöver zur Resektion, waren die durch das Abklemmen hervorgerufenen kardiovaskulären Veränderungen gleich, aber das Entfernen der Gefäßklemmen war mit hämodynamischen Reaktionen verbunden, die typisch für eine Reperfusionssreaktion waren.

Ähnlich wie bei der Ischämie-Reperfusionssreaktion nach Lebertransplantation nahm man an, dass Azidose und Hyperkaliämie mutmaßliche Faktoren sind, die die postreperfusionalen kardiovaskulären Effekte verursachen. Es stellte sich aber als unwahrscheinlich heraus, dass sie für eine relevante Hypotension verantwortlich sind^{2;30;48}. Auch bei unseren Patienten konnten solche Faktoren ausgeschlossen werden, da die Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalte sich nach Reperfusion nicht signifikant veränderten.

Wahrscheinlich kommt die Freisetzung verschiedener vasoaktiver Substanzen wie NO⁶, Prostazyklinen⁵², Prostaglandinen z.B. 6ketoProstaglandinF1-alpha/Thromboxan¹ oder Adenosin⁶² in Betracht. Adenosin ist ein sehr potenter Vasodilator³¹, der beim Abbau von Adenin-Nukleotiden wie z.B. Adenosintriphosphat (ATP), -diphosphat (ADP) und -monophosphat (AMP) innerhalb von wenigen Sekunden bei Ischämie⁸⁵ und Gewebhypoxie⁶⁷ freigesetzt wird. Auf Grund der sehr kurzen Halbwertszeit des Plasma-Adenosins, das innerhalb von zwei bis drei Sekunden zu Inosin deaminiert wird, spiegelt ein Anstieg von Inosin im Plasma eine verstärkte Bildung von Adenosin wieder¹⁵.

In einem anderen Studienkollektiv konnten wir bei Leberteilresektionen über einen erheblichen Anstieg von Inosin und der weiteren Abbauprodukte Hypoxanthin und Xanthin im zentralvenösen Blut während der Reperfusionphase der Leber nach ausgeprägtem Pringle-Manöver berichten¹⁵.

Ungeachtet der Ätiologie der hämodynamischen Instabilität in der Reperfusion kann eine arterielle Hypotonie Reperfusionsschäden noch zusätzlich verstärken, da sie den Blutfluss zur Leber vermindert^{65;80} und dadurch die hepatische Mikrozirkulation weiter beeinträchtigt. Eine Verminderung der sinusoidalen Perfusion infolge arterieller Hypotension kann die negativen metabolischen und proinflammatorischen immunologischen^{56;67} Folgen der Ischämie-Reperfusion weiter komplizieren⁸⁶ und damit Organdysfunktionen herbeiführen.

Obwohl in diesen Situationen Vasopressoren verwendet werden, um eine ausreichende blutdruckabhängige Perfusion anderer vitaler Organsysteme zu gewährleisten, zeigte eine cross-over Studie (Dopamin vs. Noradrenalin) bei 14 Patienten mit einem bauchchirurgischen Eingriff, dass Noradrenalin (60ng*kg⁻¹*KG*min⁻¹) den Blutfluss der Arteria hepatica und der Vena portae signifikant verringerte, während Dopamin (7µg*kg⁻¹*KG*min⁻¹) hingegen einen signifikanten

Anstieg des Blutflusses der Pfortader bewirkte, ohne den Fluss auf der Leberarterie zu beeinträchtigen²⁹. Ähnliche Ergebnisse erhielt man in einer weiteren Patientengruppe, in der Noradrenalin ($60\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{KG}\cdot\text{min}^{-1}$), das über fünf Minuten verabreicht wurde, nur den Blutfluss der Arteria hepatica verminderte, während mit Dopamin nur geringe Veränderungen des Blutstroms der Vena portae beobachtet wurden²⁹. Diese bislang unpublizierten Daten werden durch tierexperimentelle Studien unterstützt⁷⁰.

Demzufolge ist es wahrscheinlich, dass die adäquate Therapie der durch die Reperfusion bedingten arteriellen Hypotonie mit Noradrenalin die Lebergewebsperfusion, die ohnehin bereits eingeschränkt ist, zusätzlich vermindert.

4.3 Die ischämische Präkonditionierung schwächt die unerwünschten hämodynamischen Wirkungen des Pringle-Manövers ab und verringert den Therapiebedarf mit Vasopressoren.

Vor diesem Hintergrund der mit Ischämie-Reperfusion verbundenen Kreislaufprobleme und mit dem Wissen, dass die ischämische Präkonditionierung Ischämie-Reperfusions-bedingte Gewebeschäden abzumildern vermag, fragten wir, ob die ischämische Präkonditionierung auch der arteriellen Hypotonie nach Reperfusion vorbeugen kann.

Die in der Literatur beschriebene postoperativ bessere Organfunktion^{14;16} nach ischämischer Präkonditionierung konnte von uns in dieser Studie anhand des signifikant verringerten Anstiegs der Alanin-Amino-Transferase am 1. postoperativen Tag in der IPC-Gruppe im Vergleich zur PR-Gruppe bestätigt werden.

Im Gegensatz zu unserer Befürchtung, dass die Kreislaufinstabilität durch eine weitere - wenn auch kurze - ischämische Phase aggraviert werde, intensivierten die ischämische Präkonditionierung die durch das Pringle-Manöver hervorgerufenen

hämodynamischen Reaktionen nicht. Vielmehr verminderte die ischämische Präkonditionierung den Bedarf an Vasopressoren in der Reperfusionphase erheblich, da die Infusionsrate an Noradrenalin etwa 250fach geringer war. Außerdem wurde der Prozentsatz der Patienten, die hohe Infusionsraten an Noradrenalin, d.h. über der maximalen Infusionsrate von $138\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{KG}\cdot\text{min}^{-1}$ der IPC-Gruppe benötigten, durch die ischämische Präkonditionierung signifikant verringert. Dieser niedrigere Bedarf an Noradrenalin der IPC-Gruppe verglichen mit der PR-Gruppe beruhte nicht auf Unterschieden in den Blutverlusten, dem Transfusions- oder Infusionsregime, da die blutsparenden Effekte des Pringle-Manövers auch bei vorangegangener ischämischer Präkonditionierung zum Tragen kamen.

Diese Studie zeigt damit zum ersten Mal, dass die ischämische Präkonditionierung während der Reperfusion, die für die Organmikrozirkulation einen kritischen Zeitpunkt darstellt, eine stabilere Hämodynamik vermittelt. Somit liegt es angesichts der Verbesserung der postoperativen Leberfunktion nahe, dass die ischämische Präkonditionierung auch durch die Stabilisierung der Makrozirkulation schützen kann, in Ergänzung zu den bereits vorgestellten vorteilhaften metabolischen und immunologischen Effekten in der Mikrozirkulation.

Über die Mechanismen, die der größeren Kreislaufstabilität zugrunde liegen, kann allerdings zur Zeit auf Grund fehlender Vergleichsstudien nur spekuliert werden:

Es fällt hierbei auf, dass für die diskutierten Mediatoren der IPC, wie z.B. Adenosin³¹, NO^{81,26} und ANP¹¹ in der Literatur blutdrucksenkende Effekte beschrieben sind. Für Glutathion gibt es widersprüchliche Ergebnisse^{58, 72; 55}. In der Studie von Choukèr¹⁵ et al zeigte sich allerdings, dass in der IPC-Gruppe Inosin, Hypoxanthin und Xanthin, die Abbauprodukte des Adenosins, nach Reperfusion tendenziell niedriger waren als in der PR-Gruppe, was die stabilere Kreislaufsituation erklären könnte.

5 Zusammenfassung

Das Pringle-Manöver, d.h. die Unterbrechung der Blutzufuhr zur Leber durch passageres Abklemmen der Pfortader und der Arteria hepatica im Ligamentum hepatoduodenale, wird seit fast 100 Jahren zur Vermeidung stärkerer Blutverluste bei Leberteilresektionen eingesetzt. Dagegen ist die ischämische Präkonditionierung ein erstmals vor ca. 30 Jahren beschriebenes Verfahren, um Organe vor Ischämie-Reperfusionsschäden zu schützen.

Diese prospektive, randomisierte klinische Studie berichtet über die intraoperativen hämodynamischen Effekte des Pringle-Manövers und der ischämischen Präkonditionierung im Rahmen elektiver Leberteilresektionen. Der Studie liegt die Frage zugrunde, ob eine zusätzliche Ischämie und Reperfusion, die für die ischämische Präkonditionierung notwendig sind, nicht zu einer zusätzlichen und womöglich schwerer beherrschbaren hämodynamischen Situation führen.

Die hier präsentierten Ergebnisse zeigen, dass das Pringle-Manöver zur Leberteilresektion eine Verringerung des Blutverlustes während der Leberoperation ermöglicht. Dieser positive Aspekt wird durch eine arterielle Hypotonie in der Reperusionsphase als Folge einer systemischen Vasodilatation geschmälert.

Eine Vorbehandlung der Leber mit der ischämischen Präkonditionierung mildert die unerwünschte postischämische makrohämodynamische Reperusionsreaktion ab gezeigt durch einen geringeren Bedarf an Vasopressoren (Noradrenalin).

Darüber hinaus hebt die ischämische Präkonditionierung die blutsparende Wirkung des Pringle-Manövers nicht auf, sondern schützt die Leber vor einer Schädigung durch die warme Ischämie-Reperfusion. Somit gewährleistet die ischämische Präkonditionierung zum einen eine bessere intraoperative Kreislaufstabilität und zum anderen anti-ischämische, hepatoprotektive Wirkungen, ohne den Vorteil des Pringle-Manövers, den intraoperativen Blutverlust zu reduzieren, zu beeinträchtigen.

6 Vorveröffentlichte Teilaspekte der Dissertation

1. Schachtner T, Choukèr A, Pollwein B, Niklas M, Teichert G, Schauer R, Rau H, Thiel M.
On-line Narkose-Protokollierung mit PICIS®
Research Festival Klinikum LMU München Großhadern, 14.10.2000;
Posterpräsentation.
2. Schachtner T, Choukèr A, Schauer R, Dugas M, Martignoni A, Niklas M, Pollwein B, Rau H, Thiel M.
Hämodynamische Auswirkungen des Pringle-Manövers bei der offenen Leberteilresektion: Effekte der ischämischen Präkonditionierung.
Workshop für Hepatologie und Leberchirurgie Wilsede, 23.07.2002,
Posterpräsentation.
3. Choukèr A, Schachtner T, Schauer R, Dugas M, Lohe F, Martignoni A, Pollwein B, Niklas M, Rau HG, Jauch KW, Peter K, Thiel M.
Effects of Pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial.
Br J Anaesth. 2004;**93(2)**: 204-11.

7 Literatur

1. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, DeWolf AM, Begliomini B.
Is there a post-reperfusion syndrome? *Transplant.Proc.* 1989; **21**: 3497-3499.
2. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Jr Pinsky MR.
Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver.
J.Crit Care 1993; **8**: 154-160.
3. American Society of Anesthesiologists.
New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963; **24**: 111.
4. Arai M, Thurman RG, Lemasters JJ.
Contribution of adenosine A(2) receptors and cyclic adenosine monophosphate to protective ischemic preconditioning of sinusoidal endothelial cells against Storage/Reperfusion injury in rat livers. *Hepatology* 2000; **32(2)**: 297-302.
5. Arnoletti JP, Brodsky J.
Reduction of transfusion requirements during major hepatic resection for metastatic disease. *Surgery* 1999; **125**: 166-171.
6. Bauer C, Walcher F, Kalweit U, Larsen R, Marzi I.
Role of nitric oxide in the regulation of the hepatic microcirculation in vivo. *J Hepatol.* 1997; **27(6)**: 1089-1095.

7. Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A.
Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann.Surg.* 1996; **224**: 155-161.

8. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, Marty J, Farges O.
Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann. Surg.* 1999; **229(3)**: 369-375.

9. Bilzer M, Paumgartner G, Gerbes AL.
Prolonged antagonism of alpha 1-adrenergic vasoconstriction in the rat liver by atrial natriuretic peptide. *Gastroenterology* 1995; **108(3)**: 803-811.

10. Bilzer M, Witthaut R, Paumgartner G, Gerbes AL.
Prevention of ischemia/reperfusion injury in the rat liver by atrial natriuretic peptide. *Gastroenterology* 1994; **106(1)**: 143-51.

11. Bismuth H, Castaing D, Garden J.
Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg.* 1989; **210**: 13-19.

12. Bismuth H, Majno PE.
Hepatobiliary surgery. *J.Hepatol.* 2000; **32 (Suppl 1)**: 208-224.

13. Bolli R.
The late phase of preconditioning. *Circ. Res.* 2000; **87**: 972-983

14. Chouker A, Martignoni A, Schauer R, Dugas M, Rau HG, Jauch KW, Peter K, Thiel M.
Beneficial effects of ischemic preconditioning in patients undergoing hepatectomy: the role of neutrophils. *Arch. Surg.* 2005; **140(2)**: 129-136.

15. Chouker A, Martignoni, A, Schauer, R, Dugas, M, Rau HG, Thiel M.
Ischemic preconditioning attenuates portal venous plasma concentrations of purines following warm liver ischemia in man. *Eur Surg Res.* 2005; **37(3)**: 144-152.

16. Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, Jochum W.
A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg.* 2003; **238(6)**: 843-850; discussion 851-852.

17. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC.
Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans [see comments]. *Ann.Surg.* 2000; **232**: 155-162.

18. Clemens MG.
Nitric oxide in liver injury. *Hepatology* 1999; **30(1)**: 1-5.

19. Compagnon P, Lindell S, Ametani MS, Gilligan B, Wang HB, D' Alessandro AM, Southard JH, Mangino MJ.
Ischemic preconditioning and liver tolerance to warm or cold ischemia: experimental studies in large animals. *Transplantation* 2005; **79(10)**: 1393-1400.
20. Cutrn JC, Boveris A, Zingaro B, Corvetti G, Poli G.
In situ determination by surface chemiluminescence of temporal relationships between evolving warm ischemia-reperfusion injury in rat liver and phagocyte activation and recruitment. *Hepatology* 2000; **31**: 622-632.
21. Cutrn JC, Llesuy S, Boveris A.
Primary role of Kupffer cell-hepatocyte communication in the expression of oxidative stress in the post-ischaemic liver. *Cell Biochem. Funct.* 1998; **16**: 65-72.
22. Cutrn JC, Perrelli MG, Cavalieri B, Peralta C, Rosello-Catafau J, Poli G.
Microvascular dysfunction induced by reperfusion injury and protective effect of ischemic preconditioning. *Free Radic Biol Med.* 2002; **33(9)**: 1200-1208.
23. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, Lienhart A, Huguet C.
Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann.Surg.* 1989; **209**: 211-218.
24. Delva E, Camus Y, Paugam C, Parc R, Huguet C, Lienhart A.
Hemodynamic effects of portal triad clamping in humans. *Anesth.Analg.* 1987; **66**: 864-868.
25. Detroz B, Honore P, Denoiseux C, Jacquet N.
Biology, physiology and physiopathology of clamping during liver surgery. *Hepatogastroenterology* 1998; **45(20)**: 357-363.
26. Dinh-Xuan AT.
Role of NO in cardiovascular and respiratory physiology. *Arch Int Physiol Biochim Biophys.* 1994; **102(4)**: A3-9.
27. Doi Y, Hamazaki K, Yabuki M, Tanaka N, Utsumi K.
Effect of HSP70 induced by warm ischemia to the liver on liver function after partial hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2001; **48**: 533-540.
28. Downey JM, Liu GS, Thornton JD.
Adenosine and the anti-infarct effects of preconditioning. *Cardiovasc Res.* 1993; **27(1)**:3-8.
29. Fischer S, Conzen PF, Nuscheler M, Schauer R, Peter K.
Influence of Norepinephrine and Dopamine on Splanchnic Blood Flow and Oxygen Delivery during Abdominal Surgery: a Randomized, Single-blind, Comparative Study. 14-10-2002. Ref Type: Generic.

30. Fishbein T, Facciuto M, Harpaz N, Leytin A, Emre S, Sheiner P, Schwartz M, Miller C. A simple blood flush technique and mannitol promote hemodynamic stability and avoid reperfusion injury in isolated intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2000; **32(6)**: 1313-1314.
31. Fukunaga AF, Flacke WE, Bloor BC. Hypotensive effects of adenosine and adenosine triphosphate compared with sodium nitroprusside. *Anesth Analg.* 1982; **61(3)**: 273-278.
32. Gerwig T, Meissner H, Bilzer M, Kiemer AK, Arnholdt H, Vollmar AM, Gerbes AL. Atrial natriuretic peptide preconditioning protects against hepatic preservation injury by attenuating necrotic and apoptotic cell death. *J Hepatol.* 2003; **39(3)**: 341-348.
33. Glanemann M, Vollmar B, Nussler AK, Schaefer T, Neuhaus P, Menger MD. Ischemic preconditioning protects from hepatic ischemia/reperfusion-injury by preservation of microcirculation and mitochondrial redox-state. *J.Hepatol.* 2003; **38**: 59-66.
34. Glazier SS, O'Rourke DM, Graham DL, Welsh FA. Induction of ischemic tolerance following brief local ischemia in rat brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1994; **14**: 545-553.
35. Gonzalez-Flecha B, Cutrn JC, Boveris A. Time course and mechanism of oxidative stress and tissue damage in rat liver subjected to in vivo ischemia-reperfusion. *J. Clin. Invest.* 1993; **91**: 456-464.
36. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br.J Surg.* 1994; **81**: 637-647.
37. Guo Y, Stein AB, Wu WJ, Zhu X, Tan W, Li Q, Bolli R. Late preconditioning induced by NO donors, adenosine A1 receptor agonists, and delta1-opioid receptor agonists is mediated by iNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; **289(5)**: H2251-2257.
38. Hasegawa T, Malle E, Farhood A, Jaeschke H. Generation of hypochlorite-modified proteins by neutrophils during ischemia-reperfusion injury in rat liver: attenuation by ischemic preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; **289(4)**: G760-767.
39. Hatano Y, Murakawa M, Segawa H, Nishida Y, Mori K. Venous air embolism during hepatic resection. *Anesthesiology* 1990; **73**: 1282-1285.
40. Heurteaux C, Lauritzen I, Widmann C, Lazdunski M. Essential role of adenosine, adenosine A1 receptors, and ATP- sensitive K⁺ channels in cerebral ischemic preconditioning. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1995; **92**: 4666-4670.

41. Hotter G, Closa D, Prados M, Fernandez Cruz L, Prats N, Gelpi E, Rosello-Catafau J. Intestinal preconditioning is mediated by a transient increase in nitric oxide. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 1996; **222**: 27-32.
42. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am.J.Physiol Gastrointest.Liver Physiol* 2003; **284**: G15-G26.
43. Jaeschke H, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ. Superoxide generation by neutrophils and Kupffer cells during in vivo reperfusion after hepatic ischemia in rats. *J. Leukoc. Biol.* 1992; **52**: 377-382.
44. Jaeschke H, Farhood A. Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver in vivo. *FASEB J.* 1990; **4**: 3355-3359.
45. Jaeschke H, Farhood A. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am. J. Physiol.* 1991; **260**: G355-G362.
46. Jaeschke H, Lemasters JJ. Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Gastroenterology* 2003; **125(4)**: 1246-1257.
47. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, Kemp M, Hooper J, Yellon DM. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997; **77(4)**: 314-318.
48. Kang YG, Freeman JA, Aggarwal S, DeWolf AM. Hemodynamic instability during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1989; **21**: 3489-3492.
49. Kobayashi S, Clemens MG. Kupffer cell exacerbation of hepatocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Circ. Shock* 1992; **37**: 245-252.
50. Kohli V, Selzner M, Madden JF, Bentley RC, Clavien PA. Endothelial cell and hepatocyte deaths occur by apoptosis after ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *Transplantation* 1999; **67(8)**: 1099-1105.
51. Korthius RJ, Gute DC, Cepinska G, Kvietys PR. Cellular mechanisms of acute versus delayed preconditioning. *Pathophysiology* 1998; **5**: 35-48.

52. Lai OF, Chow PK, Tan S, Song IC, Soo KC, Aw SE, Yu WK, Fook-Chong SM, Satchithanatham S, Chan ST.
Changes in prostaglandin and nitric oxide levels in the hyperdynamic circulation following liver resection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; **15(8)**: 895-901.

53. Lentschener C, Franco D, Bouaziz H, Mercier FJ, Fouqueray B, Landault C, Mazoit JX, Benhamou D.
Haemodynamic changes associated with portal triad clamping are suppressed by prior hepatic pedicle infiltration with lidocaine in humans. *Br.J.Anaesth.* 1999; **82**: 691-697.

54. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Yu WC, Wong J.
Tolerance of the liver to intermittent pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors. *Arch. Surg.* 1999; **134(5)**: 533-539.

55. Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, La Marca C, Giunta R, Lucarelli C, Paolisso G, Ceriello A, Giugliano D.
Glutathione reverses systemic hemodynamic changes induced by acute hyperglycemia in healthy subjects. *Am J Physiol.* 1995; **268(6 Pt 1)**: E1167-73.

56. Martinez-Mier G, Toledo-Pereyra LH, McDuffie JE, Warner RL, Ward PA.
Neutrophil depletion and chemokine response after liver ischemia and reperfusion. *J Invest Surg.* 2001; **14**: 99-107.

57. Moher D, Schulz KF, Altman DG.
The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann.Intern.Med.* 2001; **134**: 657-662.

58. Murakami E, Ishii J, Muneta S, Hiwada K, Kokubu T.
Blood pressure elevation caused by inhibition of brain glutathione reductase. *J Hypertens Suppl.* 1989; **7(6)**: S24-25.

59. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA.
Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; **74**: 1124-1136.

60. Nakayama H, Yamamoto Y, Kume M, Yamagami K, Yamamoto H, Kimoto S, Ishikawa Y, Ozaki N, Yasuyuki S, Yamaoka Y.
Pharmacological stimulation of adenosine A2 receptors supplants ischemic preconditioning in providing ischemic tolerance in rat livers. *Surgery* 1999; **126**: 945-954.

61. Natori S, Selzner M, Valentino KL, Fritz LC, Srinivasan A, Clavien PA, Gores GJ.
Apoptosis of sinusoidal endothelial cells occurs during liver preservation injury by a caspase-dependent mechanism. *Transplantation* 1999; **68(1)**: 89-96.

62. Nilsson B, Friman S, Wallin M, Gustafsson B, Delbro D.
The liver protective effect of ischemic preconditioning may be mediated by adenosine. *Transpl. Int.* 2000; **13(Suppl1)**: 558-561.
63. Nuzzo G, Giuliani F, Vellone M, De Cosmo G, Ardito F, Murazio M, D' Acapito F, Giovannini I.
Pedicle clamping with ischemic preconditioning in liver resection. *Liver Transpl.* 2004; **10(2 Suppl. 1)**: S53-57.
64. Pagliaro P, Gattullo D, Rastaldo R, Losano G.
Ischemic preconditioning: from the first to the second window of protection. *Life Sci.* 2001; **69**: 1-15.
65. Pannen BH.
New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion. *Anesth.Analg.* 2002; **94**: 1448-1457.
66. 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(3)**: 755-764.
67. Peralta C, Bartrons R, Riera L, Manzano A, Xaus C, Gelpi E, Rosello-Catafau J.
Hepatic preconditioning preserves energy metabolism during sustained ischemia. *Am J Physiol Gastrointest.Liver Physiol.* 2000; **279**: G163-G171.
68. Peralta C, Hotter G, Closa D, Bulbena O, Rosello-Catafau J.
Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion: role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology* 1997; **25**: 934-937.
69. Peralta C, Hotter G, Closa D, Prats N, Xaus C, Gelpi E, Rosello-Catafau J.
The protective role of adenosine in inducing nitric oxide synthesis in rat liver ischemia preconditioning is mediated by activation of adenosine A2 receptors. *Hepatology* 1999; **29(1)**: 126-132.
70. Priebe HJ, Noldge GF, Armbruster K, Geiger K.
Differential effects of dobutamine, dopamine, and noradrenaline on splanchnic haemodynamics and oxygenation in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; **39(8)**:1088-1096.
71. Pringle JH.
Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg.* 1908; **48**: 541-549.
72. Ramsay B, Radomski M, De Belder A, Martin JF, Lopez-Jaramillo P.
Systemic effects of S-nitroso-glutathione in the human following intravenous infusion. *Br J Clin. Pharmacol.* 1995; **40(1)**: 101-102.

73. Rudiger HA, Kang KJ, Sindram D, Riehle HM, Clavien PA.
Comparison of ischemic preconditioning and intermittent and continuous inflow occlusion in the murine liver. *Ann.Surg.* 2002; **235**: 400-407.

74. Schauer RJ, Gerbes AL, Vonier D, op den Winkel M, Fraunberger P, Bilzer M.
Induction of cellular resistance against Kupffer cell-derived oxidant stress: a novel concept of hepatoprotection by ischemic preconditioning. *Hepatology* 2003; **37(2)**: 286-295.

75. Schauer RJ, Kalmuk S, Gerbes AL, Leiderer R, Meissner H, Schildberg FW, Messmer K, Bilzer M.
Intravenous administration of glutathione protects parenchymal and non-parenchymal liver cells against reperfusion injury following rat liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2004; **10(6)**: 864-870.

76. Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT.
Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg.* 2001; **181**: 160-166.

77. Stein HJ, Oosthuizen MM, Hinder RA, Lamprechts H.
Oxygen free radicals and glutathione in hepatic ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res.* 1991; **50(4)**: 398-402.

78. Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, Vetto JT, Sugarbaker PH, Chang AE.
Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 1988; **208**: 679-687.

79. Suzuki S, Toledo-Pereyra LH.
Interleukin 1 and tumor necrosis factor production as the initial stimulants of liver ischemia and reperfusion injury. *J Surg Res.* 1994; **57(2)**: 253-258.

80. Taniguchi M, Magata S, Suzuki T, Shimamura T, Jin MB, Iida J, Furukawa H, Todo S.
Dipyridamole protects the liver against warm ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Surg.* 2004; **198(5)**: 758-769.

81. Tibballs J.
The role of nitric oxide (formerly endothelium-derived relaxing factor-EDRF) in vasodilatation and vasodilator therapy. *Anaesth Intensive Care* 1993; **21(6)**: 759-773.

82. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K.
The vascular control in liver resection: revisitation of a controversial issue. *Hepatogastroenterology* 2002; **49**: 28-31.

83. Turman MA, Bates CM.
Susceptibility of human proximal tubular cells to hypoxia: effect of hypoxic preconditioning and comparison to glomerular cells. *Ren Fail.* 1997; **19(1)**: 47-60.

84. Vajdova K, Heinrich S, Tian Y, Graf R, Clavien PA. Ischemic preconditioning and intermittent clamping improve murine hepatic microcirculation and Kupffer cell function after ischemic injury. *Liver Transpl.* 2004; **10(4)**: 520-528.
85. Van Way CW, Dhar A, Reddy R, Evans L, Wogahn B, Helling TS. Changes in adenine nucleotides during hemorrhagic shock and reperfusion. *J Surg Res.* 1996; **66(2)**: 159-166.
86. Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am.J.Pathol.* 1994; **145**: 1421-1431.
87. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium *Lancet* 1993; **342**: 276-277.
88. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 1991; **214**: 107-113.
89. Zapletal C, Maksan SM, Lehmann T, Guenther L, Fallsehr C, Mehrabi A, Weiss G, Golling M, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E. Ischemic preconditioning improves liver microcirculation after ischemia/reperfusion. *Transplant. Proc.* 1999; **31(8)**: 3260-3262.
90. Zhang JX, Pegoli W Jr, Clemens MG. Endothelin-1 induces direct constriction of hepatic sinusoids. *Am J Physiol.* 1994; **266**: G624-632.

8 Verzeichnisse

8.1 Abbildungen

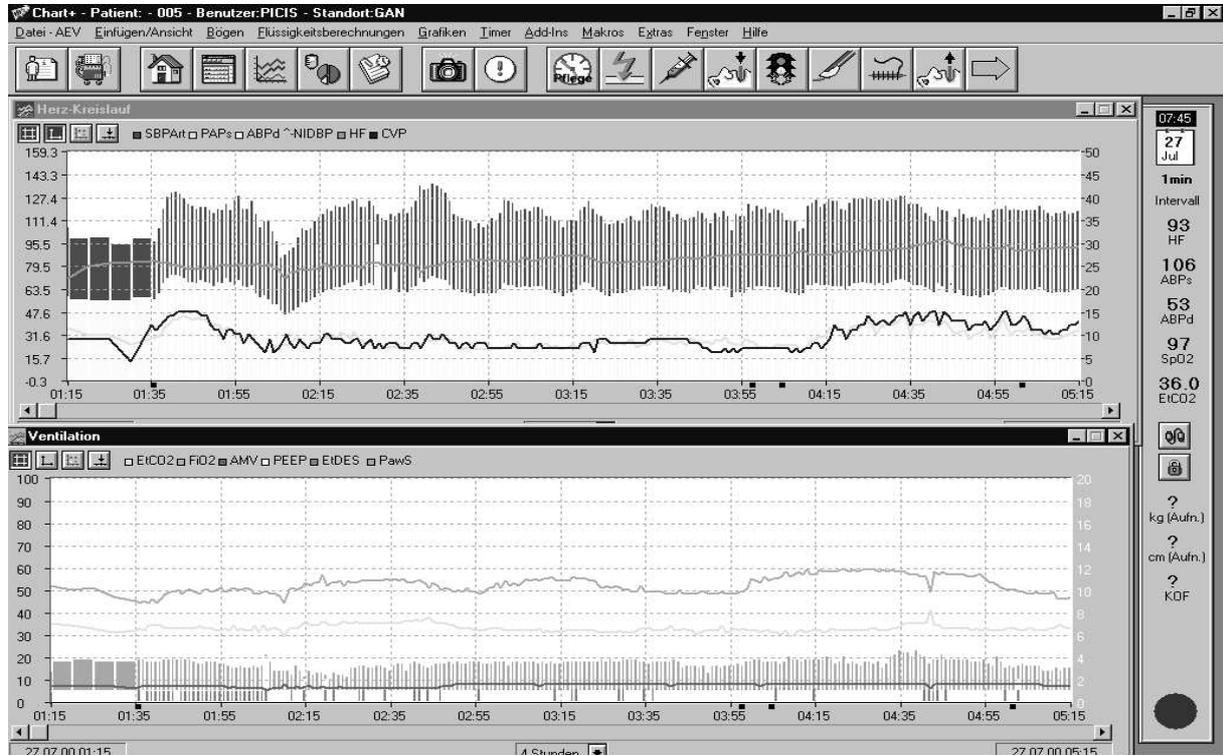
| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Definition der Intervalle für die Auswertung der intraoperativen Daten sowie der Zeitpunkte der Blutverlustbestimmungen..... | 9 |
| Abbildung 2: Installation des PDMS im OP mit Anbindung an das Narkosegerät | 14 |
| Abbildung 3: Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP)..... | 21 |
| Abbildung 4: Veränderung des zentralvenösen Drucks (ZVD) | 23 |
| Abbildung 5: Veränderung der Herzfrequenz (HF)..... | 24 |
| Abbildung 6: Veränderung der Dopaminapplikation (Dopa) | 25 |
| Abbildung 7: Veränderung der Noradrenalinapplikation (Nor) | 25 |

8.2 Tabellen

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Verteilung der Studienteilnehmer | 11 |
| Tabelle 2: Patienten-Merkmale und operative Details..... | 20 |
| Tabelle 3: Swan-Ganz-Katheter Monitoring | 26 |
| Tabelle 4: Intraoperative Flüssigkeitsbilanz | 26 |
| Tabelle 5: Arterielle Blutgas-Analyse | 27 |
| Tabelle 6: ALT | 26 |

9 Anhang

Anlage 1: intraoperative graphische Datenaufzeichnung über ca. 4 Stunden, sogenannter Screenshot eines Patienten mit Hilfe des Patienten-Daten-Management-Systems PICIS®



Anlage 2: Ausschnitt der intraoperativ aufgezeichneten Kreislauf- und Ventilationsparameter in tabellarischer Form in einminütlicher Auflösung über 12 Minuten

Chart+ - Patient: 0040314224 - Benutzer: PICIS - Standort: GAN

Übersicht groß OP

Anzeigeoptionen:
 Auflösung: 1 Minute
 Kopfzeilen anzeigen
 Leere Zeilen ausblenden

Übersicht groß OP

| | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Alle Vitalparameter | | | | | | | | | | | | |
| HF (1/min.) | 104 | 104 | 106 | 107 | 109 | 110 | 112 | 113 | 114 | 114 | 116 | |
| ST II (mV) | -0.3 | -0.3 | -0.4 | -0.2 | -0.3 | -0.4 | -0.4 | -0.3 | -0.3 | -0.4 | -0.4 | |
| SpO2 (%) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | |
| ABPsys (mmHg) | 103 | 84 | 107 | 98 | 95 | 88 | 103 | 96 | 98 | 91 | 93 | 105 |
| ABPm (mmHg) | 79 | 68 | 84 | 78 | 75 | 73 | 83 | 79 | 81 | 76 | 77 | 84 |
| ABPdia (mmHg) | 65 | 58 | 69 | 65 | 63 | 62 | 69 | 67 | 69 | 66 | 67 | 71 |
| PAPsys (mmHg) | 36 | 32 | 36 | 35 | 35 | 29 | 39 | 39 | 37 | 36 | 36 | 36 |
| PAPm (mmHg) | 22 | 19 | 24 | 24 | 23 | 15 | 26 | 26 | 25 | 23 | 23 | 24 |
| PAPdia (mmHg) | 16 | 13 | 18 | 18 | 17 | 15 | 20 | 20 | 19 | 17 | 17 | 19 |
| ZVD (mmHg) | 14 | 8 | 10 | 11 | 11 | 10 | 11 | 10 | 11 | 10 | 10 | 10 |
| PCWP (mmHg) | 6 | | | | | | | | | | | |
| HZV (l/min) | 5.0 | | | | | | | | | | | |
| +HI (l/min/m²) | 2.8 | | | | | | | | | | | |
| +KOF (m²) | 1.82 | 1.82 | 1.82 | 1.82 | 1.82 | 1.82 | 1.82 | 1.82 | 1.82 | 1.82 | 1.82 | 1.82 |
| AF (1/min) | 7 | 7 | 8 | 9 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| AMV (l/min) | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 | 5 |
| TV insp (l) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Insp. Spitzendruck (mbar) | 20 | 21 | 21 | 24 | 23 | 24 | 22 | 23 | 23 | 22 | 23 | 23 |
| Insp. Plateaudruck (mbar) | 19 | 19 | 20 | 21 | 21 | 22 | 20 | 21 | 21 | 20 | 21 | 21 |
| Insp. Mitteldruck (mbar) | 8 | 8 | 8 | 9 | 9 | 9 | 8 | 8 | 8 | 9 | 8 | 8 |
| PEEP (mbar) | 4 | 4 | 2 | 4 | 4 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 |
| Resp. Compl (ml/mbar) | 43 | 43 | 46 | 38 | 38 | 38 | 39 | 39 | 39 | 39 | 39 | 39 |
| FiO2 (%) | 53 | 53 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 | 54 |
| EtCO2 (mmHg) | 29.0 | 27.0 | 30.0 | 28.0 | 27.0 | 27.0 | 28.0 | 28.0 | 29.0 | 28.0 | 27.0 | 28.0 |
| FiN2O (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Et Desfluran (%) | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.6 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 5.5 |

17:49
 14 Feb
 1min
 114 HF
 104 ABPs
 61 ABPd
 100 SpO2
 29.0 EtCO2
 72.0 kg (Aufn.)
 168.0 cm (Aufn.)
 1.81 KOF

Anlage 3: Beispiel für die PICIS®-Arbeitsoberfläche, über die applizierte Infusionen und Medikamente manuell eingegangen werden können, sogenanntes „Flowchart“.

Chart+ - Patient: - Benutzer: PICIS

Datei - AEV Ansicht Medikamente/Flüssigkeiten Grafiken Timer Add-Ins Extras Fenster Hilfe

Home Camera Calendar Calculator Graphs Printer Mail Scale Stethoscope Syringe Thermometer Labor Clock Pen ECG AVB

Picis

13 14 15 16

00 10 20 30 40 50 00 10 20 30 40 50 00 10 20 30 40 50 00 10 20 30 40 50

Flüssigkeitsbogen

| | 13 | 14 | 15 | 16 | | | | | | | | | |
|-----------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| FLÜSSIGKEITSBILANZ | 169.. | 260.54 | 517.. | 398.33 | 354.3 | 233.39 | 232.. | -225.. | -578.. | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| FLÜSSIGKEITEN IN | 308.. | 402.47 | 659.. | 550.51 | 536.. | 544.62 | 560.. | 668.83 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| Blutprodukte | | | | | | | | | | | | | |
| CS | | | | | | | | | | | | | |
| CS bestrahlt | | | | | | | | | | | | | |
| EK gekreuzt | | | | | | | | | | | | | |
| FFP | | | | | | | | | | | | | |
| Antibiotika | | | | | | | | | | | | | |
| Amoxicillin+Clavula.. | | | | | | | | | | | | | |
| Herz/Kreislauf | 0.83 | 0.51 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 |
| Dopamin 1% | 5 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → |
| Noradrenalin 1:1 | | | | | | | | | | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → | 0.1 → |
| Kristalloide | 307.. | 401.96 | 659.. | 550.49 | 536.. | 544.59 | 480.. | 268.8 | | | | | |
| NaBic 8.4 % | | | | | | | | | | | | | |
| NaCl 0.9% | → | → | 499 | 501 | → | 503 | → | → | → | → | → | → | → |
| NaCl 0.9% | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → |
| NaCl 0.9% | | | | | | | | | 506 | → | → | → | → |
| NaCl 0.9% | → | 500 | 490 | → | 502 | → | 504 | 505 | → | → | → | → | → |
| NaCl+20mvaK | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Kolloide | | | | | | | 100 | 400 | | | | | |
| HAS 200/ 10% | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | 500 | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| FLÜSSIGKEITEN AUS | 139.. | 141.93 | 141.. | 162.18 | 182.. | 311.22 | 792.. | 894.56 | 578.. | | | | |
| Blutverlust | 51.02 | 51.02 | 51.02 | 79.08 | 121.. | 250 | 731.. | 833.33 | 560 | | | | |
| Cells Saver 1 + | | | | | | | | | | | | | |
| Geschätzter Blutve.. | | | | | | | | (300) | | | | | |
| Sauger + | | | | (450) | (600) | | (1500) | (2700) | | | | | |
| Urin | 88.48 | 90.91 | 90.91 | 73.1 | 61.22 | 61.22 | 61.22 | 61.22 | 18.37 | | | | |
| Urin DK + | (350) | | | (750) | | | | | (1650) | | | | |

10 Danksagung

Für die Mitwirkung an dieser Studie bedanke ich mich bei allen beteiligten Patienten – ohne sie wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Thiel für die Überlassung des Dissertationsthemas, die inspirierenden Gespräche und Gedankengänge. Ebenso danke ich Frau Dr. med. Kaufmann und Herrn Dr. med. Choukèr für ihre freundschaftliche Unterstützung, die ich bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit immer erfahren durfte.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Pollwein, der das Projekt PICIS seitens des Klinikums leitete, und seinen Mitarbeitern, da sie mir mit ihrem technischen Rat stets weiterhalfen.

Meiner Familie und vor allem meiner Verlobten danke ich, dass sie mir ungezählte Vorräte ihrer Zeit und ihres Verständnisses schenkten.

11 LEBENS LAUF

Name: Thomas Jan Marcus Schachtner

Geburtsdatum: 12.März 1976

Geburtsort: Salzburg, Österreich

Nationalität: deutsch

Familienstand: ledig

Eltern: Cornelia Schachtner-Wijs
Dr. Josef Schachtner

Schulbildung: 1982 – 1985 Grundschule Bayerisch Gmain
1986 – 1995 Karls gymnasium Bad Reichenhall, humanistischer
Zweig

Zivildienst: 1995 – 1996 Rettungsdienst, Deutsches Rotes Kreuz, Bad
Reichenhall

Studium: 1997 – 2003 Humanmedizin, LMU München
26.04.1999 Physikum
22.04.2000 Erstes Staatsexamen
03.09.2002 Zweites Staatsexamen
06.11.2003 Drittes Staatsexamen

Praktisches Jahr (PJ):

21.10.2002 – 09.02.2003 Klinik für Anaesthesiologie, LMU, Klinikum
Großhadern, Prof. Dr. K. Peter

10.02.2003 – 01.06.2003 Klinik für Chirurgie, LMU, Klinikum Großhadern,
Prof. K. Jauch

02.06.2003 – 21.09.2003 Innere Medizin, LMU, Klinikum Traunstein,
Dr. A. Kreuzmayr

Beruf: seit 01.01.2004 Assistenzarzt, Klinik für Anaesthesiologie, LMU,
Klinikum der Universität München, Prof. Dr. K.
Peter