Aus der Universitätsklinik für Anästhsiologie Klinikum der Universität Ulm

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Georgieff

Monitoring des total hepatischen Blutflusses unter Einsatz der transösophagealen Echographie im Vergleich zur Bestimmung mittels Indocyaningrün (ICG)-Clearance über einen Lebervenenkatheter. Ein neues nicht-invasives Verfahren?

> Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

> > von Renate Koch aus Tübingen 2004

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Peter Rademacher
2. Berichterstatter:	PD Dr. Klaus Buttenschön
Tag der Promotion:	21.10.2005

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Fragestellung der Studie	4
2 Meterial und Methodon	5
2. Material und Methoden	5
2.1 Patienteinkoliektiv	5
2.1.1 Einschusskriterien	5
2.1.2 Ausschlusschlichen	6
2.1.5 Patienteikeindaten 2.1.4 Kataolomintkorania	07
2.1.4 Katecholaminiciaple	8
2.2 Studienductrianitung	8
2.2.1 volociciumg	0
2.2.1.1 Leoetvenenkanetet	0
2.2.1.2 Transosophageate Echographiesonde	9
2.2.2 Abbruchkriterien	10
2.3 Massmath.odan	11
2.3 Messinetinouen 2.3 Hämodynamischa Parameter	11
2.3.1 Hanodynamischer Frankeer 2.3.2 Beatmungsparameter	11
2.3.2 Degionale Blutfluschestimmung im Splanchnikusgehiet bestimmt mittels Lebervenenkatheter	12
2.3.3 Elusemessung nach dem Eickschen Prinzin	12
2.3.3.2 Indoevaningrin	12
2.3.3.2 Durchführung der Farbstoffanplikation	12
2.3.3.4 Analyse der ICG-Proben	14
2.3.3.5 Berechnung des regionalen Blutflusses mittels ICG	14
2.3.3.6 Bestimming der berechenten Os- und COs-Parameter	15
2.3.4. Begionale Bluffussbestimmung mittels transösonhagealer Echographie	16
2.4 Statistik	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Allgemeine Erhebungsdaten	21
3.1.1 Alter, Grösse, Gewicht	21
3.2 Hämodynamische Parameter	21
3.3 Regionale Leberblutflussveränderungen	22
3.3.1 Lebervenendruckbestimmung durch den Lebervenenkatheter	22
3.3.2 Leberblutflussbestimmung mittels ICG-Extraktions-Methode	23
3.3.3 Leberblutflussbestimmung mittels TEE	24
3.3.4 Flussveränderungen ICG und TEE im Vergleich	26
4. Diskussion	29
4.1 Indocvaningrün	29
4.2 Transösophageale Echographie	31
5. Zusammenfassung	35
6 Literaturyorzeichnic	37
	51
7. Danksagung	47
8. Tabellarischer Lebenslauf	48

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Darstellung der Leberlappenhistologie aus L.C.Junqueira Histologie, Seite 475	1
Abb. 2	Schematisierter Versuchsablauf	10
Abb. 3	Darstellung der mittleren Lebervene mittels transösophagealer Echographie (TEE)	18
Abb. 4	Darstellung des Flussprofils der mittleren Lebervene mittels Dopplersonografie	18
Abb. 5	Darstellung der rechten Lebervene mittels transösophagealer Echographie (TEE)	19
Abb. 6	Darstellung des Flussprofils der rechten Lebervene mittels Dopplersonografie	19
Abb. 7	Lebervenendruckveränderungen	22
Abb. 8	Lebervenenblutfluss berechnet mittels Indocyaningrün-Extraktionsrate	23
Abb. 9	Lebervenenblutfluss bestimmt mittels transösophagealer Echographie	25
Abb. 10	Lebervenenblutfluss im Vergleich ICG und TEE in Einzelwerten	26
Abb. 11	Lebervenenblutfluss im Vergleich ICG und TEE im Median	27
Abb. 12	Prozentuale Flussveränderungen ICG und TEE	28

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Parameter zur Charakterisierung einer Sepsis	5
Tab. 2	Ausschlusskriterien aus der Untersuchung	6
Tab. 3	Patientenkenndaten	7
Tab. 4	Individuelle Noradrenalinkonzentration zur Stabilisierung des Kreislaufs und Dobutaminkonzentration zur Steigerung des Herzzeitvolumens um 20%	8
Tab. 5	Allgemeine Erhebungsdaten	21
Tab. 6	Die Lebervenenblutflüsse der einzelnen Patienten gemessen mittels TEE	24

_

Abkürzungsverzeichnis

avDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
CaO ₂	arterieller Sauerstoffgehalt
Cart	arterielle Farbstoffkonzentration
C _{hv}	hepatischvenöse Farbstoffkonzentration
CI	cardiac index
$\overline{CvO_2}$	venöse Sauerstoffkonzentration
d	Gefäßdurchmesser
dA/dt	Änderung der ICG-Konzentration über einen bestimmten Zeitraum
DO ₂	Sauerstofffreisetzung
DO _{2tot}	globales Sauerstoffangebot
E	hepatische Extraktion
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Hb	Hämoglobin
HR	Herzrate
HVD	hepatischvenöser Druck
HVF	totaler hepatischer Blutfluss
HVOD	hepatischvenöser Okklusionsdruck
HZV	Herzzeitvolumen
i	Infusionsrate
ICG	Indocyaningrün
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
Q	totaler Blutfluss
Q _{spl}	Splanchnikusblutfluss
Q _{spl} /CI	fraktionierter Anteil des Slanchnikusblutflusses am cardiac index
SaO_2	Sauerstoffsättigung
SVI	Schlagvolumenindex
TEE	transösophageale Echographie
THPV	totaler hepatischer Plasmafluss
TTE	transthorakale Echographie
ν	hepatische Eliminationsrate
VD	ICG - Verteilungsvolumen
VO ₂	globaler Sauerstoffverbrauch
VO _{2spl}	regionale Sauerstoffaufnahme
VTI	Fluss-Zeit-Integral

<u>1. Einleitung</u>

Die Leber ist ein zentrales Organ des menschlichen Organismus. Sie verkörpert das größte und wichtigste Stoffwechselorgan mit Funktionen im Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, sowie im Hormon und Vitaminhaushalt. Des Weiteren ist sie maßgeblich an der Entgiftung einer Vielzahl von endogen und exogen zugeführten Substanzen beteiligt.

Die Leber wird über zwei Gefäße, die Vena porta und die Arteria hepatica, versorgt.

Die Vena porta drainiert das im Magen-Darm-Trakt mit Nährstoffen angereicherte Blut aus der Vena mesenterica superior, der Vena mesenterica inferior und der Vena lienalis und fördert das Blut über den Ramus dexter und den Ramus sinister, gemäß der Einteilung der Leber in linken und rechten Leberlappen, in das Kapillarstromgebiet der Leber. Parallel dazu verläuft die Arteria hepatica, die die Leber mit oxygeniertem Blut versorgt. Im Kapillargebiet bilden die Leberzellen die Leberzellplatten, die in enger räumlicher Beziehung zu den Sinusoiden stehen und gemeinsam ein Leberläppchen bilden.

Das durch die Pfortader in die Leber gelangte Blut wird zusammen mit dem Blut der Arteria hepatica über die Venae interlobularis durch die Sinusoide zu den Zentralvenen geleitet.



Abb.1 Darstellung der Leberlappenhistologie aus L.C.Junqueira Histologie, S. 475

Entscheidend für die Stoffwechselfunktionen ist hierbei die Gliederung eines Leberazinus in Zone I bis Zone III. Die Leberzellen der Zone I kommen als Erste mit dem der Leber zugeführten Blut in Kontakt, die Zellen der Zone III als Letzte. In den Zellen der Zone I periportal laufen Prozesse des oxidativen Stoffwechsel, des Abbaus von Aminosäuren und Fettsäuren zu Acetyl-CoA, die Gluconeogenese und Harnstoffbildung aus Aminosäuren ab. Die Zellen der Zone III, vor allem nahe der Zentralvene, sind für Entgiftungsprozesse, Harnstoffbildung aus Ammoniak, sowie Lipogenese und Funktionen im Glucosestoffwechsel verantwortlich. Die Zone II bildet die Übergangszone.

Nach der Passage der Sinusoide fließt das Blut über die kleinen Venae hepaticae zusammen zur linken, mittleren und rechten Lebervene, die posthepatisch in die Vena cava inferior münden. Die Perfusion der Leber beträgt etwa 25% des gesamten Herzzeitvolumens, wobei 70% bis 80% die Vena porta passieren und 20% bis 30% über die Arteria hepatica in die Leber münden. Der Splanchnikusblutfluss ist definiert als Summe der Blutflüsse über die Arteria hepatica und Vena porta und entspricht somit der hepatovenösen Perfusion.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß eine Vielzahl von Faktoren Einfluss auf den Splanchnikusblutfluss nehmen können. Die Leber und die anderen Organe des Splanchnikusgebiets spielen eine entscheidende Rolle in der globalen und metabolischen Antwort des Organismus auf Infektionen und Sepsis. In der hyperdynamen Phase der Sepsis ist das Herzzeitvolumen gesteigert und der Splanchnikusblutfluss erhöht.

Der gesteigerte Lebermetabolismus [13, 24, 25, 28, 29, 45, 83, 88] und der dadurch erhöhte Sauerstoffbedarf kann aber durch das Sauerstoffangebot nicht gedeckt werden. Dies scheint eine entscheidende Rolle bei der Entstehung eines Multiorganversagens zu spielen [6, 30, 35, 60, 67].

Nicht nur Erkrankungen per se können den Splanchnikusblutfluss verändern, sondern auch die intensivmedizinischen Therapiemaßnahmen haben einen wesentlichen Einfluss. So konnte beobachtet werden, dass die Therapie mit Katecholaminen zum Teil gegensätzliche Effekte hat. Es zeigte sich, dass eine Therapie mit einem reinen Vasopressor bei stabiler globaler Hämodynamik zu einem Abfall des Splanchnikusblutflusses führt [69,74]. Bersten et al. wiesen 1994 unter der Therapie mit Vasopressoren wie Adrenalin und Noradrenalin einen Abfall des Nieren- und Splanchnikusblutflusses zugunsten vitaler Organe unter nicht septischen Bedingungen nach [9], Kvietys et al. konnten unter Noradrenalintherapie einen Abfall der Sauerstoffaufnahme der Splanchnikusorgane beobachten [56].

Unter Dopexamin-Dobutamintherapie kam es zu einem signifikanten Anstieg des Splanchnikusblutflusses, aber zu keinem entscheidenden Effekt auf den Sauerstoffaustausch im Splanchnikusgebiet [53].

Letztendlich sind die genauen Mechanismen der Regulation des Splanchnikusblutflusses noch nicht vollends geklärt. Neben Aktivierung von α - und β -Rezeptoren haben auch andere Rezeptoraktivierungen, wie die der Vasopressin-, Angiotensin- und Histamin-Rezeptoren Effekte auf den Splanchnikusblutfluss [40, 70].

Einen weiteren Einfluss auf die Splanchnikusdurchblutung hat das Beatmungsregime. Viele Studien konnten nachweisen, dass eine Erhöhung des positiven endexspiratorischen Drucks, ein zugunsten der Inspiration verändertes Atemzeit-Verhältnis und eine Zunahme des inspiratorischen Drucks den intraabdominellen Druck erhöhen und somit den Hepatosplanchnikusblutfluss vermindern [2, 8, 11, 14, 15, 36, 37, 72].

Dagegen beobachteten Kiefer et al. in einer Studie an ARDS-Patienten keinen signifikanten Effekt einer Erhöhung des positiven endexpiratorischen Druck auf den Splanchnikusblutfluss, den Metabolismus im Hepatosplanchnikusgebiet und die Leberfunktion, vorausgesetzt, das Herzzeitvolumen blieb konstant [52].

Änderungen des Beatmungsregimes mit einem Anstieg des PCO₂ führen zu keiner Beeinflussung der Splanchnikusperfusion, des hepatischen Metabolismus und der Leberfunktion [54].

Diese teilweise von der globalen Hämodynamik nicht reflektierten Veränderungen des Splanchnikusblutflusses und der metabolischen Funktionen des Splanchnikusgebiets machen es wünschenswert, ein einfaches, jederzeit einsetzbares Monitoring zur Bestimmung des Splanchnikusblutflusses zu etablieren.

Um den Hepatosplanchnikusblutfluss zu bestimmen stehen bisher nur invasive Verfahren zur Verfügung. Bereits 1945 beschrieb Bradley eine Methode zur Messung des Leberblutflusses mittels konstanter Indikatorinjektion nach dem Fickschen Prinzip [12]. Das invasive Verfahren über einen Lebervenenkatheter wird heute mittels Indocyaningrün-Injektion durchführt und ist mittlerweile das Standardverfahren zur Leberblutflussmessung [21, 39, 57]. Es kommen sowohl konstante als auch Bolus-Injektionen zum Einsatz [85]. Eine Untersuchung mittels Lebervenenkatheter stellt ein invasives Verfahren dar, welches immer mit Risiken und einem hohen technischen Aufwand behaftet bleibt. Der Einsatz bei kritisch kranken Patienten muss deshalb genau überdacht werden. Gefordert ist nun ein nicht-invasives Verfahren, dessen

Anwendung schnell und einfach durchführbar ist. Die Risiken sollten zudem möglichst gering sein, um einen Routineeinsatz zu erlauben.

Schütz et al. setzten die transösophageale Echographie in einer Studie an 15 Schweinen zur Leberblutflussmessung ein [78]. Sie konnten mittels transösophagealer Echographie sowohl unter Veränderungen des positiven endexpiratorischen Drucks, als auch unter Epinephrineinsatz signifikante Änderungen des Leberblutflusses beobachten. Diese Flussveränderungen korrelierten mit den Werten, die sich aus der invasiven Messung des Splanchnikusblutflusses über Ultraschallflusssonden um die A. hepatica und V. porta ergaben. Vorteile in der Anwendung der transösophagealen Echographie zur Lebervenenblutflussmessung ergaben sich aus der geringen Invasivität und der einfachen Anwendung des Verfahrens. Hieraus resultierte die Hypothese, dass sich die transösophageale Echographie auch zur Messung des Splanchnikusblutflusses am Menschen eignet.

<u>1.1 Fragestellung der Studie</u>

Zur Überprüfung der Hypothese formulierten wir folgende Fragen:

Kann die Splanchnikusperfusion des Intensivpatienten mittels transösophagealer Echographie gemessen werden?

Werden Änderungen der Hämodynamik über die transösophageale Echographie erfasst?

Korrelieren die mittels transösophagealer Echographie ermittelten Daten mit den durch die ICG-Messung errechneten Werten?

Stellt die transösophageale Echographie eine nicht-invasive Alternative zur Messung des Lebervenenblutflusses mittels ICG-Extraktionsmethode dar?

Diese Fragestellungen wurden bei Intensivpatienten im septischen Schock untersucht, bei denen der Kreislauf durch Noradrenalintherapie und Volumenzufuhr stabilisiert wurde. Wir verglichen die Flussbestimmungen beider Verfahren vor und während Dobutamininfusion.

2. Material und Methoden

Die Studie erhielt durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm ein positives Votum.

2.1 Patientenkollektiv

In dieser prospektiven Studie wurden 15 Patienten der anästhesiologischen Intensivstation Safranberg der Universität Ulm (Haus I, 3.West) im Zeitraum vom Januar 2000 bis zum Juli 2001 untersucht. Zwei Patienten mussten aufgrund technischer Schwierigkeiten ausgeschlossen werden.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Untersuchung eingeschlossen wurden intensivmedizinisch betreute und intubierte Patienten, die die Kriterien einer Sepsis gemäß der Konsensus-Konferenz der American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine vom August 1991 [1, 10] erfüllten.

paO ₂ /F _I O ₂	< 280
Tachykardie	> 90/min
Hyperthermie oder	> 38 °C
Hypothermie	< 36 °C
Leukozytose oder	> 12.000 Giga/L
Leukopenie	< 4.000 Giga/L
Herzzeitvolumenindex	\geq 3.0 L/min/m ²

Tab.1 Parameter zur Charakterisierung einer Sepsis

Anmerkung: paO2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO2 = inspiratorische Sauerstoffkonzentration

2.1.2 Ausschlusskriterien

Als Kontraindikation für die Untersuchung galten folgende Ausschlusskriterien:

Tab.2 Ausschlusskriterien aus der Untersuchung

Leberzirrhose
Verbrauchskoagulopathie
akute Blutung
Erkrankungen der Speiseröhre (Ösophagusvarizen, Divertikel)
Alter unter 18 Jahre
• vorbestehende Anämie (Hb < 10 g/100ml)
insulinpflichtiger Diabetes mellitus
• Störungen der Blutgerinnung mit Blutungsneigung (Quick < 50, PTT > 50, Thrombozyten < 50.000)
 Gesamtbilirubin >100µmol/l *
Ulcusanamnese
Zustand nach Operation des Magens (B II)
Nierenersatztherapie
*Anmerkung : bei Plasmawerten > 100µmol/l Bilirubin ergeben sich Interferenzen mit

nmerkung : bei Plasmawerten > 100µmol/l Bilirubin ergeben sich Interferenzen mit der photometrischen Bestimmung der Indocyaningrün (ICG)-Plasmakonzentration (Hunton)

2.1.3 Patientenkenndaten

Es wurden 4 weibliche und 9 männliche Patienten untersucht. Alle Patienten hatten eine Sepsis unterschiedlicher Genese. In 6 Fällen lag eine nekrotisierende Pankreatitis ursächlich zugrunde (Patient 4, 8, 9, 10, 11 und 12), in 4 Fällen war eine Peritonitis Ursache des septischen Krankheitsbildes (Patient 3, 6, 7 und 13). Weiterhin beobachteten wir in 2 Fällen eine Pneumonie (Patient 2 und 11), einmalig einen Glutealabszess (Patient 1) und eine infizierte Hüftprothese (Patient 5). Patient 11 war sowohl an einer Pneumonie, als auch an einer Peritonitis erkrankt und wird deshalb zweimal aufgeführt (Tab.3).

Patient	Alter	Gewicht Kg	Größe cm	KOF m ²	Geschlecht	Diagnose
1	78	80	176	1,96	m	Glutealabszeß
2	36	90	160	1,94	w	Pneumonie
3	69	65	170	1,75	m	Peritonitis
4	65	70	165	1,77	w	nekrotisierende Pankreatitis
5	72	70	151	1,66	m	infizierte Hüftprothese
6	72	95	180	2,15	m	Peritonitis
7	65	80	175	1,96	m	Peritonitis
8	33	90	183	2,12	m	nekrotisierende Pankreatitis
9	69	80	160	1,83	w	nekrotisierende Pankreatitis
10	52	90	175	2,06	m	nekrotisierende Pankreatitis
11	45	71	174	1,85	m	Pankreatitis / Pneumonie
12	65	50	160	1,5	w	nekrotisierende Pankreatitis
13	60	75	175	1,9	m	Peritonitis

Tab.3 Patientenkenndaten

2.1.4 Katecholamintherapie

Um einen mittleren arteriellen Blutdruck von 65-75 mmHg aufrecht zu erhalten, wurde den Patienten bedarfsadaptiert Noradrenalin über eine Perfusorpumpe verabreicht. Unter dieser Noradrenalintherapie waren alle Patienten zum Untersuchungszeitpunkt hämodynamisch stabil. Im Median war eine Noradrenalindosis von 0,04 μ g/kgKG•min⁻¹ (0,01-0,5) notwendig. Während des Untersuchungszeitraumes wurde die individuelle Noradrenalindosis nicht verändert.

Um das Herzzeitvolumen um 20% zu steigern, wurde den Patienten eine mittlere Dobutamininfusionsrate von 5 μ g/kgKG•min⁻¹ infundiert (Tab. 4).

Tab.4	Individuelle	Noradre	nalinkonzentratio	n zur	Stabilisierur	ig des	Kreislaufs
und D	obutaminkon	zentratio	on zur Steigerung	des H	erzzeitvolume	ns um	20%

Patient	Noradrenalindosierung	Intervention mit Dobutamin
1	0,01 μg/kg⋅min⁻¹	6 μg/kg⋅min⁻¹
2	0,01 µg/kg⋅min⁻¹	6 μg/kg⋅min⁻¹
3	0,06 µg/kg⋅min⁻¹	5 μg/kg⋅min⁻¹
4	0,02 µg/kg⋅min⁻¹	5 μg/kg⋅min⁻¹
5	0,04 µg/kg⋅min⁻¹	4 μg/kg⋅min⁻¹
6	0,04 µg/kg⋅min⁻¹	5 μg/kg⋅min⁻¹
7	0,5 μg/kg⋅min⁻¹	4 μg/kg⋅min⁻¹
8	0,04 µg/kg⋅min⁻¹	5 μg/kg⋅min⁻¹
9	0,01 µg/kg⋅min⁻¹	6 μg/kg⋅min⁻¹
10	0,01 µg/kg⋅min⁻¹	4 μg/kg⋅min⁻¹
11	0,07 µg/kg⋅min⁻¹	6 μg/kg⋅min⁻¹
12	0,08 µg/kg⋅min⁻¹	10 µg/kg⋅min⁻¹
13	0,05 μg/kg⋅min⁻¹	4 μg/kg⋅min⁻¹

2.2 Studiendurchführung

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt unter Noradrenalin- und Volumentherapie in einer stabilen Phase hinsichtlich der Hämodynamik und der Beatmung.

Alle Patienten waren zu diesem Zeitpunkt intubiert und kontrolliert maschinell beatmet (Evita 2, Dräger, Lübeck). Die Analgosedierung wurde durch die Gabe von Fentanyl und Midazolam erreicht. Ein arterieller sowie ein pulmonalarterieller Katheter erlaubten die kontinuierliche Überwachung des arteriellen, des pulmonalarteriellen und des zentralvenösen Druckes [41, 55].

2.2.1 Vorbereitung

2.2.1.1 Lebervenenkatheter

Der Lebervenenkatheter (Swan-Ganz, Baxter Healthcare, Irvine, CA) wurde den Patienten unter Bildwandlerkontrolle über die rechte Vena jugularis interna in eine beliebige Lebervene platziert. Zur Sicherung der korrekten Lage erfolgte vor Untersuchungsbeginn eine röntgenphotographische Kontrolle mittels 5ml Kontrastmittel (Solutrast®, Byk Gulden, Konstanz).

2.2.1.2 Transösophageale Echographiesonde

Nach Anlage des Lebervenenkatheters wurde die transösophageale Echographiesonde in die Speiseröhre eingeführt. Im Weiteren wurden die rechte, die mittlere und die linke Lebervene mit der Sonde aufgesucht. Für die Messungen wurden die entsprechenden Lebervenen mit der Sonde dargestellt und ein Flussprofil erstellt.

2.2.2 Probenentnahme und Messzeitpunkte

Vor Untersuchungsbeginn (t = 0 min) erfolgte eine Blutgasanalyse aus dem arteriellen, dem pulmonalarteriellen und dem Lebervenenkatheter zur Bestimmung der Referenzwerte vor der Infusion von Indocyaningrün.

Mit der transösophagealen Echographiesonde wurden zuerst die rechte, die mittlere und die linke Lebervene aufgesucht und die Durchmesser der Lebervenen mittels zweidimensionalem Ultraschallbild bestimmt. Anschließend wurden mit dem gepulsten Doppler die Flussgeschwindigkeiten in den Lebervenen ermittelt. Die erhobenen Parameter wurden zur späteren Analyse auf Videoband gespeichert und nach abgelaufener Untersuchung mittels der Software des Ultraschallgerätes (Sono 5500, Hewlett-Packard, USA) ausgewertet.

Im Anschluss daran erhielten die Patienten einen ICG-Bolus von 12mg, gefolgt von einer 30minütigen, kontinuierlichen, intravenösen Infusion von Indocyaningrün in einer Dosis von 0,5mg/min. Nach 20 Minuten wurde die Steady-State Konzentration erreicht.

Der gesamte Untersuchungsverlauf erfolgte in zwei Messreihen.

Bei der ersten Messreihe wurden nach 20, 25 und 30 Minuten Blutproben aus dem arteriellen Katheter und dem Lebervenenkatheter als Ausgangswerte vor Dobutamininfusion entnommen. Zu den gleichen Zeitpunkten wurden die Flüsse über den Lebervenen mittels der TEE-Sonde erfasst. Zudem wurden bei 30 Minuten Blutgasanalysen aus dem arteriellen und dem gemischtvenösen Katheter durchgeführt und die Globalparameter der Hämodynamik sowie die Beatmungsparameter erhoben.

Anschließend wurde eine Dobutamintherapie mit einer mittleren Dosis von 5µg/kg•min⁻¹ begonnen, bis das Herzzeitvolumen um 20% anstieg (Tab. 4).

Nach dem Anstieg des Herzzeitvolumens um 20% und einer folgenden stabilen Phase von 30 min folgte die zweite Messreihe. Die als Interventionswerte bezeichneten Blutproben wurden wieder nach 20, 25 und 30 Minuten aus dem arteriellen und dem Lebervenenkatheter entnommen und gleichzeitig die Blutflüsse über den Lebervenen mittels TEE-Sonde bestimmt. Bei 30 Minuten erfolgte erneut eine Entnahme von Blutgasanalysen aus dem arteriellen und dem gemischtvenösen Katheter, sowie eine Erfassung der Globalparameter der Hämodynamik und der Beatmungsparameter.

Die Blutgasanalysen wurden innerhalb von 5 Minuten analysiert und dokumentiert. Anschließend wurden die Blutproben der Ausgangsmessreihe und der Interventionsmessreihe 10 min bei 5000 U/min zentrifugiert und der Plasmaüberstand abpipettiert. Die gewonnenen Plasmaproben und eine ICG-Probe wurden zur ICG-Bestimmung bei -80°C eingefroren.



Abb.2 Schematisierter Versuchsablauf

1. Messreihe vor Dobutamingabe über eine Zeitdauer von 30 Minuten mit Probenentnahmen zur Indocyaningrün(ICG)-Plasmakonzentrationsbestimmung aus der Arterie und Lebervene und zeitgleichen transösophagealen Echographie (TEE)-Messungen nach 20, 25 und 30 Minuten (min).

2. Messreihe nach Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV) um 20% mit Dobutamin mit dem gleichen Infusionsschema und Probenentnahmen zu den entsprechenden Messzeitpunkten.

2.3.3 Abbruchkriterien

Ein Abbruch der Studie war vorgesehen, wenn während der Studie eine klinische Verschlechterung des Patienten im Sinne einer kardialen, pulmonalen oder hämodynamischen Instabilität eine Änderung des therapeutischen Regimes notwendig machte. Dies war nicht erforderlich.

In zwei Fällen konnte die Studie aufgrund von technischen Schwierigkeiten nicht beendet werden. Bei einer Untersuchung war die Zentrifuge defekt, im zweiten Fall war die Flussmessung mittels transösophagealer Echographie nicht durchführbar.

2.3 Messmethoden

2.3.1 Hämodynamische Parameter

Bei allen Patienten war bereits im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung ein arterieller (Leader cath G20 - 8 cm, Vygon, Frankreich) und ein zentralvenöser Katheter gelegt, sowie ein pulmonalarterieller Katheter eingeschwemmt (93A 754 7F Swan-Ganz, Baxre Healthcare, Irvine, CA) worden.

Über den arteriellen Katheter wurde kontinuierlich der Blutdruck in der Arteria radialis gemessen, der zentralvenöse Druck wurde über den zentralvenösen Katheter ermittelt. Das Herzzeitvolumen wurde mit der Thermodilutionsmethode [51, 58, 73] bestimmt. Die Messungen erfolgten jeweils mit 10 ml eisgekühlter Kochsalzlösung 0,9% am Ende der Exspirationsphase.

Die Herzfrequenz wurde aus einer EKG-Ableitung ermittelt und die Körpertemperatur kontinuierlich über den Thermistor des Pulmonalarterienkatheters erfasst (Sirecust 404-1, Siemens, Deutschland).

Die Messungen der hämodynamischen Parameter erfolgten vor dem Untersuchungsbeginn und jeweils 20 Minuten nach Beginn der Messreihen.

2.3.3 Beatmungsparameter

Zur Beobachtung und Dokumentation eines pulmonal stabilen Verlaufs des Patienten während der Untersuchung wurden die Beatmungsparameter mittels des Beatmungsgerätes Evita 2, Dräger, Lübeck bestimmt. Die Beatmungsparameter wurden innerhalb des Untersuchungszeitraumes nicht verändert. Erfasst wurden die exspiratorische CO₂-Konzentration, die inspiratorische Sauerstoffkonzentration, der Beatmungsspitzen- und Plateaudruck sowie der positive endexpiratorische Druck. Desweiteren wurden das inspiratorische Tidalvolumen, das expiratorische Volumen, die Atemfrequenz, das expiratorische Minutenvolumen und das Inspirations:Expirations-Verhältnis erfasst.

Die Erfassung der Beatmungsparameter erfolgte parallel zu den globalen hämodynamischen Messungen vor dem Untersuchungsbeginn und jeweils 20 Minuten nach Beginn der Messreihen.

2.3.3 Regionale Blutflussbestimmung im Splanchnikusgebiet mittels Lebervenenkatheter

2.3.3.1 Flussmessung nach dem Fickschen Prinzip

Der Splanchnikusblutfluss (Q_{spl}) wurde mit der Indocyaningrün-Extraktionsmethode [12, 17, 21, 46, 65] durch hepatischvenöse Blutabnahmen bestimmt. Nach dem Fickschen Prinzip wird bei einer kontinuierlichen Farbstoffinfusion unter steady-state-Bedingungen der Splanchnikusblutfluss (Q_{spl}) aus der hepatischen Eliminationsrate (v) und der Differenz zwischen arterieller und hepatischvenöser Plasmafarbstoffkonzentration ($C_{art} - C_{hv}$) berechnet.

 $Q_{spl} = v / (C_{art} - C_{hv})$

Gleichung 1

mit :	Q_{spl}	Splanchnikus-Blutfluss [l/min]
	ν	Eliminationsrate [µmol/min]
	C_{art}	arterielle Farbstoffkonzentration [µmol/l]
	C_{hv}	hepatischvenöse Farbstoffkonzentration [µmol/l]

Geht man davon aus, dass ICG ausschließlich hepatisch eliminiert wird und die arterielle und hepatischvenöse ICG-Plasmakonzentrationen konstant sind, also ein Verteilungsgleichgewicht besteht, dann ist die Infusionsrate des Farbstoffes gleich der hepatischen Eliminationsrate.

2.3.3.2 Indocyaningrün

Indocyaningrün (ICG, Cardio-Green®, Beckton-Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD) ist ein wasserlöslicher, nicht toxischer Tricarboncyanin-Farbstoff, der nach intravenöser Gabe schnell und vollständig an Plasmaproteine gebunden wird [43]. ICG reichert sich in der Galle an [5, 81] und unterliegt keinem enterohepatischen Kreislauf. Es wird ausschließlich hepatisch eliminiert [21, 44]. Weder beim Menschen noch beim Hund lässt sich ICG im Urin nachweisen [66]. Ebenso wenig sind arteriovenöse Konzentrationsdifferenzen in den Extremitäten, in der Niere oder der Lunge nachweisbar [47, 81]. In der vorliegenden Untersuchung wurde ICG nach einem Bolus von 12 mg mit einer Infusionsrate von 0,5mg/min über den gesamten Untersuchungszeitraum kontinuierlich infundiert.

Der Zusammenhang von Infusions- und Eliminationsrate bezogen auf den Gesamtorganismus stellt sich wie folgt dar :

 $i = v + V_D \bullet KG \bullet dA / dt [\mu mol/min]$ Gleichung 2

mit :	<i>i</i> :	Infusionsrate [µmol/min]
	v:	Eliminationsrate [µmol/min]
	V_D :	ICG Verteilungsvolumen [0,05 l/kg KG]
	<i>KG</i> :	Körpergewicht [kg]
	dA/dt :	Änderung der ICG-Konzentration [µmol/l•min]über die Zeit

Die Auflösung der Gleichung 2 nach der Eliminationsrate v ergibt :

 $v = i \bullet (1 - (V_D / i) \bullet KG \bullet dA/dt) [\mu mol/min]$ Gleichung 3

Im Fließgleichgewicht, das heißt für dA/dt = 0 sind Infusionsrate und Eliminationsrate gleich. Der regionale Plasmafluss im Hepatosplanchnikusgebiet Q^*_{spl} errechnet sich somit nach dem Fickschen Prinzip (Gl. 1) unter Verwendung der Gleichung 3 als :

$$Q_{spl}^{*} = i - (V_{D} \bullet KG \bullet dA/dt) / (C_{art} - C_{hv}) [I /min]$$
 Gleichung 4

mit: i, v, KG, V_D, dA/dt entsprechend Gleichung 3

Q^*_{spl} :	Splanchnikusplasmafluss [l /min]
C_{art} :	arterielle Farbstoffkonzentration [µmol/l]
C_{hv} :	hepatischvenöse Farbstoffkonzentration [µmol/l]

Aus dem Plasmafluss Q^*_{spl} und dem Hämatokrit HK folgen für den Splanchnikusblutfluss Q_{spl} somit:

$$Q_{spl} = Q_{spl}^{*} \bullet (1 / (1 - HK)) [l /min]$$
 Gleichung 5

2.3.3.3 Durchführung der Farbstoffapplikation

Alle untersuchten Patienten erhielten eine kontinuierliche intravenöse ICG-Infusion in Aqua ad.inj. mit einer Konzentration von 0,45 mg/ml in einem lichtgeschützten System. Die Perfusorspritzen wurden leer und mit Indocyaningrünlösung vor und nach der Untersuchung gewogen, um die genaue Injektionsmenge des Farbstoffs bestimmen zu können.

2.3.3.4 Analyse der ICG-Proben

Die bei -80 °C tiefgefrorenen Proben wurden bei 25°C im Wasserbad aufgetaut und anschließend für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert (Rotrix/RP, Hettich, Deutschland).

Um eine Eichgerade zu erstellen, wurde von der ICG-Lösung eines jeden Patienten jeweils eine Probe aufbewahrt. Aus einer Stammlösung wurde durch Verdünnung mit aufsteigender Farbstoffkonzentration (0 mg/l, 0,9 mg/l, 2,25 mg/l, 4,5 mg/l) die Eichgerade erstellt. Der Plasmaprobe jedes einzelnen Patienten vor Untersuchungsbeginn wurden jeweils 4 Proben mit 250 µl entnommen. Aus dem Gemisch der 4 Patientenproben mit den Proben der Verdünnungsreihe konnte dann die Eichgerade abgeleitet werden. Anschließend wurden die Plasmakonzentrationen der einzelnen Messzeitpunkte, bestehend aus 250 µl Plasma und 250 µl Aqua dest. aus dieser Eichgeraden abgeleitet. Die photometrische Messung erfolgte an einem Photometer bei einer Wellenlänge von 805 nm (Spectrophotometer DU-64, PAC Modul Quant II, Beckmann).

2.3.3.5 Berechnung des regionalen Blutflusses mittels ICG

Die Berechnung erfolgt nach dem Fickschen Prinzip. Geht man davon aus, dass die Verteilung des Farbstoffs im Intravasalraum statt findet, dann gilt für die hepatische Extraktion E:

$$E = (C_{art} - C_{hv}) / C_{art}$$
 Gleichung 6

Die Extraktion einer im Plasma vorhandenen Substanz berechnet sich aus der Relation zwischen der Ausscheidungsrate und der arteriellen Plasmakonzentration.

Die Elimination wird dann nach der im Abschnitt 2.3.3.1 beschriebenen Gleichung 1 berechnet. Sie betrug in den vorliegenden Untersuchung prozentual im Median 37% (19-71) bei der ersten und 28% (18-50) bei der zweiten Untersuchung.

2.3.3.6 Bestimmung der berechneten O₂- und CO₂- Parameter

Die Sauerstoffsättigung und der Hämoglobinwert wurden spektrophotometrisch bestimmt mittels 4 verschiedener Wellenlängen von 535,0 nm, 585,2 nm, 594,5 nm und 626,6 nm (CO-Oxymeter IL 282, Instrumentation Laboratory, Lexlington, MA). Die Bestimmung des pH-Wertes der arteriellen, hepatischvenösen und gemischtvenösen Blutproben, sowie des Blutgaspartialdrucks wurde mit einem Blutgas-Analysator durchgeführt (NOVA Stat 5, Biomedical, Waltham, MA). Die Ermittlung des pH-Wertes erfolgte mit einer ionensensitiven Glaselektrode, des pCO₂ mittels einer modifizierten pH-Elektrode (Severinghaus-Elektrode) und des pO₂ mit einer polarographischen Elektrode (Clark-Elektrode).

Für den arteriellen Sauerstoffgehalt CaO₂ gilt:

CaO₂ = Hb • SaO₂ • 1,37 + paO₂ • 0,0031 (ml/100ml)Gleichung 7

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz avDO₂ errechnet sich als:

a v
$$DO_2 = CaO_2 - C vO_2$$
 (ml/100ml) Gleichung 8

Für das globale Sauerstoffangebot DO2tot gilt:

$$DO_{2tot} = CaO_2 \bullet CO \bullet 10 \text{ (ml/min)}$$
 Gleichung 9

Der globale Sauerstoffverbrauch VO_2 wurde mittels indirekter Kalorimetrie aus den respiratorischen Gas bestimmt, die regionale Sauerstoffaufnahme VO_{2spl} nach dem Fickschen Prinzip berechnet:

$$VO_{2spl} = (CaO_2 - Cv \overline{O}_2) \bullet CO \bullet 10 (ml/min)$$
 Gleichung 10

Hierbei wurde der regionale Blutfluss des Splanchnikusgebietes anstelle des Herzindex zur Berechnung der regionalen Sauerstoffkinetik verwandt.

2.3.4 Regionale Blutflussbestimmung mittels transösophagealer Echographie

Der totale hepatische Blutfluss setzt sich zusammen aus dem arteriellen hepatischen Blutfluss und dem venösen Blut aus Magen, Milz, Pankreas und dem Darm, das in der Portalvene zusammen fließt. Der Blutfluss der Lebervene repräsentiert somit die Splanchnikusperfusion. Die Bestimmung des totalen hepatischen Blutflusses mit der transösophagealen Echographie erfolgte wie von Schütz et al. beschrieben [78] und ist im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Zur sonographischen Bestimmung des hepatischen Blutflusses wurde eine omniplane 5/3,7-MHz transösophageale Echosonde verwendet, die an ein Ultraschallgerät (Sonos 5500, Hewlett-Packard Icn., Andover, MA., USA) angeschlossen wurde. Um die Lebervenen aufzusuchen, wurde zuerst die TEE-Sonde in den Magen vorgeschoben, anteflektiert und nach rechts gedreht. Danach wurde die Leber aufgesucht und ein horizontaler Schnitt der Vena cava inferior eingestellt. Durch anschließende Rotation der Darstellungsebene der Sonde auf 40° bis 80° konnte die Vena cava inferior sagital abgebildet werden. In dieser Darstellungsebene konnte die Einmündung der rechten Lebervene in die Vena cava inferior aufgesucht und der Verlauf der rechten Lebervene verfolgt werden. Um die mittlere Lebervene zu untersuchen, musste die Ultraschallsonde von dieser Position aus etwas nach links gedreht und die Anschallebene auf 50° bis 90° eingestellt werden. Die linke Lebervene ließ sich durch eine weitere Drehung der TEE-Sonde nach links und Einstellung der Anschallebene auf 80° bis 120° darstellen. Zur Messung des Blutflusses in der rechten, mittleren und linken Lebervene wurde zuerst im zweidimensionalen Ultraschallbild der Gefäßdurchmesser (d) in der Diastole und unter Apnoe als Dreifachmessung bestimmt. Danach wurde an gleicher Stelle des Gefäßes mit dem gepulsten Doppler das entsprechende Fluss-Zeit-Integral (VTI) erhoben. Für die Dopplermessung musste der Ultraschallstrahl möglichst parallel zur Flussrichtung des Gefäßes eingestellt werden. Eine Winkelkorrektur wurde mit der Software des Ultraschallgerätes durchgeführt, wenn die Achse des Schallstrahls nicht ganz parallel zur Flussrichtung des Gefäßes eingestellt werden konnte. Ein Winkel von mehr als 60° wurde für die Dopplersonographie als inakzeptabel angesehen [20].

Für die Auswertung wurden die zweidimensionalen Ultraschallbilder und die Dopplermessungen des Fluss-Zeit-Integrals auf einer magnetooptischen Platte gespeichert. Durch einen "geblindeten" Untersucher erfolgte die Auswertung der Daten "off-line" mit der Software des Ultraschallgerätes. Die Gefäßdurchmesser der einzelnen Lebervenen wurden mit der "inner-

edge"-Methode bestimmt. Durch manuelle Planimetrie der Dopplerkurve mit dem Trackball des Ultraschallgerätes erfolgte die Quantifizierung des Fluss-Zeit-Intergrals. Bei der Berechnung kamen jeweils der Median der Mehrfachmessungen des Gefäßdurchmessers und des Fluss-Zeit-Intergrals zur Verwendung. Aus der mit dem Ultraschallgerät erfassten EKG-Ableitung konnte die jeweilige Herzfrequenz bestimmt werden. So ließ sich der Blutfluss einer Lebervene nach folgender Formel kalkulieren:

Q (ml•min⁻¹) = $\pi \cdot (1/2 \text{ d(cm)})^2 \cdot 0.57 \cdot \text{VTI(cm)} \cdot \text{HR(min}^{-1})$ Gleichung 11

Das Flussprofil in den Lebervenen ist nicht flach, sondern es handelt sich um ein paraboles Flussprofil. Deshalb wurde die maximale Flussgeschwindigkeit mit einem Korrekturfaktor von 0,57 multipliziert, um die mittlere Flussgeschwindigkeit zu erhalten. Der Korrekturfaktor 0,57 stellt hierbei einen Koeffizienten dar, der von Moriyasu et al. zur Kalkulation des portalen Blutflusses ermittelt wurde [63].

Der totale hepatische Blutfluss HVF ergibt sich somit aus der Summe der Flüsse der einzelnen Lebervenen:

HVF = Q rechte Lebervene + Q mittlere Lebervene (+ Q linke Lebervene) Gleichung 12



Abb. 3 Darstellung der mittleren Lebervene mittels transösophagealer Echographie (TEE).



Abb. 4 Darstellung des Flussprofils der mittleren Lebervene mittels Dopplersonografie.



Abb. 5 Darstellung der rechten Lebervene mittels transösophagealer Echographie (TEE). Das horizontal verlaufende Gefäß stellt die Vena cava dar.



Abb. 6 Darstellung des Flussprofils der rechten Lebervene mittels Dopplersonografie.

2.4 Statistik

Die Strukturierung und Auswertung der Daten erfolgte mit Methoden der deskriptiven Statistik. Zur Auswertung kamen Beschreibungen, Darstellungen und Tests für beliebige Verteilungen. Dabei sind der Median, die 25. und die 75. Perzentile dargestellt. Die Minimum- und Maximumwerte sind zusätzlich als Kreise in den Box Plot gekennzeichnet. Beim Vergleich von paarigen Stichproben wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Unverbundene Stichproben wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet. Hierfür wurde jeweils ein Signifikanzniveau von p < 0,05 angenommen.

Zudem wurde der Korrelationkoeffizient zwischen den Messwerten aus der ICG- und TEE-Lebervenenblutflussbestimmung berechnet. Hierfür wurden sowohl die absoluten Messwerte, als auch die Differenzen im Messverlauf miteinander verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Erhebungsdaten

3.1.1 Alter, Größe und Gewicht

Der Median für die Altersverteilung betrug 59 Jahre (36-78), für die Körpergröße 169 cm (151-183), für das Körpergewicht 77,4 kg (50-95) (Tab.5).

Patient	Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht
	(m/w)	(Jahre)	(cm)	(kg)
1	m	78	176	80
2	w	36	160	90
3	m	69	170	65
4	w	65	165	70
5	m	72	151	70
6	m	72	180	95
7	m	65	175	80
8	m	33	183	90
9	w	69	160	80
10	m	52	175	90
11	m	45	174	71
12	w	45	160	50
13	m	60	170	75

Tab.5 Allgemeine Erhebungsdaten

3.2 Hämodynamische Parameter

Die Erfassung der globalen hämodynamischen Parameter, der Beatmungsparameter und der Temperatur erfolgte zur Überwachung eines kardiozirkulatorisch und pulmonal stabilen Verlaufs während der Untersuchungsreihen. Unter der Dobutamininjektion konnte ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz von 92 S/min (60-115) auf 104 S/min (70-136) beobachtet werden, sowie ein signifikanter Anstieg des Herzzeitvolumens (CI) von 3,32 l/min•m² (2,42-5,08) auf 4,41 l/min•m² (3,07-6,36).

3.3 Regionale Leberblutflussveränderungen

Im Folgenden sind die Veränderungen des Lebervenendruckes und des Leberblutflusses unter Dobutamin-Infusion dargestellt. Bei den Blutflussbestimmungen werden die durch TEE ermittelten Werte mit den durch ICG-Extraktion berechneten Werten verglichen.

3.3.1 Lebervenendruckbestimmung durch den Lebervenenkatheter

Unter Dobutaminzufuhr kam es zu keinem signifikantem Anstieg des hepatischvenösen Druck mit 14 mmHg (2-20) vs. 14 mmHg (5-18) und des hepatischvenösen Okklusionsdruck mit 16 mmHg (3-24) vs 17 mmHg (7-27).

Veränderungen des Lebervenendrucks nach Dobutamin-Intervention sind in Abb.7 in einer box plot-Graphik dargestellt.





Lebervenendruckveränderungen gemessen über den Lebervenenkatheter vor und nach Dobutamin-Intervention im Gesamtkollektiv (n=13). HVD bezeichnet den hepatovenösen Druck, HVOD den hepatovenösen Verschlussdruck. Dargestellt sind hier die Mediane, die 25. und 75. Perzentile, die zwischen den Ausgangswerten und nach Intervention durch Dobutamingabe verglichen werden.

3.3.2 Leberblutflussbestimmung mittels ICG-Extraktions-Methode

Signifikant stieg der Leberblutfluss unter Dobutamin-Infusion von 1610 ml/min (790-4430) auf 2140 ml/min (1210-6750) an (Abb.8).



Abb.8 Lebervenenblutfluss berechnet mittels Indocyaningrün-Extraktionsrate

Leberblutfluss (Qspl) in ml/min berechnet mittels Indocyaningrün (ICG)-Extraktionsrate vor und nach Dobutaminintervention bei den individuellen Patienten (links) und im Gesamtkollektiv (rechts), dargestellt als Median mit 25. und 75. Perzentile.

3.3.3 Leberblutflussbestimmung mittels TEE

Gemessen wurde der Leberblutfluss über der rechten, der mittleren und der linken Lebervene und nach oben genannter Formel berechnet.

	Ausgangswerte Fluss LV ml/min			Interventionswerte Fluss LV				
						ml/n	nin	
Patient	re LV	mit LV	li LV	gesamt	re LV	mit LV	li LV	gesamt
1	628	204	123	955	961	295	122	1378
2	1349	745	186	2279	2111	708	239	3058
3	458	392	190	1040	477	404	191	1072
4	309	119	58	486	499	130	62	691
5	202	125	38	364	207	135	41	384
6	141	307	n.b.	449	207	382	n.b.	589
7	317	151	n.b.	469	267	198	n.b.	465
8	204	880	105	1189	274	1229	113	1617
9	651	276	n.b.	927	515	443	n.b.	958
10	677	257	n.b.	934	982	431	n.b.	1414
11	483	425	259	1166	515	412	270	1197
12	569	496	n.b.	1065	407	663	n.b.	1071
13	877	362	n.b.	1239	1060	266	n.b.	1326

Tab.6 Die Lebervenenblutflüsse	e der einzelnen	Patienten gemessen	mittels TEE
--------------------------------	-----------------	--------------------	-------------

In Tab.6 sind die Lebervenenblutflüsse über den einzelnen Lebervenen gemessen mittels transösophagealer Echographie (TEE) vor und nach Dobutaminintervention in ml/min dargestellt. Re LV bedeutet rechte Lebervene, mit LV bedeutet mittlere Lebervene und li LV bezeichnet die linke Lebervene. N.b. bedeutet nicht bestimmbar.

Dabei war eine Flussmessung über der linken Lebervene bei den Patienten 6, 7, 9, 10, 12 und 13 technisch nicht durchführbar (Tab. 6), sodass der Fluss über der linken Lebervene in der Gesamtberechnung nicht berücksichtigt wurde.

In der folgenden graphischen Darstellung sind die Gesamtflüsse vor und während Intervention mit Dobutamin dargestellt.

Der Lebervenenfluss stieg signifikant unter Dobutamin-Infusion im Median von 955 ml/min (364-2279) auf 1072 ml/min (384-3058) (Abb.9).



Abb.9 Lebervenenfluss bestimmt mittels transösophagealer Echographie

Veränderungen des Lebervenenblutflusses (Qspl) in ml/min bestimmt mittels transösophagealer Echographie (TEE) vor und nach Dobutaminintervention bei den individuellen Patienten (links) und im Gesamtkollektiv (rechts), dargestellt als Median mit 25. und 75. Perzentile.

3.3.4 Flussveränderungen ICG und TEE im Vergleich

Im Folgendem sind die Flussveränderungen bestimmt mittels TEE-Messung und ICG-Extraktionsmethode im direkten Vergleich dargestellt (Abb.10).



Abb.10 Lebervenenblutfluss im Vergleich ICG und TEE in Einzelwerten

Änderungen des Lebervenenblutflusses (Qspl) in ml/min gemessen mittels transösophagealer Echographie (TEE) versus Indocyaningrün (ICG)- Extraktionsrate im direkten Vergleich bei den individuellen Patienten. Die Wertepaare der einzelnen Patienten sind farbig gleich dargestellt.



Als Box Plot stellen sich die Veränderungen im Median wie folgt dar (Abb.11):

Abb.11 Lebervenenblutfluss im Vergleich ICG und TEE im Median

Änderungen des Lebervenenblutflusses (Qspl) in ml/min gemessen mittels Indocyaningrün (ICG)-Extraktionsrate und transösophagealer Echographie (TEE) im direkten Vergleich vor (Ausgangswerte) und nach Dobutamingabe (Intervention) beim Gesamtkollektiv, dargestellt als Median mit 25. und 75. Perzentile.

Abbildung 11 zeigt, dass die mittels ICG-Extraktion gemessenen Werte im Median deutlich bestimmten Werte. Dies betrifft sowohl höher waren, als die mittels TEE die Ausgangsmessungen, als auch die Messergebnisse nach der Intervention. Als Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Messmethoden ergaben sich hierbei r = 0.82 für die Ausgangswerte und r = 0.85 für die Werte nach der Intervention.

Die prozentualen Veränderungen lagen bei den Messungen unter Dobutamin-Infusion im Median bei der TEE-Messungen bei 7% (minus 1 - 51) und bei der ICG-Bestimmung bei 17% Flussänderung (minus 3 - 199).

In einem Säulendiagramm sind im Folgendem die Flussveränderungen prozentual bei den Messungen mittels TEE versus ICG dargestellt. Reihe 1 entpricht der TEE-Messreihe, Reihe 2 entspricht der ICG-Messreihe (Abb.12).



Abb.12 Prozentuale Flussveränderungen ICG und TEE

Prozentuale Flussveränderungen bestimmt mittels Indocyaningrün (ICG)- Extraktionsrate und transösophagealer Echographie (TEE) im Vergleich. (Reihe 1 = TEE-Messwerte, Reihe 2 = ICG-Messwerte)

Bei Patient 7 wurde mittels TEE-Bestimmung ein Rückgang des Lebervenenblutflusses durch Dobutaminintervention um 1% und bei Patient 12 mittels ICG-Messung ein Rückgang um 6% bei gleichzeitiger 0%-iger Veränderung in der TEE-Untersuchung ermittelt.

Werden die Differenzen der paarigen Flussmessungswerte zwischen der ICG-Extraktionsmethode und der TEE-Messung miteinander verglichen, ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,29.

4. Diskussion

Zur Überprüfung der Hypothese, ob die Echographie eine Alternative zur invasiven ICG-Extraktionsratenbestimmung für die Messung der Splanchnikusdurchblutung bei intensivmedizinischen Patienten darstellt, wurden die folgenden Fragestellungen untersucht: Kann die Splanchnikusperfusion des Intensivpatienten mittels transösophagealer Echographie gemessen werden?

Werden Änderungen der Hämodynamik über die transösophageale Echographie erfasst? Korrelieren die mittels transösophagealer Echographie ermittelten Daten mit den durch die ICG-Messung errechneten Werten?

Diese Fragestellungen wurden bei Intensivpatienten im septischen Schock untersucht, bei denen der Kreislauf durch Noradrenalintherapie und Volumenzufuhr stabilisiert wurde. Wir verglichen die Flussbestimmungen beider Verfahren vor und während Dobutamininfusion.

<u>4.1 Indocyaningrün</u>

Bereits 1945 etablierten Bradley et al. eine Methode zur Bestimmung des Blutflusses durch das Splanchnikusgebiet mittels konstanter Indikatorinjektion nach dem Fickschen Prinzip [12]. Voraussetzung zur Bestimmung ist eine nahezu ausschließlich hepatische Elimination des Farbstoffs. So hatte sich zum Beispiel Galaktose als Indikator nicht bewährt, da hier zusätzlich eine extrahepatische Elimination in den Erythrozyten und der Niere stattfindet [16, 24, 49].

Indocyaningrün ist eine Substanz, die zu 97% hepatisch eliminiert wird und deshalb die Bestimmung des Splanchnikusblutflusses ermöglicht [21, 26, 49].

Dabei scheint die Clearance des ICGs von der Anzahl der funktionsfähigen ICG-Rezeptoren und der Effektivität des aktiven Transports in den Hepatozyten abhängig zu sein [77]. Für ICG wurde ein von der Konzentration abhängiges Eliminationsverhalten beschrieben [44]. In niedriger Dosierung (z.B. 0,5 mg/min) unterliegt ICG einer Kinetik erster Ordnung, wobei die Halbwertszeit von der Ausgangskonzentration unabhängig ist und somit die Reaktionsgeschwindigkeit zu der jeweils noch vorhandenen Konzentration proportional ist [43, 87]. In höheren Dosierungen (z.B. 5 mg/min) dagegen zeigt ICG eine Kinetik zweiter Ordnung, bei der die Halbwertszeit von der Ausgangskonzentration abhängig ist [44]. Es erfolgte deshalb in

dieser Studie eine kontinuierliche ICG-Applikation in niedriger Dosierung von 0,5 mg/min, um eine konstante ICG-Plasmakonzentration zu erhalten (steady-state). Beachtet werden muss auch ein Substanzverlust in extravasale Kompartimente, was durch Burczynski et al. nachgewiesen werden konnte [17]. Das Einhalten der niedrigen Infusionsrate des ICG und eine Äquilibrierungszeit von mindestens 20 min gewinnt deshalb besondere Bedeutung [81].

Leevy et al. forderten 1962 in einer Studie eine ICG-Extraktion größer 10% um ausreichende Aussagen über den Splanchnikusblutfluss treffen zu können [57]. Unterhalb dieser Grenze haben kleine Messfehler einen sehr großen Einfluss auf die Berechnung des Splanchnikusblutflusses. In der vorliegenden Studie konnte eine ICG-Extraktion im Median von 37% versus 28% bestimmt werden, lag somit also deutlich über dieser geforderten Schwelle.

Aufgrund der überwiegend hepatischen Elimination ergeben sich verschiedene Störfaktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können.

Im hyperdynamen septischen Schock konnte eine verminderte ICG-Extraktionsrate nachgewiesen werden, die eine reduzierte Anzahl funktionell aktiver Hepatozyten vermuten lässt [19]. Dies stimmt überein mit Untersuchungen von Wang et al., die bei septischen Patienten eine Abnahme der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit als Korrelat der Anzahl der funktionsfähigen hepatischen ICG-Rezeptoren gefunden haben [87].

Ob die Abnahme der Eliminationsrate auf eine Downregulation der Rezeptoren ähnlich der Downregulation nach langer Katecholaminzufuhr zurück zu führen ist [87], oder ob es sich um einen direkt endotoxinvermittelten Effekt handelt [3] bleibt ungeklärt. Nachgewiesen werden konnten in der Sepsis und bei hypoxischen Organschäden histologisch zentrolobuläre Nekrosen. Eine Sepsis scheint im Sinne des zonalen Modells zu regional unterschiedlicher, funktionell verminderter Hepatozytenfunktion zu führen, beziehungsweise eine Hepatozyteninsuffizienz zu induzieren [33, 71], was zu einem veränderten Eliminationsverhalten führt.

Aber auch eine inhomogene Verteilung des Blutflusses mit unterschiedlich perfundierten Organregionen im Sinne von Mikrozirkulationsstörungen [4, 59] und Shuntvolumina [42] sind als Störfaktoren bei der Blutflussbestimmung mittels ICG-Extraktionrate denkbar, deren klinische Differenzierung jedoch bis heute nicht durchführbar ist. [50]. Dies könnte bedeuten, dass funktionell aktive Leberareale durch lokale Perfusionsstörungen nicht oder minder durchblutet sind, sodass die ICG-Extraktionsrate geringer gemessen wird.

Um die limitierte Eliminationskapazität der Leber für ICG nicht zu überschreiten, war die wesentliche Voraussetzung zur korrekten Bestimmung des Blutflusses im Leberstromgebiet eine an die hyperdyname Sepsis angepasste niedrige Infusionsdosis des Indocyaningrüns.

Der hepatische Blutfluss ergibt sich aus dem Quotienten zwischen der ICG-Clearance und der ICG-Extraktion über der Leber. Die ICG-Extraktion der Leber ist im intensivmedizinischen Patientenkollektiv variabel. Daher muss zur Berechnung des Splanchnikusblutflusses bei jedem einzelnen Patienten die ICG-Extraktion über die Leber bestimmt werden. Dies erfordert die Anlage eines invasiven Lebervenenkatheters. Unter steady-state-Bedingungen und Nutzung der erstellten Eichgerade für die ICG-Proben (siehe Material und Methoden) stellt die ICG-Extraktionsmethode eine gebräuchliche Methode zur Bestimmung des Blutflusses im Hepatosplanchnikusgebiet dar.

Seit einigen Jahren wird Indocyaningrün in vielfachen Studien zur Messung des Leberblutflusses genutzt [18, 26, 52, 53, 60, 65, 82, 85]. Aufgrund der Invasivität und des hohen technischen Aufwands bleibt die Leberblutflussmessung mittels ICG-Extraktionsrate über den Lebervenenkatheter bei septischen Patienten derzeit nach wie vor ein Verfahren, welches keinen Einsatz in der klinischen Routine findet.

4.2 Transösophageale Echographie

Satomura et al. nutzten 1957 erstmalig die Dopplerechographie zur Messung der Blutflussgeschwindigkeit [76]. Weitere Studien befassten sich mit der Flussmessung am Herzen bereits in den siebziger Jahren [7, 64]. Die Dopplersonographie ist mittlerweile ein anerkanntes Verfahren zur Blutflussmessung.

Seit den neunziger Jahren wird die Echographie als Methode zur Messung des portalen Blutflusses untersucht, wobei die bestimmten Blutvolumina meist geringer gemessen werden, als physiologischerweise erwartet [22, 23, 32, 68]. Zentner et al. verglichen erstmalig 1992 die Blutflussbestimmung durch die Echographie mit der ICG-Extraktionsmethode an gesunden Probanden. Sie beschrieben die Echographie als eine nützliche, nicht-invasive Methode zur Bestimmung eher relativer Änderungen denn als Methode zur Messung absoluter Werte [89].

Burggraaf et al. verglichen 1996 die Änderungen des Leberblutflusses bestimmt mittels TTE und ICG-Extraktionsrate nach Nahrungsaufnahme an gesunden Probanden [18]. Sie konnten signifikante Änderungen des portalen Blutflusses mit beiden Verfahren nachweisen. Ergebnisse

zum Einsatz der multiplanen transösophagealen Echographie zur Bestimmung des Leberblutflusses über allen drei Lebervenen an 34 Patienten in Vollnarkose wurde 2001 erstmals von Meierhenrich et al. publiziert [62]. Es zeigte sich aber in dieser Studie, dass eine Bestimmung des Blutflusses über der linken Lebervene mit Schwierigkeiten behaftet ist, da bei den meisten Patienten aufgrund des topographischen Verlaufs der Vene für die dopplersonographische Untersuchung ein Winkel von mehr als 60 Grad zwischen Schallstrahl und Blutflussrichtung besteht. Nach Burns et al. [20] muss bei der Dopplermessung ein Winkel von mehr als 60 Grad als inadäquat betrachtet werden, da hierbei die Messungenauigkeit zu groß wird. In einer tierexperimentellen Studie von Schütz et al. 2001 an Schweinen wurde die Wertigkeit der transösophagealen Echographie zur Bestimmung des Splanchnikusblutflusses untersucht [78]. Bei den Schweinen zeigte sich eine gute Schallbarkeit aller drei Lebervenen und aufgrund einer günstigen topographischen Lage der Lebervenen war eine adäquate Messung mit dem Doppler in allen drei Lebervenen möglich. Diese Studie führte zu der Frage, ob der Einsatz der TEE eine nicht-invasive Alternative zur invasiven Blutflussbestimmung mittels Lebervenenkatheter an kritisch kranken Patienten darstellt [78].

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit der Einsatz der transösophagealen Echographie an kritisch kranken Patienten bei der Messung des Leberblutflusses mit der Standardmessung, der ICG-Extraktionsmethode korreliert. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Bestimmung des Lebervenenblutflusses mit der TEE nicht mit der Messung des Lebervenenblutflusses mittels ICG-Methode korreliert. Mit dem in unserer Studie verwendeten Korrekturfaktor für die Kalkulation des Lebervenenblutflusses waren die Absolutwerte des mit der TEE gemessenen Blutflusses etwa im Median 59 Prozent niedriger als die mit der ICG-Extraktionsmethode gemessenen Werte. Aber auch die relativen Veränderungen des Blutflusses unter Dobutaminstimulation korrelierten nicht zwischen beiden Methoden.

Vorausgesetzt die ICG-Extraktionsmethode gilt als Gold-Standard zur Bestimmung des Splanchnikusblutflusses, dann eignet sich die TEE-Methode in der vorliegenden Untersuchung nicht, quantitativ verwertbare Veränderungen der Flussrate anzuzeigen. Unsere Studie lässt, wie auch in der Untersuchung von Zentner et al. beschrieben [89], lediglich die Schlussfolgerung zu, dass mit der TEE nur die Tendenz der Bluflussänderung abgeschätzt werden kann, das heisst, ob der Blutfluss zunimmt oder abnimmt.

Verschiedene Faktoren können für die schlechte Korrelation der TEE-Messung mit der ICG-Extraktionsmethode verantwortlich sein.

Die Berechnung des Blutflusses mittels Echographie basiert auf der Erfassung der mittleren Flussgeschwindigkeit und auf der exakten Bestimmung der Gefäßdurchmesser. Üblicherweise wird mit der Doppleruntersuchung der maximale Blutfluss bestimmt. Solange das Flussgeschwindigkeitsprofil flach ist, entspricht die maximale der mittleren Flussgeschwindigkeit und das abgeleitete Flusszeitintegral kann direkt benutzt werden um den Blutfluss zu bestimmen. Dies gilt für Bereiche mit hoher Flussbeschleunigung, wie beispielsweise im Herz oder der proximalen Aorta [34, 38]. Der Blutfluss in den Lebervenen dagegen zeigt ein parabolisches Flussprofil, das heißt die Flussgeschwindigkeit ist in der Mitte des Gefäßes höher als am Rand. Moriyasu et al. publizierten deshalb 1986 einen Koeffizienten von 0,57 [63], mit dem die maximale Flussgeschwindigkeit korrigiert werden muss, um eine quantitative Blutflussmessung durchzuführen. Allerdings wurde der Korrekturfaktor von Moriyasu et al. für die Pfortader und nicht für die Lebervenen ermittelt. Da es sich bei dem hepatischvenösen Blutfluss aber im Gegensatz zum Pfortaderblutfluss um einen pulsatilen Strom handelt, könnte der Koeffizient von 0,57 zu klein sein um eine korrekte Bestimmung zu gewährleisten.

Ein weiteres Problem der TEE-Messsung ist, dass zur Bestimmung eines Gefäßdurchmessers in der Leber eine zirkuläre Symmetrie vorausgesetzt werden muss, weil eine Darstellung des Gefäßdurchmessers in zwei orthogonalen Ebenen nicht möglich ist. Da die Berechnung der Querschnittsfläche einer quadratischen Abhängigkeit folgt, können Ungenauigkeiten in der Bestimmung des Gefäßdurchmessers zu einem erheblichen Fehler führen [20].

Ferner war bei den untersuchten septischen Patienten die Schallbarkeit der Lebervenen im B-Mode deutlich schlechter als bei gesunden Probanden in Narkose [22, 23, 32, 62, 68, 89]. Eine schwere Sepsis kann sowohl zu einem erhöhtem intraabdominellen Druck führen, als auch durch Entzündungsreaktionen zu einem Ödem der Gefäßwand, was eine Unschärfe bei der Bestimmung des Gefäßdurchmessers bewirken kann. Aber selbst bei hoher Auflösung des Ultraschallsystems bleibt die axiale und laterale Auflösung auf 0,5mm bis 1mm begrenzt [86].

Des Weiteren musste für die Dopplermessung der Ultraschallstrahl möglichst parallel zur Flussrichtung des Gefäßes eingestellt werden. Wie in Material und Methoden Seite 16 beschrieben wurde eine Winkelkorrektur mit der Software des Ultraschallgerätes durchgeführt, wenn die Achse des Schallstrahls nicht ganz parallel zur Flussrichtung des Gefäßes eingestellt

werden konnte. Ein Winkel von mehr als 60° wurde für die Dopplersonographie als inakzeptabel angesehen [20].

In der vorliegenden Studie wurde versucht, den Dopplerblutfluss in dem Flussgebiet zu messen, in dem der Gefäßdurchmesser bestimmt worden war. Analog zu der von Meierhenrich et al 2001 [62] veröffentlichten Studie war die Untersuchung der linken Lebervene schwierig. Die linke Lebervene ließ sich zwar durch eine weitere Drehung der TEE-Sonde und Einstellung der Anschallebene auf 80° bis 120° im zweidimensionalen Bild darstellen. Für die Dopplermessung war jedoch der Ultraschallstrahl in den meisten Fällen nicht in einem Winkel von weniger als 60° zur Flussrichtung des Gefäßes einzustellen.

Bezugnehmend auf die Fragestellungen dieser Studie kann festgehalten werden:

Prinzipiell ist die Bestimmung des Blutflusses in der rechten und der mittleren Lebervene mit der TEE möglich. Quantitative Untersuchungen unterschätzen mit dem angewendeten Korrekturfaktor den Lebervenenfluss.

Die Tendenz einer Zunahme oder Abnahme des Lebervenenblutflusses war mit der TEE erkennbar. Die mittels transösophagealer Echographie gemessenen Werte lagen systematisch unter denen der ICG-Extraktionsmethode. Als Ursache für diese systematische Unterschätzung gelten oben genannte Fehlerquellen. Die Differenzen der Flussmessungen vor und nach Stimulation mit Dobutamin korrelierten zwischen den beiden Methoden nicht miteinander. Somit stellt nach den vorliegenden Daten bei dem untersuchten Patientengut die TEE keine Alternative zur ICG-Extraktionsmethode mit hepatisch-venöser Blutentnahme dar.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte die Hypothese untersucht werden, ob die transösophageale Echographie (TEE) eine nicht-invasive Alternative zur Bestimmung des Splanchnikusblutflusses bei Patienten im hyperdynamen septischen Schock gegenüber der Indocyaningrün (ICG)-Extraktionsmethode darstellt. Die ICG-Extraktionsmethode gilt als Gold-Standard, ist allerdings hochinvasiv, da hierfür die Anlage eines Lebervenenkatheters notwendig ist.

Die Studie wurde an fünfzehn Patienten im hyperdynamen septischen Schock durchgeführt, sechs Patienten litten an einer nekrotisierenden Pankreatitis, vier an einer Peritonitis, zwei an einer Pneumonie, ein Patient hatte eine Sepsis aufgrund eines Glutealabszesses und einer litt an einer infizierten Hüftprothese. Ein Patient war sowohl an einer Pneumonie, als auch an einer Peritonitis erkrankt. Zwei Patienten mussten aufgrund technischer Schwierigkeiten ausgeschlossen werden. Alle Patienten erhielten zur hämodynamischen Stabilisierung eine adäquate Volumensubstitution, sowie eine Noradrenalintherapie (0,04 μ g/kgKG/min). Nach Bestimmung der Ausgangswerte wurde eine Dobutaminapplikation (5 μ g/kgKG/min) durchgeführt um das Herzzeitvolumen um 20% zu steigern und damit eine Zunahme des Splanchnikusblutflusses zu erreichen.

Unter Dobutamin-Infusion konnte mittels ICG-Extraktions-Methode ein signifikanter Anstieg des Leberblutflusses im Median (25 Quartil/75 Quartil) von 1610 ml/min (1500/2024) auf 2140 ml/min (1840/2360) beobachtet werden. Das entspricht einer Zunahme des Medians um 17%.

Auch bei den Messungen mittels TEE zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Blutflusses unter Dobutamin-Infusion im Median von 955 ml/min (486/1166) auf 1072 ml/min (691/1378), der damit um 7% zunahm. Für die Ausgangswerte konnte zwischen den beiden Methoden ein Korrelationskoeffizient von r = 0,85 berechnet werden. Allerdings zeigte sich eine systematische Unterschätzung der mittels TEE ermittelten Werte, die im Median um 59% niedriger waren. Werden die Differenzen der paarigen Flussmessungswerte vor und nach Dobutamingabe zwischen der ICG-Extraktionsmethode und der TEE-Messung miteinander verglichen, ergibt sich lediglich ein Korrelationskoeffizient von 0,29.

Diese Ergebnisse entsprechen Literaturdaten, die die TEE-Messung als keine geeignete Alternative zur ICG-Extraktions-Methode sehen. Lediglich in einer Studie an Schweinen konnte eine gute Korrelation zwischen den Werten dieser beiden Verfahren beobachtet werden. Eine mögliche Fehlerquelle der TEE-Messung könnte die Berechnung der Flüsse sein, da die Rechenformel einen laminaren Strom voraussetzt, was für den pulsatilen Leberblutfluss nicht zutrifft.

Eine weitere Fehlerquelle ist die exakte Bestimmung des Gefäßdurchmessers mittels TEE bei Patienten im septischen Schock. Bei diesen Patienten entsteht aufgrund der generalisierten Entzündungsreaktion ein Gefäßwandödem, welches eine exakte Bestimmung des Gefäßdurchmessers nicht zulässt.

Zudem konnte das Bestimmen der Gefäßdurchmesser meist nicht im Zentrum des B-mode Echogramms durchgeführt werden, was einen weiteren Fehler verursachte.

Auch ein erhöhter intraabdomineller Druck kann den Gefäßdurchmesser verringern und somit zu falschen Messungwerten führen.

Desweiteren ist die linke Lebervene beim Menschen mit dem TEE-Verfahren schlecht darstellbar, so dass kein genauer Gefäßdurchmesser ermittelt werden kann.

Zusammengefasst ist die transösophageale Echographie als nicht-invasives Verfahren keine Alternative zur ICG-Extraktionsmethode mittels invasiven Lebervenenkatheters, um den Blutfluss im Splanchnikusgebiet bei kritisch kranken Patienten zu bestimmen. Zwar kann ein qualitativer Anstieg des Splanchnikusblutflusses beim einzelnen Patienten mit dieser Methode erfasst werden, aber im Vergleich zur ICG-Extraktionsmethode lassen sich keine quantitativen Aussagen treffen.

Die ICG-Extraktionsmethode bleibt damit weiterhin der Gold-Standard zur Bestimmung des Blutflusses im Splanchnikusgebiet. Wegen der Invasivität bleibt diese Methode allerdings weiterhin klinischen Untersuchungen vorbehalten und eignet sich nicht für den Einsatz in der klinischen Routine.

6. Literaturverzeichnis

- American College of Chest Physicans/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidlines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20: 864-874 (1992)
- Arvidsson D, Almquist P, Haglund U: Effects of positive endexpiratory pressure on splanchnic circulation and function in experimental peritonitis. Arch Surg 126: 631-636 (1991)
- Bankey PE, Cerra FB: Hepatic dysfunktion in shock and organ failure. In: Schlag G, Redl H (Hrsg) Pathophysiology of shock, Sepsis and Organ Failure, Springer Berlin Heidelberg New York, S. 948-960 (1996)
- Bardenheuer HJ: Das Gefäßendothel. Anaesthesist 44: 111-112 (1996)
- Bass L, Keiding S, Winkler K, Tygstrup N: Enzymatic elimination of substrates flowing through the intact liver. Theor Biol 61: 393-409 (1976)
- Baue A: Multiple, progressive, or sequential systems failure: a syndrome of the 1970. Arch Surg 110: 779-781 (1975)
- Benchimol A, Desser KB, Gartlan JL: Bidirectional blood flow velocity in the cardiac chambers and great vessels studied with the Doppler ultrasonic flowmeter. Am J Med 53: 467-473 (1972)
- Berendes E, Lippert G, Loick HM, Brüssel T: Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on splanchnic oxygenation in humans. J Cardiothorac Vasc Anesth 10: 598-602 (1996)
- Bersten AD, Rutten AJ, Summersides G: Epineohrine infusion in sheep:Systemic and renal hemodynamic effects. Crit Care Med 22: 994-1001 (1994)
- Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL: The ACCP-SCCM Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure. Chest 101: 1481-1483 (1992)

- Bonnet F, Richard C, Glaser P, Lafay M, Guesde R: Changes in hepatic flow induced by continuous postive pressure ventilation in critically ill patients. Crit Care Med 10: 703-705 (1982)
- 12. Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP, Curry JJ: The estimation of hepatic blood flow in man. J Clin Invest 24: 890-897 (1945)
- Breuille D, Rose F, Arnal M, Melin C, Obled C: Sepsis modifies the contribution of different organs to wholebody protein synthesis in rats. Clin Sci 86: 663-669 (1988)
- Brienza N, Ayuse T, Revelly JP, O'Donnel CP, Robotham JL: Effects of endotoxin on isolated porcine liver: pressure-flow analysis.
 J Appl Physiol 78: 784-792 (1995)
- Brienza N, Revelly JP, Ayuse T, Robotham JL: Effects of PEEP on liver arterial and venous blood flows. Am J Respir Crit Care Med 152: 504-510 (1995)
- Burczynski FJ. Greenway CV. Hepatic blood flow: accuracy of estimation from galactose clearance in cats. Can J Physiol Pharmacol 64: 1310-1315 (1986)
- Burczynski FJ. Greenway CV, Sitar DS. Hepatic blood flow: accuracy of estimation from infusions if indocyanine green in anaesthetized cats. Br J Pharmac 91: 651-659 (1987)
- Burggraaf J, Schoenmaker HC, Cohen AF: Assessment of changes in liver blood flow after food intake-Comparison of ICG clearance and ech-Doppler. Br J Clin Pharmacol 42: 499-502 (1996)
- Burns E, Trigger DR: Indocyanine green elimination in patients with liver disease and in normal subjects. Clin Sci 80: 155-160 (1991)
- Burns PN, Jaffe CC: Quantitative flow measurements with Doppler ultrasound: techniques, accuracy, and limitations.
 Radiol Clin North Am 23: 641-657 (1985)

- 21. Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S: The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. Clin Sci 21: 43-57 (1961)
- Carlisle KM, Halliwell M, Read AE, Wells PNT: Estimation of total hepatic flow by duplex ultasound. Gut 33: 92-97 (1992)
- Cooper AM, Braatvedt GD, Qamar M: Fasting and postprandial splanchnic blood flow is reduced by a somatostatin analogue (octreotide) in man. Clin Sci 81: 169-175 (1991)
- 24. Dahn MS, Lange MP, Lobdell K, Hans B, Jacobs LA, Mitchell RA: Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. Surgery 101: 69-80 (1987)
- Dahn MS, Lange MP, Jacobs LA: Central mixed and splanchnic venous oxygen saturation monitoring. Intensiv Care Med 14: 373-378 (1988)
- 26. Dahn MS, Lange MP, Wilson RF, Jacobs LA, Mitchell RA: Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption measurements in clinical sepsis. Surgery 107: 295-301 (1990)
- Dahn MS, Wilson RF, Lange MP, Stone A, Jacobs LA: Hepatic parenchymal oxygen tension following injury and sepsis. Arch Surg 125: 441-443 (1990)
- Dahn MS, Lange MP, McCurdy B, Mahaffey S: Metabolic function of the isolated perfused rat liver in chronic sepsis. J Surg Res 59: 287-291 (1995)
- 29. Dahn MS, Mitchell RA, Lange MP, Smith S, Jacobs LA: Hepatic metabolic response to injury and sepsis. Surgery 117: 520-530 (1995)
- Dantzker DR: The gastrointestinal tract: The canary of the body? J Am Med Assoc 270: 1247-1248 (1993)

- 31. De Baker D, Creteur J, Noordally O, Smail N, Gulbis B, Vincent JL: Does Hepato-splanchnik V₀₂/D₀₂
 Dependency Exist in Critically ill Septic Patients?
 Am J Respir Crit Care Med 157: 1219-1225 (1998)
- 32. De Vries PJ, van Hattum J, Hoekstra JBL, De Hooge P: Duplex Doppler measurements of portal venous flow in normal subjects: inter- and intra-observer variability.J Hepatol 13: 358-363 (1991)
- 33. Dinges HP, Schlag G, Redl H: Morphology of the liver in shock. In: Schlag G, Redl H (Hrsg) Pathophysiology of Shock, Sepsis and Organ Failure, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 257-264 (1996)
- 34. Evans DH: Some aspects of the relationship between instantaneous volumetric blood flow and continuous wave Doppler ultasound recordings. Ultrasound Med Biol 8: 605-609 (1982)
- 35. Fiddian-Green RG: Studies in splanchnic ischaemia and multiple organ failure. In: Martson A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Haglund UH (Hrsg) Splanchnic Ischaemia and Multiple Organ Failure, London Edward Arnold, S. 349-363 (1989)
- 36. Fujita Y: Effects of PEEP on splanchnic hemodynamics and blood volume. Acta Anaesthesiol Scand 37: 427-431 (1993)
- Geiger K, Georgieff M, Lutz H: Side effects of positive pressure ventilation on hepatic function and splanchnic circulation.
 Int J Clin Monit Comp 3: 103-106 (1986)
- Gill RW: Measurement of blood flow by ultrasonic: accuracy and sources of error. Ultrasound Med Biol 11: 625-641 (1985)
- Gottlieb ME, Stratton HH: Indocyanine green: its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. Arch Surg 119: 264-268 (1984)
- Granger DN, Richardson PDI, Kvietys PR, Mortillaro NA: Intestinal blood flow. Gastroenterology 78: 837-863 (1980)

- 41. Guideline Comittee of the Society of Critical Care Medicine: Guidelines for the care of patients with hemodynamic instability associated with sepsis.
 Crit Care Med 20: 1057-1059 (1992)
- 42. Gutierrez G: Regional blood flow and oxygen transport: implications for the therapy of the septic patient. Crit Care Med 21: 1263-1264 (1993)
- Hauptmann JG, DeJong GK, Blasko KA, Chaudry IH: Measurements of hepatocellular function, cardiac output, effective blood volume, and oxygen saturation in rats. Am J Physiol 257: R439-R444 (1989)
- 44. Hauptmann JG, Wang P, DeJong GK, Chaudry IH: Improved methodologiy for the evaluation of the velocity of clearance of Indocyanine green in the rat. Circ Shock 33: 26-32 (1991)
- 45. Hirai F, Aoyama M, Ohtoshi S, Kawashima K, Ozawa K, Tobe T: Significance of mitochondrial enhancement in hepatic engery metabolism in relation to alterations in hemodynamics in septic pigs with severe peritonitis. Eur J Surg 16: 148-155 (1984)
- 46. Hoeft A: Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In: List WF, Metzler H, Pasch T (Hrsg) Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 250-291 (1995)
- Huet P, Goresky CA, Villeneuve JP, Marleau D, Lough JO: Assessment of liver microcirculation in cirrhosis. J Clin Invest 70: 1234-1244 (1982)
- 48. Kaufmann BS, Rackow EC, Falk JL: The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic shock. Chest 8: 336-340 (1984)
- 49. Keiding S: Hepatic clearance and liver blood flow. Journal of Hepatology 4: 393-398 (1987)
- 50. Keiding S: Can intrahepatic shunting be measured? Digestive Diseases and Sciences 36: 1185-1188 (1991)

- 51. Keinänen O, Takala J, Kari A: Continuous measurement of cardiac output by Fick principle: Clinical validation in intensive care. Crit Care Med 20: 360-365 (1992)
- Kiefer P, Nunes S, Kosonen P, Takala J: Effect of positive end-expiratory pressure on splanchnic perfusion in acute lung injury. Intensive Care Med 26: 376-383 (2000)
- 53. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Geldner G, Georgieff M, Rademacher P: Effects of a Dopexamineinduced Increase in Cardiac Index on Splanchnic Hemodynamics in Septic Shock. Am J Respir Crit Care Med 161: 775-779 (2000)
- 54. Kiefer P, Nunes S, Kosonen P, Takala J: Effect on an acute increase in PCO₂ on splanchnic perfusion and metabolism.
 Intensive Care Med 27: 775-778 (2001)
- 55. Klein W, Kaufmann P, Smolle KH, Zweiker R, Gasser R, Eber B: Hämodynamisches Monitoring Was ist möglich? Was ist nützlich? Intensivmedizin 32: 438-442 (1995)
- Kvietys PR, Granger DN: Vasoactive agents and splanchic oxygen uptake. Am J Physiol 243: G1-G9 (1982)
- 57. Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM: Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. J Clin Invest 41: 1169-1179 (1962)
- 58. List WF: Kardiovaskuläres Monitoring. In: List WF, Osswald PM (Hrsg) Intensivmedizinische Praxis, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 41-58 (1992)
- Matthias FR: Hämostasestörung bei Sepsis. Intensivmed 33: 1-4 (1996)
- 60. Meakins JL, Marshall JC: The gut as the motor of multiple system organ failure. In: Martson A, Bulkey GB, Fiddian-Green RG, Haglund UH (Hrsg) Splanchnic Ischaemia and Multiple Organ Failure, London Edward Arnold, S. 339-348 (1989)

- Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. Crit Care Med 25: 399-404 (1997)
- 62. Meierhenrich R, Gauss A, Georgieff M, Schütz W: Use of multi-plane transoesophageal echocardiography in visualization of the main hepatic veins and acquisation of Doppler sonography curves. Comparison with the transabdominal approach. Br J Anesth 87: 711-717 (2001)
- 63. Moriyasu F, Ban N, Nishida O, Nakamura T, Miyake T, Uchino H, Kanematsu Y, Koizumi S: Clinical application of an ultrasound duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow. J Clin Ultrasound 14: 579-588 (1986)
- 64. Nimura Y, Matsuo H, Hayashi T: Studies on arterial flow patterns instantaneous velocity spectrums and their phasic changes with directional ultrasonic Doppler technique. Br Heart J 36: 899 (1974)
- 65. Ott P, Keiding S, Bass L: Intrinsic hepatic clearance of indocyanine green in the pig: Dependence on plasma protein concentration. European J Clin Investig 22: 347-357 (1992)
- 66. Porchert H, Birchner J: Noninvasive assessment of portal-systemic shunting: evaluation of a method to investigate systemic availability of oral glycerol trinitrate by digital plrthysmography. Gastroenterology 82: 629-637 (1982)
- Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN: Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival J Am Med Assoc 277: 1058-1063 (1997)
- 68. Ray-Chaudhuri K, Thomaides T, Maule S, Watson L, Lowe S, Mathias CJ: The effect of captopril on the superior mesenteric artery and portal venous blood flow in normal man. Br J Clin Pharmacol 35: 517-524 (1993)

- 69. Reinelt H, Kiefer P, Fischer G, Vogt J, Weiss M, Wachter U, Georgieff M, Rademacher P: Is β-adrenergic receptor stimulation crucial for the splanchnic O₂-availability in septic shock? Crit Care Med 1(Supp 1): P080 (1997)
- 70. Richardson PDI, Granger DN, Kvietys PR: Effects of norepinephrine, vasopressin, isoproterenol, and histamine on blood flow, oxygen uptake, and capillari filtration coefficient in the colon of the anesthetized dog. Gastroenterology 78: 1537-1544 (1980)
- 71. Riede UN, Denk H, Schaefer HE: Hepatopankreatisches System. In: Riede UN, Schaefer HE (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, Stuttgart New York, S. 751-805 (1993)
- 72. Robotham JL, LixfeldW, Holland L, MacGregor D, Bromberger-Barnea B, Permutt S, Rabson L: The effects of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular performance. Am Rev Respir Dis 121: 677-683 (1980)
- 73. Rubini A, Del Monte D, Catena V, Attar I, Cesaro M, Soranzo D, Rattazzi G, Alati GL: Cardiac output measurement by the thermodilution method: an in vitro test of accuracy of the three commercially available automatic cardiac output computers. Intensive Care Med 21: 154-158 (1995)
- 74. Ruokonen E, Takala J, Uusaro A: Effects of vasoactive treatment on relationship between mixed venous and regional oxygen saturation. Crit Care Med 19: 1365-1369 (1991)
- 75. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock.
 Crit Care Med 21: 1296-1303 (1993)
- 76. Satomura S: Ultrasonic Doppler method for the inspection of cardiac function. J Acoust Soc Am 29: 1181 (1957)
- Schregel W, Kuntz HD, Vitt M: Hepatic drug disposition in multiple organ failure. Acta Anaesthesiol Scand 32: 638-642 (1988)

- 78. Schütz W, Meierhenrich R, Träger K, Gauss A, Rademacher P, Georgieff M: Is it feasible to monitor total hepatic blood flow by use of transoesophageal echographie?- An experimental study in pigs. Intensive Care Med 27: 580-585 (2001)
- 79. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: Measurement of tissue perfusion by oxygen transport patterns in experimental shock and in high-risk surgical patients. Intensive Care Med 16: 135-144 (1990)
- 80. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: dobutamine and dopamine effects. Crit Care Med 19: 672-688 (1991)
- 81. Skak C, Keiding S: Methodological problems in the use of indocyanine green to estimate hepatic blood flow and ICG clearance in man. Liver 7: 155-162 (1987)
- 82. Soons PA, De Boer A, Cohen AF, Breimer DD: Assessment of hepatic blood flow in healthy sudjects by continous infusion of indocyanine green.Br J Clin Pharmac 32: 697-704 (1991)
- Steffes CP, Dahn MS, Lange MP: Oxygen transport-dependent splanchnic metabolism in the sepsis sydrome. Arch Surg 129: 46-52 (1994)
- Thijs LG, Schneider AJ, Groeneveld ABJ: The heamodynamics of septic shock. Intensive Care Med 16: 182-186 (1990)
- 85. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J: Estimation of splanchnic blood flow by the fick-principle in man and the problems of the use of indocyanine green. Cardiovasc Research 30: 106-112 (1995)
- Walter PJ: Physics of high-resolution ultrasound-practical aspects. Radiol Clin Am 23: 3-11 (1985)
- 87. Wang P, Ba ZF, Ghaudry IH: Hepatic extraction of Indocyanine Green is depressed early in sepsis despite increased hepatic blood flow and cardiac output. Arch Surg 126: 219-224 (1991)

- Wilmore DW, Goodwin CW, Aulick LH, Powanda MC, Mason AD, Pruitt BA: Effects of injury and infection on visceral metabolism and circulation. Ann Surg 192: 491-500 (1980)
- Zentner J, Zoller WG: Indocyanine green clearance and duplex sonography in hepatic blood flow. Clin Investig 70: 620 (1992)

7. <u>Danksagung</u>

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Rademacher für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Unterstützung während der gesamten Arbeitsperiode.

Zudem möchte ich mich bei Herrn PD. Dr. med. Peter Kiefer für die Betreuung während der experimentellen Phase bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn PD. Dr. med. Wolfram Schütz und Herrn Dr. med. Rainer Meierhenrich für die praktische Unterstützung während der Untersuchungen und die kritischen Anmerkungen in der Ausarbeitung.

Ein besonderer Dank gilt meinem Kollegen Herrn Dr. med. Ilyas Tugtekin. Er hat mich sowohl bei der Auswertung, als auch durch seine konstruktive Kritik und beispielhafte Betreuung beim Schreiben der Arbeit unterstützt.

Den Pflegekräften der Station "L" danke ich für ihre Geduld und Bereitschaft, neben ihrer regulären Tätigkeit die mit der Studie verbundene Mehrarbeit getragen zu haben.

Allen Mitarbeiten in der Parkstrasse, vor allem den Assistentinnen im Labor danke ich für die freundliche Unterstützung.

Herzlichen Dank auch an meine Eltern.

8. Tabellarischer Lebenslauf

Personalien		
Name	Koch	
Vornahme	Renate	
Geburt	14.05.1970	in Tübingen, Baden-Württemberg
Staatsangehörigkeit	Deutsch	
Konfession	Evangelisch	
Familienstand	Ledig	
Schulausbildung		
Grundschule	1976 - 1978	im Schulhof, Landau i.d. Pfalz
	1978 - 1980	an der Thomas-Nast-Grundschule,
		Landau i.d. Pfalz
Gymnasium	1980 - 1989	im Max-Slevogt-Gymnasium,
		Landau i.d. Pfalz
Abitur	Mai 1989	
Berufsausbildung		
Medizinstudium Beginn	WS 1989/1990	an der Universität Heidelberg
Physikum	September 1991	an der Universität Heidelberg
1. Staatsexamen	September 1992	an der Universität Heidelberg
2. Staatsexamen	September 1995	an der Universität Heidelberg
3. Staatsexamen	November 1996	an der Universität Heidelberg
Beruf		
Ärztin im Praktikum	Feb 1997-Juli 1998	an der Anästhesiologischen
		Universitätsklinik Heidelberg
Assistenzärztin	Oktober 1998-Mai 1999	in der Abteilung für Anästhesie
		Kreiskrankenhaus Krumbach
	seit Juni 1999	an der Anästhesiologischen
		Universitätsklinik Ulm
Facharztanerkennung	Mai 2003	Reutlingen