

Einfluss der Clonidin-induzierten systemischen Sympathikolyse auf die Oxygenierung und Perfusion der Leber

Untersuchungen am gesunden Hausschwein in Allgemeinanästhesie

Abkürzungen	
DO_{2HA}	leberarterielles Sauerstoffangebot
DO_{2PV}	portalvenöses Sauerstoffangebot
DO_{2TH}	Sauerstoffangebot der gesamten Leber
CaO_2	systemischer arterieller Sauerstoffgehalt
$C_{HV}O_2$	lebervenöser Sauerstoffgehalt
$C_{PV}O_2$	portalvenöser Sauerstoffgehalt
EA	Epiduralanästhesie
HABF	leberarterieller Blutfluss
HAVR	leberarterieller Gefäßwiderstand
HF	Herzfrequenz
HVP	lebervenöser Druck
HZV	Herzzeitvolumen
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
PCWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PDR_{ICG}	Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate
PVBF	portalvenöser Blutfluss
PVP	portalvenöser Druck
VO_{2TH}	Sauerstoffverbrauch der gesamten Leber
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
THBF	Lebergesamtdurchblutung
ZVD	zentralvenöser Druck

Hintergrund und Fragestellung

Die Ursachen für eine perioperative Leberfunktionsstörung sind multifaktoriell [1] und bleiben häufig unerkannt. Die Reduktion der Leberdurchblutung mit einer Einschränkung des Sauerstoffangebots zur Leber scheint jedoch eine führende Rolle bei der Entstehung perioperativer Leberfunktionsstörungen zu spielen [2]. Im Rahmen einer Allgemeinanästhesie werden z. B. verschiedene, häufig negativ-inotrop und vasodilatierend wirkende Substanzen appliziert, die zu einem Abfall von MAP und HZV sowie einer Reduktion des THBF führen [3]. Aufgrund der einzigartigen dualen anatomischen Blutgefäßversorgung und der intrinsischen Regulation ist die Durchblutung der Leber aber im Wesentlichen von der Aufrechterhaltung des HZV abhängig [4].

Insbesondere der PVBF, der 70–80% der Lebergesamtdurchblutung ausmacht, unterliegt abhängig von der Stoffwechselaktivität einer großen Variationsbreite. Hierbei ist die Leber nicht in der Lage, den PVBF zu regulieren. Der Hauptmechanismus der intrinsischen Regulation ist die

„hepatic arterial buffer response“, eine semireziproke Beziehung zwischen Leberarterie und Portalvene, die zu einem Anstieg des HABF bei einem Abfall des PVBF, und zu einem Abfall des HABF bei einem Anstieg des PVBF führt [5].

Der zweite wesentliche Regulationsmechanismus ist die klassische arterielle Autoregulation: Ein Anstieg des MAP führt zu einer leberarteriellen Vasokonstriktion und umgekehrt [5]. Weitere Regulationsmechanismen, wie die extrinsische Flussregulation durch humorale Faktoren und die sympathische nervale Innervation existieren, sind in ihrer Bedeutung aber bis heute noch nicht vollständig geklärt [5]. Klar ist jedoch, dass die durch sympathische nervale Innervation bedingte Vasokonstriktion durch α -adrenerge Rezeptoren vermittelt wird. Die Auswirkungen einer längeren sympathischen Innervation, wie sie unter perioperativen Bedingungen auftreten, sind beim Menschen immer noch ungeklärt. In tierexperimentellen Untersuchungen an Hunden zeigte

Gewidmet Herrn Prof. Dr. med. Rolf Zander mit Dank für jahrelange Verbundenheit.

sich unter kontinuierlicher sympathischer Stimulation eine persistierende Vasokonstriktion, während es bei Katzen im zeitlichen Verlauf zu einer Abnahme der Vasokonstriktion kam [6]. Wenn die leberarterielle Vasokonstriktion tatsächlich in hohem Maß von der Sympathikusaktivität abhängt, könnte eine Sympathikolyse zu einer Vasodilatation und damit zu einem Anstieg der leberarteriellen Durchblutung unabhängig von der „hepatic arterial buffer response“ führen.

Die Reduktion der Sympathikusaktivität kann entweder regional durch eine EA [7] oder systemisch durch eine Blockade von β -Rezeptoren oder die Stimulation mit α_2 -Agonisten wie Clonidin erfolgen. Die Applikation von Clonidin führt jedoch auch zu einem Abfall des MAP und des HZV [8]. Veränderungen der Leberdurchblutung nach Gabe von Clonidin könnten somit entweder die Folge von Änderungen der systemischen Hämodynamik und/oder der durch die Vasodilatation unter Sympathikolyse bedingten Umverteilung des Blutflusses sein. Darüber hinaus wäre auch ein reaktiver Anstieg der ohnehin erhöhten Sympathikusaktivität mit einer Verstärkung der Vasokonstriktion vorstellbar [9].

Nach unserem Wissensstand existieren bisher keine Untersuchungen, die den Einfluss von Clonidin auf die hepatische Perfusion und Oxygenierung unter physiologischen Bedingungen ohne Leberzirrhose beschreiben. Alle bisher veröffentlichten Studien untersuchten den Einfluss einer Sympathikolyse durch Clonidin auf den portalvenösen Gefäßwiderstand bei Patienten oder Versuchstieren mit Leberzirrhose [10, 11] und portaler Hypertension.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Nach Genehmigung durch die zuständige Tierethikkommission des Bundeslandes Mecklenburg-Vorpommern wurden 17 deutsche Hausschweine in Allgemeinanästhesie [Prämedikation: i.m. Flunitrazepam $0,2 \text{ mg} \times \text{kg} \text{ KG}^{-1}$ (Rohypnol®, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und Ketamin $15 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG}$ (Ketanest®, Parke-Davis, Freiburg, Deutschland), Einleitung: i.v. Keta-

min $2,5 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG}$, Fentanyl $3 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG}$ (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) und Vecuronium $0,3 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG}$ (Norcuron®, Organon Technika, Eppelheim, Deutschland) und Aufrechterhaltung mit kontinuierlicher i.v.-Infusion von Flunitrazepam $0,1 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG} \times \text{h}^{-1}$, Ketamin $8 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG} \times \text{h}^{-1}$ und Vecuronium $0,5 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG} \times \text{h}^{-1}$] instrumentiert. Die Tiere wurden volumenkontrolliert beatmet (Bennet®, Puritain-Bennett Corporation, Galway, Irland). Beatmungsfrequenz, Tidalvolumen und inspiratorische Sauerstoffkonzentration wurden entsprechend des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks ($p_a\text{CO}_2$, Zielbereich: $38\text{--}42 \text{ mmHg}$) und des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks ($p_a\text{O}_2$, Zielbereich: $95\text{--}115 \text{ mmHg}$) angepasst.

Ein Pulmonalarterienkatheter wurde über eine Schleuse in die V. jugularis interna dextra und eine arterielle Oxymetrie-Thermo-Farbstoff-Dilutionssonde (COLD®-Katheter, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) über eine Schleuse in die A. femoralis dextra eingelegt.

Nach medianer Laparotomie wurden die linke Lebervene und die Pfortader kanüliert [7]. In schonender Operationstechnik wurden Ultraschall-Flussmesssonden (Transonic Systems Inc., Ithaca, USA) in entsprechender Größe um die A. hepatica (nach Abgang der A. gastroduodenalis superior) und um die Pfortader platziert, ohne dabei die perivaskulären Nervenplexus zu beschädigen.

Intermittierend wurde eine Mehrdraht-Oberflächen-Elektrode auf die Leberoberfläche platziert, um den Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck der Leber zu messen.

Vor der Laparotomie erhielten alle Tiere $12 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG} \times \text{h}^{-1}$ Vollelektrolytlösung i.v. (Jonosteril®, Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) und $15\text{--}20 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG} \times \text{h}^{-1}$ während der Präparation, um MAP, ZVD, Hämoglobingehalt und Hämatokrit konstant zu halten. Blutgasanalysen, Serumelektrolyt-, Glukose- und Laktatkonzentrationen wurden mithilfe eines ABL 615 Autoanalyzer (Radiometer Copenhagen, Dänemark) gemessen.

Die gemessenen Drücke in den intravasalen Kathetern wurden nach Umwand-

lung in digitale Signale zusammen mit den Signalen der Ultraschallsonden online (PO-NE-MAH®, Digital Acquisition Analysis and Archive Systems, Simsbury, USA) aufgezeichnet. Messvariablen waren HF, MAP, ZVD, PCWP, HABF und PVBF and Blutgase. Die Gleichungen für die hergeleiteten Variablen THBF, hepatisches Sauerstoffangebot ($\text{DAO}_{2\text{liver}}$) etc. sind im Anhang aufgeführt.

Die PDR_{ICG} wurde mithilfe der Doppelindikator-dilutionstechnik über den COLD®-Katheter (Pulsion Medical, München, Deutschland) gemessen.

Mit einer 8-Kanal-Mehrdraht-Platinoberflächenelektrode (Eschweiler, Kiel, Deutschland) und einem Datenerfassungssystem (Ingenieurbüro Mess- und Datentechnik Mußler, Aachen, Deutschland) wurde der Leberoberflächensauerstoffpartialdruck gemessen. Bei jeder Messung wurden, um eine repräsentative $p\text{O}_2$ -Verteilung zu erhalten, insgesamt 200 individuelle $p\text{O}_2$ -Werte an 10 unterschiedlichen Stellen an der Leberoberfläche aufgezeichnet. Der Mittelwert dieser Messungen stellt die Gewebeoxygenierung dar und resultiert aus dem nutritiven Blutfluss und dem Sauerstoffverbrauch des Gewebes. Die Methoden wurden zuvor detailliert beschrieben [3].

Versuchsablauf

Nach Beendigung der Präparation folgte eine Stabilisierungsphase von mindestens 90 min, woran sich die Ausgangsmessung (t_0) anschloss. Danach wurden die Tiere randomisiert einer von 2 Gruppen zugeteilt: Gruppe 1 (8 Tiere) erhielt $2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG}$ Clonidinbolus (Haemiton®, AWD.pharma GmbH & Co. KG, Leipzig, Deutschland) i.v. und eine kontinuierliche Clonidininfusion von $2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \text{ KG} \times \text{h}^{-1}$ i.v., 45 min nach der Bolusgabe. Die Infusion von kristalloider Infusionslösung erfolgte in der Menge, die in der Stabilisierungsphase notwendig war, um ausreichende Füllungsdrücke zu halten. Gruppe 2 (9 Tiere) erhielt das gleiche Volumenmanagement wie Gruppe 1 ohne weitere Intervention.

Die weiteren Messungen erfolgten in beiden Gruppen nach 90 min (t_1) und 250 min (t_2) nach der Clonidinbolusgabe bzw. äquivalentem Zeitpunkt in der

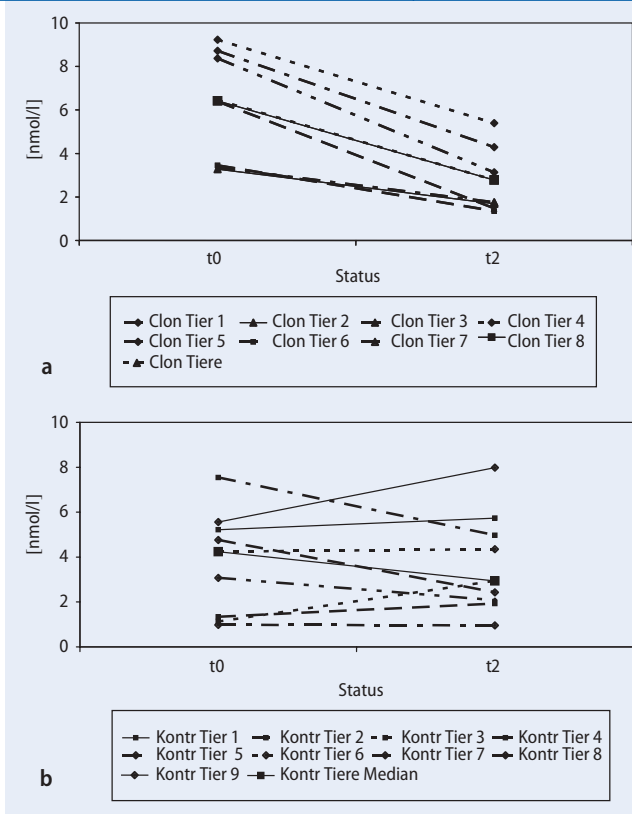


Abb. 1 ◀ Arterielle Noradrenalin-Plasma-Konzentration in beiden Gruppen [nmol/l] (Einzelwertdarstellung). **a** Arterielle Noradrenalin-Konzentrationen in der Clonidindergruppe; **b** Arterielle Noradrenalin-Konzentrationen in der Kontrollgruppe

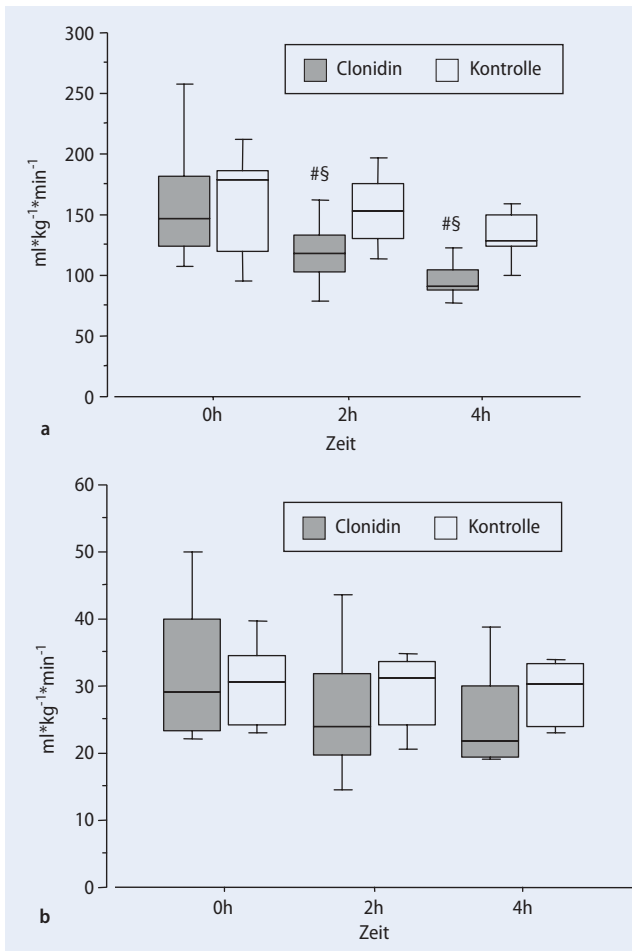


Abb. 2 ◀ Herzzeitvolumen und Gesamtleberdurchblutung (THBF) in ml*kg⁻¹*min⁻¹

Gruppe 2. Am Ende des Beobachtungszeitraums wurden alle Tiere in tiefer Allgemeinnarkose mit einer Kaliumchloridinfusion getötet.

Plasmakonzentrationen von Noradrenalin wurden im arteriellen Blut [12] zu den Messzeitpunkten t0 und t2 bestimmt.

Um Unterschiede im Körpergewicht zu kompensieren, wurden HZV, SVR, HABF, HAVR und PVBF auf das Körpergewicht indiziert. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software JMP® (SAS Inc., Cary, USA). Die Ergebnisse sind als Mediane mit Interquartilen (1./3.) [13, 14] dargestellt. Die Daten wurden mithilfe des Friedman's Test, Wilcoxon-signed-rank-Test korrigiert nach Bonferroni, und dem Mann-Whitney-U-Test statistisch ausgewertet. $p \leq 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Ergebnisse

Siebzehn Untersuchungen wurden durchgeführt; ein Tier musste aufgrund eines zu hohen Körpergewichtes ausgeschlossen werden. Hinsichtlich der biometrischen Daten gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen: Gewicht in Gruppe 1 32,0 kg (Variationsbreite: 30,5–36,5 kg), Gruppe 2 31,0 kg (Variationsbreite: 29,8–33,8 kg; Median, 1./3. Quartile).

Nach der Applikation von Clonidin kam es bei allen Tieren der Clonidindergruppe zu einem Abfall der arteriellen Noradrenalin-Plasma-Konzentrationen, während in der Kontrollgruppe zum gleichen Zeitpunkt keine systematischen Veränderungen nachzuweisen waren (■ **Abb. 1**).

Herzzeitvolumen (a) und Gesamtleberdurchblutung (b) [ml*kg⁻¹*min⁻¹]. # $p < 0,05$ vs. t0 innerhalb einer Gruppe, § $p < 0,05$ zwischen Clonidin- und Kontrollgruppe zum gleichen Zeitpunkt

Clonidindergruppe

Die systemische Hämodynamik ist in **Tab. 1** dargestellt. Die Reduktion der systemischen Sympathikusaktivität durch Clonidin führte zu einem Abfall von MAP, HF und HZV, während SVR, ZVD und PCWP unverändert blieben. Es kam zu einer Abnahme des systemischen Sauerstoffangebots bei einer unveränderten

T. Iber · J.P. Roesner · C. Mutz · B. Werner · E. Peters · K. Brüderlein · G. Nöldge-Schomburg · D.A. Vagts MSc. Hospitalmanagement, DEAA, EDIC
Einfluss der Clonidin-induzierten systemischen Sympathikolyse auf die Oxygenierung und Perfusion der Leber. Untersuchungen am gesunden Hausschwein in Allgemeinanästhesie

Zusammenfassung

Fragestellung. Die perioperative Erhöhung der Aktivität des sympathischen Nervensystems führt zu einer Vasokonstriktion und eingeschränkter Organdurchblutung, die als kausale Ursachen für perioperative Leberfunktionsstörungen eine wichtige Rolle spielen. Eine mögliche Therapie besteht in der perioperativen systemischen Sympathikolyse mittels Clonidin. Hierbei ist jedoch mit Nebenwirkungen wie einer durch eine Vasodilatation bedingten Hypotension und einem Abfall des Herzzeitvolumens zu rechnen. Diese können ihrerseits zu einer regionalen Minderperfusion führen. Deshalb untersucht diese tierexperimentelle Studie unter physiologischen Bedingungen die Auswirkungen einer systemischen Sympathikolyse auf die Durchblutung und Oxygenierung der Leber in einem akut instrumentierten Schweinmodell.

Material und Methoden. Nach Genehmigung durch die zuständige Tierethikkommission wurden 17 deutsche Hausschweine narkotisiert, instrumentiert und anhand eines Randomisierungsplans einer von 2 Gruppen zugeteilt. Gruppe 1 (Clonidin, 8 Tiere) erhielt zur Induktion der Sympathikolyse $2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{KG}$ Clonidin als Bolus und $2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{KG} \times \text{h}^{-1}$ Clonidin als kontinuierliche Infusion. Gruppe 2 (Kontrolle, 9 Tiere) diente als Kontrollgruppe. Mit Ausnahme der hier fehlenden Clonidinapplikation war der gesamte Untersuchungsablauf identisch. Zunächst wurden die Ausgangswerte bestimmt, 90 und 250 min nach Beginn der systemischen Sympathikolyse erfolgte die erneute Bestimmung aller Untersuchungsparameter.

Ergebnisse. Die durch Clonidin induzierte systemische Sympathikolyse führte zu einem Abfall von mittlerem arteriellen Blutdruck,

Herzzeitvolumen und Herzfrequenz. Die leberarterielle und portalvenöse Durchblutung sowie Sauerstoffangebot, -aufnahme und Gewebesauerstoffpartialdruck der Leber blieben unverändert. Die Plasmaverschwinderate von Indozyanin grün stieg gleichzeitig an.

Schlussfolgerung. Trotz eines Abfalls des mittleren arteriellen Blutdrucks und des Herzzeitvolumens kam es unter systemischer Sympathikolyse durch Clonidin zu keiner Einschränkung der Leberoxygenierung und -perfusion.

Schlüsselwörter

Sympathikusaktivität · Sympathikolyse · Clonidin · Leberdurchblutung · Leberoxygenierung · ICG-Plasmaverschwinderate

Influence of clonidine-induced systemic sympathicolysis on oxygenation and perfusion of the liver. Investigations with healthy pigs under general anesthesia

Abstract

Background. Increased sympathetic nervous activity which induces vasoconstriction and decreases perfusion may be an underlying mechanism behind the development of perioperative liver damage. This animal study was designed to assess how clonidine-induced systemic sympathicolysis affects liver oxygenation with respect to induced hypotension and vasodilatation under physiological conditions.

Methods. Following ethical approval 17 anesthetized and acutely instrumented pigs were randomly assigned to 2 groups. Group 1 consisted of 8 animals receiving in-

travenous clonidine ($2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}$ bolus and $2 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$ for induction of sympathicolysis and group 2 consisted of 9 animals serving as controls. After obtaining baseline values, measurements were repeated 90 and 250 min after starting to reduce systemic sympathetic nervous activity.

Results. Clonidine-induced systemic sympathicolysis was associated with decreased mean arterial blood pressure, cardiac output and heart rate. Portal venous and hepatic arterial blood flow, oxygen delivery to the liver, oxygen uptake and liver tissue oxygen partial pressure remained unchanged. The plas-

ma indocyanine green disappearance rate increased.

Conclusion. We concluded that despite decreased mean arterial pressure and cardiac output, clonidine-induced systemic sympathicolysis did not affect liver oxygenation or perfusion.

Keywords

Sympathetic activity · Sympathicolysis · Clonidine · Liver perfusion · Liver oxygenation · ICG plasma disappearance rate

Tab. 1 Systemische Hämodynamik und Sauerstofftransport. Ergebnisse dargestellt als Median mit Interquartilbereichen (1./3.)

Parameter	Clonidin (n=8)			Kontrolle (n=9)		
	t 0	t 1	t 2	t 0	t 1	t 2
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	77 (72–93)	68 (66–86)	69 [#] (61–78)	91 (75–94)	87 (79–105)	87 (76–96)
Herzzeitvolumen [ml×min ⁻¹ ×kg ⁻¹ KG]	147 (123–193)	118 (102–134)	90 [#] [§] (87–107)	161 (115–182)	154 (124–182)	129 (119–151)
Herzfrequenz [beats×min ⁻¹]	106 (91–126)	90 (71–103)	84 [#] (71–90)	116 (102–125)	104 (87–118)	100 (88–113)
Zentralvenöser Druck [mmHg]	3 (2–4)	3 (2–3)	3 (2–5)	3 (3–4)	3 (3–4)	4 (3–4)
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck [mmHg]	5 (4–7)	5 (2–6)	5 (3–7)	5 (3–8)	5 (3–6)	5 (3–6)
Arterieller Hämoglobinwert [mmol×l ⁻¹]	4,9 (4,7–5,3)	5,1 (4,8–5,6)	4,9 (4,8–5,6)	4,9 (4,0–5,8)	4,4 (4,3–5,4)	5,2 (4,3–6,5)
Systemisches Sauerstoffangebot [ml×min ⁻¹]	640 (550–956)	518 (394–702)	427 [#] [§] (381–493)	723 (535–1071)	771 (593–830)	622 (541–717)
Systemische Sauerstoffaufnahme [ml×min ⁻¹]	166 (128–223)	228 (173–266)	211 (165–251)	202 (174–287)	276 (188–314)	275 (216–308)

[#]p<0,05 vs. t 0 innerhalb einer Gruppe.

[§]p<0,05 zwischen Clonidin- und Kontrollgruppe zum gleichen Zeitpunkt.

systemischen Sauerstoffaufnahme und unverändertem arteriellen Hämoglobin-gehalt.

Die Daten zur regionalen Hämodynamik und Oxygenierung der Leber sind in **Tab. 2** dargestellt. Leberarterielle und portalvenöse Durchblutung blieben unverändert, daraus ableitend kam es zu keiner Veränderung des portalvenösen Widerstands.

Das Sauerstoffangebot zur Leber und der Gewebeerflächensauerstoffpartialdruck blieben unverändert. Die Plasmaschwinderate von Indozyanin-grün ist zum Zeitpunkt t 2 signifikant angestiegen.

Kontrollgruppe (Gruppe 2)

In der Kontrollgruppe kam es zu keinen signifikanten Veränderungen der systemischen und regionalen Hämodynamik- und Oxygenierungsparameter (**Tab. 1 und 2**).

Diskussion

Die Untersuchungsergebnisse dieser Studie sind wie folgt:

1. Der durch Clonidin bedingte Abfall von MAP und HZV führte nicht zu einem Abfall von portalvenöser oder leberarterieller Durchblutung. Es kam zu keiner Einschränkung der Leberfunktion und -oxygenierung.
2. Die durch Clonidin bedingte Einschränkung der systemischen Sauerstofftransportkapazität führte zu keiner Abnahme des hepatischen Sauerstoffangebots und des Gewebeerflächensauerstoffpartialdrucks.
3. Der portalvenöse Gefäßwiderstand wurde durch Clonidin unter physiologischen Bedingungen im deutschen Hausschwein nicht verändert.

Während abdominal-chirurgischer Eingriffe, wie beispielsweise Laparotomien [9] oder einer frühzeitigen Endotoxinämie [15] ist die Leberfunktion infolge

Minderperfusion aufgrund einer erhöhten systemischen oder regionalen Sympathikusaktivität mit konsekutiver Vasokonstriktion der Splanchnikusgefäße akut gefährdet [16, 17]. Es erscheint deshalb sinnvoll, die regionale Sympathikusaktivität durch eine thorakale EA [7] oder eine systemische pharmakologische Sympathikolyse mithilfe von Clonidin zu reduzieren.

Clonidin, ein α-Adrenozeptor-Agonist mit einer 200-fach höheren Affinität zu α₂-Rezeptoren als zu α₁-Rezeptoren reduziert die Sympathikusaktivität und führt zu einer Steigerung der parasympathischen Aktivität [8]. Die Abnahme der Sympathikusaktivität erfolgt über eine Inhibition der Noradrenalinfreisetzung aufgrund einer Bindung an α₂-Rezeptoren [18] sowie über eine Aktivierung von zentralen und peripheren Imidazolinrezeptoren, die beide zu einer Reduktion des arteriellen Blutdrucks führen [19]. Die durch eine Stimulation peripherer Imidazolinrezeptoren vermittelte Vasodilatation erfolgt über den gleichen Mechanismus wie die präsynaptische α₂-Stimulation [20]. Zusätzlich bewirkt die Stimulation der Imidazolinrezeptoren in den Nebennieren eine Reduktion der Katecholaminfreisetzung und somit auch des Blutdrucks [21].

Der supportive Einsatz von Clonidin führt in der Anästhesie zu einer Reduktion der perioperativen Mortalität [22] und wird zu Prophylaxe und Behandlung des Delirum tremens [23] eingesetzt. Dabei sind Hypotension, Bradykardie und ein Abfall des HZV häufig beobachtete Nebenwirkungen. Da ein Abfall des HZV und eine Hypotension aber auch Haupttrisikofaktoren für eine hepatische Ischämie darstellen, könnte der perioperative Einsatz von Clonidin zu einer perioperativen Leberfunktionsstörung beitragen.

Bis heute gibt es nach unserem Wissensstand keine Untersuchung, die den Einfluss von Clonidin auf die Leberdurchblutung und -oxygenierung unter physiologischen Bedingungen untersucht. Bisherige Studien untersuchten den Einfluss von Clonidin auf den PVP bei Patienten mit Leberzirrhose [24, 25]. Da bei diesen Patienten eine erhöhte nervale sympathische Aktivität im Splanchnikusgebiet vorliegt, reduziert Clonidin den portalen

Gefäßwiderstand, wenn eine portalvenöse Hypertension vorhanden ist.

Die systemischen hämodynamischen Auswirkungen in der hier vorgestellten Studie stehen im Einklang mit den bisher bekannten Auswirkungen von Clonidin. Trotz einer Reduktion von MAP, HZV und systemischem Sauerstoffangebot sind die leberarterielle und die portalvenöse Durchblutung sowie das Sauerstoffangebot zur Leber nicht eingeschränkt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Iriuchijima [26], der den Einfluss von Clonidin bei Ratten mit Leberzirrhose untersuchte, und Willett et al. [27], die bei Patienten mit Leberzirrhose keine Veränderung des PVBF nach Clonidinapplikation feststellen konnten.

Dementgegen beschreiben Moreau et al. [28] eine Reduktion des PVBF und PVP ohne Einfluss auf den HABF nach Clonidingabe bei Ratten mit portaler Hypertension. Möglicherweise erklären sich diese Ergebnisse durch die Verwendung unterschiedlicher Messtechniken der Durchblutung (Ultraschall-Flussmessköpfe vs. Mikrosphärentechnik).

Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass es zu einer Vasodilatation der präportalen Gefäße und einer Reduktion der regionalen Gefäßwiderstände durch Clonidin kommt. Diese induzierte Vasodilatation kann zu einem Ausgleich der durch die Reduktion von MAP und HZV bedingten Einschränkung der Leberperfusion führen. Trotz systemischer Applikation scheint die regionale Reduktion des Sympathikotonus durch präsynaptische Effekte auf die Noradrenalinfreisetzung mehr zu der Vasodilatation beizutragen als die zentrale Reduktion des Sympathikotonus.

Verglichen mit der regionalen Reduktion des Sympathikotonus durch eine EA [7] ist die leberarterielle Durchblutung nicht vom Perfusionsdruck abhängig; dies spricht für eine unterschiedliche Steuerung der leberarteriellen Durchblutung auf zentraler und peripherer Ebene.

Obwohl die A. hepatica unter physiologischen Bedingungen nicht maximal vasodilatiert ist, hat Clonidin keinen weiteren vasodilatierenden Einfluss. Dies bedeutet, dass die sympathische Stimulation als extrinsischer Regulationsfaktor nur im Rahmen einer Vasokonstriktion, nicht

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Regionale Hämodynamik und Sauerstoffbilanz der Leber. Ergebnisse dargestellt als Median mit Interquartilbereichen (1./3.)

Parameter	Clonidin (n=8)			Kontrolle (n=9)		
	t 0	t 1	t 2	t 0	t 1	t 2
Leberarterieller Blutfluss [ml×min ⁻¹ ×kg ⁻¹ KG]	4,4 (2,7–6,3)	3,9 (2,5–5,1)	3,9 (2,6–6,0)	3,4 (2,0–6,9)	4,3 (2,1–6,9)	4,3 (1,8–6,1)
Portalvenöser Blutfluss [ml×min ⁻¹ ×kg ⁻¹ KG]	22,6 (20,5–32,8)	19,5 (13,3–26,2)	19,4 (16,3–23,4)	25,6 (22,8–32,3)	24,3 (19,7–29,6)	25,3 (20,3–28,7)
Lebervenenöser Druck [mmHg]	5 (4–5)	4 (3–5)	5 (4–7)	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–4)
Portalvenöser Druck [mmHg]	6 (5–7)	6 (4–7)	7 (5–8)	5 (4–6)	4 (4–6)	5 (4–6)
Sauerstoffangebot Leber [ml×min ⁻¹]	92 (89–127)	84 (57–99)	81 (66–88)	105 (82–137)	98 (75–119)	106 (74–134)
Sauerstoffverbrauch Leber [ml×min ⁻¹]	18 (17–24)	17 (10–32)	27 (9–34)	25 (15–38)	29 (10–48)	28 (11–43)
PDR [%]	13 (8–17)	21 (18–23)	21 [#] (17–25)	15 (11–19)	17 (15–19)	20 (18–25)
tPO ₂ Leber [mmHg]	67 (48–70)		55 (48–59)	69 (60–90)		73 (59–85)

[#]p<0,05 vs. t 0 innerhalb einer Gruppe.

[§]p<0,05 zwischen Clonidin- und Kontrollgruppe zum gleichen Zeitpunkt.

aber einer Vasodilatation von Bedeutung ist [6].

Sauerstoffangebot und Sauerstoffaufnahme der Leber änderten sich im Verlauf der Untersuchung nicht. Dies bedeutet, dass das Sauerstoffangebot der Leber nicht durch Veränderungen der Sauerstoffaufnahme in präportalen Organen im Rahmen der Sympathikolyse durch Clonidin beeinflusst ist. Darüber hinaus führte die Reduktion der sympathischen Aktivität nicht zu einer Einschränkung der metabolischen Aktivität der Leber, erkennbar an der unveränderten Sauerstoffaufnahme.

Die Aufrechterhaltung des Gewebeerflächenarteriellpartialdrucks spricht für eine trotz Abfall von HZV und MAP ungestörte Mikrozirkulation der Leber.

Da die Leberdurchblutung durch Clonidin nicht beeinflusst war, ist die PDR_{ICG} ein guter Marker der hepatozellulären Funktion [29]. Indozyaningrün wird ausschließlich durch die Leber aus der Blutbahn eliminiert. Seine Elimination hängt von der sinusoidalen Perfusion, den zellulären Transportmechanismen und der exkretorischen Funktion ab. In der vorlie-

genden Untersuchung zeigte sich ein Anstieg der PDR_{ICG}, der durch die Umverteilung des Blutflusses zugunsten der Leber mit einem relativen Anstieg des ICG-Angebots zur Leber erklärt werden kann. Die Beeinflussung durch eine erhöhte metabolische Aktivität der Leber kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Clonidin wurde aufgrund der weiten Verbreitung als Substanz zur Reduktion der Sympathikusaktivität im klinischen Alltag gewählt, wenngleich Nebenwirkungen und der Mangel an Spezifität kritisch zu bewerten sind.

Die Reduktion der sympathischen Aktivität konnte durch eine Abnahme der arteriellen Noradrenalin-Plasma-Konzentrationen im Vergleich zu den Ausgangswerten bei jedem Tier nachgewiesen werden. Dieser Nachweis ist eine anerkannte Methode zur Bestimmung von Auswirkungen auf die Aktivität des sympathischen Nervensystems [30], da die Noradrenalin-Konzentration im Plasma streng mit der Sympathikusaktivität korreliert [31]. Das im Plasma nachweisbare Noradrenalin entspricht in etwa 5–10% der gesamten im sympathischen Nervensystem synthetisierten

Menge. Eine Reduktion der Noradrenalin-Plasma-Konzentration fand sich bei allen Tieren der Clonidingruppe, während sich keine Veränderungen in der Kontrollgruppe zeigten. Dies ist für eine Reduktion der Sympathikusaktivität beweisend und steht im Einklang mit vorhergehenden Studien [32]. Möglicherweise besteht eine Limitation dieser Studie darin, dass durch die bereits zu Ausgangsbedingungen niedrige Sympathikusaktivität, erkennbar an sehr niedrigen Noradrenalin-Plasma-Konzentrationen, das Ausmaß einer möglichen weiteren Reduktion der Sympathikusaktivität durch Clonidin begrenzt war. Allerdings hängt das Ausmaß einer möglichen Reduktion auch von der Höhe der präinterventionellen Sympathikusaktivität ab. Diese Bedenken relativieren sich, da die Clonidinapplikation zu eindeutigen hämodynamischen Wirkungen, erkennbar an der Reduktion von MAP, HF und HZV, führte. Des Weiteren konnte bei den Kontrolltieren keine Reduktion der Plasmakatecholamine nachgewiesen werden; dies schließt eine Beeinflussung durch die Basisanästhesie über die Zeit aus.

Vor- und Nachteile des verwendeten experimentellen Modells, speziell der Auswahl von Anästhetika und Messmethoden, wurden bereits früher ausführlich diskutiert [3, 7, 15, 16]. Der Einsatz von Ketamin muss allerdings kritisch betrachtet werden. Nach Applikation von Ketamin kommt es zu einem zeitlich begrenzten (30 min) Anstieg von HF und HZV. Dieser Effekt ist bei kontinuierlicher Infusion und nach Abklingen des initialen Bolus nicht mehr nachweisbar [33, 34, 35].

Fazit für die Praxis

Die Reduktion der Sympathikusaktivität durch Clonidin führt zu einer Verringerung von MAP, HZV und systemischem Sauerstoffangebot im akut instrumentierten Schwein; hierbei werden Leberperfusion und -oxygenierung nicht beeinflusst. Clonidin führt bei Patienten mit einer erhöhten Sympathikusaktivität zu einer Reduktion des leberarteriellen und portalvenösen Widerstands mit konsekutiver Erhöhung der Leberperfusion. Bei gesunden Schweinen mit normaler Sympathikusaktivität ist dieser Effekt nicht nachweisbar.

Teile dieser Arbeit wurden auf dem 50. Deutschen Anästhesiekongress in München im April 2003 vorgestellt.

Korrespondierender Autor

PD Dr. D.A. Vagts, MSc. Hospitalmanagement, DEAA, EDIC

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universität Rostock
Schillingallee 35, 18055 Rostock
dierk.vagts@uni-rostock.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Gelman S, Dillard E, Bradley EL (1987) Hepatic circulation during stress and anesthesia with halothane, isoflurane, or fentanyl. *Anesth Analg* 66: 936–943
- Gelman S (1987) General anesthesia and hepatic circulation. *Can J Physiol Pharmacol* 65: 1762–1779
- Armbruster K, Nöldge-Schomburg GFE, Dressler IMJ et al. (1997) The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. *Anesth Analg* 84: 271–277
- Lautt WW, Macedo MP (1997) Hepatic circulation and toxicology. *Drug Metab Rev* 29: 369–395
- Lautt WW, Greenway CV (1987) Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 7: 952–963
- Greenway CV, Oshiro G (1972) Comparison of the effects of hepatic nerve stimulation on arterial flow, distribution of arterial and portal flows and blood content in the livers of anaesthetized cats and dogs. *J Physiol* 227: 487–501
- Vagts DA, Iber T, Puccini M et al. (2003) The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and surgical stress. *Anesth Analg* 97: 1824–1832
- Kobinger W, Walland A (1967) Investigations into the mechanism of hypotensive effect of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline-HCl. *Eur J Pharmacol* 2: 155–162
- Gelman SI (1976) Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg* 111: 881–883
- Moreau R, Lee SS, Hadengue A et al. (1987) Hemodynamic effects of a clonidine-induced decrease in sympathetic tone in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1: 149–154
- Willett IR, Esler M, Jennings G et al. (1986) Sympathetic tone modulates portal venous pressure in alcoholic cirrhosis. *Lancet* 2: 939–943
- Szabo B, Schultheiss A (1990) Desipramine inhibits sympathetic nerve activity in the rabbit. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 342: 469–476
- Altman DG, Gardener MJ (1992) Confidence intervals for research findings. *Br J Obstet Gynaecol* 99: 90–91
- Bulpitt CJ (1987) Confidence intervals. *Lancet* 1: 494–497
- Nöldge-Schomburg GFE, Priebe H-J, Armbruster K et al. (1996) Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs. *Intensive Care Med* 22: 795–804
- Nöldge GFE, Priebe H-J, Kopp K-H et al. (1990) Differences in the effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. *Anesth Analg* 71: 258–267
- Edouard AR, Degremont A-C, Duranteau J et al. (1994) Heterogenous regional vascular responses to simulated transient hypovolaemia in man. *Intensive Care Med* 20: 414–420
- Houston MC (1982) Clonidine hydrochloride. *South Med J* 75: 713–919
- Ernsberger P, Giuliano R, Willette RN, Reis DJ (1990) Role of imidazole receptors in the vasopressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. *J Pharmacol Exp Ther* 253: 404–418
- Göthert M, Molderings GJ (1991) Involvement of presynaptic imidazoline receptors in the α_1 -adrenoceptor-independent inhibition of noradrenaline release by imidazoline derivatives. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 343: 271–282
- Molderings GJ, Ruppert K, Bönisch H, Göthert M (1995) No relationship of I1- and I2-imidazoline binding sites to inhibitory effects of imidazolines on ligand-gated ion channels: an investigation in the adrenal medulla and in neuroblastoma cells. *Ann NY Acad Sci* 763: 420–432
- Wallace AW, Galindez D, Salahieh A et al. (2004) Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 101: 284–293
- Ip Yam PC, Forbes A, Kox WJ (1992) Clonidine in the treatment of alcohol withdrawal in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 68: 106–108
- Marteau P, Ballet F, Chretien Y et al. (1988) Effect of vasodilators on hepatic microcirculation: a study of the inhibition of norepinephrine-induced vasoconstriction in the isolated perfused rat liver. *Hepatology* 8: 228–231
- Esler M, Dudley F, Jennings G et al. (1992) Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med* 116: 446–455
- Iriuchijima J (1999) Vascular areas where clonidine induces vasodilatation in hypertensive and normotensive rats. *Tohoku J Exp Med* 189: 29–36
- Willett IR, Esler M, Jennings G, Dudley FJ (1986) Sympathetic tone modulates portal venous pressure in alcoholic cirrhosis. *Lancet* 2: 939–943
- Moreau R, Cailmail S, Lebrec D (1994) Effects of vasopressin on haemodynamics in portal hypertensive rats receiving clonidine. *Liver* 14: 45–49
- Abdel-Salam AR, Drummond GB, Bauld HW, Scott DB (1976) Clearance of indocyanine green as an index of liver function during cyclopropane anaesthesia and induced hypotension. *Br J Anaesth* 48: 231–238
- Grassi G, Esler M (1999) How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 17: 719–734
- Esler M, Jennings G, Lambert G et al. (1990) Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions. *Physiol Rev* 70: 963–985
- Quintin L, Roudot F, Roux C et al. (1991) Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *Br J Anaesth* 66: 108–115
- Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P (1979) Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth* 51: 1167–1173
- Tokics L, Brismar B, Hedenstierna G, Lundh R (1983) Oxygen uptake and central circulation during ketamine anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 27: 318–322
- Dhasmana KM, Saxena PR, Prakash O, Van der Zee HT (1984) A study of the influence of ketamine on systemic and regional hemodynamics in conscious rabbits. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 269: 323–334

Anhang

Gleichungen zur Berechnung des vaskulären Gefäßwiderstands

$$\text{Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)} = (\text{MAP [mmHg]} - \text{ZVD [mmHg]}) \times \text{HZV [l/min]}^{-1} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{-1}$$

$$\text{Leberarterieller Gefäßwiderstand (HAVR)} = (\text{MAP [mmHg]} - \text{HVD [mmHg]}) \times \text{HABF [ml/min]}^{-1} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{-1}$$

$$\text{Pfortadergefäßwiderstand (PVVR)} = (\text{PVP [mmHg]} - \text{HVP [mmHg]}) \times \text{PVBF [ml/min]}^{-1} \times 10^3 \times \text{Körpergewicht [kg]}^{-1}$$

Gleichungen zur Berechnung des Sauerstoffangebotes/-verbrauches

$$\text{O}_2\text{-Angebot (DO}_2\text{)} = \text{O}_2\text{-Gehalt} \times \text{flow [ml O}_2\text{} \times \text{min}^{-1}\text{]}$$

$$\text{DO}_{2\text{ TH}} = \text{DO}_{2\text{ HA}} + \text{DO}_{2\text{ PV}} \text{ [ml O}_2\text{} \times \text{min}^{-1}\text{]}$$

$$\text{DO}_{2\text{ HA}} = \text{CaO}_2 \times \text{HABF} \times 10^{-2} \text{ [ml O}_2\text{} \times \text{min}^{-1}\text{]}$$

$$\text{DO}_{2\text{ PV}} = \text{C}_{\text{PV}}\text{O}_2 \times \text{PVBF} \times 10^{-2} \text{ [ml O}_2\text{} \times \text{min}^{-1}\text{]}$$

$$\text{VO}_{2\text{ TH}} = (\text{C}_{\text{PV}}\text{O}_2 - \text{C}_{\text{HV}}\text{O}_2) \times \text{PVBF} \times 10^{-2} + (\text{CaO}_2 - \text{C}_{\text{HV}}\text{O}_2) \times \text{HABF} \times 10^{-2} \text{ [ml O}_2\text{} \times \text{min}^{-1}\text{]}$$