

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Intraoperativer Vergleich des zentral-venösen Druckes in der Vena cava superior und inferior bei Leberresektionen

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

André Di Muccio  
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

14.07.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Literaturdiskussion.....</b>	<b>4</b>
2.1. Physiologie .....	4
2.1.1. Einführung und Definitionen wichtiger Begriffe .....	4
2.1.2. Fluss-Druck-Volumen Beziehung .....	9
2.1.3. Beziehung von VR, MCFP, ZVD und VenR .....	10
2.1.4. Bedeutung der Leber und Lebervenen für den venösen Rückfluss aus dem Splanchnikusgebiet.....	12
2.1.5. Das Zwei Kompartiment Model des venösen Systems .....	13
2.1.6. Blutversorgung, Blutvolumen und Regulationsmechanismen innerhalb der Leber.....	15
2.2. ZVD – Physiologische Einflüsse.....	19
2.2.1. Intrathorakaler und intraabdomineller Druck .....	19
2.2.2. Faktoren die zur Abnahme des ZVDs führen.....	20
2.2.3. Faktoren die zur Erhöhung des ZVDs führen.....	21
2.3. ZVD vs. Pulsdruckvariation, systolische Druckvariation und Schlagvolumenvariation – Parameter des Volumenstatus?.....	22
2.4. Intraoperatives Blutungsrisiko bei Leberresektionen.....	26
2.4.1. Einführung .....	26
2.4.2. Pringle-Manöver, Intermittent Clamping, TVE und SVHE .....	27
2.4.3. Techniken der Transsektion.....	31
2.4.4. ZVD und intraoperativer Blutverlust.....	32

2.4.5. Weitere Maßnahmen zur Senkung des ZVDs und des intraoperativen Blutungsrisikos .....	34
2.5. Trendelenburg und Anti-Trendelenburglagerung in der Leberchirurgie .....	36
<b>3. Patienten und Methoden .....</b>	<b>38</b>
3.1. Studienablauf.....	38
3.2. Kurzzusammenfassung des Studienprogramms .....	43
3.3. Endpunkte.....	44
3.4. Ein- und Ausschlusskriterien.....	44
3.5. Statistik.....	46
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>48</b>
4.1. Allgemeines.....	48
4.2. ZVD, Herzfrequenz und MAP .....	49
4.2.1 ZVD .....	49
4.2.2. Herzfrequenz.....	51
4.2.3. Arterieller Blutdruck.....	51
4.3. BGA.....	53
4.3.1. Vergleich Vena cava superior gesamt vs. inferior gesamt .....	53
4.3.2. Vergleich Vena cava superior: Trendelenburg- vs. Antitrendelenburg-Lagerung .....	54
4.3.3. Vergleich Vena cava inferior: Trendelenburg vs. Antitrendelenburg-Lagerung .....	55
4.4. Blutverlust .....	56
4.5. Noradrenalin .....	56
4.6. Lebervenen Durchmesser .....	57
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>58</b>
5.1. Allgemeines.....	58
5.2. ZVD, Herzfrequenz und MAP .....	60
5.3. BGA.....	62

5.4. Blutverlust .....	63
5.5. Lebervenen Durchmesser .....	63
5.6. Zusammenfassung .....	64
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>7. Danksagung .....</b>	<b>74</b>
<b>8. Lebenslauf.....</b>	<b>75</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AP	arterial pressure (dt. arterieller Druck)
ArtR	arterial resistance (dt. arterielle Widerstand)
BGA	Blutgasanalyse
CO	cardiac output (dt. Herzzeitvolumen)
dPP	difference in pulse pressure (dt. Pulsdruckvariation)
F	blood flow (dt. Blutfluss)
HABR	hepatic arterial buffer response
Hf	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
I/R	Ischämie-/Reperfusionsschaden
LVDR	liver vein diameter rate (dt. Lebervenenendurchmesserverhältnis)
MAP	mean arterial pressure (dt. mittlerer arterieller Druck)
MCFP	mean circulatory filling pressure (dt. mittlerer zirkulatorischer Füllungsdruck)
PPV	pulse pressure variation (dt. Pulsdruckvariation)
PVP	peripheral venous pressure (dt. periphere Venendruck)
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SPV	systolic pressure variation (dt. systolische Druckvariation)
SVHE	selective vascular hepatic exclusion (dt. selektive vaskuläre hepatische Exklusion)
SVV	Schlagvolumenvariation

TVE	total vascular exclusion
VenR	venous resistance (dt. venöse Widerstand)
VR	venous return (dt. venöse Rückstrom)
Vs	stressed volume
Vu	unstressed volume
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVD <sub>inf</sub>	zentralvenöser Druck in der Vena Cava inferior
ZVD <sub>sup</sub>	zentralvenöser Druck in der Vena Cava superior
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: stressed und unstressed Volumina - ein Modell .....	7
Abbildung 2: Referenzpunkt des "hydrostatischen Nullpunkts" .....	40
Abbildung 3: Lagerungsmanöver.....	40
Abbildung 4: Messpunkte .....	41
Abbildung 5: Randomisierung Gruppe A .....	42
Abbildung 6: Randomisierung Gruppe B .....	42
Abbildung 7.....	50
Abbildung 8.....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ZVD, Herzfrequenz und MAP .....	51
Tabelle 2: BGA Vena cava sup. vs. Vena cava inf. ....	53
Tabelle 3: BGA Vena cava sup.: Trendelenburg vs. Antitrendelenburg- Lagerung .....	54
Tabelle 4: BGA Vena cava inf.: Trendelenburg vs. Antitrendelenburg- Lagerung .....	55



# 1. Einleitung

Die chirurgische Therapie bei primären und sekundären Lebertumoren gilt in der Tumorbehandlung als etablierte Behandlungsmethode (1, 2).

Lange Zeit zählten Blutungen zu den schwerwiegendsten Komplikationen bei Leberoperationen (2). Vor allem das zur Blutungskontrolle entwickelte Pringle-Manöver, welches auf einer temporäre Hilusokklusion durch Abklemmen des Ligamentum hepatoduodenale (vena portae und Arteria hepatica propria) basiert, hat dazu beigetragen, dass das Blutungsrisiko heute als gut kontrollierbar gilt (2-4).

Der mit diesem Verfahren verbundene Ischämie-/Reperfusionsschaden kann durch eine intermittierende „in-flow“-Okklusion minimiert werden („Intermittent Clamping“): Bei diesem Verfahren wird die Blutzufuhr für z.B. 10 Minuten unterbunden und anschließend für z.B. 5 Minuten freigegeben. Dieser Zyklus kann mehrfach wiederholt werden (2, 3).

Blutungen aus den Lebervenen können durch das Pringle-Manöver nicht beeinflusst werden. Im Falle einer starken Blutung aus dem Stromgebiet der Lebervenen müsste die Resektion unter total vaskulärer Exklusion (TVE) erfolgen. Hierzu werden zusätzlich zum Pringle-Manöver die V. cava inferior ober- und unterhalb der Leber ausgeklemmt. Dieses Verfahren garantiert zwar eine komplette Bluttrockenheit während der Resektion, bringt jedoch je nach Dauer der Anwendung einen ausgeprägten Ischämie-/Reperfusionsschaden und hämodynamische Probleme mit sich (5, 6).

Um eine sichere Leberresektion durchführen und gewährleisten zu können, wird seit Mitte der 90er Jahre in der kli-

nischen Praxis ein niedriger ZVD ( $<4\text{mmHg}$ ,  $<5\text{cmH}_2\text{O}$ ) präferiert bzw. versucht, einen intraoperativen Anstieg des ZVDs zu vermeiden (7).

Da der ZVD neben dem intravasalen Volumen auch beispielsweise mit dem Vasotonus, dem intrathorakalen Druck und der Ventrikelcompliance korreliert, kann der ZVD als absoluter Wert nicht als Parameter zur Bewertung des intravasalen Volumenstatus verwendet werden. Lediglich extreme Werte und Trendänderungen können einen Hinweis auf den Volumenstatus bieten (8-10). Allerdings wird in der chirurgischen Literatur diskutiert, ob der ZVD mit dem Druck in den Lebervenen korreliert. Veränderungen des ZVDs werden somit theoretisch mit Druckveränderungen in den Lebervenen einhergehen.

Daher kann der ZVD aus anästhesiologischer Sicht zwar helfen, den rechtsventrikulären enddiastolischen Druck abzuschätzen, allerdings wurde der ZVD als Indikator für den Volumenstatus durch dynamische Parameter wie z. B. der Pulsdruckvariabilität (PPV; „pulse pressure variation“) oder der Schlagvolumenvarianz (SVV) ersetzt (9, 11-15).

Eine Korrelation zwischen dem ZVD und dem intraoperativen Blutverlust wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Mehrere Analysen ergaben, dass ein niedriger ZVD mit einem geringeren Blutverlust und somit mit weniger Bluttransfusionen vergesellschaftet ist (5, 16-18).

Dies konnte noch einmal in einer Metaanalyse von 8 Studien bestätigt werden, die zeigte, dass ein niedriger ZVD mit einem niedrigeren Blutverlust (Einschluss von 553 Patienten) und einem niedrigeren Bedarf an Bluttransfusionen (Einschluss von 681 Patienten) assoziiert ist (19).

Im Gegensatz dazu, kam die Cochrane-Gruppe in einer Metaanalyse von 10 Studien und insgesamt 617 Patienten zu einem

anderen Ergebnis und konnte keinen Effekt eines niedrigen ZVDs auf den Blutverlust zeigen (20).

Es gibt verschiedene Maßnahmen, um den ZVD intraoperativ zu senken und das Blutungsrisiko zu minimieren. Vor allem die Lagerung in Trendelenburg und Antitrendelenburglagerung scheint eine bewährte Möglichkeit zu sein, um auf den ZVD ohne invasive Maßnahmen Einfluss nehmen zu können (21, 22).

*Moulton et al.* bestätigte 2001 mit einer Studie, dass der ZVD kranial des Herzens dem Druck kaudal des Herzens entspricht und sich in Kopftief- und Fußtieflagerung gleichermaßen verändert (22). Im Gegensatz dazu zeigte *Sand et al.*, dass die beiden Werte lediglich in Rückenlage gleich groß sind und dass der ZVD<sub>inf</sub> im Gegensatz zum ZVD<sub>sup</sub> nur minimale Veränderungen aufweist und in Kopf- als auch in Fußtieflage nahezu konstant bleibt. Diese Gruppe zeigte auch, dass nur der ZVD<sub>sup</sub> bei Kopftieflage deutlich höher ist als in Fußtieflage (21).

Beide Studien wurden allerdings mit nur 10 Patienten durchgeführt, was einen höheren  $\beta$  – Fehler begünstigt. Des Weiteren wurde bei *Sand et. al* nur ein Neigungswinkel von 10° gewählt, was die Vermutung zulässt, dass der Neigungswinkel nicht ausreichend sein könnte, um Druckveränderungen im Bereich der Lebervenen beziehungsweise im Bereich des ZVD<sub>inf</sub> nachweisen zu können. Insofern muss die Aussagekraft beider Studienergebnisse aufgrund der genannten Faktoren kritisch hinterfragt werden. Insgesamt konnten durch die Literaturrecherche nur wenige belastbare Studien mit ähnlich kleinen Patientenzahlen ermittelt werden, die eine Korrelation zwischen ZVD<sub>sup</sub>, ZVD<sub>inf</sub> und bestimmte Lagerungsmanöver untersucht haben.

Sollten Lagerungsmanöver nicht wirkungsvoll oder möglich sein, kann durch medikamentöse Intervention wie z. B. mittels der Gabe von Nitraten oder Furosemid versucht werden, den ZVD zu senken. Jedoch kann aufgrund der Medikamente ein

Hypotonus resultieren, der wiederum die Gabe von Katecholaminen notwendig machen könnte und weitere Nebenwirkungen zur Folge haben kann (5, 16, 23).

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss verschiedener Lagerungsmanöver auf den  $ZVD_{sup}$  und  $ZVD_{inf}$  zu untersuchen. Es galt herauszufinden, ob durch Messung des  $ZVD_{sup}$  Rückschlüsse auf den  $ZVD_{inf}$  gezogen werden können und somit eine Beurteilung des Lebervenenendrucks möglich ist.

Würde sich bestätigen, dass der  $ZVD_{sup}$  sich zum  $ZVD_{inf}$  gleichermaßen verändert, böten sich therapeutische Ansätze, um den ZVD prä- und intraoperativ zu beeinflussen. Andernfalls wäre der ZVD nicht geeignet, den Druck im Lebervenenensystem abzubilden.

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1. Physiologie

#### *2.1.1. Einführung und Definitionen wichtiger Begriffe*

Um die Bedeutung und klinische Relevanz des ZVDs verstehen zu können, ist es notwendig, die Physiologie des venösen Systems näher zu betrachten und dabei einige Größen genauer zu definieren.

Die Hauptfunktion des venösen Systems, als Kapazitätsgefäße, besteht in der Regulation der Blutrückführung aus der Peripherie zum Herzen, um ein ausreichendes Herzzeitvolumen (HZV, engl. „cardiac output“ CO) zu gewährleisten (9).

Dabei ist das Herzzeitvolumen (HZV) als das Blutvolumen definiert, welches vom linken Ventrikel pro Zeiteinheit in das arterielle Gefäßsystem gepumpt wird (24). Es lässt sich aus dem Produkt des mittleren Schlagvolumens pro Minute und der Herzfrequenz berechnen und wird meist in Liter pro Minute angegeben (24). Das HZV wird im Wesentlichen von der Inotropie, der Vorlast, der Nachlast und der Herzfrequenz bestimmt (25, 26).

Als zentralvenöser Druck (ZVD) wird der Druck in der V. cava superior bezeichnet, der weitgehend dem Druck im rechten Vorhof entspricht (27, 28). Der ZVD ist vom intravasalen Volumenstatus und von der Pumpfunktion des rechten Herzens abhängig (28). Da der ZVD durch die Atmung, die Körperlage, sowie durch den Kontraktionszustand des venösen Gefäßsystems beeinflusst werden kann, kann der ZVD nur mit Vorbehalt dem rechtsventrikulären enddiastolischen Druck und damit der rechtsventrikulären enddiastolischen Wandspannung (= Vorlast) gleichgesetzt werden (28).

In diesem Zusammenhang ist auch die Definition der Begriffe venöse Kapazität und venöse Compliance von Bedeutung. Die venöse Kapazität wird von vielen Autoren als venöses Blutvolumen bei einem spezifischen Ausdehnungsdruck der jeweiligen Vene definiert (29). Sie ist somit ein Maß für das Fassungsvermögen und definiert als ein Volumen bei einem bestimmten Druck (29).

Wohingegen es sich bei der venösen Compliance um eine Blutvolumenveränderung ( $\Delta V$ ) handelt, welche im Verhältnis zur Veränderung des intravenösen Ausdehnungsdrucks ( $\Delta P$ ) steht und somit ein Maß für die Dehnbarkeit darstellt (venöse Compliance =  $\Delta V / \Delta P$ ) (9).

Laut *Gelman* ist es aufgrund der hohen Compliance des venösen Systems möglich, hohe Blutvolumina zu speichern und diese bei Bedarf dem Kreislauf zuzuführen (9). Das venöse Gefäßsystem enthält 4-mal mehr Volumen als das arterielle Gefäßsystem und

die venöse Compliance beträgt das 28fache der arteriellen Compliance des Hochdrucksystems. So führen deutliche Volumenveränderungen im venösen System nur zur geringen Abweichungen des mittleren venösen Drucks (30).

Die höchste Compliance und somit die höchste Bedeutung als Kapazitätsgefäße besitzen die Venen des Kutanen- und Splanchnikusystems, die das meiste Blutvolumen mobilisieren und dieses dem Körperkreislauf zuführen können (9). Des Weiteren besitzen diese Venen eine hohe Anzahl an  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$  Rezeptoren und reagieren im Gegensatz zu muskuloskelettalen Venen stark auf eine adrenerge Stimulation (31). Da Kutane Venen zudem einer Temperaturregulation unterliegen, wird unter Berücksichtigung der beschriebenen Zusammenhänge verständlich, dass die Blutmobilisierung hauptsächlich über die Splanchnikusvenen reguliert wird (31, 32).

*Gelman* und weitere Autoren unterscheiden in der Literatur außerdem in sogenannte stressed ( $V_s$ ) und unstressed ( $V_u$ ) Volumina (9, 30, 33). Anhand von zwei Beispielen lässt sich der Unterschied verdeutlichen: Wenn man sich einen elastischen Schlauch vorstellt, durch den eine Flüssigkeit fließt, hat dieser Schlauch bis zu seiner vollen Entfaltung und dem Erreichen seines Ruhevolumens keine Wandspannung. Eine Zunahme über dieses Ruhevolumen hinaus würde zu einer weiteren Dehnung des Schlauches führen und einen gewissen „stress“ auf die Wand des Schlauches ausüben (30, 34).

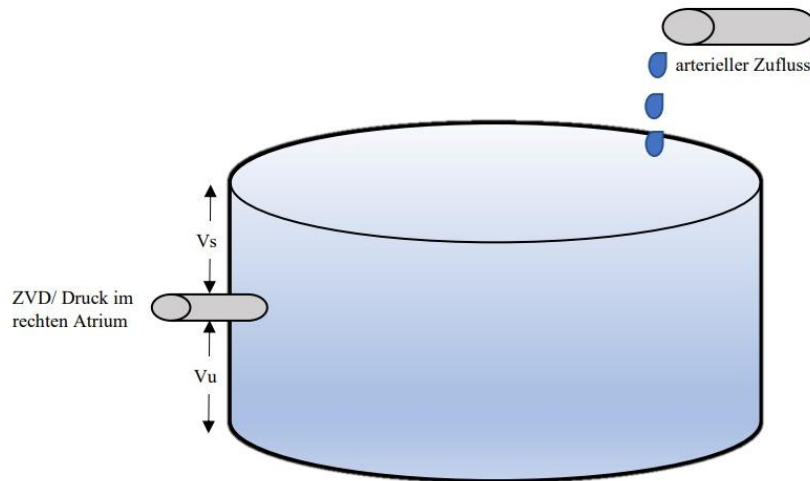


Abbildung 1: stressed und unstressed Volumina - ein Modell (9)

Für das zweite Beispiel muss man sich eine Wanne vorstellen (Abbildung 1) mit einem Abfluss auf etwa der Mitte der Wanne (33). Der Wasserzulauf in die Wanne entspricht in diesem Modell dem arteriellen Zufluss. Der Abfluss unterteilt das gesamte Wasservolumen in ein unstressed volume ( $V_u$ ) unterhalb und ein stressed volume ( $V_s$ ) oberhalb des Abflusses. Das Wasser unterhalb des Abflusses ( $V_u$ ), hat keinen direkten Einfluss auf die Rückflussrate (venöser Rückfluss), welche durch den Überlauf der Wanne beim Öffnen abfließt. Der Rückfluss hängt maßgeblich von der Höhe der Wassersäule oberhalb des Abflusses ab ( $V_s$ ). Der in diesem Beispiel entstehende hydrostatische Druck durch diese Wassersäule ( $V_s$ ) entspricht im Körper dem mittleren zirkulatorischen Füllungsdrucks (MCFP) im venösen System. Je höher  $V_s$  desto größer der Rückfluss. Verschiebt man bei gleichbleibenden Gesamtvolumen in der Wanne (gesamtes Blutvolumen des venösen Systems) nun die Höhe des Abflusses nach unten, erhöht sich  $V_s$  und damit auch der venöse Rückfluss, was in diesem Beispiel eine Vasokonstriktion entspräche (9, 34).

Diesen Modellen zufolge hat das venöse Gefäßsystem ein unstressed volume, das das Gefäßsystem füllt und ein stressed volume, das die Gefäßwand dehnt (30).

Bei dem stressed volume ( $V_s$ ), welches etwa 30% des gesamten venösen Volumens ausmacht, handelt es sich nach Definition um ein Volumen innerhalb einer Vene mit einer transmuralen Wandspannung größer null. Bei dem unstressed volume ( $V_u$ ), welches 70% ausmacht, liegt dementsprechend eine Wandspannung kleiner Null vor.

$V_s$  nimmt direkten Einfluss auf den mittleren zirkulatorischen Füllungsdruck (MCFP). Dieser entspricht dem Druck im Gefäßsystem, der sich bei einem Herzstillstand einstellen würde und dann in allen Gefäßen gleich wäre. Der MCFP gilt somit als Maß für den Füllungszustand des Gefäßsystems. Des Weiteren ist sowohl der venöse Rückstrom (VR) als auch das CO direkt von  $V_s$  abhängig.  $V_u$  entspricht dem Volumen, das bei Bedarf mobilisiert werden kann (9).

Die Kapazität des Gefäßsystems beschreibt das gesamte Blutvolumen bei einem bestimmten Druck und umfasst das stressed sowie das unstressed Blutvolumen (30, 35).

Folglich kann, wie im Beispiel beschrieben, bei Bedarf durch Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet die venöse Kapazität herabgesetzt werden, was eine Verminderung von  $V_u$  und eine Erhöhung von  $V_s$  zur Folge hat. Erhöht sich  $V_s$ , nimmt dies wiederum Einfluss auf den mittleren systemischen Füllungsdruck, der den venösen Rückstrom zum Herzen erhöht, woraus ein erhöhter ZVD resultieren kann (9).

Da der ZVD, wie bereits beschrieben, unter anderem von der Interaktion zwischen der Herzfunktion und dem venösen Rückfluss abhängig ist, kann über den ZVD nicht auf das stressed volume geschlossen werden. Bei gleichbleibenden  $V_s$  und Ab-



nahme der kardialen Funktion steigt der ZVD. Verliert ein Patient bei einer Blutung stark an Volumen, kann der ZVD zunächst konstant bleiben, indem das stressed volume  $V_s$  über eine Mobilisierung des unstressed volume  $V_u$  ausgeglichen wird (30).

### 2.1.2. Fluss-Druck-Volumen Beziehung

Bei der Fluss-Druck-Volumen Beziehung handelt es sich um einen passiven Mechanismus, der die Homöostase im Blutkreislauf gewährleistet (31, 36). Diese Beziehung stellt den Hauptmechanismus in der venösen Blutflussregulation dar, wobei etwa 25% des Bluttransports zusätzlich durch Venenkonstriktion reguliert werden können (9, 37).

$$1) \frac{AP-PVP}{ArtR} = F = \frac{PVP-ZVD}{VenR}$$

$$2) F \downarrow \rightarrow PVP \downarrow \rightarrow PVV \downarrow \rightarrow VR \uparrow$$

$$3) PVV = C \times PVP$$

AP = arterieller Druck

PVP = Kapillardruck

ArtR = arterielle Resistance (Gefäßwiderstand)

F = Blutfluss

VenR = venöse Resistance (Gefäßwiderstand)

PVV = Blutvolumen kleinerer Venen und Venolen

C = Compliance der peripheren Venen

Anhand der aufgestellten Gleichungen 1), 2) und 3) lassen sich mehrere Schlussfolgerungen ableiten (9, 31, 36). Soll der Blutfluss (F) konstant gehalten werden, hätte die Erhöhungen der arterielle Resistance (ArtR) eine Verminderung des Kapillardrucks (PVP) zur Folge. Da die venöse Resistance (VenR) deutlich kleiner ist als die ArtR, kann diese nur einen geringen Einfluss auf das System nehmen. Führt nun eine Erhöhung der ArtR zu einer Reduktion von F, müsste sich notwendigerweise die Differenz aus PVP – ZVD reduzieren. Da der ZVD normalerweise bei einer guten kardialen Pumpleistung nahezu konstant

bleibt, muss die Reduktion von F mit einer Reduktion des PVPs einhergehen (9).

Aus 3) lässt sich schließen, dass eine Reduktion des PVPs bei gleichbleibender Compliance der kleinen Venen eine Reduktion des Blutvolumens kleinerer Venen und Venolen (PVV) zur Folge hat. Somit käme es, über eine Erhöhung des venösen Rückstroms, zu einer Volumenverschiebung von den Venen zum Herzen. Kurzzeitig versucht der Körper, also bei Reduktion des Blutflusses F durch Blutmobilisierung aus den Splanchnikus Gefäßen und eine daraus resultierende Verschiebung von  $V_u$  zu  $V_s$ , den VR zu steigern. Dieser Mechanismus dient der Steigerung der Inotropie des Herzens durch den Frank-Sterling-Mechanismus und ist nur von kurzer Dauer. Nachdem das Volumen ausgetrieben wurde, sinkt der venöse Fluss und gleicht sich dem arteriellen Fluss an. Das Blutvolumen und der Blutfluss in den Splanchnikusgefäßen und folglich in der Leber sinken (9).

*Rothe et al* konnte bei einer Studie an Hunden zeigen, dass ein Reduktion des CO um 27% mit einer Blutmobilisierung aus dem Splanchnikusystems von 9,2 ml/Kg einhergehen und bei einer Ganglion Blockade mit Hexamethonium ein Volumen von 6,8 ml/Kg dem Kreislauf zugeführt wird (37). Dieser Versuch zeigt die Bedeutung der Fluss-Druck-Volumen Beziehung, da bezogen auf den menschlichen Körper bei intakten Reflexen ein Volumen von etwa 650 ml und bei Blockade etwa 480 ml mobilisiert werden. Folglich werden nur etwa 26% über die Vasokonstriktion und der restliche Teil durch den passiven Mechanismus gesteuert (37).

### 2.1.3. Beziehung von VR, MCFP, ZVD und VenR

Mit Hilfe der von *Guyton et al.* aufgestellten Gleichung:

$$VR = \frac{MCFP - ZVD}{VenR}$$

lässt sich der Zusammenhang zwischen den Messgrößen am deutlichsten darstellen (9, 38). Laut *Guyton* ist

der MCFP (mittlerer zirkulatorischer Füllungsdruck) direkt proportional zum VR (38). Nichtsdestotrotz werden *Guytons* Überlegungen auch über 50 Jahren nach Veröffentlichung kontrovers diskutiert, da zum einen kritisiert wird, dass sein physiologisches Model nicht die physiologische Realität widerspiegelt und zum anderen das seine Rückschlüsse aus den Ergebnissen fehlerhaft sein könnten (39).

Folgt man den Überlegungen *Gelmans*, so lässt sich zusammenfassen, dass ein gesundes Herz den venösen Rückstrom (VR) maßgeblich durch eine Erniedrigung des ZVDs erhöhen kann und aufgrund eines hohen Widerstands innerhalb der arteriellen Gefäße nur begrenzt über eine Erhöhung des MCFPs. Das Herz hat auf den MCFP kaum einen direkten Einfluss, vielmehr wird dieser durch  $V_s$ , den Tonus der venösen Gefäße, die Funktionen der venösen Klappen und der Skelettmuskeln, aber auch durch die Auswirkungen der ventrikulären Kontraktion und Relaxation bestimmt (9, 30).

Eine Verminderung des ZVDs kann zu einer relevanten Reduktion des VR führen, dem der Körper auf verschiedenen Wegen entgegenwirken kann. So führt eine Erhöhung des ZVDs zum einen zu einer Erhöhung der myokardialen Kontraktilität und zum anderen führt die sekundäre Erhöhung des MCFPs, durch eine Erhöhung des  $V_s$ , zu einem konstanten CO.  $V_s$  kann zusätzlich durch Flüssigkeitsgabe oder durch eine Erniedrigung der venösen Kapazität in Form von Vasokonstriktoren erhöht werden (9).

Der Körper schafft es das Blut zu mobilisieren, ohne die VenR zu erhöhen, da diese Mobilisierung vor allem in den Splanchnikusvenen stattfindet und diese sich außerhalb des normalen systemischen Kreislaufs befinden (40, 41). Die Überlegung hilft zu erklären, weshalb es bei beginnender moderater Blutung zunächst zu keiner Verschlechterung der hämodynamischen Situation mit Veränderungen des Blutdrucks, CO oder des ZVDs

kommen kann. Dies spiegelt den Kompensationsmechanismus wieder, bei dem es so lange zu einer Verschiebung von  $V_u$  zu  $V_s$  kommt, bis  $V_u$  erschöpft ist und dies zur Dekompensation führt (9).

#### *2.1.4. Bedeutung der Leber und Lebervenen für den venösen Rückfluss aus dem Splanchnikusgebiet*

Die Lebervenen und die Leber als Organ beeinflussen den venösen Rückstrom des Blutes aus dem Splanchnikusgebiet zum Herzen maßgeblich als Ort des höchsten Widerstands. Steigt der Widerstand innerhalb der Leber bzw. der Lebervenen, behindert dies den Rückfluss von venösem Blut über die Portalvene aus dem weiter distal gelegenen Splanchnikusgebiet, was zur Reduktion des VR führt (9, 42). Die Regulation der Resistance innerhalb der Leber und ihrer Venen wird hauptsächlich über die Stimulation von adrenergen Rezeptoren gesteuert, wobei die Stimulation von  $\alpha$ -Rezeptoren die Resistance erhöhen und somit den Rückfluss aus den Splanchnikusvenen erschweren würde. Eine Aktivierung von  $\beta_2$ -Rezeptoren würde hingegen die Resistance herabsetzen, was wiederum eine Volumenverschiebung aus den Splanchnikusvenen in den systemischen Kreislauf zur Folge hätte (9, 42, 43).

Durch die Gabe eines reinen  $\alpha$ -Rezeptor Agonisten kann aber auch eine Abnahme der Kapazität beobachtet werden, was zu einer Erhöhung von  $V_s$  führt und somit sekundär zu einer Erhöhung des MCFP und folglich des VR. Diese Tatsache scheint eine größere Rolle zu spielen als die Erhöhung der Resistance bei Stimulation der  $\alpha$ -Rezeptoren (44-46).

Da Venen im Splanchnikusgebiet eine hohe Anzahl an  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$  Rezeptoren besitzen, sprechen diese im Gegensatz zu muskuloskelettalen Venen stark auf eine adrenerge Stimulation an, beziehungsweise tun dies bereits bei geringeren Dosen. Dadurch kann ein Effekt im Splanchnikusgebiet bewirkt werden, ohne

das große Effekte der muskuloskelettalen Venen zu beobachten wären (31).

#### 2.1.5. Das Zwei Kompartiment Model des venösen Systems

Das vor über einem Jahrhundert entwickelte Model von *Krogh* unterscheidet in langsame Splanchnikusvenen mit einer sehr großen Compliance und schnelle Nicht-Splanchnikusvenen mit geringer Compliance. Hinsichtlich der Physiologie und Regulationsmechanismen unterscheiden sich beide Systeme grundlegend und helfen viele Zusammenhänge des venösen Systems besser zu verstehen (47).

Erhöht sich die Resistance der Arterien und Arteriolen, die den Splanchnikusvenen Blut zuführen, nimmt der Blutfluss, der Druck und das Volumen innerhalb der Venen ab. Es kommt zur Blutverschiebung aus den Splanchnikusvenen in den Systemischen Kreislauf mit Erhöhung des VR. Umgekehrt kommt es bei Dilatation dieser Arterien zum Blutpooling innerhalb der Splanchnikusvenen und der VR sinkt (Siehe Gleichung 1 und 2) (9). Im Gegensatz dazu verhalten sich Nicht-Splanchnikusvenen, durch ihre geringere Compliance anders. Kommt es zur Dilatation der Arterien und Arteriolen, verbunden mit einem konstant bleibenden oder nur minimal abfallenden arteriellen Blutdruck, führt das zu einer Erhöhung des VR. Dies geschieht über die Erhöhung des MCFP, der aufgrund der Abnahme des Druckgradienten zwischen arteriellen und peripher venösen Drucks entsteht (9).

Diese physiologischen Erkenntnisse ermöglichen theoretische Therapieansätze und medikamentöse Einflussnahme auf die existierenden Mechanismen. *Greenway* und *Green* konnten in zwei verschiedenen Studien die Effekte von Isoproterenol auf die Venen des Splanchnikussystems und das intrahepatische Blutvolumen zeigen: So ist die Gabe von Isoproterenol mit einer Blutvolumenabnahme innerhalb des Splanchnikusgebiets und

der Leber assoziiert, obwohl laut Druck Volumen und Fluss Beziehung eine Zunahme von F innerhalb der Splanchnikusgefäße mit einem erhöhten Volumen innerhalb dieser Gefäße vergesellschaftet sein sollte (siehe Gleichung 1 - 3) (42, 48). Da Isoproterenol auch gleichzeitig weitere Mediatoren wie Noradrenalin über die Stimulation von  $\beta_2$ -Rezeptoren und Angiotensin freisetzt, sind diese Effekte mit zu berücksichtigen (49-51).

Folglich geht die Erhöhungen des VR, vermittelt über die Blutvolumenverschiebung aus dem Splanchnikusgebiet in den systemischen Kreislauf, sowohl mit einer Abnahme der Resistance innerhalb der Leber und Lebervenen einher (reguliert über Stimulation von  $\beta_2$ -Rezeptoren), als auch mit einer Vasokonstriktion der Venen, reguliert über die Ausschüttung von Noradrenalin und Angiotensin (9).

In einer weiteren Studie von *Hoka et al* wurden die Hypotensiven Effekte von Nitroprussid Natrium, Adenosintriphosphat (ATP) und Nitroglycerin bei anästhesierten Hunden untersucht (52): Dabei zeigte sich, dass Nitroprussid Natrium in geringerem Ausmaß als ATP eine Dilatation von Arterien des Nicht-Splanchnikusgebiets bewirkt, wohingegen Nitroglycerin eine Dilatation der Arterien des Splanchnikusgebiets auslöst und den Blutfluss, den Druck und das Volumen innerhalb des Splanchnikusgebiets steigert. Somit führt die aktive Dilatation von Venen innerhalb des Splanchnikusgebiets und die passive Dehnung durch Volumen Zunahme zu einer Akkumulation von Blut innerhalb des Splanchnikusgebiets (9, 52).

*Ogilvie* konnte zeigen, dass Captopril die arterielle Resistance erniedrigt und den Blutfluss und das Volumen innerhalb des Splanchnikusgefäße erhöht und Nifedipin lediglich die arterielle Resistance im Bereich des Nicht-Splanchnikusgebiets reduziert, jedoch keinen Einfluss auf das Splanchnikusssystem aufweist (9, 53).

### *2.1.6. Blutversorgung, Blutvolumen und Regulationsmechanismen innerhalb der Leber*

Die Blutversorgung der Leber wird über zwei blutzuführende Systeme reguliert, wobei die Sauerstoffversorgung zu jeweils 50% über das Blut der Portalvene und die Leberarterien gewährleistet wird (54). Der Blutfluss der Leber beträgt zwischen 800 und 1200 ml/min, was in etwa einem Fluss von 100 ml/min pro 100g Lebergewicht entspricht (55). 75%-80% des Blutvolumens werden der Leber über die Portalvene zugeführt, welche Blutzufüsse aus dem Splanchnikusgebiet erhält und somit venöses Blut der Gallenblase, Magens, Darms, Omentum, Pankreas und Milz drainiert. Die übrigen 20% erhält die Leber über den arteriellen Zufluss (54, 56).

Entsprechend unterscheidet man innerhalb der Leber zwei Gefäßsysteme, wobei die Leberarterie zu den Widerstandsgefäßen und die Portalvene zu den Kapazitätsgefäßen gezählt wird. Des Weiteren ist eine Differenzierung zwischen arteriellem Hochdruck- und venöses Niederdrucksystem möglich (54). Der Mitteldruck in der hepatischen Arterie entspricht nahezu dem Druck in der Aorta, wohingegen der Druck in der Portalvene etwa 6 – 10 mmHg beträgt (57, 58).

Studien haben gezeigt, dass die Reduktion der Sauerstoffkonzentration durch Hämodilution oder die Steigerung des Sauerstoffbedarfs zu keiner Vasodilatation führen, was den Schluss zulässt, dass die Regulation der Arterie nicht über den metabolischen Bedarf der Leber reguliert wird (59, 60). Ebenfalls nimmt die metabolische Aktivität der Zellen des Leberparenchyms keinen direkten Einfluss auf die Regulation des Blutflusses der Leberarterie (59, 60).

Vielmehr ist die Leberarterie für die Funktion der Leber als Regulator von Nährstoff- und Hormonspiegeln zu sehen, der den Blutfluss und somit die Leberclearance konstant hält (61).

Der portalvenöse Druck ist abhängig von der Konstriktion und Dilatation der Arteriolen im Splanchnikusgebiet und der intrahepatischen Resistance (62). Beide afferenten Systeme münden in den Lebersinus, in denen der Druck etwa 2-4 mmHg über dem Druck der kleinen Lebervenen und der Vena cava inferior liegt (62).

Die Bestimmung des intrahepatischen Blutvolumens unterliegt in der Literatur einer eingeschränkten Validität: Initial wurde für die Bestimmung die Menge an Erythrozyten innerhalb der Leber und dem Hämatokrit Wert der Leberarterie bestimmt. Es zeigte sich allerdings, dass der Wert des Hämatokrits innerhalb der Leber niedriger ist als innerhalb des arteriellen Bluts. Daher ist die Verwendung des Hämatokrits für die Bestimmung des intrahepatischen Blutvolumens zu ungenau. Zudem beeinflusst der Druck innerhalb der Lebervenen das hepatische Blutvolumen maßgeblich (55).

Nichtdestotrotz scheint das hepatische Blutvolumen bei etwa 25 bis 30 ml/100g Lebergewicht zu liegen und macht etwa 10% – 15% des totalen Blutvolumens aus (63). Innerhalb der Leber befindet sich 40% des Blutvolumens innerhalb der Portalvene, Leberarterie und Lebervenen und die restlichen 60% verteilen sich auf die Lebersinus und kleinen Gefäße (55).

Beide Systeme stehen über einen Autoregulationsmechanismus in Verbindung, der bei Abnahme der portalvenösen Durchblutung mit einer Steigerung der arteriellen Durchblutung reagiert. Dieser Mechanismus wird auch als sogenannter „hepatic arterial buffer response (HABR)“ bezeichnet und wurde erstmalig 1911 von *Burton-Opitz* beobachtet und 1981 von *Lautt* als HABR beschrieben (64, 65).

Die HABR stellt neben der intrinsischen Regulierung der Leberarterien über die klassische neurogene Steuerung und der myogenen Konstriktion der Leberarterie bei steigendem arteriellem Druck, einen weiteren intrinsischen Mechanismus dar, um eine



konstante Perfusion der Leber zu gewährleisten (62). So führt die HABR bei Blutflussabnahme in der Portalvene zu einer Dilatation der Leberarterie mit Zunahme des arteriellen Blutflusses. Bei Zunahme des Flusses in der Portalvene hingegen bewirkt der HABR dementsprechend eine Abnahme des leberarteriellen Blutflusses über eine Konstriktion der Leberarterie (66).

So kann durch Zunahme des arteriellen Flusses eine Abnahme von 25%-60% des portalvenösen Flusses kompensiert werden (59, 67). Die Portalvene hingegen kann ihren Blutfluss nicht regulieren, da es sich hierbei um die Summe des venösen Blutes handelt, das der Portalvene aus den Organen des Splanchnikusgebiets zugeführt wird. Entsprechend führen Veränderungen der leberarteriellen Perfusion weder zu kompensatorischen Veränderungen des Blutflusses innerhalb der Portalvene noch zu Widerstandsveränderungen (64, 68).

Des Weiteren konnte *Hanson et al.* eine druckabhängige Autoregulation des Blutflusses innerhalb des arteriellen Leberbetts nachweisen und an denervierten Hundelebern zeigen, dass eine Reduktion des Drucks der Leberarterie von 90 mmHg auf 30 mmHg mit einer Reduktion der Resistance innerhalb der Leberarterie vergesellschaftet ist (69). Allerdings scheint die Bedeutung dieser Autoregulation gering zu sein und konnte nur bei etwas mehr als der Hälfte der Probanden nachgewiesen werden (62, 69). *Hanson et al.* zeigte in der gleichen Studie eine Autoregulation der Druck-Fluss Beziehung im Bereich der Portalvene: so führt eine Zunahme der Resistance im Bereich der Portalvene zu einer Abnahme des Blutflusses innerhalb der Portalvene (69).

Vermutlich spielt Adenosin eine wichtige Rolle als Mediator im Bereich der Periportalfelder im Rahmen des HABR, der die Kommunikation zwischen Leberarterie und Portalvene gewährleistet (54). Entsprechend der „Washout Hypothese“ von Ade-

nosin, wird dieses in einer konstanten Menge in die Periportalfelder abgegeben. Eine Reduktion des portalen Blutflusses führt zu einer erhöhten Akkumulation bzw. geringeren Auswaschens des Adenosins, welches zu einer Dilatation der Leberarterie und zu einem erhöhten Blutfluss innerhalb dieser führt (54, 67).

Das Adenosin der Hauptmediator für diesen Mechanismus ist, zeigt sich auch durch die Beobachtung, dass die direkte Injektion von Adenosin in die Leberarterie zu einer Dilatation derselben führt. Zudem bewirkt die direkte Injektion von Adenosin in die Portalvene etwa 50% des gleichen Effekts auf die Leberarterie (67, 70). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Adenosin-Aufnahme-Hemmer die HABR verstärken und Adenosin-Antagonisten die HABR dementsprechend verringern (67, 71).

Es liegt die Vermutung nahe, dass auch weitere Mediatoren an der Steuerung der Regulationsmechanismen beteiligt sind. So ist Stickstoffmonoxid ein bekannter intrinsischer Vasodilatator, der auch in der Leberarterie durch Stimulation von endothelialen Purin Rezeptoren zu einer Vasodilatation führt (72). Nichtsdestotrotz spielt Stickstoffmonoxid keine signifikante Rolle in der Regulation der hepatischen Kapazität und nimmt keinen Einfluss auf die Regulation des HABR (73).

*Siebert et al.* konnte zeigen, dass Schwefelwasserstoff ( $H_2S$ ) als ein weiterer Mediator maßgeblich Einfluss auf die Regulationsmechanismen innerhalb der Leber nimmt: So führte die Gabe von  $H_2S$  zu einer Erhöhung der Leitfähigkeit der hepatischen Arterie und verdoppelte nahezu die Pufferkapazität der Leber über Stimulation von  $K^+$ -Kanälen ( $K_{ATP}$ ). Umgekehrt führte die Gabe des Sulfonylharnstoffs Glibenclamid als Antagonist der Kalium-Kanäle zu einer signifikanten Abnahme der Pufferkapazität (74).

*Biernat et al.* zeigte außerdem den Einfluss von afferenten Nerven und Neuropeptiden auf die HABR: So zeigte sich bei senso-

risch denervierten Ratten eine Reduktion der HABR bei partiellem Verschluss der Portalvene. Bei Prämedikation mit Antagonisten von Neurokinin-1-Rezeptoren (NK-1) und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) fand sich eine signifikante Reduktion des Blutflusses innerhalb der Leberarterie, was darauf schließen lässt, dass die beobachtete Vasodilatation im Gefäßbett der Leberarterie im Sinne der HABR teilweise auch durch Stimulation von NK-1 und CGRP Rezeptoren vermittelt wird (75).

## 2.2. ZVD – Physiologische Einflüsse

### 2.2.1. *Intrathorakaler und intraabdomineller Druck*

Neben unterschiedlichen Kompensationsmechanismen innerhalb des Gefäßsystems nehmen der intrathorakale und intraabdominelle Druck auch Einfluss auf den ZVD. Eine Steigerung des intrathorakalen Drucks, beispielsweise bei der kontrollierten Beatmung mit positivem expiratorischen Druck (PEEP), führt zu einer Zunahme des intramuralen ZVDs, was zur Folge hat, dass der venöse Rückstrom zum Herzen abnimmt (76). Als Gegenmechanismus wird bei der Inspiration das Diaphragma gesenkt und somit der intraabdominelle Druck erhöht, welcher so Blut aus den Venen presst und dadurch den MCFP über eine Erhöhung von  $V_s$  steigert. Der Druckgradient zwischen ZVD und MCFP wird so konstant gehalten, um Schwankungen im venösen Rückstrom gering zu halten (9, 76).

Eine Erhöhung des VR führt im Allgemeinen zu einer Volumenzunahme im System, was die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zur Folge hat (77, 78). Dies führt zu einer Zunahme des MCFPs über eine Vasokonstriktion der Venen

und einer Blutvolumenzunahme über eine Wasser- und Natriumretention. Folglich würde das zu einer Erhöhung des ZVDs führen, wobei dies als Hypervolämie falsch interpretiert werden könnte (9).

Bei der spontanen Inspiration nimmt der intrathorakale Druck hingegen ab, wodurch sich auch der transmurale ZVD verringert, was folglich den Gradienten zwischen MCFP und ZVD steigen lässt und somit der VR erhöht wird (9). Bei Inspiration sollte der ZVD absinken, ist dies nicht der Fall, spricht das für eine kardiale Ursache, da das Herz mit Hilfe des Frank-Starling-Mechanismus nicht in der Lage ist mehr Volumen zu fördern und das CO zu erhöhen (79, 80)

Zusammenfassend führt sowohl die Erhöhung des intrathorakalen als auch die Erhöhung des intraabdominellen Drucks zu einer Steigerung des intramuralen ZVDs. Demnach sind bei Erhöhung des ZVDs nicht automatisch Rückschlüsse des Volumenstatus möglich (10).

### *2.2.2. Faktoren die zur Abnahme des ZVDs führen*

Folgt man *Gelmans* Überlegungen, ist der Hauptfaktor, der eine deutliche Abnahme des ZVDs bewirkt, eine Abnahme von  $V_s$  bei Hypovolämie ab einem Blutvolumenverlust von 10-12%. Der Körper versucht anfänglich, durch eine Volumenverschiebung von  $V_u$  zu  $V_s$  dieser entgegenzuwirken. Kommt es zu einer Erschöpfung von  $V_u$ , hat das eine Abnahme von  $V_s$  und folglich auch eine Abnahme des ZVDs zur Folge (9).

Ein weiterer Grund für die Abnahme von  $V_s$  kann laut *Gelman* in einer Vasodilatation der Venen begründet liegen, die zu einer Volumenverschiebung von  $V_s$  zu  $V_u$  führt und mit einer Reduktion des VR assoziiert ist. Das wiederum hätte eine Erniedrigung des ZVDs zur Folge. Dieser Vorgang ist als Kompensationsmechanismus zu sehen, da durch die Erniedrigung des ZVDs wiederum der Gradient zwischen ZVD und MCFP steigt und so der

VR wieder erhöht werden kann ( $VR = \frac{MCFP-ZVD}{VenR}$ ). So versucht der Körper auch im Fall einer relativen Hypovolämie durch Reduktion des ZVDs den Druckgradienten zwischen peripheren und zentralen Venen zu erhöhen, um den VR zu steigern (9).

Klinisch ist es dennoch schwierig zu unterscheiden, ob es sich bei abfallendem ZVD um eine tatsächliche Hypovolämie handelt oder nur um eine relative Hypovolämie, die in einer venösen Dilatation begründet liegt (9).

### 2.2.3. Faktoren die zur Erhöhung des ZVDs führen

Der Hauptfaktor für eine Erhöhung des ZVDs ist nach *Gelman* in einer Abnahme der Pumpfunktion des Herzens begründet, welche auf verschiedene Ursachen, wie Herzrhythmusstörungen, Erkrankungen der Herzklappen oder eine Abnahme der Herzmuskelkontraktilität, zurückzuführen sind (9).

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln aufgeführt, bedingt eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks durch PEEP Beatmung eine Erhöhung des intramuralen ZVDs (nicht jedoch des transmuralen ZVDs). Auch eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks kann über die Erhöhung des intrathorakalen Drucks sekundär zu einem Anstieg des ZVDs führen (9, 76). In diesem Zusammenhang sind auch Erkrankungen zu nennen, die mit einer Erhöhung der pulmonalen arteriellen Resistance einhergehen und dessen Ursache ein „Mismatch“ von Perfusion und Ventilation ist. Hier kommt es im Sinne des Euler-Lilienstrand-Mechanismus zu einer Vasokonstriktion, wie es beispielsweise bei COPD der Fall ist (81). Durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die Stimulation von sympathischen Rezeptoren, die über eine venöse Gefäßkonstriktion zu einer Verschiebung von  $V_u$  zu  $V_s$  führen oder die Gabe von Venokonstriktoren, kann es zu einer Erhöhung des intramuralen und transmuralen ZVDs kommen (9).

Ist die Abnahme der Pumpfunktion des Herzmuskels durch die relative Erhöhung des Volumenangebots begründet, kann bei Erhöhung von  $V_s$  durch eine venöse Gefäßkonstriktion oder zusätzlicher Flüssigkeitsgabe ein erhöhter ZVD resultieren. Bei externer Flüssigkeitssubstitution deutet dies eher auf eine kardi-ale Problematik hin, als auf eine Störung des Kreislaufs und bietet somit Fehlerquellen für die Interpretation des Volumenstatus des Patienten (9).

### 2.3. ZVD vs. Pulsdruckvariation, systolische Druckvariation und Schlagvolumenvariation – Parameter des Volumenstatus?

In vielen Studien und Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die gemessenen ZVD-Werte nicht mit der Menge des gemessenen zirkulierenden Blutvolumens korrelieren und auch keine signifikante Beziehung zwischen Änderung des ZVDs und Veränderungen des zirkulierenden Blutvolumens hergestellt werden kann (11, 82, 83). Grund für diese Tatsache ist das Bestreben des Körpers, den ZVD für eine gute kardiovaskuläre Funktion konstant zu halten. So führt ein Volumenverlust von 10-12% zu keiner Erniedrigung des ZVDs und ein normaler Wert kann sowohl eine Normovolämie, eine kompensierte Hypovolämie oder eine kompensierte Hypervolämie repräsentieren (9).

Nur extreme Werte und Trendänderungen scheinen einen klinischen Aussagewert zu besitzen (84).

In der Vergangenheit haben sich verschiedene dynamische Parameter für die Steuerung des Volumenbedarfs während einer Operation als verlässlichere Größen etabliert. Dynamische Vorlastparameter wie z.B. die Pulsdruckvariation (PPV; „pulse pressure variation“) und die Schlagvolumenvariation (SVV) stehen

seit einiger Zeit für die klinische Routine zur Verfügung. Sie sind hilfreiche Parameter, um die kardiale Vorlast und den Volumenstatus von Patienten besser beurteilen zu können (85-87).

Es können insgesamt drei Hauptparameter unterschieden werden, die auf den Veränderungen der Pulskurve beruhen und aus der Pulskonturanalyse abgeleitet werden können: die Pulsdruckvariation (PPV), die systolische Druckvariation (SPV; „systolic pressure variation“) und die Schlagvolumenvariation (SVV) (15, 88).

Die Pulsdruckvariation und die Schlagvolumenvariation werden digital erfasst, wohingegen die systolische Druckvariation häufig manuell bestimmt wird, was in diesem Fall zu weniger reliablen Ergebnissen führt als die direkt digital in Echtzeit errechneten Werte (88).

Dabei beschreibt die Schlagvolumenvariation die zyklischen Veränderungen des Schlagvolumens bzw. die Pulsdruckvariation die Veränderungen des Pulsdrucks (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck), welche durch die Interaktionen von Herz und Lunge während der maschinellen Überdruck-Beatmung entstehen (15, 87). Als systolische Druckvariation versteht man die Druckveränderung des systolischen Blutdrucks im zeitlichen Verlauf (89). In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Schlagvolumenvariation und die Pulsdruckvariation gute Parameter sind, um Patienten identifizieren zu können, die auf eine Volumengabe mit einem Anstieg des Schlagvolumens reagieren (87): Bei Vorliegen eines intravasalen Volumenmangels reichen die beatmungsabhängigen Druckschwankungen im Thorax aus, um den venösen Rückfluss zum Herzen und damit auch das Schlagvolumen des linken Ventrikels stärker schwanken zu lassen (15, 28). Je stärker der Volumenmangel, desto stärker sind die beatmungsabhängigen Schwankungen des Schlagvolumens, die sich wiederum in einer

deutlichen Zunahme der SPV, der PPV und der SVV messen lassen (28).

Die Parameter korrelieren im Tierversuch, wie auch unter klinischen Bedingungen mit dem Ausmaß des Blutverlustes. Aufgrund der unmittelbaren Anpassung des Herzzeitvolumens an einen Volumenmangel reagieren die Parameter auch sehr kurzfristig und sind ein gutes Maß für die Bewertung des Volumenstatus und der Volumenreagibilität des Patienten (11-13, 15, 86, 90, 91)

Zur Bestimmung der Parameter ist es notwendig, eine Pulskonturanalyse durchzuführen, wofür unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung stehen. Bei der arteriellen Pulskonturanalyse mittels transpulmonaler Thermodilution kann die abgeleitete arterielle Druckkurve mit dem Schlagvolumen des Herzens in Beziehung gesetzt werden (87, 88). Die Fläche unter dem systolischen Abschnitt der arteriellen Druckkurve verhält sich direkt proportional zum ausgeworfenen Schlagvolumen (87). Allerdings ist dabei zu beachten, dass das Schlagvolumen auch durch die mechanischen Eigenschaften der Aorta mitbestimmt wird, sodass die Pulskonturanalyse entsprechend kalibriert werden muss. Eine Kalibration muss bei Messbeginn erfolgen und kann bei jeder Änderung der individuellen vaskulären Compliance notwendig sein (87, 88).

Nach Kalibrierung der Pulskonturanalyse werden kontinuierlich die Schlagvolumenvariation und die Pulsdruckvariation von Herzschlag zu Herzschlag („beat to beat“) abgeschätzt, woraus dann mittels entsprechender Formel das HZV bestimmt werden kann (88).

Es konnte allerdings auch ein Verfahren zur Pulskonturanalyse entwickelt werden, das keiner Kalibrierung bedarf. Dabei wird die Analyse der arteriellen Druckkurve mit einem individuellen Kalibrationsfaktor ( $\chi$ ) in Beziehung gesetzt. Dieser ist abhängig von bestimmten Patientenkriterien (Alter, Geschlecht, Gewicht,



Größe) und der Charakteristik der arteriellen Kurvenform (mathematische Analyse unter anderem von Schiefe und Wölbung der arteriellen Druckkurve) (87, 88).

Das Herzzeitvolumen (HZV) und Schlagvolumen (SV) werden bei dieser Methode nach folgender Formel berechnet:

$$\text{HZV} = \text{Pulsfrequenz} \times \text{SV} (\sigma \times \chi) \quad (87)$$

$\sigma$  wird auch als „Pulsatility“ bezeichnet und entspricht der Standardabweichung der arteriellen Druckkurve über ein bestimmtes Zeitintervall (87, 88).

Eine Pulsdruckvariation unter 13% scheint ein optimaler Wert zu sein und ab 13% wird eine Volumengabe empfohlen (14, 30). Für die Schlagvolumenvariation und die systolische Druckvariation liegen die Grenzwerte jeweils bei 10% (30).

Für spontan atmende Patienten gelten diese Grenzwerte nicht, da in dieser Situation grundsätzlich andere Herz-Lungen-Interaktionen bestehen. Die inspiratorischen und expiratorischen Auswirkungen auf die arterielle Druckkurve sind bei diesen Patienten deutlich geringer als bei mechanisch beatmeten Patienten. Ähnlich verhält es sich bei der Verwendung sehr niedriger Tidalvolumina, denn auch hier sind die beobachteten Effekte der Atmung auf die arterielle Druckkurve, auch bei vorhandener Volumenreagibilität, nachweislich schwächer ausgeprägt (30, 92). Allerdings konnte eine Studie bei Patienten mit ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) zeigen, dass der Vorhersagewert der dynamischen Vorlastparameter trotz der Verwendung von niedrigen Tidalvolumina, eines hohen PEEP-Niveaus und hoher Beatmungsfrequenzen dem anderer Vorlastparameter deutlich überlegen war (87, 93).

Nichtdestotrotz unterliegen auch die dynamischen Vorlastparameter zahlreichen Limitationen, zumal die Bestimmung der Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation auf eine hochwertige und artefaktfreie Darstellung der arteriellen Blutdruckkurve angewiesen sind (87). Zudem sind bei Arrhythmien, bei erhöhten intraabdominellen Drücken, Perikard Tamponaden oder im akuten Rechtsherzversagen keine akkuraten Rückschlüsse mehr auf die Volumenreagibilität des Herzens möglich (15, 87).

## 2.4. Intraoperatives Blutungsrisiko bei Leberresektionen

### 2.4.1. Einführung

1888 wurde die ersten erfolgreichen Hemihepatektomie von *Dr. Carl Langebuch* durchgeführt und publiziert (94). Maßgeblich für das operative anatomische Verständnis, war die Einteilung der Leber in 8 Segmente basierend auf dem arteriellen und biliären System der Leber von *Dr. John Healey* 1953 und die Einteilung der Leber in 8 Segmente basierend auf dem Portalvenösen System, die von *Dr. Claude Couinaud* 1954 vorgenommen wurde (95, 96). In den vergangenen 40 Jahren konnte die perioperative Mortalität, die bei Leberresektionen noch in den 1970er Jahren zwischen 17-20% variierte, je nach Operationsindikation und laut neueren Studien auf unter 5 % reduziert werden (97, 98).

In der Vergangenheit wurden verschiedene Maßnahmen entwickelt, um bei Leberoperationen das Blutungsrisiko so gering wie möglich zu halten, wobei der intraoperative Blutverlust bei Leberresektionen heutzutage durchschnittlich je nach Studie etwa 300-400 ml beträgt (99, 100). Ungeachtet der Maßnahme zur

Senkung des Blutungsrisikos, ist ein höherer Blutverlust mit einer erhöhten Rate an Bluttransfusionen und diese wiederum mit einer höheren postoperativen Morbidität, Mortalität und mit einer Verkürzung der rezidiv-freien Zeit bei kolorektalen Metastasen in der Leber assoziiert (101, 102).

#### 2.4.2. *Pringle-Manöver, Intermittent Clamping, TVE und SVHE*

Aus chirurgischer Sicht haben sich in der Vergangenheit mehrere Maßnahmen etabliert, um das intraoperative Blutungsrisiko zu senken. Die kombinierte oder selektive Kontrolle des Bluteinstroms über die Leberarterie und Portalvene stellt ein wichtiges Prinzip in der intraoperativen Blutungskontrolle bei Leberresektionen dar. Bereits 1908 beschrieb *J.H. Pringle* das in Folge nach ihm benannte Manöver, bei dem durch totale temporäre Okklusion des Ligamentum hepatoduodenale mittels Tourniquet der arterielle und portalvenöse Bluteinstrom in die Leber kontrolliert werden können (103).

Beim Pringle-Manöver muss darauf geachtet werden, dass die kontinuierliche Okklusion keinen Ischämie-/Reperfusionsschaden (I/R) verursacht. Dieses kann durch intermittierende „inflow“- Okklusion, das sogenannte Intermittent Clamping, minimiert werden. Um keinen I/R zu provozieren, ist es wichtig, dass die Klemme nach z.B. 10-15-minütiger Okklusion für z.B. fünf Minuten geöffnet wird, um die Reperfusion zu gewährleisten. Diese Abfolge kann mehrmals wiederholt werden (2, 3, 104).

*Belghiti et al.* zeigte, dass beim Intermittent Clamping im Vergleich zu der kontinuierlichen Okklusion der Blutverlust zwar während der Transsektion beim Intermittent Clamping höher war, jedoch kein Unterschied im Gesamt-Blutverlust oder Transfusionsbedarfs besteht. Mit Hinblick auf das erhöhte Risiko für Parenchymschäden, vor allem bei Patienten mit vorgeschädigter Leber, sollte das Intermittent Clamping der kontinuierlichen Okklusion vorgezogen werden (105).

Insgesamt finden sich in Bezug auf die Frage, ob das Intermittent Clamping den intraoperativen Blutverlust reduziert, widersprüchliche Aussagen. So zeigte *Man et al.* eine Reduktion des intraoperativen Blutverlusts, wenn das Intermittent Clamping durchgeführt wurde. Allerdings zeigte *Capussotti et al.* keinen signifikanten Unterschied des gesamten intraoperativen Blutverlusts, postoperativen Transfusionsbedarfs oder der Mortalität, wenn das Intermittent Clamping nicht durchgeführt wurde (106, 107).

Gleichwohl kommen die meisten Autoren zu dem Ergebnis, dass das Intermittent Clamping eine wirksame und sichere Methode darstellt, um den intraoperativen Blutverlust bei Leberresektionen zu kontrollieren (104, 108, 109).

Eine etwas jüngere Methode zur Kontrolle des Bluteinstroms in das Lebergewebe, stellt im Gegensatz zur „totalen hepatischen inflow Okklusion“ die „Hemi-hepatische inflow Okklusion“ dar. Hierbei werden nur der arterielle und portalvenöse Ast des zu operierenden Leberlappens vorübergehend verschlossen, um das potenzielle Risiko für I/R Schäden im nicht zu operierenden Leberlappen so gering wie möglich zu halten (110, 111).

So konnten *Liang et al.* und *Si-Yuan et al.* keinen signifikanten Unterschied bei dem intraoperativen Blutverlust, totaloperativen Blutverlusts oder des Transfusionsbedarf bei der hemi-hepatischen, im Vergleich zum Totalen hepatischen inflow Okklusion, evaluieren (110, 111). Des Weiteren konnte *Si-Yuan et al.* auch keine signifikante Reduktion des Blutverlusts durch die sogenannte „main portal vein occlusion“ zeigen, bei der die Leberperfusion über die Portalvene reguliert und über die Leberarterie weiter gewährleistet wird (110). Zu erklären ist diese Tatsache vermutlich durch die im vorherigen Kapiteln beschriebenen Kompensationsmechanismen der Lebergefäße.

Da Blutungen im Bereich der Lebervenen durch das Pringle-Manöver nicht kontrolliert werden können, müsste im Falle einer starken Blutung aus dem Lebervenenstromgebiet die Operation unter total vaskulärer Exklusion (TVE) erfolgen. Hierbei wird zusätzlich zum Pringle-Manöver die Vena cava inferior infra- und suprahepatisch abgeklemmt. Allerdings geht diese Technik, je nach Dauer der Exklusion, mit I/R Schäden und hämodynamischen Problemen einher, da diese Maßnahme zu einer Reduktion von 30%-60% des HZV führt und die Substitution von Volumen und Katecholaminen notwendig machen kann, um die plötzliche Hypovolämie und Hypotension zu kompensieren. Diese Technik sollte daher nur bei bestimmten Indikationen durchgeführt werden und die Dauer von 45 Minuten nicht überschreiten, um das Risiko für Perfusionsstörungen des Leberparenchyms und hämodynamische Instabilitäten möglichst gering zu halten (5, 6, 108, 112).

Eine solche Indikation wäre beispielsweise eine Tumordinfiltration einer Lebervene und der V. cava inferior, sodass es notwendig wäre, die Vene vor der Resektion zu eröffnen (104).

*Belghiti et al.* zeigte, dass die TVE genauso effektiv den intraoperativen Blutverlust reduzieren kann wie das Pringle-Manöver allein. Allerdings geht diese Technik mit erhöhten hämodynamischen Instabilitäten einher und steht in Verbindung mit einer längeren Hospitalisierungsdauer durch postoperative Komplikationen, hierbei vor allem mit einem erhöhten Risiko einer Lungenembolie (113).

Die von *Elias* 1995 eingeführte selektive hepatische vaskuläre Exklusion (SVHE) stellt eine Alternative zur TVE dar. Bei dieser Technik wird im Gegensatz zur TVE nicht die Vena cava inferior infra- und suprahepatisch abgeklemmt, sondern als totale selektive hepatische vaskuläre Exklusion der Blutfluss aller drei

Lebervenen oder bei der partiellen nur zwei der drei Lebervenen. Bei diesen Verfahren bleibt der Fluss in der V. cava inferior erhalten (114).

So konnten *Giulianta et al.* und weitere Autoren in Studien zeigen, dass das vorübergehende Abklemmen der drei Hauptlebervenen als gute Maßnahme bei Rückflussblutungen und Tumoren außerhalb der V. cava gesehen werden kann (114, 115). Mit dieser Technik ist es möglich, das Blutungsrisiko und somit das Bluttransfusionsrisiko deutlich zu senken, ohne starke hämodynamischen Einfluss auf den Kreislauf zu nehmen, wie es beim TVE und dem Abklemmen der V. cava infra- und suprahepatisch der Fall wäre (114, 115).

Die Höhe des ZVDs hätte in diesem Fall keinen weiteren Aussagewert, da durch das vorübergehende Abklemmen der Lebervenen der ZVD keinen Einfluss auf die Lebervenen hätte und der Parameter intraoperativ an Relevanz verlieren würde (115).

Des Weiteren zeigte *Smyrniotis et al.*, dass die SHVE im Vergleich zum Pringle-Manöver allein zu einer Reduktion des intraoperativen Blutverlusts, Dauer der Hospitalisierung und Transfusionsbedarf bei Patienten mit und ohne Lebervorschädigung führte (116).

Allerdings ist sowohl die TVE als auch die SVHE technisch sehr anspruchsvoll und durch Manipulation der V. cava inferior auch mit einem erhöhten Lungenembolie Risiko assoziiert und somit Ausnahmesituationen vorbehalten. Diese Techniken sollten daher nur von erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden (108).

*Rahbari et al.* beschreibt die infrahepatische Okklusion der V. cava inferior, die mit einer signifikanten Reduktion des intraoperativen Blutverlusts assoziiert ist, allerdings auch mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Lungenembolien. Sie

sollte demnach nur Anwendung finden, wenn die pharmakologische ZVD-Senkung aus hämodynamischen Gründen oder von zirrhotischen Patienten schlecht toleriert wird (117).

#### 2.4.3. Techniken der Transsektion

Neben der traditionellen Technik der Leberresektion, die scharfe Parenchym Transsektion unter Verwendung eines Skalpells, wurde im Verlauf die „finger fracture“ Technik eingeführt, die wiederum in den 1970er Jahren durch *Lin* zur „clamp crush“ Technik modifiziert wurde, bei der durch Kompression des Parenchyms, mit Hilfe einer Leberklemme und Leberquetschklemme, proximal der Transsektionslinie anatomische Strukturen besser identifiziert werden können (108, 118, 119). *Lin* zeigte, dass das Operationsfeld nahezu Blutleer war (118).

Allerdings konnte *Smyrniotis et al.* keinen signifikanten Unterschied zwischen der scharfen Transsektion und clamp crush Technik in Bezug auf den Blutverlust, den Transfusionsbedarf, die Morbidität oder die Operationsdauer feststellen (119).

Des Weiteren besteht seit einigen Jahren die Möglichkeit, das intraoperative Blutungsrisiko durch Verwendung eines Ultraschallskalpells signifikant zu senken (120).

Der Einsatz von Klammernahtgeräten (Stapler) ermöglichte eine weitere sichere Alternative zur clamp crush Technik. So zeigte *Reddy et al.* in einer retrospektiven Analyse, dass die Verwendung von Vaskulären Staplern zu einer signifikanten Reduktion des intraoperativen Blutverlusts und Transfusionsbedarfs führt (121).

Nichtsdestotrotz zeigte eine Metanalyse von *Rahbari et al.*, dass weder die Verwendung eines Ultraschalldissektors (der mit Ultraschallwellen arbeitet), eines Dissektions-Sealers (welcher über Kochsalzlösung Radiofrequenzwellen verwendet) oder eines

Waterjetgeräts, noch die Radiofrequenz assistierte Leberresektion, die scharfe Transsektion oder eine Dissektion mit LigaSure im Vergleich zur clamp crush Technik einen signifikanten Vorteil erbringt in Bezug auf Blutverlust, Parenchymverletzungen, Operationsdauer und Hospitalisierungsdauer, sodass die Autoren auf die clamp crush Technik als Mittel der Wahl bei Leberresektionen verweisen (122).

#### 2.4.4. ZVD und intraoperativer Blutverlust

*Johnson et al.* und weitere Autoren sehen einen erhöhten ZVD bei Leberresektionen als zu berücksichtigende und behandlungsbedürftige Größe an. So zeigte *Johnson et. al.*, dass bei einem ZVD unter 6 mmHg der Blutverlust nur etwa 360 ml betrug und bei Werten über 6 mmHg das Blutungsrisiko deutlich anstieg (5, 123). Diese Tatsache lässt einen Zusammenhang zwischen ZVD und Drücken in der Portalvene und Lebervenen vermuten (21).

Der physiologische Zusammenhang zwischen Blutungsrisiko und niedrigem Lebervenenendruck scheint noch nicht vollständig geklärt. Jedoch konnte eine Studie von *Greenway et al.* zeigen, dass sich bei experimentell erhöhtem Druck in der Vena cava inferior ein Teil des Druckes auf die Portalvene überträgt (124). Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich das intrahepatische Blutvolumen linear zum intrahepatischen Druck verändert (124, 125).

*Lautt et al.* zeigte in einer Tierstudie, dass sich das Blutvolumen in der Leber mehr als verdoppelt, wenn der Druck in den Lebervenen von 0 auf 9,4 mmHg ansteigt (126).

*Mitzner* deutete darauf hin, dass der post-sinusoidale Widerstand einen „vaskulären Wasserfalleffekt“ erzeugt, der es ermöglicht, dass geringe Anstiege des ZVDs den Druck in den Lebersinusoïden nicht beeinflussen (127). Große Druckunterschiede scheinen



jedoch zu einer Dehnung der Lebervenen sphincteren zu führen und somit ein Blutpooling im Splanchnikusgebiet zu begünstigen (124).

Aus chirurgischer und anästhesiologischer Sicht kann das Blutpooling in der Leber und dem Lebergefäßsystem als Risikofaktor für einen höheren intraoperativen Blutverlust gesehen werden. Entsprechend können Maßnahmen, die den Druck im Bereich der Lebervenen senken, unter anderem die Flüssigkeitsrestriktion, Gabe von Diuretika etc., als mögliche Ansatzpunkte für die Reduktion des intraoperativen Blutverlustes dienen (21). So führt folglich eine Übertransfusion bzw. die Gabe von Volumen wahrscheinlich zu einem Blutpooling und somit zu einem erhöhten Blutungsrisiko (21).

In der Literatur finden sich allerdings keine Daten, die einen sicheren Bereich für ZVD-Werte unter 5 mmHg eingrenzen. So besteht bei sehr niedrigen ZVD-Werten die potenzielle Gefahr, eine Lungenembolie zu entwickeln (5, 23).

Die Gefahr einer Luftembolie bei niedrigem ZVD und offener Lebervene scheint durch Lagerung in Trendelenburgposition von 15° signifikant minimiert zu werden (5, 128).

Allerdings widersprechen *Moulton et al.* dieser Aussage, da der durch den Venturi-Effekt induzierte Unterdruck (durch beispielsweise versehentliche intraoperative Komprimierung der Vena cava) durch den die Luft in das venöse System eingezogen werden könnte, dadurch begünstigt wird, dass die hepatischen Venen durch das umliegende Leberparenchym offengehalten werden, nicht kollabieren können und diese anatomische und physiologische Tatsache nicht durch Lagerungspositionen beeinflusst werden kann (22, 128). Daher empfehlen *Moulton et al.*, entgegen der traditionellen Meinung, eine Lagerung in Antitrendelenburgposition oder in horizontaler Position, um die Darstellung des Leberhilus und der Lebervenen zu begünstigen und somit die intraoperative Sicherheit zu erhöhen (22, 129).

Nichtdestotrotz wird der Zusammenhang zwischen niedrigen ZVD und geringem Blutungsrisiko in der Literatur weiter kontrovers diskutiert. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, konnte eine Metaanalyse von 8 Studien zeigen, dass ein niedriger ZVD mit einem niedrigeren Blutverlust (Einschluss von 553 Patienten) und einem niedrigeren Bedarf an Bluttransfusionen (Einschluss von 681 Patienten) assoziiert ist. Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen einem niedrigen ZVD und der postoperativen Morbidität oder Liegedauer gezeigt werden (19).

Die Cochrane-Gruppe kam in einer Metaanalyse von 10 Studien und insgesamt 617 Patienten zu einem anderen Ergebnis und konnte keinen Effekt eines niedrigen ZVDs auf den Blutverlust zeigen (20).

#### *2.4.5. Weitere Maßnahmen zur Senkung des ZVDs und des intraoperativen Blutungsrisikos*

Neben nicht-invasiven Maßnahmen zur intraoperativen Senkung des ZVDs scheinen auch die Gabe von Diuretika, Nitroglycerin, Flüssigkeitsrestriktion, Morphingabe und eine Reduktion des Atemzugvolumens bei mechanischer Beatmung weitere Möglichkeiten zu sein, um den ZVD intraoperativ senken zu können (5, 16, 18, 21-23, 130).

Allerdings zeigte *Hasegawa et al.*, dass die Reduktion des Atemzugvolumens keinen signifikanten Effekt auf den intraoperativen Blutverlust zu nehmen scheint (130).

Kann durch Flüssigkeitsrestriktion oder durch Lagerung in der Trendelenburglagerung die angestrebte ZVD-Senkung nicht erreicht werden, stellt die medikamentöse Senkung eine gute Möglichkeit dar (5, 18, 23). Es wird vermutet, dass die intravenöse Morphingabe und die zu beobachtende Dilatation der Venen über die Stimulation von  $\mu_3$ -Rezeptoren und Histamin Ausschüttung gesteuert wird, wohingegen Nitroglycerin den ZVD

über eine systemische Vasodilatation, vor allem im Bereich der Kapazitätsgefäße senkt (siehe Kapitel 2.1. Physiologie) (131-134).

Allerdings besteht bei der medikamentösen ZVD-Senkung die Gefahr von hämodynamischen Problemen, die die Gabe von Katecholaminen notwendig machen, um die arterielle Perfusion weiter gewährleisten zu können (5, 18, 23)

Des Weiteren sehen viele Autoren bei radikaler ZVD-Senkung die potenzielle Gefahr einer Nierenfunktionsstörung, die in der Regel aber meist nur passager zu sein scheint (135).

*Wang et al.* konnte zeigen, dass durch Reduktion der Flüssigkeitsgabe auf 75 ml/h eine Reduktion des ZVDs möglich ist, ohne eine Nierenfunktionsstörungen zu provozieren oder die Mortalität zu erhöhen und dabei dennoch den Blutverlust und die Transfusionsbedürftigkeit signifikant zu reduzieren (18).

*Feltracco et al.* führt die Möglichkeit auf, dass die allgemeine Anästhesie mit einer epiduralen Anästhesie ohne Diuretika und Vasodilatoren kombiniert werden sollte, da die alleinige Gabe von Diuretika und Vasodilatoren von manchen Patienten hämodynamisch nicht toleriert wird (112): So kann es bei Gabe von Nitroglycerin bei einer suboptimalen Perfusionssituation im Leberparenchym zu einem gestörten Sauerstofftransport und Sauerstoffnutzung kommen und bei strikter ZVD-Senkung unter 4 mmHg mit Diuretika und Vasodilatoren aufgrund von Hypotension die Gabe von Vasopressoren notwendig machen, was das Risiko für Gewebshypoperfusion steigert (112). So führt eine Periduralanästhesie zu einer Blutumverteilung, indem der VR und der portalvenöse Druck gesenkt werden, sodass über die Senkung des Drucks im Bereich der Lebersinus und Lebervenen das Blutungsrisiko minimiert werden kann (112).

*Feltracco et al.* führt weiterhin an, dass durch die Periduralanästhesie auf Höhe T8-L1 die vasoregulatorischen Mechanismen der Splanchnikusgefäße im darunterliegenden Innervationsgebiet weiter bestehen bleiben und diese im Falle einer Hypotension mit einer Vasokonstriktion reagieren, um hämodynamische Schwankungen zu kompensieren (112)

## 2.5. Trendelenburg und Anti-Trendelenburglagerung in der Leberchirurgie

Wie bereits in vorherigen Kapiteln aufgeführt, gibt es verschiedene Maßnahmen, um den ZVD intraoperativ zu senken, vor allem die Lagerung in Trendelenburg und Antitrendelenburglagerung scheint eine bewährte Möglichkeit zu sein, um auf den ZVD ohne invasive Maßnahmen Einfluss zu nehmen (21, 22).

*Sand et al* konnte in einer Studie mit 10 Patienten nur bei Kopftieflagerung eine signifikante Korrelation zwischen ZVD und Lebervenenendruck nachweisen, jedoch nicht bei Fußtieflagerung oder portalvenösem Druck in beiden Lagerungen (21). Somit würden Veränderungen der Lagerungspositionen in Kopftief- oder Fußtieflagerung zu keiner effektiven Druckabnahme im Bereich der Lebervenen führen und könnte somit das Blutungsrisiko nicht beeinflussen (21). Es gilt zu beachten, dass die niedrige Patientenzahl einen größeren  $\beta$ -Fehler begünstigen und der geringe Neigungswinkel von  $10^\circ$  nicht ausreichend sein könnte, um Veränderungen der jeweiligen Drücke nachzuweisen.

Im Gegensatz dazu, konnte *Moulten et al.* in einer Studie mit 10 Patienten zum Einfluss des Risikos von venösen Luftembolien in Trendelenburg- und Antitrendelenburglagerung in jeweils  $20^\circ$  bei Leberchirurgischen Eingriffen keinen Druckgradienten zwischen  $ZVD_{sup}$  und  $ZVD_{inf}$  nachweisen. Die Druckwerte waren in

allen Lagerungspositionen nahezu identisch und veränderten sich gleichermaßen (22): Die Drücke waren erwartungsgemäß in Kopftieflagerung am höchsten und in Fußtieflage am niedrigsten, negative ZVD-Werte blieben aus (22).

### 3. Patienten und Methoden

Diese Studie wurde im Fachbereich der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie vom Juli 2014 bis Oktober 2018 durchgeführt, nachdem diese vom Ethikprüfungsausschuss genehmigt wurde (837.070.14).

#### 3.1. Studienablauf

Zu Beginn der Operation wurden die Patienten zunächst in einer Vacuum-Matratze in Rückenlage gelagert, um zu verhindern, dass sich die Patienten bei den jeweiligen Lagerungspositionen bewegten. In allen Operationen wurde ein Thompson-Retraktor verwendet.

Alle Patienten erhielten eine Standard-Inhalationsnarkose mit Sevofluran nach einer Narkoseeinleitung mit Propofol. Der positive-endexpiratorische Beatmungsdruck (PEEP) wurde bis zur Messphase bei 5-6 mmHg konstant gehalten. Die ZVD-Messungen erfolgten in einer Apnoe-Phase (ca. 10-15 Sekunden) unter kontinuierlicher Überwachung der Sauerstoffsättigung des Patienten.

Der ZVK wurde standardmäßig in Seldinger-Technik über einen Führungsdraht eingelegt (Certofix<sup>®</sup> Safety Trio System, B.Braun). An diesen Führungsdraht im ZVK wurde ein EKG-Kabel angeschlossen und über dieses das EKG abgeleitet. Eine übernormal hohe p-Welle in dieser ZVK-Ableitung kennzeichnete die Vorhoflage der Katheterspitze. Nach Darstellung der übernormal hohen p-Welle wurde der Katheter zurückgezogen,

bis eine normal hohe p-Welle abgeleitet wurde. Die Katheterspitze lag so unmittelbar vor dem Vorhof in der Vena Cava superior.

Gelang es nicht, die Katheterspitze auf diese Weise unmittelbar vor dem rechten Vorhof zu platzieren (z.B. anatomische Variante, unbekannte Thrombose, etc.), endete die Studienteilnahme dieses Patienten, und es wurden alle notwendigen Schritte unternommen, um eine sichere Narkose für die geplante Leberresektion zu gewährleisten. Die bis zum Ausschluss aus der Studie gewonnenen Daten wurden dokumentiert.

Im Falle einer korrekten Katheter-Lage wurde die Leber in 0° Rückenlage, entsprechend der geplanten Operation nach einer Makuuchi-Laparotomie, aus den embryonalen Verwachsungen zum Retroperitoneum bis zur V. cava inferior mobilisiert. Diese Mobilisation der Leber beinhaltet üblicherweise die Koagulation und/oder Unterbindung (Ligatur) mehrerer kleiner Lebervenen, die direkt von der Leber in die V. cava inferior münden. Teilweise müssen dabei diese Venenstümpfe aufgrund ihrer Größe selektiv umstochen werden.

Nachdem stabile Druckverhältnisse erreicht worden waren, wurde eine Kanüle (20G, 1.1 x 33mm) komplett in die V. cava unmittelbar unterhalb der Lebervenenmündung eingebracht, über die nun der  $ZVD_{inf}$  gemessen und am Monitor der Anästhesie kontinuierlich abgelesen werden konnte. Die Nadel wurde durch eine 5-0 Prolene-Naht gesichert. Beide ZVD-Katheter wurden an einen 3-Port Drucksensor angeschlossen. Nachdem die Kanüle am Ende der Messungen entfernt wurde, wurde die Punktionsstelle mit einem 5-0 Prolene Stich verschlossen.

Zunächst wurden alle Studienparameter in 0°-Position (0- Wert) gemessen. Anschließend erfolgte eine intraoperative 1:1 Randomisierung über das Losverfahren in eine der beiden Lagerungsgruppen. Dafür wurden 44 Umschläge vorbereitet, in denen die

jeweilige Studiengruppe (22xA, 22xB) vermerkt war. Der Inhalt des Umschlags war von außen nicht ersichtlich.

Der Referenzpunkt (= „hydrostatischer Nullpunkt“) für die Druckmessung ist der rechte Vorhof und liegt auf 3/5 Höhe des Brustkorbdurchmessers (dorso/ventral) auf Höhe der Brustbeinspitze (kranio/caudal) (Abbildung 2). An der seitlichen Thoraxwand in Höhe dieses Kreuzungspunktes wurde der Druckabnehmer fixiert, da er sich während der Lagerungsmanöver dort immer mit dem Referenzpunkt mitbewegt hätte (Abbildung 3).

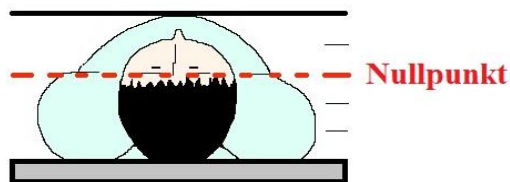


Abbildung 2: Referenzpunkt des "hydrostatischen Nullpunkts"

Im Anschluss an die Randomisierung wurde je nach Gruppenzu- teilung des Patienten entweder mit einer 5-minütigen 20°-Tren- delenburg oder 20°-Antitrendelenburg-Lagerung begonnen (erste Lagerungsposition), gefolgt von einer 0°-Lagerung (Äqui- librierungsphase) für weitere 5 Minuten (Abbildung 3 und 4). Zur genauen Bestimmung der 20°-Kippung des Operationsti- sches wurde ein digitaler Neigungsmesser verwendet (Hedue DL1).

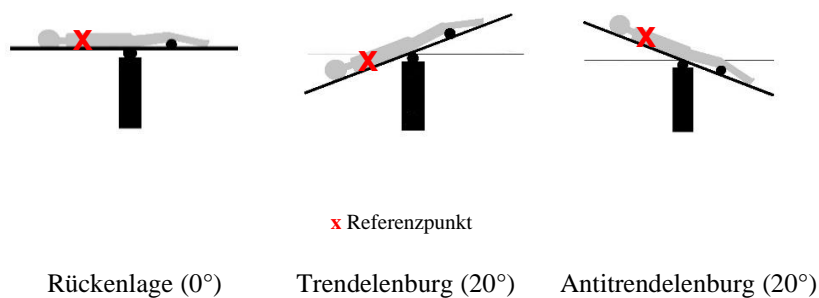


Abbildung 3: Lagerungsmanöver



Anschließend wurde der Tisch für 5 Minuten in die im Vergleich zur ersten Lagerung gegensätzliche Position gekippt, dementsprechend entweder in 20°-Antitrendelenburg oder 20°-Trendelenburg-Lagerung (zweite Lagerungsposition) (Abbildung 4).

Damit sich ein Gleichgewicht einstellen und die Studienparameter sich in der jeweiligen Lagerungsposition einpendeln konnten, wurden die Messungen nach 5-minütiger Adaptationsphase in der jeweiligen Position bestimmt (Abbildung 4, 5 und 6).

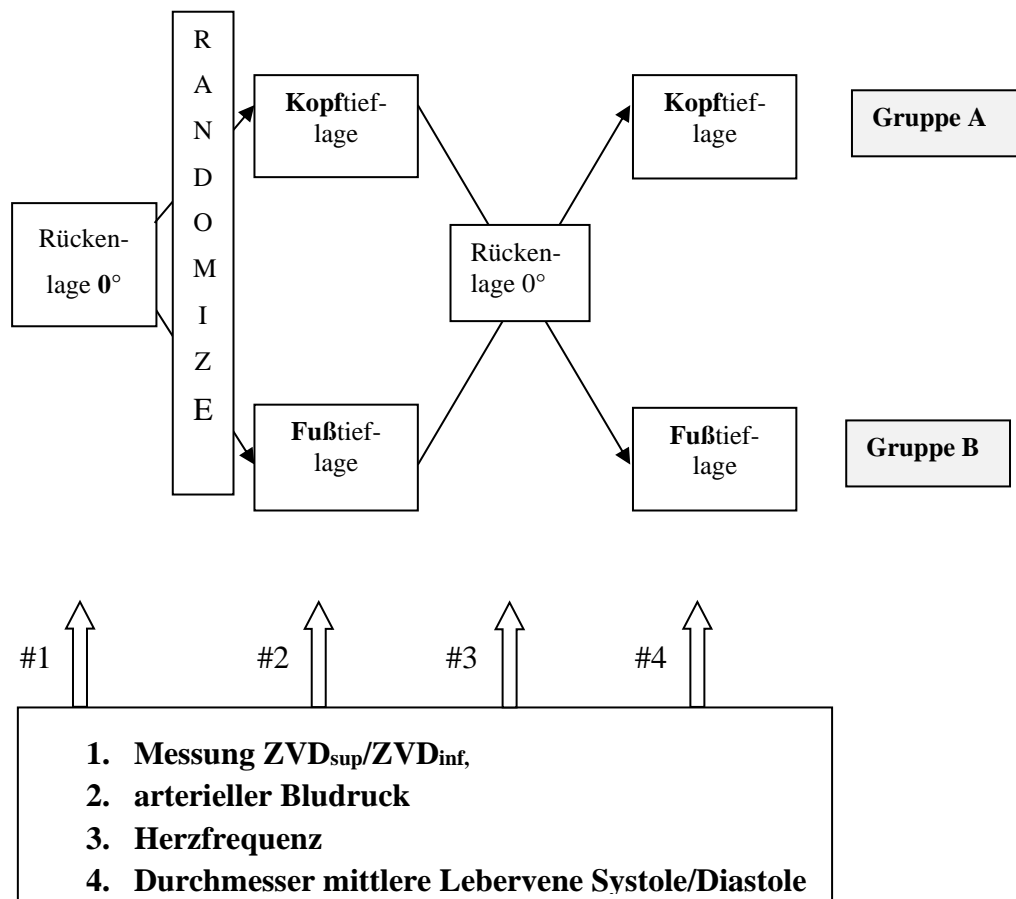


Abbildung 4: Messpunkte

## Randomisierung

### Gruppe A (50%)



Messung #1

Messung #2

Messung #3

Messung #4

*Abbildung 5: Randomisierung Gruppe A*

### Gruppe B (50%)



Messung #1

Messung #2

Messung #3

Messung #4

*Abbildung 6: Randomisierung Gruppe B*

Da bisher ein tiefer ZVD in der Leberchirurgie als Standard gilt, erfolgte die Resektion nach Erhebung der Messwerte in der Lagerungsposition mit dem niedrigsten  $ZVD_{sup}$  in  $<10^\circ$ , sofern dies die Resektion nicht behinderte.

Nach Beendigung der Narkose wurde routinemäßig eine Röntgenuntersuchung der Lunge durchgeführt, um einen Pneumothorax durch die ZVK-Einlage auszuschließen. Auf diesem Röntgenbild wurde die exakte Lage der ZVK-Spitze nochmals dokumentiert.

### 3.2. Kurzzusammenfassung des Studienprogramms

1. Narkoseeinleitung
2. EKG-kontrollierte ZVK-Anlage (Kontrolle der korrekten Lage)
3. Operationsbeginn
4. Präparation und Vorbereitung zur Leberresektion (Lösung von Verwachsungen, Mobilisation der Leber)
5. **Messung #1** des  $ZVD_{sup}$ , des  $ZVD_{inf}$  und des arteriellen Blutdrucks in Rückenlage ( $0^\circ$ ) des Patienten; BGA aus V. cava superior und inferior, A. radialis, Lebervenenendurchmesser
6. Randomisierte Kopftief- bzw. Fußtieflagerung
7. **Messung #2** des  $ZVD_{sup}$ , des  $ZVD_{inf}$  sowie des arteriellen Blutdrucks, Herzfrequenz und Lebervenenendurchmesser gemäß Randomisierung (z.B. Fußtieflagerung,  $20^\circ$ ); BGA aus V. cava superior und inferior, A. radialis
8. **Messung #3** des  $ZVD_{sup}$ , des  $ZVD_{inf}$  sowie des arteriellen Blutdrucks, Herzfrequenz und Lebervenenendurchmesser in Rückenlagerung ( $0^\circ$ ) bis zur Stabilisierung der ZVD-Werte
9. Randomisierte Kopftief- bzw. Fußtieflagerung
10. **Messung #4** des  $ZVD_{sup}$ , des  $ZVD_{inf}$  sowie des arteriellen Blutdrucks, Herzfrequenz und Lebervenenendurchmesser gemäß Randomisierung (z.B. Kopftieflagerung,  $20^\circ$ ); BGA aus V. cava superior und inferior, A. radialis
11. Leberresektion in der Lagerungsposition mit dem niedrigsten ZVD
12. Inhalt des Sauger Reservoirs abzüglich Spülflüssigkeit und zusätzlich die vom Chirurgen geschätzte Blutmenge in den Bauchtüchern
13. Postoperative Kontrolle der ZVK-Lage mittels Röntgen-Thorax

### 3.3. Endpunkte

Als primärer Endpunkt der Studie wurde der Unterschied zwischen  $ZVD_{sup}$  und  $ZVD_{inf}$  definiert.

Es wurden zeitgleich mit den Messungen #1, #2, #4 von  $ZVD_{inf}$ ,  $ZVD_{sup}$  und arteriellem Blutdruck Blutgasanalysen (BGA, je 0,5ml) aus der V. cava inferior (invasive Druckmessung) und superior (ZVK) sowie der A. radialis (arterieller Blutdruckkatheter) entnommen, um etwaige Unterschiede (insbesondere den Einfluss der Lagerungsmanöver) auf den partiellen Sauerstoffdruck ( $pO_2$ ), Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ), sowie Sauerstoffsättigung ( $sO_2$ ), Serumlaktatkonzentrationen, Bikarbonat ( $HCO_3$ ) und pH-Wert Serumkonzentrationen aufzeigen zu können. Als weitere Endpunkte, neben den üblichen arteriellen Blutdruckwerten, wurden Kreislaufparameter (z.B. arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, etc.) dokumentiert. Zudem wurde mittels intraoperativen Ultraschalles der Durchmesser der linken Lebervene bestimmt.

Am Ende der Operation wurden Operationstyp, die Operationsdauer, der Blutverlust (Inhalt des Sauger Reservoirs abzüglich Spülflüssigkeit und zusätzlich die vom Chirurgen geschätzte Blutmenge in den Bauchtüchern), die Substitution von Blutprodukten, etc. dokumentiert.

### 3.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die im genannten Zeitraum in der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz vorstellig und mit einer offenen Leberresektion chirurgisch behandelt wurden. Grundvoraussetzung war das schriftliche Einverständnis nach

gründlicher Aufklärung der Patienten und die Vollendung des 18. Lebensjahres. Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, die mit dem Einverständnis zur Studienteilnahme interferierten, wurden somit nicht in die Studie eingeschlossen.

Es wurden diejenigen Patienten aus der Studie ausgeschlossen, die keinen Sinusrhythmus hatten (P-Welle), die durch die ASA-Klassifizierung als ASA IV/V eingestuft wurden, die eine klinisch relevante Blutgerinnungsstörung oder ein bekanntes Thromboseleiden der V. cava superior oder des Truncus brachiocephalicus aufwiesen. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren laparoskopische Eingriffe und Kontraindikationen gegen Inhalationsnarkosen bzw. bei Notwendigkeit einer alternativen Narkoseführung oder weitere nicht zu verantwortende Risikofaktoren, die das Outcome der Patientin durch Teilnahme an der Studie negativ beeinflusst hätten.

Gelang die Lagekontrolle des ZVKs nicht oder wurde intraoperativ eine Kontraindikation gegen die geplante Leberresektion gestellt (z.B. Peritonealkarzinose), führte dies zum Abbruch der Studie.

Im Falle einer hämodynamischen Instabilität (anaphylaktische Reaktion, septische Einschwemmung nach Narkoseeinleitung oder hämodynamisch relevanter Blutverlust vor Einbringung der Messkanüle) wäre die Studie umgehend abgebrochen worden. Außerdem hätten eine Reanimationspflichtigkeit, Beatmungsschwierigkeiten oder signifikante Störungen des venösen Rückflusses zum Herzen den Studienabbruch zur Folge gehabt. War es aus technischen Gründen nicht möglich, die Vena Cava inferior darzustellen, ohne das Outcome des Patienten zu beeinflussen, führte auch dieser Umstand zum Ausschluss der Studie. Auch im Falle einer ZVK-Fehllage wären die Daten der Patientin/des Patienten nicht in die Auswertung aufgenommen worden.

### 3.5. Statistik

Jedem Studienteilnehmer wurde eine Patientenummer zuge-  
teilt, sodass die Erfassung der erhobenen Daten pseudonymisiert  
in einer Datenbank (SPSS-Tabelle) erfolgte. Die Zuordnung die-  
ser Patientenummer zu den Patientendaten war nur über die Pa-  
tientenliste im *Trial Master File* möglich, zu dem nur der Stu-  
dienleiter Zugriff hatte. Die Datenbank wird 10 Jahre aufbe-  
wahrt. Die Originaldaten verbleiben in der stationären Patienten-  
akte.

Gemäß Fallzahlplanung des Instituts für Medizinische Biometrie,  
Epidemiologie und Informatik (IMBEI) wurden 86-Messpaare  
benötigt, um mit einer Power von 90% einen mittleren Unter-  
schied von 0,45 zu erfassen, unter der Annahme einer Standartab-  
weichung von 1,27 unter der Verwendung eines zwei-seitig ge-  
paarter t-Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05.

Da die erste Trendelenburg-Lagerung beziehungsweise die erste  
Anti-Trendelenburg-Lagerung die jeweils zweite Lagerung hätte  
beeinflussen können, wurde ein Crossover-Vergleich durchge-  
führt (s. 3.1.). Aus diesem Grund wurden auch die Drücke in 0°  
Lagerung zu Beginn (0- Wert) und 0° Lagerung nach der ersten  
Lagerungsposition (Äquilibrationsphase) miteinander vergli-  
chen, sowie die Drücke in jeweils der ersten und zweite Tren-  
delenburg- bzw. Anti-Trendelenburg-Lagerung.

Aufgrund verschiedener intraoperativer Faktoren war damit zu  
rechnen, dass einige Patienten nach Studieneinschluss nicht ran-  
domisiert werden konnten. Da bis zur Randomisierung keine  
studien-spezifische Manipulation vorgenommen wurde, sollten  
somit so viele Patienten eingeschlossen werden, dass mindestens  
86 Messpaare erzielt werden konnten.

Die statistische Auswertung wurde mit Standard-Testverfahren vorgenommen. Die Abhängigkeit des  $ZVD_{sup}$ ,  $ZVD_{inf}$  und deren Unterschiede in der jeweiligen Lagerung und Zeitabschnitt wurde mittels linearen Mixed Model erfasst. Wobei in diesem Modell die Lagerung und die Zeitabschnitte als feste Effekte festgelegt wurden und die Patienten als zufälliger Effekt.

Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als signifikant erachtet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Allgemeines

Insgesamt wurden 49 Patienten in dieser Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 5 Patienten ausgeschlossen aufgrund von Verwachsungen durch Voroperationen mit erheblichem Blutverlust (n=1), aufgrund einer unerwarteten Peritonealkarzinose (n=2) und technischen Fehlern bei der ZVD-Messung (n=2). Demnach wurden 44 Patienten randomisiert mit Beginn der Messung in Kopftieflage (n=22) oder mit Beginn in Fußtieflage (n=22).

Bei einem Patienten, wurde versehentlich der Druckturm nicht ausgeklappt. Die ZVD-Werte wurden dennoch berücksichtigt, da für die Endpunkte der Studie vor allem die ZVD-Werte in ein Verhältnis gesetzt wurden und nicht davon auszugehen ist, dass die zu hohen Werte bei dieser Messung somit einen Einfluss auf das Druckverhältnis genommen hätten. Bei der Berechnung der ZVD-Mittelwerte fanden die Messungsergebnisse allerdings keine Berücksichtigung. Bei der Auswertung der BGAs wurden die entsprechenden Parameter nicht berücksichtigt, sodass wir bei der Auswertung der BGAs die Daten von 21 Patienten in Kopftieflage mit 22 Patienten in Fußtieflage vergleichen konnten.

Die EKG-gesteuerte ZVK-Einlage war bei allen Patienten erfolgreich und das postoperativ durchgeführte Röntgen des Thorax bestätigte bei allen Patienten eine korrekte Einlage.



## 4.2. ZVD, Herzfrequenz und MAP

### 4.2.1 ZVD

Die Mittelwerte aller  $ZVD_{sup}$  (6,08 +/- 3,77 mmHg) und  $ZVD_{inf}$  (6,34 +/- 3,76 mmHg) Messungen zeigten im Vergleich keine Unterschiede ( $p=0,098$ ) (siehe Tabelle 1 und Abbildung 7). In einer gepaarten Analyse (gepaarter t-test) war der Mittelwert des  $ZVD_{sup}$  und  $ZVD_{inf}$  in Trendelenburg-Lagerung signifikant höher als in der Anti-Trendelenburg-Lagerung ( $p<0,001$ ), unabhängig von der Reihenfolge der Lagerungen (beginnend mit Trendelenburg versus beginnend mit Antitrendelenburg) (Abbildung 8).

Die Trendelenburg-Lagerung erhöht sowohl den  $ZVD_{sup}$  als auch den  $ZVD_{inf}$ , während eine Anti-Trendelenburg-Lagerung beide erniedrigt. Zudem veränderten sich die Drücke in den jeweiligen Lagerungen gleichermaßen (Abbildung 8).

$ZVD_{sup}$  und  $ZVD_{inf}$  unterschieden sich lediglich in 0° Rückenlage zu Beginn der Studie, wobei der  $ZVD_{inf}$  etwas höher war als der  $ZVD_{sup}$  (6,61 mmHg vs. 7,05mmHg,  $p=0,042$ ).

Weitere Subgruppen-Analysen zeigten keinen Unterschied zwischen  $ZVD_{sup}$  und  $ZVD_{inf}$  in beiden Lagerungspositionen: In 20°-Anti-Trendelenburg waren der Mittelwert des  $ZVD_{sup}$  (3,02 +/- 3,43 mmHg) und  $ZVD_{inf}$  (3,18 +/- 3,49 mmHg) vergleichbar ( $p=0,684$ ), genauso wie der Mittelwert des  $ZVD_{sup}$  (8,93 +/- 3,13 mmHg) und  $ZVD_{inf}$  (9,07 +/- 3,24 mmHg) in 20°-Trendelenburg Lagerung ( $p=0,676$ ), unabhängig von der Reihenfolge der Lagerungen (beginnend mit Trendelenburg versus beginnend mit Antitrendelenburg) (Abbildung 8).

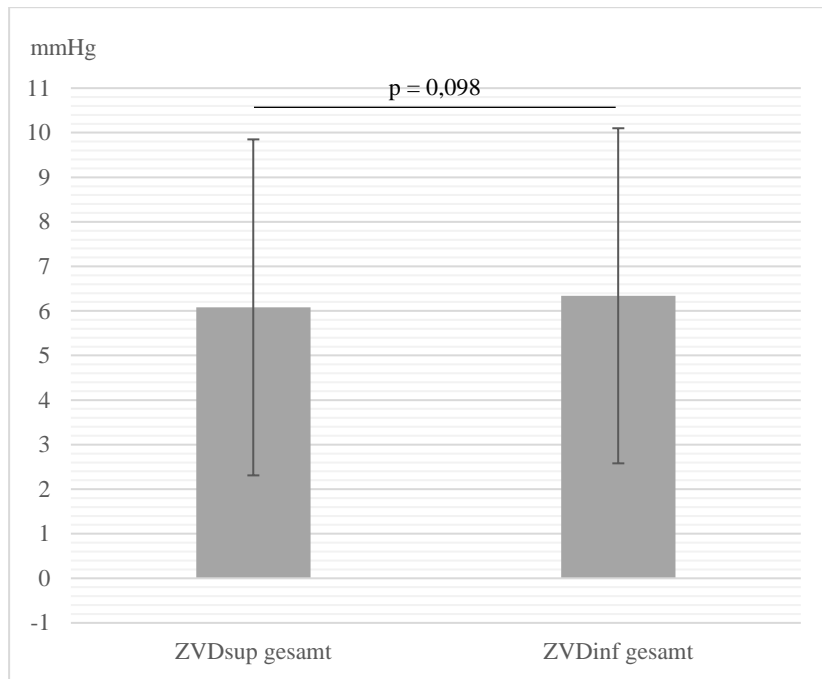


Abbildung 7

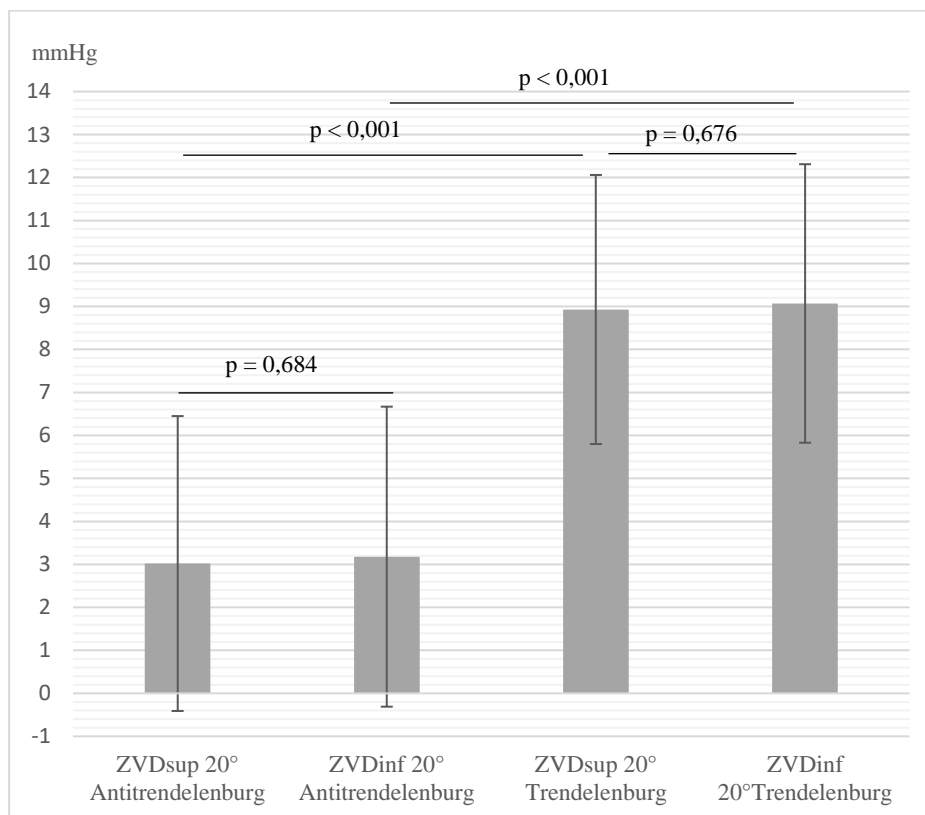


Abbildung 8

#### 4.2.2. Herzfrequenz

Die Durchschnittliche Herzfrequenz zu Beginn bei 0° Lagerung (0- Wert) betrug 70,1/min. Diese blieb unverändert in der Trendelenburglagerung (65,9/min,  $p=0,124$ ; 0- Wert versus Trendelenburg-Lagerung) genauso wie in der Anti-Trendelenburg Lagerung mit 67,4/min ( $p=0,321$ ; 0- Wert versus Antitrendelenburg-Lagerung). Auch zeigte sich kein Unterschied der Herzfrequenz zwischen der Trendelenburg und Antitrendelenburg-Lagerung ( $p=0,559$ ; Trendelenburg versus Antitrendelenburg-Lagerung) (Tabelle 1).

#### 4.2.3. Arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Druck (MAP) betrug 74,7 mmHg zu Beginn bei 0° Lagerung (0- Wert) und erhöhte sich in der Trendelenburg Lagerung auf 80,5 mmHg ( $p < 0,001$ ), während er sich in der Anti-Trendelenburg Lagerung verringerte (72,9mmHg;  $p=<0,001$  verglichen mit der Trendelenburg Lagerung und  $p=0,005$  verglichen mit dem 0- Wert) (Tabelle 1).

**Tabelle 1: ZVD, Herzfrequenz und MAP**

Parameter	Zeitpunkt	M (+/- SD)	CI	p-Wert
ZVD <sub>sup</sub>	alle	6,08 (+/- 3,77)	-0,562 –	p=0,098
ZVD <sub>inf</sub>	alle	6,34 (+/- 3,76)	0,047	
<b>0° Lagerungsposition</b>				
ZVD <sub>sup</sub>	0- Wert	6,61	0,222 –	p=0,008
ZVD <sub>sup</sub>	Äquilibrierungsphase	5,82	1,369	
ZVD <sub>inf</sub>	0- Wert	7,05	0,359 –	p=0,002
ZVD <sub>inf</sub>	Äquilibrierungsphase	6,11	1,505	
HF	0- Wert	70,1	1,228 –	p=0,004
	Äquilibrierungsphase	67,2	6,089	
MAP	0- Wert	74,7	-2,755 –	p=0,699
	Äquilibrierungsphase	82,6	4,073	

---

**20° Anti-Trendelenburg Lagerung**


---

<b>ZVD<sub>sup</sub></b>	alle	3,02 (+/- 3,43)			} CI: -0,943 – 0,625
	1. Lagerung	2,73	-0,169 –	p=0,071*	
	2. Lagerung	3,32	1,007		
<b>ZVD<sub>inf</sub></b>	alle	3,18 (+/- 3,49)			} p=0,684
	1. Lagerung	3,14	-1,032 –	p=0,306*	
	2. Lagerung	3,23	3,214		
<b>HF</b>	alle	67,4			
	1. Lagerung	71,8	1,090 –		
	2. Lagerung	63,3	15,767	p=0,026*	
<b>MAP</b>	alle	72,9			
	1. Lagerung	73,2	-6,263 –		
	2. Lagerung	72,6	7,535	p=0,853*	

---

**20° Trendelenburg Lagerung**


---

<b>ZVD<sub>sup</sub></b>	alle	8,93 (+/- 3,13)			} CI: -0,810 – 0,531
	1. Lagerung	9,43	-2,549 –	p=0,530*	
	2. Lagerung	8,45	1,333		
<b>ZVD<sub>inf</sub></b>	alle	9,07 (+/- 3,24)			} p=0,676
	1. Lagerung	9,90	-3,048 –	p=0,282*	
	2. Lagerung	8,27	0,914		
<b>HF</b>	alle	65,9			
	1. Lagerung	63,7	-12,063 –		
	2. Lagerung	67,9	3,673	p=0,288*	
<b>MAP</b>	alle	80,4			
	1. Lagerung	78,9	-8,823 –		
	2. Lagerung	81,9	2,937	p=0,318*	

---

p-Werte mit \* sind ungepaarte t tests, die anderen sind gepaart

### 4.3. BGA

#### 4.3.1. Vergleich Vena cava superior gesamt vs. inferior gesamt

Der Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>) unterschied sich nicht innerhalb der Vena cava superior und inferior, allerdings war die Sauerstoffsättigung (sO<sub>2</sub>) in der Vena cava superior etwas niedriger. Zudem war der Kohlendioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>) in der Vena cava superior etwas höher, wohingegen das Bicarbonat und der pH-Wert in der Vena cava superior niedriger war als in der Vena cava inferior. Der Laktatwert war vergleichbar (Tabelle 2 a-c).

**Tabelle 2: BGA Vena cava sup. vs. Vena cava inf.**

a)

	pH		HCO <sub>3</sub> (mmol/L)		Laktat (mmol/L)	
	V. cava sup.	V. cava inf.	V. cava sup.	V. cava inf.	V. cava sup.	V. cava inf.
Mittelwert	7,351	7,363	23,205	23,554	1,115	1,126
Varianz	0,002	0,002	3,423	4,489	0,112	0,110
Standardabw.	0,040	0,043	1,850	2,119	0,334	0,331
Pearson Korr.	-0,045		0,904		0,925	
t-Statistik	-2,285		-4,360		-0,959	
<b>P-Wert</b>	<b>0,024</b>		<b>0,00003</b>		<b>0,339</b>	

b)

	BE (mmol/L)		pO <sub>2</sub> (mmHg)		pCO <sub>2</sub> (mmHg)	
	V. cava sup.	V. cava inf.	V. cava sup.	V. cava inf.	V. cava sup.	V. cava inf.
Mittelwert	-1,146	-0,776	55,321	56,917	44,565	43,585
Varianz	5,313	6,757	118,107	115,355	14,387	19,287
Standardabw.	2,305	2,599	10,868	10,740	3,793	4,392
Pearson Korr.	0,880		0,574		0,779	
t-Statistik	-3,404		-1,817		4,006	
<b>P-Wert</b>	<b>0,001</b>		<b>0,072</b>		<b>0,0001</b>	

c)

	sO <sub>2</sub> (%)	
	V. cava sup.	V. cava inf.
Mittelwert	84,329	85,550
Varianz	31,079	33,865
Standardabw.	5,575	5,819
Pearson Korr.	0,536	
t-Statistik	-2,523	
<b>P-Wert</b>	<b>0,013</b>	

#### 4.3.2. Vergleich Vena cava superior: Trendelenburg- vs. Antitrendelenburg-Lagerung

In der Vena cava superior waren sowohl das pO<sub>2</sub> als auch das pCO<sub>2</sub> in der Trendelenburg Lagerung höher als in der Antitrendelenburg Lagerung. Der pH-Wert zeigte sich hingegen in der Trendelenburg-Lagerung niedriger mit einem negativeren Base Excess (BE), auch der Laktatwert war niedriger (Tabelle 3 a-c).

**Tabelle 3: BGA Vena cava sup.: Trendelenburg vs. Antitrendelenburg- Lagerung**

a)

	pH		HCO <sub>3</sub> (mmol/L)		Laktat (mmol/L)	
	Trendelenburg	Anti-Trendelen.	Trendelenburg	Anti-Trendelen.	Trendelenburg	Anti-Trendelen.
Mittelwert	7,347	7,353	23,221	23,305	1,087	1,122
Varianz	0,002	0,002	3,532	3,509	0,096	0,117
Standartabw.	0,040	0,040	1,879	1,873	0,311	0,342
Pearson-Korr.	0,924		0,969		0,953	
t-Statistik	-2,609		-1,173		-2,213	
<b>P-Wert</b>	<b>0,013</b>		<b>0,247</b>		<b>0,032</b>	

b)

	BE (mmol/L)		pO <sub>2</sub> (mmHg)		pCO <sub>2</sub> (mmHg)	
	Trendelenburg	Anti-Trendelen.	Trendelenburg	Anti-Trendelen.	Trendelenburg	Anti-Trendelen.
Mittelwert	-1,186	-0,977	57,591	52,416	45,195	44,607
Varianz	5,562	5,307	163,091	75,602	16,081	12,424
Standartabw.	2,358	2,304	12,771	8,695	4,010	3,525
Pearson Korr.	0,974		0,738		0,880	
t-Statistik	-2,557		3,923		2,029	
<b>P-Wert</b>	<b>0,014</b>		<b>0,0003</b>		<b>0,049</b>	

c)

	sO <sub>2</sub> (%)	
	Trendelenburg	Anti-Trendelen.
Mittelwert	87,174	90,174
Varianz	24,178	115,581
Standartabw.	4,917	10,751
Pearson Korr.	0,274	
t-Statistik	-1,869	
<b>P-Wert</b>	<b>0,069</b>	

#### 4.3.3. Vergleich Vena cava inferior: Trendelenburg vs. Antitrendelenburg-Lagerung

In der Vena cava inferior waren wie in der Vena cava superior der  $pO_2$  in der Trendelenburg-Lagerung höher als in der Anti-Trendelenburg Lagerung und der pH-Wert in der Trendelenburg Lagerung niedriger. Die  $sO_2$  war in der Trendelenburg-Lagerung höher als in der Anti-Trendelenburg Lagerung (Tabelle 4 a-c).

**Tabelle 4: BGA Vena cava inf.: Trendelenburg vs. Antitrendelenburg- Lagerung**

a)

	pH		$HCO_3$ (mmol/L)		Laktat (mmol/L)	
	Trendelenburg	Anti-Trendelen.	Trendelenburg	Anti-Trendelen.	Trendelenburg	Anti-Trendelen.
Mittelwert	7,358	7,367	23,477	23,644	1,114	1,111
Varianz	0,002	0,002	5,450	4,156	0,115	0,100
Standartabw.	0,043	0,043	2,335	2,039	0,338	0,316
Pearson Korr.	0,937		0,827		0,919	
t-Statistik	-3,980		-0,834		0,171	
<b>P-Wert</b>	<b>0,0003</b>		<b>0,409</b>		<b>0,865</b>	

b)

	BE (mmol/L)		$pO_2$ (mmHg)		$pCO_2$ (mmHg)	
	Trendelenburg	Anti-Trendelen.	Trendelenburg	Anti-Trendelen.	Trendelenburg	Anti-Trendelen.
Mittelwert	-0,942	-0,586	59,416	53,000	44,144	43,398
Varianz	8,501	5,928	144,110	79,552	24,539	17,405
Standartabw.	2,916	2,435	12,005	8,919	4,954	4,172
Pearson Korr.	0,785		0,582		0,679	
t-Statistik	-1,288		4,226		1,313	
<b>P-Wert</b>	<b>0,205</b>		<b>0,0001</b>		<b>0,196</b>	

c)

	$sO_2$ (%)	
	Trendelenburg	Anti-Trendelen.
Mittelwert	86,930	82,963
Varianz	22,776	42,370
Standartabw.	4,772	6,509
Pearson Korr.	0,681	
t-Statistik	5,447	
<b>P-Wert</b>	<b>0,000002</b>	

#### 4.4. Blutverlust

Im Mittel betrug der geschätzte Blutverlust 1200ml. Patienten mit einem  $ZVD_{sup} > 4\text{mmHg}$  in der Ausgangslagerung (0-Wert) hatten einen vergleichbaren Blutverlust zu denjenigen mit einem  $ZVD \leq 4\text{mmHg}$  (1200ml versus 1000ml,  $p=0,927$ ). Entsprechend war der Blutverlust vergleichbar bei Patienten mit einem  $ZVD_{inf} > 4\text{mmHg}$  versus einem  $ZVD_{inf} \leq 4\text{mmHg}$  (800ml versus 1200ml,  $p=0,612$ ). Das Ausmaß der Resektion (major versus minor resection) war vergleichbar in der Gruppe mit einem  $ZVD_{sup} \geq 4\text{mmHg}$  im Vergleich zu der Gruppe mit einem  $ZVD_{sup} \leq 4\text{mmHg}$  ( $p=0,728$ ). Das gleiche galt für den jeweiligen Gruppenvergleich in Bezug auf den  $ZVD_{inf}$  ( $p=0,709$ ).

Der mittlere Blutverlust betrug 800ml nach einer Minor- im Vergleich zu 1500ml nach einer Major-Leberresektion ( $p=0,697$ ).

#### 4.5. Noradrenalin

Die mittlere Noradrenalingabe in 0° Rückenlage betrug  $0,1\mu\text{g/Kg KG/min}$  und blieb unverändert in der Trendelenburg Lagerung ( $p=0,97$ ). Im Vergleich betrug die Noradrenalingabe in der Anti-Trendelenburg  $0,3\mu\text{g/Kg KG/min}$  ( $p=0,086$ ). Die Noradrenalin Dosierung zeigte sowohl zwischen der ersten und zweiten Trendelenburg Lagerung keinen Unterschied ( $0,0127\mu\text{g/Kg KG/min}$  versus  $0,0138\mu\text{g/Kg KG/min}$ ,  $p=0,889$ ) als auch in den Anti-Trendelenburglagerungen ( $0,0195\mu\text{g/Kg KG/min}$  versus  $0,0359\mu\text{g/Kg KG/min}$ ,  $p=0,221$ ). Verglichen mit der Ausgangslagerung (0-Wert) blieben in der Trendelenburg-Lagerung die Dosis des Noradrenalins, welches verabreicht wurde, konstant.



## 4.6. Lebervenen Durchmesser

Da die genaue Position der Ultraschallmessung nicht für alle Messungen garantiert werden konnte, entschieden wir uns dazu, bei den Messungen die Unterschiedeverhältnisse der Lebervenenendurchmesser zu bestimmen. Die Durchmessererhältnisse der Lebervenen (LVDR) wurden bei 21 Patienten bestimmt.

Das durchschnittliche LVDR betrug 0,9 in der Ausgangslagerung (0- Wert) und zeigte keine Unterschiede weder in der Trendelenburg noch in der Anti-Trendelenburg Lagerung ( $p=0,172$ || 0- Wert versus Trendelenburg Lagerung:  $p=0,675$ || 0- Wert versus Anti-Trendelenburg Lagerung:  $p=0,131$ ).

Außerdem konnten Subgruppenanalysen keine Korrelation zeigen zwischen dem 0- Wert- $ZVD_{sup}$  ( $>4\text{mmHg}$  versus  $\leq 4\text{mmHg}$ ) mit dem LVDR ( $>0,9$  versus  $<0,9$ ,  $p=0,568$ ) oder 0- Wert- $ZVD_{inf}$  ( $>4\text{mmHg}$  versus  $\leq 4\text{mmHg}$ ) mit dem LVDR ( $>0,9$  versus  $<0,9$ ,  $p=0,471$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1. Allgemeines

Unter Experten für Leberchirurgie gilt eine „low-ZVD“ Strategie als essenziell für einen minimalen Blutverlust. Allerdings basiert diese Strategie vorwiegend auf retrospektiven Daten, so dass die Evidenz als gering anzusehen ist. Auch die zugrundeliegenden (Patho-)physiologischen Mechanismen sind nur rudimentär und inkonklusiv untersucht. Wenige pathophysiologische Studien haben den ZVD prospektiv an unterschiedlichen Stellen gemessen und analysiert, jedoch hatte keine davon den  $ZVD_{sup}$  und  $ZVD_{inf}$  im Rahmen eines leberchirurgischen Eingriffs in den unterschiedlichen Lagerungspositionen bestimmt, die häufig angewendet werden, um den ZVD entsprechend zu manipulieren (136-138).

Entsprechend war es wichtig, die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse zur Bedeutung des ZVD in der Leberchirurgie mit dieser Arbeit zu prüfen und so die Sinnhaftigkeit einer ZVD-Messung während eines leberchirurgischen Eingriffs kritisch zu hinterfragen (139, 140).

Die Messung des ZVD weist einige technische Besonderheiten auf, sodass insbesondere in retrospektiven Analysen unklar ist, ob diese technischen Besonderheiten Berücksichtigung gefunden hatten (16).

Aufgrund der Komplexität der Pathophysiologie des ZVD und der Blutversorgung der Leber (s.o.) war es in unserer Studie von besonderer Bedeutung, die genauen Zeitpunkte und die genauen Messtechniken klar zu definieren und ein optimales Studiendesign zu nutzen, um ein mögliches Bias zu minimieren. Da durch

eine physiologische Adaptation die zu Beginn eingestellte Lagerungsposition möglicherweise Einfluss auf die zu bestimmenden Messwerte hätte haben können, wurden die Patienten in zwei Gruppen randomisiert, um einen solchen Bias ausschließen zu können. Aus demselben Grund wurde eine Äquilibrationsphase von 5 Minuten zwischen den Lagerungspositionen und der Messwertbestimmung durchgeführt.

### Intraoperatives Set-up

Beim ZVD handelt es sich um keinen absoluten Wert, sondern dieser spiegelt immer einen Unterschied der Druckgradienten wider. Die relative Platzierung des Druckabnehmers zum rechten Atrium könnte so nach dem Wassersäulen-Prinzip den ZVD beeinflussen. Je höher der Druckabnehmer in Bezug zum rechten Atrium platziert würde, desto niedriger wäre der ZVD. Somit könnte ein Kippen des Operationstisches in eine Anti-Trendelenburg Position den ZVD-Wert erniedrigen und dementsprechend ein Kippen in Trendelenburg-Lagerung diesen erhöhen. So ist für eine valide und vergleichbare ZVD-Messung die standardisierte Platzierung des Druckabnehmers essenziell. Der Referenzpunkt (=„hydrostatischer Nullpunkt“) für die Druckmessung ist der rechte Vorhof und liegt auf 3/5 Höhe des Brustkorbdurchmessers (dorso/ventral) auf Höhe der Brustbeinspitze (kranio/caudal). An der seitlichen Thoraxwand in Höhe dieses Kreuzungspunktes wurde der Druckabnehmer fixiert, da er sich, während der Lagerungsmanöver dort immer mit dem Referenzpunkt mitbewegen konnte. Wäre also der ZVD-Druckmesser am Operationstisch in der Nähe des Kopfes fixiert worden, hätten sich die Werte des ZVDs in den unterschiedlichen Lagerungspositionen durch die relative Lageveränderung des Druckmessers in Beziehung zum rechten Atrium verändert und keine wirklichen Effekte zeigen können.

Entsprechend wurde der ZVD-Messfühler durch eine eigens für diese Studie entwickelte Konstruktion am OP-Tisch fixiert, so dass relative Veränderungen des ZVDs durch OP-Tischbewegungen ausgeschlossen waren, denn der Messfühler war in allen Tischpositionen auf Höhe des rechten Vorhofs platziert.

## 5.2. ZVD, Herzfrequenz und MAP

Gemäß unseren Ergebnissen entsprechen sich die ZVD-Werte in der V. cava superior und inferior in allen Lagerungspositionen. Dabei erhöht die Trendelenburg-Lagerung den  $ZVD_{sup}$  als auch den  $ZVD_{inf}$  gleichermaßen, während eine Anti-Trendelenburg-Lagerung beide erniedrigt. Die Herzfrequenz blieb in allen Positionen unverändert. Während der arterielle Blutdruck in der Trendelenburg-Position leicht anstieg, fiel er in der Anti-Trendelenburg Position ab. Entsprechend erhielten die Patienten in der Anti-Trendelenburg-Position eine höhere Noradrenalin-Dosierung. Diese Veränderungen des Blutdruckes waren aufgrund der hydrostatischen Effekte zu erwarten. Es ist davon auszugehen, dass der Blutdruck in der Anti-Trendelenburg Position ohne die kompensatorische Noradrenalingabe noch weiter abgefallen wäre. In diesem Falle wäre auch mit einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz in der Anti-Trendelenburg zu rechnen. Die stabile Herzfrequenz in allen Lagerungspositionen weist darauf hin, dass die Hämodynamik der Patienten kompensiert war.

Höchstwahrscheinlich sind die Messunterschiede, die sich in der 0° Rückenlagerung zu Beginn der Studie zwischen dem  $ZVD_{sup}$  und  $ZVD_{inf}$  einstellten auf physiologische Adaptationsprozesse zurückzuführen.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass die Drücke in der Vena cava superior und Vena cava inferior übereinstimmen und sich gleichermaßen verändern. Diese Ergebnisse decken sich mit Druckmessungen während Herzkatheteruntersuchungen, die auch zeigen, dass unter Ruhebedingungen (Rückenlage) ohne Narkose der  $ZVD_{sup}$  und  $ZVD_{inf}$  gleich hoch sind (137, 138).

Unsere Ergebnisse widersprechen einigen Studien, die eine Trendelenburg-Lagerung in ihren OP-Protokollen verwenden, um den ZVD niedrig zu halten (18, 141). Zudem widersprechen unsere Ergebnisse teilweise denen von *Sand et al.*, der in seiner Studie zeigte, dass das Lagerungsmanöver im Rahmen einer Leberresektion zwar zu einer Änderung des  $ZVD_{sup}$  und des arteriellen Blutdruckes führen, der Druck in den Lebervenen jedoch kaum verändert wird. In dieser Studie wurde auch der Druck in der Pfortader gemessen, der während aller Manöver konstant blieb. Allerdings wurden nur 10 Patienten jeweils in 10% Kopftief- oder Fußtieflage untersucht (21). Zudem wurde keine adäquate Fallzahlberechnung angegeben. Im Gegensatz dazu stimmten bei *Moulton et al.* die  $ZVD_{sup}$ - und  $ZVD_{inf}$ -Werte in jeder Lagerungsposition überein und in keiner Lagerungsposition war ein Druckgradient nachweisbar (22, 129). Beide Studien zeigten, dass der  $ZVD_{sup}$  in Trendelenburg-Lagerung höher war als in der Anti-Trendelenburg-Lagerung, was sich auch mit unseren Ergebnissen deckt (21, 22). Im Gegensatz zu *Sand et al.* wurde in der Studie von *Moulton et al.* wie in unserer Studie ein Neigungswinkel von 20° gewählt.

Wir gehen somit davon aus, dass der ZVD verwendet werden kann, um die Drücke in der Vena cava inferior abzuschätzen und somit auch Rückschlüsse auf die Drücke innerhalb des venösen Lebersystems schließen zu können. Zudem kann durch die entsprechende (20°)-Lagerung der ZVD manipuliert werden.

### 5.3. BGA

Aufgrund von kurzen Phasen der Patientenlagerungen, zeigten sich die Blutwerte in der Vena cava superior und Vena cava inferior am Ende jeder Lagerungsposition vorwiegend im Normbereich und Unterschiede waren klinisch nicht relevant. Unsere Ergebnisse stimmten mit erwarteten physiologischen Veränderungen im kleinen (Vena cava superior) und großen (Vena cava inferior) Kreislauf gut überein: Aufgrund des hohen und konstanten zerebralen Sauerstoffbedarfs, war der  $sO_2$  niedriger und der  $pCO_2$  höher in der Vena cava superior verglichen mit der Vena cava inferior. Folglich zeigte der Säuren-Basen-Haushalt ein saureres Milieu in der Vena cava superior. Am wahrscheinlichsten spiegeln andere Parameter, wie der Laktatwert, Unterschiede in den jeweiligen Flüssigkeitssubstitutions- und Beatmungsstrategien wider, die als Reaktion auf hämodynamische Veränderungen in den unterschiedlichen Lagerungspositionen erfolgten.

Höchstwahrscheinlich führten die unterschiedlichen Lagerungspositionen aufgrund der „Niedrigvolumen Strategie“ bei Leberresektionen mit folglich generell niedrigen ZVD-Werten in dieser Studie zu Verschiebungen der Volumenverteilung: während der Trendelenburg-Lagerung verschob sich das Volumen in den kleinen Kreislauf, was in einem höheren  $pO_2$  in der Vena Cava superior resultierte. Aufgrund der zerebralen Autoregulation führen Veränderungen des Metabolismus im kleinen Kreislauf zu keinen Veränderungen im Vergleich zum 0- Wert.

Im Gegensatz dazu weisen ein höherer  $pO_2$  und  $sO_2$  am Ende der Trendelenburg-Lagerung in der Vena Cava inferior vermutlich auf eine Zentralisierung hin, mit einer Abnahme der peripheren Durchblutung der Beine.

## 5.4. Blutverlust

Wir konnten zu keinem Zeitpunkt oder Lagerungsposition eine Verbindung zwischen dem Blutverlust und dem ZVD feststellen. Die fehlende Korrelation ist am wahrscheinlichsten auf die Größe der Stichprobe zurückzuführen, da diese Studie nicht gepowert wurde, um einen Unterschied im Blutverlust zu bestimmen. Zudem stellt die genaue Messung des Blutverlusts eine große Herausforderung dar, da die Bauchtücher, Tupfer und Kompressen unterschiedliche Mengen an Blut aufnehmen können. Folglich fanden wir häufig sogar eine „negative“ Blut-Bilanz, da wir zur Berechnung des Blutverlusts die Spülflüssigkeit von der gesamten Flüssigkeit im Saugerreservoir (Blut+Spülflüssigkeit) subtrahierten. Da der Blutverlust nicht der primäre Endpunkt dieser Studie war, wurden die Tupfer am Ende der Operation nicht gewogen. Der Blutverlust wurde von den Anästhesisten nach dem Eingriff abgeschätzt.

## 5.5. Lebervenen Durchmesser

Der Lebervenen Durchmesser bzw. das Durchmesser Verhältnis der Lebervenen (LVDR) ist in der Theorie ein sinnvoller Parameter, um Rückschlüsse auf die Druckverhältnisse innerhalb der Lebervenen ziehen zu können, da ein höherer Lebervenenenddruck theoretisch mit einem größeren Lebervenenenddurchmesser verbunden sein sollte. In der Praxis stellt sich der Parameter jedoch als ungeeignet heraus. Zum einen war es intraoperativ nicht möglich alle Messungen verlässlich immer an der gleichen Stelle durchzuführen, was eine Standardisierung deutlich erschwert

und zum anderen konnte weder eine Korrelation mit den Lagerungspositionen noch eine Korrelation mit dem  $ZVD_{inf}$  oder  $ZVD_{sup}$  festgestellt werden.

## 5.6. Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Sinnhaftigkeit einer ZVD-Messung für Rückschlüsse auf die Drücke innerhalb der Vena Cava inferior und letztlich der Lebervenen valide ist. Darüber hinaus beeinflusst die physiologische Veränderung durch die Trendelenburg und Anti-Trendelenburg-Lagerung den  $ZVD_{sup}$  und  $ZVD_{inf}$  gleichermaßen. Die Anti-Trendelenburglagerung ist ein adäquates Mittel, um den ZVD während eines Leberchirurgischen Eingriffes zu reduzieren.

Für die Beurteilung der Aussagekraft des ZVDs in Bezug auf den Blutverlust, bedarf es allerdings weiterer adäquat gepowert randomisierter Studien, in einem Setting mit aussagekräftigeren und effektiveren Parametern für die Bewertung des Blutvolumens und der generellen Niedrigvolumen Strategien.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Heinrich S, Lang H. [Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery for colorectal liver metastases. Pro primary surgery]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2014;85(1):17-23.
2. Heinrich S, Lang H. Liver metastases from colorectal cancer: technique of liver resection. *Journal of surgical oncology*. 2013;107(6):579-84.
3. Vajdova K, Heinrich S, Tian Y, Graf R, Clavien PA. Ischemic preconditioning and intermittent clamping improve murine hepatic microcirculation and Kupffer cell function after ischemic injury. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(4):520-8.
4. Hoekstra LT, van Trigt JD, Reiniers MJ, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Vascular occlusion or not during liver resection: the continuing story. *Digestive surgery*. 2012;29(1):35-42.
5. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;187(6):620-5.
6. Evans PM, Vogt DP, Mayes JT, 3rd, Henderson JM, Walsh RM. Liver resection using total vascular exclusion. *Surgery*. 1998;124(4):807-13; discussion 14-5.
7. Agarwal V, Divatia JV. Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(2):119-29.
8. Habler O. Intraoperativer Volumenersatz, Transfusion und Behandlung von Gerinnungsstörungen. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1009-45.
9. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*. 2008;108(4):735-48.
10. Andersson L, Wallin CJ, Sollevi A, Odeberg-Werner S. Pneumoperitoneum in healthy humans does not affect central blood volume or cardiac output. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1999;43(8):809-14.
11. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Critical care medicine*. 2013;41(7):1774-81.
12. Pestel GJ, Fukui K, Kimberger O, Hager H, Kurz A, Hildebrand LB. Hemodynamic parameters change earlier than tissue oxygen tension in hemorrhage. *The Journal of surgical research*. 2010;160(2):288-93.
13. Pestel GJ, Hildebrand LB, Fukui K, Cohen D, Hager H, Kurz AM. Assessing intravascular volume by difference in pulse pressure in pigs submitted to graded hemorrhage. *Shock*. 2006;26(4):391-5.
14. Pestel G, Fukui K. [Arterial pressure curve and fluid status]. *Der Anaesthesist*. 2009;58(4):415-20.
15. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):111.

16. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *The British journal of surgery*. 1998;85(8):1058-60.
17. McNally SJ, Revie EJ, Massie LJ, McKeown DW, Parks RW, Garden OJ, et al. Factors in perioperative care that determine blood loss in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2012;14(4):236-41.
18. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(6):935-9.
19. Hughes MJ, Ventham NT, Harrison EM, Wigmore SJ. Central venous pressure and liver resection: a systematic review and meta-analysis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2015;17(10):863-71.
20. Gurusamy KS, Li J, Vaughan J, Sharma D, Davidson BR. Cardiopulmonary interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;5:Cd007338.
21. Sand L, Rizell M, Houltz E, Karlsen K, Wiklund J, Odenstedt Herges H, et al. Effect of patient position and PEEP on hepatic, portal and central venous pressures during liver resection. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2011;55(9):1106-12.
22. Moulton CA, Chui AK, Mann D, Lai PB, Chui PT, Lau WY. Does patient position during liver surgery influence the risk of venous air embolism? *American journal of surgery*. 2001;181(4):366-7.
23. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *American journal of surgery*. 2004;187(3):398-402.
24. Greim C-A, Roewer N. Herzzeitvolumen. In: Greim C-A, Roewer N, editors. *Transösophageale Echokardiografie*. 4., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
25. Drexler H, von Bonin J. Kardiogener Schock nach Myokardinfarkt: Therapieansätze. *Ecomed Landsberg*; 2002. p. 1-12.
26. Janssens U, Graf J. [Systemic optimisation of oxygen-delivery -- cardiac improvement]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2005;40(11):640-52.
27. Roewer N, Thiel H. Zentralvenöser Druck. In: Roewer N, Thiel H, editors. *Taschenatlas Anästhesie*. 6., aktualisierte und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2017.
28. Striebel HW. Messung und Interpretation des ZVD. In: Striebel HW, editor. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin*. 10., aktualisierte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2020.
29. Rothe CF. Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol (1985)*. 1993;74(2):499-509.
30. Janssens U, Graf J. Volumenstatus und zentraler Venendruck. *Der Anaesthetist*. 2009;58(5):513-9.
31. Rowell LB. *Human Cardiovascular Control*: New York, Oxford University; 1993.
32. Hainsworth R. Vascular capacitance: its control and importance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1986;105:101-73.
33. Spiegel R. Stressed vs. unstressed volume and its relevance to critical care practitioners. *Clin Exp Emerg Med*. 2016;3(1):52-4.

34. Magder S, De Varennes B. Clinical death and the measurement of stressed vascular volume. *Critical care medicine*. 1998;26(6):1061-4.
35. Hickey PR, Andersen NP. Deep hypothermic circulatory arrest: a review of pathophysiology and clinical experience as a basis for anesthetic management. *Journal of cardiothoracic anesthesia*. 1987;1(2):137-55.
36. Rothe CF. Reflex control of the veins in cardiovascular function. *Physiologist*. 1979;22(2):28-35.
37. Rothe CF, Gaddis ML. Autoregulation of cardiac output by passive elastic characteristics of the vascular capacitance system. *Circulation*. 1990;81(1):360-8.
38. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol*. 1957;189(3):609-15.
39. Henderson WR, Griesdale DE, Walley KR, Sheel AW. Clinical review: Guyton--the role of mean circulatory filling pressure and right atrial pressure in controlling cardiac output. *Crit Care*. 2010;14(6):243.
40. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev*. 1983;63(4):1281-342.
41. Deschamps A, Magder S. Effects of heat stress on vascular capacitance. *Am J Physiol*. 1994;266(5 Pt 2):H2122-9.
42. Green JF. Mechanism of action of isoproterenol on venous return. *Am J Physiol*. 1977;232(2):H152-6.
43. Appleton C, Olajos M, Morkin E, Goldman S. Alpha-1 adrenergic control of the venous circulation in intact dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985;233(3):729-34.
44. Bell L, Hennecken J, Zaret BL, Rutlen DL. Alpha-adrenergic regulation of splanchnic volume and cardiac output in the dog. *Acta Physiol Scand*. 1990;138(3):321-9.
45. Gelman MDPDS, Mushlin MDPDPPhillip S. Do Alpha Agonists Increase Venous Return? *Anesthesiology*. 2004;101(4):1039-.
46. Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology*. 2004;100(2):434-9.
47. Krogh A. The Regulation of the Supply of Blood to the Right Heart1. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie*. 1912;27(2):227-48.
48. Greenway CV. Effects of sodium nitroprusside, isosorbide dinitrate, isoproterenol, phentolamine and prazosin on hepatic venous responses to sympathetic nerve stimulation in the cat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1979;209(1):56-61.
49. Chang PI, Rutlen DL. Effects of beta-adrenergic agonists on splanchnic vascular volume and cardiac output. *Am J Physiol*. 1991;261(5 Pt 2):H1499-507.
50. Winer N, Chokshi DS, Walkenhorst WG. Effects of cyclic AMP, sympathomimetic amines, and adrenergic receptor antagonists on renin secretion. *Circ Res*. 1971;29(3):239-48.
51. Yamaguchi N, de Champlain J, Nadeau RA. Regulation of norepinephrine release from cardiac sympathetic fibers in the dog by presynaptic alpha- and beta-receptors. *Circ Res*. 1977;41(1):108-17.
52. Hoka S, Siker D, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Alteration of blood flow distribution and vascular capacitance during induced hypotension in deafferented dogs. *Anesthesiology*. 1987;66(5):647-52.
53. Ogilvie RI. Comparative effects of vasodilator drugs on flow distribution and venous return. *Can J Physiol Pharmacol*. 1985;63(11):1345-55.

54. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev.* 2009;89(4):1269-339.
55. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiol Rev.* 1971;51(1):23-65.
56. Rappaport AM. Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation. *Int Rev Physiol.* 1980;21:1-63.
57. Atkinson M, Sherlock S. Intrasplenic pressure as index of portal venous pressure. *Lancet.* 1954;266(6826):1325-7.
58. Balfour DC, Jr., Reynolds TB, Levinson DC, Mikkelsen WP, Pattison AC. Hepatic vein pressure studies for evaluation of intrahepatic portal hypertension. *AMA Arch Surg.* 1954;68(4):442-7.
59. Lautt WW. Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Fed Proc.* 1983;42(6):1662-6.
60. Bredfeldt JE, Riley EM, Groszmann RJ. Compensatory mechanisms in response to an elevated hepatic oxygen consumption in chronically ethanol-fed rats. *Am J Physiol.* 1985;248(5 Pt 1):G507-11.
61. Lautt WW. The hepatic artery: subservient to hepatic metabolism or guardian of normal hepatic clearance rates of humoral substances. *Gen Pharmacol.* 1977;8(2):73-8.
62. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2010;16(48):6046-57.
63. Lautt WW. Hepatic vasculature: a conceptual review. *Gastroenterology.* 1977;73(5):1163-9.
64. Lautt WW Role and control of the hepatic artery In: Lautt WW, editor *Hepatic Circulation in Health and Disease* New York: Raven Press, 1981: p 203–226.
65. Burton-Opitz R. THE VASCULARITY OF THE LIVER. II. THE INFLUENCE OF THE PORTAL BLOOD-FLOW UPON THE FLOW IN THE HEPATIC ARTERY. *Quarterly Journal of Experimental Physiology.* 1911;4(1):93-102.
66. Lautt WW, Legare DJ, Ezzat WR. Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow. *Gastroenterology.* 1990;98(4):1024-8.
67. Lautt WW, Legare DJ, d'Almeida MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am J Physiol.* 1985;248(3 Pt 2):H331-8.
68. Jakab F, Rath Z, Schmal F, Nagy P, Faller J. The interaction between hepatic arterial and portal venous blood flows; simultaneous measurement by transit time ultrasonic volume flowmetry. *Hepatogastroenterology.* 1995;42(1):18-21.
69. Hanson KM, Johnson PC. Local control of hepatic arterial and portal venous flow in the dog. *Am J Physiol.* 1966;211(3):712-20.
70. Lautt WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology.* 1987;7(5):952-63.
71. Lautt WW, Legare DJ. The use of 8-phenyltheophylline as a competitive antagonist of adenosine and an inhibitor of the intrinsic regulatory mechanism of the hepatic artery. *Can J Physiol Pharmacol.* 1985;63(6):717-22.
72. Mathie RT, Ralevic V, Alexander B, Burnstock G. Nitric oxide is the mediator of ATP-induced dilatation of the rabbit hepatic arterial vascular bed. *Br J Pharmacol.* 1991;103(2):1602-6.

73. Grund F, Sommerschild HT, Winecoff A, Ujhelyi MR, Tonnessen T, Kirkeboen KA, et al. Importance of nitric oxide in hepatic arterial blood flow and total hepatic blood volume regulation in pigs. *Acta Physiol Scand*. 1997;161(3):303-9.
74. Siebert N, Cantre D, Eipel C, Vollmar B. H<sub>2</sub>S contributes to the hepatic arterial buffer response and mediates vasorelaxation of the hepatic artery via activation of K(ATP) channels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(6):G1266-73.
75. Biernat J, Pawlik WW, Sendur R, Dembinski A, Brzozowski T, Konturek SJ. Role of afferent nerves and sensory peptides in the mediation of hepatic artery buffer response. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56(1):133-45.
76. Pinsky MR. Hemodynamic Effects of Ventilation and Ventilatory Maneuvers. In: Scharf SM, PMR, Magder S editor. *Respiratory-Circulatory Interactions in Health and Disease*: CRC Press; 2001. p. 183-218.
77. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res*. 1956;4(1):85-90.
78. Bark H, Le Roith D, Nyska M, Glick SM. Elevations in plasma ADH levels during PEEP ventilation in the dog: mechanisms involved. *Am J Physiol*. 1980;239(6):E474-81.
79. Magder S, Georgiadis G, Cheong T. Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge. *Journal of critical care*. 1992;7(2):76-85.
80. Magder S, Bafaqeeh F. The clinical role of central venous pressure measurements. *Journal of intensive care medicine*. 2007;22(1):44-51.
81. van Gestel AJR, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis*. 2010;2(4):215-22.
82. Oohashi S, Endoh H. Does central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure reflect the status of circulating blood volume in patients after extended transthoracic esophagectomy? *J Anesth*. 2005;19(1):21-5.
83. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22(9):658-65.
84. Stephan F, Flahault A, Dieudonne N, Hollande J, Paillard F, Bonnet F. Clinical evaluation of circulating blood volume in critically ill patients-- contribution of a clinical scoring system. *Br J Anaesth*. 2001;86(6):754-62.
85. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, et al. Stroke Volume Variation as a Predictor of Fluid Responsiveness in Patients Undergoing Brain Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;92(4).
86. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(1):134-8.
87. Rex S, de Waal E, Buhre W. Perioperatives hämodynamisches Monitoring. *Anästh Intensivmed*. 2010;51:160-77.
88. *Intensivmedizin DGfAu. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. AWMF Register*. 2014(001/020).
89. Meyer G, Ebel H. Hämodynamisches Monitoring in der Intensivmedizin. *intensiv-u2d*. 2020;16(01):63-75.
90. Rex S, Brose S, Metzelder S, Hüneke R, Schälte G, Autschbach R, et al. Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2004;93(6):782-8.

91. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth*. 2011;25(6):904-16.
92. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent J-L. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Medicine*. 2005;31(4):517-23.
93. Huang CC, Fu JY, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Hsieh MJ, et al. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Critical care medicine*. 2008;36(10):2810-6.
94. Langenbuch C. Ein fall von resection eines linksseitigen schnurlappens der leber. *Berl Klin Wochenschr*. 1888;25:37.
95. Healey JE, Jr., Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver; analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. *AMA Arch Surg*. 1953;66(5):599-616.
96. Couinaud C. [Anatomic principles of left and right regulated hepatectomy: technics]. *Journal de chirurgie*. 1954;70(12):933-66.
97. Foster JH. Survival after liver resection for cancer. *Cancer*. 1970;26(3):493-502.
98. Asiyabola B, Chang D, Gleisner AL, Nathan H, Choti MA, Schulick RD, et al. Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008;12(5):842-51.
99. Moug SJ, Smith D, Leen E, Angerson WJ, Horgan PG. Selective continuous vascular occlusion and perioperative fluid restriction in partial hepatectomy. Outcomes in 101 consecutive patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007;33(8):1036-41.
100. Koea JB, Batiller J, Patel B, Shen J, Hammond J, Hart J, et al. A phase III, randomized, controlled, superiority trial evaluating the fibrin pad versus standard of care in controlling parenchymal bleeding during elective hepatic surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(1):61-70.
101. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 1991;214(2):107-13.
102. Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, Vetto JT, Sugarbaker PH, Chang AE. Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 1988;208(6):679-87.
103. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Annals of surgery*. 1908;48(4):541-9.
104. Otsubo T. Control of the inflow and outflow system during liver resection. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2012;19(1):15-8.
105. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Annals of surgery*. 1999;229(3):369-75.
106. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Massucco P, Ribero D, Polastri R. Randomized clinical trial of liver resection with and without hepatic pedicle clamping. *The British journal of surgery*. 2006;93(6):685-9.

107. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Annals of surgery*. 1997;226(6):704-11; discussion 11-3.
108. Huntington JT, Royall NA, Schmidt CR. Minimizing blood loss during hepatectomy: a literature review. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(2):81-8.
109. Smyrniotis V, Farantos C, Kostopanagiotou G, Arkadopoulou N. Vascular control during hepatectomy: review of methods and results. *World journal of surgery*. 2005;29(11):1384-96.
110. Fu SY, Lau WY, Li GG, Tang QH, Li AJ, Pan ZY, et al. A prospective randomized controlled trial to compare Pringle maneuver, hemihepatic vascular inflow occlusion, and main portal vein inflow occlusion in partial hepatectomy. *American journal of surgery*. 2011;201(1):62-9.
111. Liang G, Wen T, Yan L, Li BO, Wu G, Yang J, et al. A prospective randomized comparison of continuous hemihepatic with intermittent total hepatic inflow occlusion in hepatectomy for liver tumors. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(91-92):745-50.
112. Feltracco P, Brezzi ML, Barbieri S, Serra E, Milevoj M, Ori C. Epidural anesthesia and analgesia in liver resection and living donor hepatectomy. *Transplantation proceedings*. 2008;40(4):1165-8.
113. Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A. Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Annals of surgery*. 1996;224(2):155-61.
114. Elias D, Lasser P, Debaene B, Doidy L, Billard V, Spencer A, et al. Intermittent vascular exclusion of the liver (without vena cava clamping) during major hepatectomy. *The British journal of surgery*. 1995;82(11):1535-9.
115. Giuliante F, Nuzzo G, Ardito F, Vellone M, De Cosmo G, Giovannini I. Extraparenchymal control of hepatic veins during mesohepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(3):496-502.
116. Smyrniotis VE, Kostopanagiotou GG, Contis JC, Farantos CI, Voros DC, Kannas DC, et al. Selective hepatic vascular exclusion versus Pringle maneuver in major liver resections: prospective study. *World journal of surgery*. 2003;27(7):765-9.
117. Rahbari NN, Koch M, Zimmermann JB, Elbers H, Bruckner T, Contin P, et al. Infrahepatic inferior vena cava clamping for reduction of central venous pressure and blood loss during hepatic resection: a randomized controlled trial. *Annals of surgery*. 2011;253(6):1102-10.
118. Lin TY. A simplified technique for hepatic resection: the crush method. *Annals of surgery*. 1974;180(3):285-90.
119. Smyrniotis V, Arkadopoulou N, Kostopanagiotou G, Farantos C, Vassiliou J, Contis J, et al. Sharp liver transection versus clamp crushing technique in liver resections: a prospective study. *Surgery*. 2005;137(3):306-11.
120. Hanna SS, Nam R, Leonhardt C. Liver resection by ultrasonic dissection and intraoperative ultrasonography. *HPB Surg*. 1996;9(3):121-8.
121. Reddy SK, Barbas AS, Gan TJ, Hill SE, Roche AM, Clary BM. Hepatic parenchymal transection with vascular staplers: a comparative analysis with the crush-clamp technique. *American journal of surgery*. 2008;196(5):760-7.
122. Rahbari NN, Koch M, Schmidt T, Motschall E, Bruckner T, Weidmann K, et al. Meta-analysis of the clamp-crushing technique for

- transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started? *Annals of surgical oncology*. 2009;16(3):630-9.
123. Johnson M, Mannar R, Wu AV. Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection. *The British journal of surgery*. 1998;85(2):188-90.
  124. Greenway CV, Lauth WW. Distensibility of hepatic venous resistance sites and consequences on portal pressure. *Am J Physiol*. 1988;254(3 Pt 2):H452-8.
  125. Bennett TD, Rothe CF. Hepatic capacitance responses to changes in flow and hepatic venous pressure in dogs. *Am J Physiol*. 1981;240(1):H18-28.
  126. Lauth WW, Greenway CV. Hepatic venous compliance and role of liver as a blood reservoir. *Am J Physiol*. 1976;231(2):292-5.
  127. Mitzner W. Hepatic outflow resistance, sinusoid pressure, and the vascular waterfall. *Am J Physiol*. 1974;227(3):513-9.
  128. Hatano Y, Murakawa M, Segawa H, Nishida Y, Mori K. Venous air embolism during hepatic resection. *Anesthesiology*. 1990;73(6):1282-5.
  129. Chui AK, Moulton CE, Lau WY. Trendelenburg patient positioning: a reevaluation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;190(6):760-1.
  130. Hasegawa K, Takayama T, Orii R, Sano K, Sugawara Y, Imamura H, et al. Effect of hypoventilation on bleeding during hepatic resection: a randomized controlled trial. *Archives of surgery*. 2002;137(3):311-5.
  131. Stefano GB, Hartman A, Bilfinger TV, Magazine HI, Liu Y, Casares F, et al. Presence of the mu3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(51):30290-3.
  132. Sand L, Lundin S, Rizell M, Wiklund J, Stenqvist O, Houltz E. Nitroglycerine and patient position effect on central, hepatic and portal venous pressures during liver surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(8):961-7.
  133. Rosow CE, Moss J, Philbin DM, Savarese JJ. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 1982;56(2):93-6.
  134. Grossmann M, Abiose A, Tangphao O, Blaschke TF, Hoffman BB. Morphine-induced venodilation in humans. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1996;60(5):554-60.
  135. Correa-Gallego C, Berman A, Denis SC, Langdon-Embry L, O'Connor D, Arslan-Carlson V, et al. Renal function after low central venous pressure-assisted liver resection: assessment of 2116 cases. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2015;17(3):258-64.
  136. Joynt GM, Gomersall CD, Buckley TA, Oh TE, Young RJ, Freebairn RC. Comparison of intrathoracic and intra-abdominal measurements of central venous pressure. *Lancet*. 1996;347(9009):1155-7.
  137. Walsh JT, Hildick-Smith DJ, Newell SA, Lowe MD, Satchithananda DK, Shapiro LM. Comparison of central venous and inferior vena caval pressures. *The American journal of cardiology*. 2000;85(4):518-20, a11.
  138. Lee BK, Lee HY, Jeung KW, Jung YH, Lee GS. Estimation of central venous pressure using inferior vena caval pressure from a femoral endovascular cooling catheter. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(1):240-3.
  139. Kim YK, Chin JH, Kang SJ, Jun IG, Song JG, Jeong SM, et al. Association between central venous pressure and blood loss during hepatic



- resection in 984 living donors. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(5):601-6.
140. Lutz JT, Valentin-Gamazo C, Gorlinger K, Malago M, Peters J. Blood-transfusion requirements and blood salvage in donors undergoing right hepatectomy for living related liver transplantation. *Anesth Analg*. 2003;96(2):351-5, table of contents.
141. Liu Y, Cai M, Duan Se, Peng X, Lai Y, Li Y. Effect of controlled low central venous pressure on renal function in major liver resection. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*. 2008;7(1):7-9.

## 7. Danksagung

## 8. Lebenslauf