895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 1

Anästhesie und Leber (CME 8/01)

Anaesthesia and the liver

M. Puccini und G. Nöldge-Schomburg

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock
(Direktorin: Prof. Dr. G. Nöldge-Schomburg)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.
Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.
Für Nutzer des Online-Verfahrens (http://cme.Anaesthesisten.de) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

Zusammenfassung: Bei leberkranken Patienten ist die Aufrechterhaltung der Funktion und einer suffizienten Sauerstoffversorgung für das postoperative Outcome entscheidend.

Die Leber verfügt über eine duale Sauerstoffversorgung (A. hepatica und V. portae) mit einem Anteil von 25% am Herzzeitvolumen (HZV). Die Regulation der Leberdurchblutung erfolgt über intrinsische (z.B. hepatic-arterial-buffer-response) und extrinsische (z.B. humorale Steuerungsfaktoren) Mechanismen. Bei akuten und chronischen Leberfunktionsstörungen kommt es zu Einschränkungen der Synthese - (z.B. Proteinsynthese), metabolischen (z.B. Glukosestoffwechsel) sowie der Clearancefunktion (z.B. Pharmakabiotransformation). Gleichzeitig treten meist auch Störungen anderer Organsysteme (Kreislauf, Gehirn, Lunge, Niere, Gerinnung) auf. Zur Evaluierung des Ausmaßes der Leberschädigung sind differenzierte klinische und laborchemische Untersuchungen notwendig und konsekutiv eventuell gezielte präoperative Korrekturen sinnvoll. Die Auswahl des Anästhesieverfahrens zielt auf den Einsatz von Substanzen, welche die Leberfunktion und Leberdurchblutung wenig oder nicht beeinflussen. Als Anästhesieverfahren der Wahl empfiehlt sich eine balancierte Anästhesie mit Isofluran oder Sevofluran und kleinen repetitiven Dosen von Fentanyl oder Remifentanil in unveränderter Dosierung. Die Aufrechterhaltung einer adäquaten perioperativen Sauerstoffversorgung der Leber ist eine Conditio sine qua non. Zur Muskelrelaxation sind prinzipiell alle mittellang und kurz wirkenden verfügbaren Relaxanzien unter neuromuskulärem Monitoring einsetzbar. Eine intensive postoperative Überwachung besonders nach größeren abdominalchirurgischen Eingriffen wird empfohlen.

Einleitung

Die Leber repräsentiert das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Organismus. Zu ihren vielfältigen Aufgaben gehören u.a. die perioperative Volumenhomöostase (venöses Pooling), Gerinnungsstabilisierung (Faktor I, II, V, VII, IX, X-Synthese), pharmakologische Clearancefunktion und der Energiestoffwechsel für den Gesamtorganismus (Glukagon-Speicher).
Aufgrund der außerordentlich guten Regenerationsfähigkeit dieses Organs bleibt eine zunehmende Beeinträchtigung der Leberfunktion sowohl klinisch als auch laborchemisch lange Zeit inapparent. Dies führt insbesondere bei abdominalchirurgischen Eingriffen zu einem stark erhöhten Risiko von peri- und postoperativer Mortalität und Morbidität, wobei der Aufrechterhaltung einer suffizienten Sauerstoffversorgung der Leber eine zentrale Rolle zukommt. Da zunehmend mehr leberinsuffiziente Patienten einer chirurgischen Intervention zugeführt werden, ist für den Anästhesisten das Verständnis der Interaktion von Lebererkrankung, chirurgischen Maßnahmen und anästhesieinduzierten Veränderungen zur perioperativen Risikominimierung von zentraler Bedeutung.

Physiologische und anatomische Grundlagen der Leber

Physiologie

Die Aufgaben der Leber als dem zentralen Organ der Stoffwechselaktivitäten des menschlichen Körpers spiegeln sich sowohl in Synthese- und Metabolisierungsleistungen als auch in Klärfunktionen und

© Anästhesiologie & Intensivmedizin 2001, 42: 895-907
Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH.

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 2

Exkretionsleistungen wider. Die wichtigsten hepatischen Leistungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Sauerstoffversorgung und Blutflußregulation

Um den vielfältigen Aufgaben gerecht zu werden, beansprucht die Leber ungefähr 25% des Herzzeitvolumens für die eigene Durchblutung. Dabei verteilen sich etwa 75% auf den Zufluß aus der Vena portae und ca. 25% auf die Arteria hepatica. Aufgrund der hohen Sauerstoffsättigung des leberarteriellen Blutes werden auf diesem Weg ca. 55% des O_2-Angebotes an die Leber sichergestellt. Da der Sauerstoffgehalt des Pfortaderblutes von der Sauerstoffextraktion der vorgeschalteten Organe abhängig ist, werden über die Vena portae nur ca. 45% des Sauerstoffangebotes an die Leber geliefert.

Die Regulation der Leberdurchblutung gewährleistet die adäquate Sauerstoffversorgung des Organs. Die Leberdurchblutung wird in erster Linie durch folgende Determinanten beeinflußt:

- den arteriellen Strömungswiderstand der präportalen Organe
- die Regulation des intrahepatischen Blutvolumens durch prä- und postsinusoidale Sphinkteren
- den Strömungswiderstand der Arteria hepatica, der den Blutfluß in dieser Region bestimmt.

Hauptverantwortlich für die ausreichende Blutversorgung der Leber ist der vaskuläre Strömungswiderstand in der A. hepatica. Dieser ist sowohl von extrinsischen wie von intrinsischen Größen abhängig. Zu den äußeren Faktoren zählen die nervale Aktivität und humorale Substanzen. Die innere Regulation des Blutflusses unterliegt folgenden Faktoren:

1. Der arteriellen Druck-Fluß-Autoregulation und der Beziehung zwischen A. hepatica und V. portae ("hepatic-arterial-buffer-response").
2. Den durch unterschiedliche Zusammensetzung des portalvenösen und leberarteriellen Blutes induzierten Veränderungen des leberarteriellen Blutflusses.

ad **1**)

Eine Autoregulation des Blutflusses in der A. hepatica bedeutet, daß der Blutfluß im Gefäß, trotz Veränderung des systemischen Blutdruckes, konstant bleibt. Diese leberarterielle Autoregulation konnte bislang jedoch nur nach Nahrungsaufnahme, d. h. im metabolisch aktiven Zustand nachgewiesen werden, nicht jedoch im Nüchternzustand. Dies hat zur Folge, daß Blutdruckabfälle bei nüchternen Patienten in Narkose mit einem Abfall der arteriellen Leberdurchblutung korrelieren.

Eine Verminderung der Durchblutung der Vena portae führt zu einem Abfall des Strömungswiderstandes in der A. hepatica, was konsekutiv eine Blutflußsteigerung in diesem Gefäß bewirkt. Diese Fähigkeit der A. hepatica, aufgrund der Veränderungen ihres Strömungswiderstandes auf Veränderungen im Blutflußverhalten der Vena portae adäquat zu reagieren, bezeichnet man als "hepatic-arterial-buffer-response". Vermutungen, daß Veränderungen der leberarteriellen Durchblutung zu gegensätzlichen Veränderungen im Durchblutungsverhalten der Vena portae führen, konnten nicht bestätigt werden. Die Veränderungen des leberarteriellen Strömungswiderstandes als Folge der Veränderungen des portalvenösen Blutflusses finden unabhängig vom O_2-Bedarf der Leber und ihrer metabolischen Aktivität statt. Sie entstehen flußabhängig und sollen durch regional angehäuftes Adenosin vermittelt werden.

Tabelle 1: Physiologische Funktionen der Leber.

Syntheseleistung
- Proteine
  - Albumin
  - Gerinnungsfaktoren
  - Antithrombin III
  - Pseudocholinesterase
  - Komplementfaktoren
  - Akutphasenproteine
  - Lipoproteine
- Glykogen
- Glukose (Glukoneogenese)
- Harnstoff, Glutamin
- Gallensäuren

Stoffwechselleistung
- Protein- und Lipoproteinstoffwechsel
- Fettsäuremetabolismus und Ketogenese
- Hexosestoffwechsel
- Häm-Abbau
- Bilirubinkonjugation
- Vitaminstoffwechsel (A, D, E, K)
- Biotransformation von Pharmaka

Exkretionsleistung
- Bilirubin
- Steroide (Hormone, Gallensäure)
- Pharmaka

Klärfunktion
- Bakterien, Endotoxin
- Fibrinspaltprodukte
- Plasminogenaktivatoren

ad **2**)

Physikochemische Veränderungen im Blut der Vena portae und in der systemischen Zirkulation (pH-Wert, pO_2-Wert, pCO_2-Wert, Hb-Wert) führen nachgewiesenermaßen zu Veränderungen der Leberdurchblutung (siehe unten).

Zu den äußeren Regulationsmechanismen der Leberdurchblutung gehören das vegetative Nervensystem sowie humorale Substanzen (Katecholamine, Glukagon, vasoaktive intestinale Polypeptide, Angiotensin II). Serumanstiege der Adrenalinkonzentration bewirken eine Vasokonstriktion der Vena portae, während in der A. hepatica eine initiale Vasokonstriktion und eine konsekutive Vasodilatation zu beobachten ist. Dies läßt sich zurückführen auf die unterschiedliche Verteilung von α- und β-Adrenorezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur (A. hepatica: α- und β-Rezeptoren, V. portae: nur β-Rezeptoren). Glukagon

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 3

führt zur arteriolären Dilatation, Angiotensin II zur leberarteriellen und portalvenösen Vasokonstriktion.

Anatomie

Nach Eintritt beider Gefäße (A. hepatica, V. portae) an der Leberpforte in die Leber kommt es zur intrahepatischen Aufteilung bis hin zu kleinsten Endaufzweigungen, welche den terminalen portalen Venolen und den terminalen Leberarteriolen entsprechen. Diese bilden die zentrale Achse des Leberacinus. Der Acinus stellt die kleinste mikrovaskuläre Einheit der Leber dar. Die Hepatozyten sind innerhalb des Leberacinus um die zentrale Achse angeordnet. Die Terminaläste der Arteria hepatica und der Vena portae verbinden sich im Zentrum des Leberacinus zu den Lebersinusoiden. Hier kommt es zur vollständigen Durchmischung des oxygenierten arteriellen Blutes mit dem partiell desoxygenierten, aber nährstoffreichen portalvenösen Blut. Der Blutfluß verläuft hierbei unidirektional vom Azinuszentrum zur Peripherie und mündet in die Terminalvenole, von wo der Abfluß über die Lebervenen in die Vena cava inferior erfolgt. Es fehlen bisher Hinweise darauf, ob es zu einer Blutrezirkulation innerhalb der Stämme kommt. Die unidirektionale Perfusion der Leberzellen bewirkt einen Sauerstoff- und Substratgradienten zwischen der zentralen periportalen und der peripheren perivenösen Region und ermöglicht so den Stoffaustausch während der Acinuspassage. Hierbei zeigt die zentrale Zone (Zone 1 nach *Rappaport,* Abb. 1) den höchsten Sauerstoffgehalt, während die perivenösen Hepatozyten (Zone 3 nach *Rappaport*) den geringsten Sauerstoffgehalt aufweisen.

Dadurch führt eine verminderte O_2-Versorgung der Leber primär zu einem hypoxischen Schaden der perivenösen Hepatozyten. So weisen die Hepatozyten der Zone 1 einen hohen oxidativen Metabolismus und Glykoneogenese auf und besitzen zahlreiche Mitochondrien, während die Hepatozyten der Zone 3 überwiegend die für die Biotransformation von Pharmaka und toxischen Substanzen benötigten Enzymsysteme aufweisen, was auch die Anfälligkeit dieser Zone gegenüber toxischen Zwischenprodukten erklärt. Die Zone 2 stellt eine Übergangsregion zwischen Zone 1 und Zone 3 dar. Die Größe dieser Zone ist variabel und abhängig von der Mikrozirkulation und den metabolischen Anforderungen.

Pathophysiologie der chronischen Leberinsuffizienz

Häufigste Ursache der chronischen Leberinsuffizienz ist die Leberzirrhose als Endstadium von Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie (z.B. viral, biliär, nutritiv-toxisch). Sowohl die Leberfunktionsstörungen als auch Funktionsstörungen anderer Organsysteme führen zu einer Vielzahl pathopysiologischer Veränderungen bei diesen Patienten. Anästhesierelevante pathophysiologische Veränderungen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

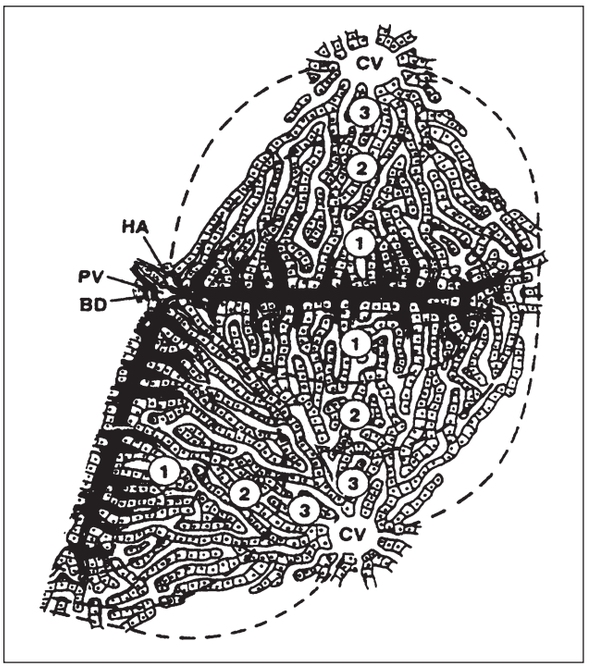

Abbildung 1: Blutversorgung des einzelnen Leberacinus (modifiziert nach Jones AL: Anatomy of the normal liver. In Zakim D, Boyer T (eds): Hepatology: A Textbook of Liver Disease, 3rd ed, p 3. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)
BD = Gallengang, HA = Leberarterie,
PV = Pfortader, CV = Centralvene.

Störungen der Leberfunktion

Störungen der Proteinsynthese

Als Ausdruck der hepatozytären Proteinsyntheseleistungsstörung kommt es zum Abfall des Serum-Albuminspiegels, so daß bei Pharmaka mit hoher Plasmaeiweißbindung (z.B. Midazolam, Thiopental) vermehrt pharmakologisch wirksame Substanz in freier Form vorhanden ist. Daher kann aufgrund der vermehrten Wirkintensität eine Dosisreduktion dieser Substanzen notwendig sein. Die Serum-Cholinesteraseaktivität ist bei chronischer Leberinsuffizienz ebenfalls vermindert. Dies führt zu einer verlängerten Wirkungsdauer der dadurch hydrolysierten Pharmaka (Succinylcholin, Mivacurium, Lokalanästhetika vom Estertyp).

Störungen des Glukose-Stoffwechsels

Die Erscheinungsformen der Glukose-Stoffwechselstörung sind vielfältiger Natur und imponieren als Glukoseintoleranz, Diabetes mellitus oder Hypoglykämie. Ursächlich für den hepatogenen Diabetes mellitus ist eine Insulinresistenz aufgrund eines Rezeptordefektes bei gleichzeitig erhöhtem Insulinspiegel. Bedingt durch die großen Reserven der Leber für die Gluconeogenese ist eine Hypoglykämie bei chronischer Leberinsuffizienz sehr selten und dann Ausdruck einer schwersten Leberschädigung mit großem Verlust an Leberparenchym (z.B. nekrotisierende Hepatitis).

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 4

Tabelle 2: Übersicht der anästhesierelevanten pathophysiologischen Veränderungen bei Leberinsuffizienz.

A Störungen der Leberfunktion

Einschränkung der Syntheseleistung
- Hypoalbuminämie
- Dysproteinämie
- Serumcholinesterasemangel
- Gerinnungsfaktoren ⇩

Einschränkung der metabolischen und exkretorischen Funktion
- Glucoseimbalance (hepatogener Diabetes mellitus, Hypoglykämie)
- Harnstoffsynthese ⇩, NH_3-Anstieg
- Hyperbilirubinämie
- Laktat-Clearance ⇩
- Arzneimittelmetabolismus ⇩
- Endotoxin-Clearance ⇩
- Elimination von Gerinnungsfaktoren-Bruchstücken ⇩

B Sekundäre Störungen anderer Organsysteme

Kardiovaskuläres System
- Hyperdynames Kreislaufsyndrom
  Erhöhtes Herzminutenvolumen, erniedrigte periphere Gefäßwiderstände bei peripherer Vasodilatation (NO, Histamin, Bradykinin, Prostazyklin u.a.m.)
- Neigung zur Hypotension
- Gesteigerter Sympathikotonus mit erhöhten Serum-Noradrenalinspiegeln

Pulmonales System
- Hepatopulmonales Syndrom
  Arterielle Hypoxämie durch intrapulmonale arteriovenöse Shunts und ein Ventilations-Perfusions-Mißverhältnis, verursacht durch eine reduzierte hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
- Verminderung der FRC (Aszites, Pleuraergüsse)
- Primäre pulmonale Hypertension

Renales System
- Na^+- und Wasser-Retention
- Hepatorenales Syndrom
  Oligurie, Verminderung des renalen kortikalen Blutflusses (Endothelin, Noradrenalin, Angiotensin II), Verminderung der GFR
- Akute Tubulusnekrose

Zentrales Nervensystem
- Hepatische Enzephalopathie
  Wirkung endogener Neurotoxine (Ammonium, Mercaptane, Phenolderivate), gesteigerte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, erhöhter GABAerger Tonus mit gesteigerter Empfindlichkeit für Benzodiazepine und Opioide

Gerinnungssystem
- Hypokoagulabilität
  Gestörte Faktorensynthese, Verbrauch (DIG), Hyperfibrinolyse, Thrombopenie, Thrombopathie

Störungen der Exkretionsleistung

Die Reduktion der Exkretionsleistung der Leber hat einerseits Auswirkungen auf die Elimination endogener Stoffwechselabbau- und -endprodukte, andererseits auch auf die Exkretion exogener Toxine. Dies führt zur verminderten Bilirubinkonjugation und -exretion und zu vermehrter Anhäufung neurotoxischer Substanzen (z.B. Ammoniak). Eine Laktataufnahme- und -verwertungsstörung hat eine Hyperlaktatämie zur Folge, die nicht mit einer metabolischen Azidose einhergehen muß (wie z.B. bei der ischämisch bedingten Form). Da auch die Clearancefunktion von aktiven Gerinnungsfaktoren und Plasminogenaktivatoren reduziert ist, kommt es konsekutiv zur erhöhten Gefahr einer intravasalen hyperfibrinolytischen Gerinnungsstörung (→ D-Dimere ↑). Zur Akkumulation von Endotoxin und Bakterienabbauprodukten kann es kommen, wenn die Funktion der Kupffer-Zellen als Teil des mononukleären Phagozytosesystems (MPS) beeinträchtigt ist.

Störungen der Arzneimittelbiotransformation

Bei chronischer Leberinsuffizienz ist auch die Clearance von Arzneimitteln aufgrund eingeschränkter Leberdurchblutung, reduziertem Leberparenchym und Veränderungen des mikrosomalen Enzymsystems der Hepatozyten oft erheblich eingeschränkt. Hierbei treten Veränderungen der Phase I - Reaktion der Biotransformation (Cytochrom P- 450 - abhängig) vor Veränderungen der Phase II - und Konjugationsreaktionen auf. Außerdem gilt es zu beachten, daß bei chronischer Leberinsuffizienz das Verteilungsvolumen im "steady state" für einige anästhesierelevante Pharmaka vergrößert ist (Tab. 3). So ist bei nahezu allen Hypnotika, ausgenommen Ketamin, Lorazepam und Oxazepam, mit einer verlängerten Wirkungsdauer zu rechnen. Gleichzeitig ist bei diesem Patientenkollektiv der chronisch leberinsuffizienten Patienten eine erhöhte zerebrale Sensibilität gegenüber Sedativa und Hypnotika zu beobachten. Dies führt konsekutiv zu einer notwendigen Dosisanpassung dieser Substanzen. Trotz ausschließlicher Metabolisierung aller Opioide (außer Remifentanil) in der Leber konnte lediglich für Alfentanil eine Wirkungsdauerverlängerung bei reduzierter Clearance nachgewiesen werden. Die Pharmakokinetik von Fentanyl und Sufentanil ist bei chronischer Leberinsuffizienz weitgehend unverändert. Morphin wird hauptsächlich durch Glukuronidierung, d.h. Phase II-Reaktion eliminiert. Daher ist mit einer Akkumulation erst bei fortgeschrittenem Leberversagen zu rechnen. Der neue synthetische μ–Rezeptor-Agonist Remifentanil mit 20 - 30fach höherer analgetischer Potenz als Alfentanil wird als einziges derzeit verfügbares Opioid durch unspezifische Blut- und Gewebsesterasen abgebaut. Aufgrund dieser Biotransformation und der daraus resultierenden extrem kurzen Halbwertzeit (t1/2 = 10 - 20 min) konnten bisher keine pharmakokinetischen Veränderungen auch bei schwerer Leberinsuffizienz festgestellt werden. Eine Dosisanpassung wird daher derzeit als nicht indiziert angesehen. Insgesamt ist die Datenlage jedoch begrenzt.

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 5

Bei den nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien, außer bei Atracurium im und Cis-Atracurium im, ist im Stadium der chronischen Leberinsuffizienz mit einer verlängerten Wirkungsdauer zu rechnen. Das Atracurium-Abbauprodukt Laudanosin wird jedoch bei leberinsuffizienten Patienten in erhöhter Konzentration nachgewiesen. Aufgrund vergrößerter Verteilungsvolumina kann die Anschlagszeit nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien verlängert sein, was bei der Berechnung der Intubationsdosis zu berücksichtigen ist. Succinylcholin stellt trotz verlängerter Wirkungsdauer keine generelle Kontraindikation bei chronischer Leberinsuffizienz dar.

Portale Hypertension
Eine portale Hypertension tritt dann ein, wenn es zu einer länger andauernden Erhöhung des Blutdruckes in der Vena portae (normal 7 - 12 mmHg) bzw. zu einer Zunahme des Druckgradienten zwischen Vena portae und Vena cava inferior (normal 3 - 6 mmHg) kommt. In der Folge entwickelt sich ein Ascites, der durch die Ausbildung eines Zwerchfellhochstandes zu einer Reduzierung der funktionellen Residualkapazität der Lunge und damit zu einer Beeinträchtigung des Gasaustausches beiträgt. Ebenso besteht ein erhöhtes Regurgitations- und Aspirationsrisiko aufgrund einer verzögerten Magenentleerung. Durch die konstante Druckerhöhung im portalen Stromgebiet kommt es zur Ausbildung portocavaler Umgehungskreisläufe mit z.B. erhöhter Gefahr oberer gastrointestinaler Blutungen aus Ösophagusvarizen bis hin zum hämorrhagischen Schock und Aspiration von Blut und Magensaft. Eine Thrombo- und Leukopenie ist häufig die Folge chronischer Milzstauung mit konsekutiver Splenomegalie und dadurch bedingter Markhemmung.

Störungen anderer Organsysteme
Aufgrund der Funktionseinschränkungen der Leber bei akuten und chronischen Lebererkrankungen kommt es zu komplexen und oft ausgeprägten Veränderungen auch in anderen Organsystemen. Anästhesierelevante Störungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 3: Pharmakologie ausgewählter Hypnotika, Opioide und Muskelrelaxantien bei chronischer Leberinsuffizienz

	Clearance	Vss	Wirkdauer
Hypnotika			
Propofol	–	↗	↗
Etomidat	–	↗	↗
Midazolam	↘	–	↗
Ketamin			
Opioide			
Fentanyl	–	–	(–)
Alfentanil	↘	–	(↗)
Sufentanil	–	–	(–)
Remifentanil	–	–	–
Muskelrelaxantien			
Pancuronuim	↘	↗	↗
Vecuronium	↘	–	↗
Atracurium	–	–	–
Mivacurium	↘		↗
Rocuronium	–	↗	↗
Cis-Atracurium	–	–	–

VSS = Verteilungsvolumen im "steady state"
↗ = nimmt zu
↘ = nimmt ab
– = keine Veränderung
(–) = Veränderung zu erwarten, nicht durch Messung belegt

Interaktion Anästhesie - Leber

Anästhetikaeinfluß auf die Funktion der Leber
Anästhetika beeinflussen wie alle Medikamente den Gesamtorganismus auf potentiell zwei Arten: passager und/oder permanent. In bezug auf die Funktion der Leber bedeutet das, daß passagere Effekte der Anästhetika - in der Regel hemmender Natur - dosisabhängig und wirkungsdauerbegrenzt sind. Permanente Effekte beinhalten in der Regel destruierende Auswirkungen auf die Funktion der Hepatozyten, verursacht durch direkten Anästhetikaeinfluß oder deren Abbauprodukte (sog. Hepatotoxizität). Halothan und Isofluran hemmen die Glukoseaufnahme in die Hepatozyten. Halothan senkt auch die hepatozytäre Glukoneogeneserate und blockiert zusammen mit Enfluran dosisabhängig die hepatozytäre Proteinsynthese. Bei Langzeitverabreichungen von Halothan (0,35 Vol % endtidal) und Isofluran (0,6 Vol % endtidal) kommt es beim Menschen zu einem Abfall der Faktor VII-Aktivität. Lachgas erhöht via Sympathikusstimulation die Glykogenolyse. Inhalationsanästhetika reduzieren Phase I- und Phase II-Biotransformationsreaktionen aufgrund hemmender Wirkung auf die mikrosomalen Enzyme. Für Halothan wurde eine verminderte Clearance bezüglich Fentanyl, Ketamin, Lidocain, Pancuronium, Diazepam und Propranolol nachgewiesen, was eine verlängerte Wirkungsdauer dieser Substanzen zur Folge hat. Für Diazepam fand sich auch eine Verlängerung der Wirkungsdauer unter Sevofluran und Desfluran. Nach bisherigen Erkenntnissen scheinen die intravenösen Anästhetika Etomidat, Propofol, Thiopental, Midazolam und Fentanyl keine Beeinflussung der hepatozytären Funktionen zu bewirken.

Anästhetika und Hepatotoxizität
Besonders durch den Einsatz volatiler Anästhetika, insbesondere Halothan, kam es in der Vergangenheit zu gehäuftem Auftreten sowohl milder Formen als auch schwerer Formen von Leberschädigung bis hin zum Leberversagen. Aus diesem Grund wurde bereits 1969 die sogenannte "National Halothane Study" in den USA durchgeführt, die jedoch keinen Kausalzusammenhang zwischen Leberzellnekrosen und Halothannarkose feststellen konnte. Nach heutigem Wissensstand werden jedoch die bei der Metaboli-

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 6

sierung von Halothan entstehenden Abbauprodukte für die hepatozytäre Schädigung verantwortlich gemacht. Man unterscheidet eine leichte Form von einer schweren Form.

Leichte Form der Leberzellschädigung
Kennzeichnend für diese Form der Leberschädigung ist ein passagerer Anstieg der Leberenzyme, insbesondere der Glutathion-S-Transferase ca. 1 bis 3 Tage nach Halothanexposition. Die Inzidenz dieser Form liegt bei etwa 20% und kann bereits bei einmaliger Halothanexposition auftreten. Dabei gelten die beim reduktiven Halothanabbau entstehenden reaktiven Metaboliten als Hauptursache für diese Veränderungen. Die als freie Radikale fungierenden Metabolite bilden mit intrazellulär vorhandenen Lipiden kovalente Bindungen, was konsekutiv zu einer Destruktion subzellulärer Strukturen führt. Hierbei ist der Grad der Schädigung direkt proportional zum Ausmaß der Metaboliserungsrate (steigerbar durch Enzyminduktion, Sauerstoffmangel, Adipositas). Als weitere Ursache für die leichte Form der Leberschädigung kommt auch noch die durch Halothan bewirkte Reduzierung des Sauerstoffangebotes an die Leber in Frage.

Schwere Form der Leberzellschädigung
Insgesamt sind in den mehr als 500 dokumentierten Fällen von Halothan-induzierter Leberschädigung die bis zum fulminanten Leberversagen führenden, schweren Verlaufsformen selten (insgesamte Häufigkeit 1 : 230 - 1 : 36000 Anästhesien). Als prädisponierend gelten folgende Faktoren:

- wiederholte Halothan-Exposition innerhalb kurzer Zeit
- Nebenwirkungen bei vorangegangener volatiler Anästhetika-Exposition
- Alter > 35 - 40 Jahre
- Adipositas
- genetische Faktoren
- Enzyminduktion in der Leber
- weibliches Geschlecht?

Klinik: Symptomatisch imponieren vor allem Übelkeit, Myalgien, Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen, deutlicher Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins mit Gelbsucht. Fieber tritt häufig mit einer Latenz von 1 - 2 Wochen nach Halothanexposition auf. Eine Eosinophilie als Hinweis auf eine immunologische Ätiologie ist in 20 - 30% der Fälle zu beobachten. Histologisch imponieren Gruppenzellnekrosen im Bereich der Rappaportzone III (perivenös), die bis zur vollständigen Lebernekrose führen können. Die Letalität beträgt zwischen 20 - 70%. Pathogenetisch wird eine immunologische Ätiologie angenommen. Die durch das Cytochrom P-450 vermittelte oxidative Biotransformation von Halothan führt zur Bildung von reaktivem Trifluoracetylchlorid (TFA). Dieses wirkt als reaktives Hapten zusammen mit den Proteinen des P-450 Systems, wird als Neoantigen in die Leberzellmembran integriert und stimuliert so eine Antikörperbildung. Die Reaktionen zwischen Antikörper und Neoantigen führt zum Detritus der Leberzelle (Nachweis von Anti-TFA-Antikörpern im Serum von schwer lebergeschädigten Patienten). Somit ist die Dauer der Latenz zwischen Erst- und Zweit- bzw. Mehrfachexposition von Halothan kein sicheres Kriterium zur Vermeidung einer Halothan-induzierten Hepatitis. Da bei den volatilen Anästhetika der Post-Halothan-Ära, Enfluran und Isofluran, die Biotransformationsrate (Enfluran 2,5 - 8,5%, Isofluran 0,2 - 2%) im Vergleich zu Halothan (20 - 46%) wesentlich reduziert werden konnte, ist deren hepatotoxisches Potential wesentlich geringer. Bei der reduktiven Metabolisierung beider Substanzen entstehen kaum freie Radikale und damit Zytotoxine, die zu einer direkten Leberschädigung führen könnten. Dennoch wird für Enfluran zumindest das gleiche Risiko für die Ausbildung einer schweren haptenin-duzierten Leberschädigung propagiert wie für Halothan. Antikörper konnten bislang nicht nachgewiesen werden, und der Kausalzusammenhang zu schweren Leberschädigungen wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Leichte Leberschädigungen nach Exposition mit beiden Substanzen werden am ehesten durch eine durch diese hervorgerufene Reduzierung der Sauerstoffversorgung der Leber erklärt.

Sevofluran
Aufgrund des andersartigen Metabolisierungsweges von Sevofluran ist das hepatotoxische Potential nach bisherigem Kenntnisstand als gering einzuschätzen. Bei der oxidativen Biotransformation von Sevofluran (2 - 5 %) kommt es zur Bildung von Hexafluorisopropanol (HFIP), was weitaus weniger reaktiv ist als TFA. Bei der Elimination via Glukuronidierung kommt es offensichtlich nicht zur Ausbildung kovalenter Komplexe von HFIP und Leberzellproteinen. Damit ist das Risiko eines immunologisch induzierten Leberschadens als gering anzusehen. Zusammen mit der geringen Metabolisierungsrate scheint die Anwendung von Sevofluran bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gut vertretbar zu sein. Bei unbehandeltem Diabetes mellitus, langem Fasten, chronischem C_2H_5OH-Abusus sowie chronischer Isoniazid-Einnahme ist aufgrund der Enzyminduktion von Cytochrom P-450 2 E1 mit einer vermehrten Defluoridierung zu rechnen.

Desfluran
Aufgrund seiner extrem geringen Metabolisierungsrate (0,02%) zu TFA ist die Wahrscheinlichkeit einer Neoantigenbildung als extrem gering einzustufen. Bislang ist in der Literatur nur ein Fall einer desfluran-induzierten Hepatitis publiziert.

Sauerstoffangebot an die Leber unter Narkose

Essentiell für das postoperative Outcome eines Patienten mit präexistenter Leberfunktionsstörung ist die perioperative suffiziente Sauerstoffversorgung der

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 7

Leber. Daher ist die Berücksichtigung derjenigen Komponenten, die die Durchblutung der Leber während einer Operation beeinflussen, von entscheidender Bedeutung.

Induktionsanästhetika und Opiate
Die am meisten verwendeten intravenösen Hypnotika Thiopental, Propofol und Etomidat führen zu einer generellen Minderdurchblutung der Leber. Ketamin zeigt in diesem Zusammenhang eine unveränderte oder sogar leicht gesteigerte Leberdurchblutung. Unter Midazolam konnte initial ein Anstieg der Pfort-aderdurchblutung festgestellt werden, der jedoch dann in einen Abfall der Pfortaderdurchblutung überging.
Bei der Opiatapplikation konnte beobachtet werden, daß Fentanyl keine Beeinflussung der Leberdurchblutung bewirkt, wohingegen Alfentanil den leberarteriellen Blutfluß reduziert. Auch unter Sufentanil läßt sich abhängig vom Herzzeitvolumen ein reduzierter Blutplasmafluß in der Leber beobachten.

Inhalationsanästhetika
Unter den altetablierten volatilen Anästhetika Halothan, Enfluran und Isofluran zeigte sich sowohl tierexperimentell als auch bei Untersuchungen am Menschen eine Reduzierung des portalvenösen Blutflusses. Lediglich unter Isoflurannarkose konnte eine kompensatorische leberarterielle Blutflußsteigerung festgestellt werden. Ob dies ursächlich auf eine Isofluran-induzierte Vasodilatation oder auf eine intakte "hepatic-arterial-buffer-response" zurückzuführen ist, ist letztendlich nicht geklärt. Bei dem neueren volatilen Anästhetikum Desfluran scheint nach der bisherigen Datenlage kein günstiger Effekt auf die leberarterielle Durchblutung vorzuliegen. Es kommt vielmehr zu einer Reduktion der portalvenösen Durchblutung bei konstanter oder verminderter leberarterieller Durchblutung. Bei Sevofluran konnte in unterschiedlichen Tiermodellen sowohl eine konstante als auch eine zunehmende leberarterielle Durchblutung unter 1 MAC Sevofluran nachgewiesen werden. Bei vergleichenden Untersuchungen zwischen Sevofluran und Isofluran konnten insgesamt nach bisherigen Erkenntnissen sowohl tierexperimentell als auch bei Untersuchungen am Menschen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Durchblutung von Leber und Splanchnikusgebiet festgestellt werden. Bei Lachgas kommt es nur in Kombination mit Barbituraten und Oberbaucheingriffen zur Reduzierung der arteriellen und venösen Leberperfusion.

Muskelrelaxantien
Unter Pancuronium und Vecuronium kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Leberperfusion im Zusammenhang mit einer Allgemeinanästhesie. Bei den neueren nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien Atracurium, Cis-Atracurium, Mivacurium und Doxacurium ist dann mit einer Verminderung der Leberperfusion zu rechnen, wenn es zu einem Blutdruckabfall kommt. Daten aus kontrollierten Studien oder aus Tierexperimenten existieren nicht.

Regionalanästhesie
Eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie in Form einer Epidural- oder Spinalanästhesie führt zu einer Reduzierung des mittleren arteriellen Blutdruckes. Die daraus resultierende Hypotension führt auch zu einer Abnahme der Gesamtleberdurchblutung, die durch eine adäquate Volumentherapie nur partiell normalisiert werden kann. Das Verfahren stellt somit bei Normovolämie keine zusätzliche Aggravierung einer vorbestehenden Leberschädigung dar, eine Hypotension muß jedoch unbedingt vermieden werden.

Ventilation
Die Abnahme des Herzzeitvolumens unter kontrollierter mechanischer Ventilation mit positiv endexspiratorischem Druck (PEEP > 5 cm H_2O) bewirkt auch eine Blutflußminderung in der Vena portae. Die durch eine PEEP-Beatmung induzierte intrathorakale Druckerhöhung impliziert ihrerseits eine lebervenöse Druckerhöhung mit Zunahme des intrahepatischen Blutvolumens. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten unter adäquater Volumentherapie eine Normalisierung von Herzzeitvolumen und Leberdurchblutung.
Darüber hinaus ist eine Normoventilation für die suffiziente Leberdurchblutung von großer Bedeutung. So führt beispielsweise eine Verminderung des arteriellen pCO_2 zu einer Reduzierung des hepatischen Blutflusses, eine Hyperkapnie zur portalen Blutflußaugmentation. Ursachen für eine Gewebshypoxie der Leber können in einem Abfall des arteriellen pO_2 und der SaO_2 begründet sein, ebenso aber auch durch eine Reduzierung des Hb-Gehaltes und des Blutflusses auftreten. Jedoch konnte unter gemäßigter akuter normovolämischer Hämodilution (Hkt-Senkung um ~ 30%) keine Beeinträchtigung der Leberoxygenierung festgestellt werden, vorausgesetzt, daß eine Normovolämie und eine arterielle Normotension aufrechterhalten wurde.

Katecholamine
Schwere Störungen der hepatischen Gewebeoxygenierung werden verursacht durch eine kritische Verminderung des Sauerstoffangebotes an die Leber (systemische Hypoperfusion, regionale Ischämie). Die in dieser Situation häufig rettend eingesetzten Katecholamine Noradrenalin, Dopamin oder Dobutamin bewirken in gesunden Tieren zwar eine Steigerung des systemischen Sauerstoffangebotes um ~ 50%, aber nach bisherigen Erkenntnissen ist nur Dopamin in der Lage, auch eine Sauerstoffangebotssteigerung an die Leber zu bewirken. Dies geschieht via Blutflußzunahme in der Vena portae. Dobutamin bewirkt eine konstante Leberdurchblutung trotz gesteigertem Herzzeitvolumen. Unter Noradrenalin ist sogar eine Abnahme der Leberdurchblutung beobachtet worden. Bei Dopexamin wurde lediglich unter dem klinischen Bild der Sepsis eine Verbesserung der Oxygenierung des Splanchnikusgebietes beobachtet. Dopexamin führt jedoch nicht via Herzzeitvolumensteigerung zur Blutflußsteigerung an die Leber.

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 8

Adrenalin stellt nicht das Katecholamin der Wahl bei leberinsuffizienten Patienten dar.

Chirurgische Intervention
Speziell bei Oberbaucheingriffen kommt es allein aufgrund der chirurgischen Manipulation zur Reduzierung der Leberdurchblutung, wobei das Ausmaß abhängig ist von der Art und der Lokalisation des Eingriffes. Verantwortlich dafür werden endogene Katecholaminfreisetzung, Zug an Visceralorganen, am Mesenterium, und/oder Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems gemacht.

Körpertemperatur
Aufgrund der Temperaturabhängigkeit sämtlicher Stoffwechselprozesse im menschlichen Organismus kommt es bei hypothermen Bedingungen (Temp < 36° C) infolge des reduzierten Stoffwechsels zu einem verminderten Sauerstoffbedarf, auch der Leber. Bei Hypothermie konnte eine verminderte Sauerstoffaufnahme bei gleichbleibendem Sauerstoffangebot beobachtet werden. Damit kommt der Hypothermie im Rahmen der Ausbildung eines Reperfusionsschadens nach Ischämiezuständen der Leber eine protektive Bedeuung zu.

Säure-Basen-Status
Die Leberdurchblutung zeigt eine Abhängigkeit vom pH-Wert des arteriellen Blutes. Eine durch eine metabolische Azidose induzierte Vasokonstriktion der präportalen Strombahn führt konsekutiv zu einem reduzierten portalvenösen und leberarteriellen Blutfluß. Die Folge dieser Veränderung ist eine lebervenöse Abnahme des Sauerstoffgehaltes. Ähnliche Auswirkungen auf die Leberdurchblutung konnten unter metabolischer Alkalose nicht beobachtet werden.

Vasodilatanzien
Bei der Anwendung von Vasodilatanzien kommt es zu unterschiedlichen, teils konträren Veränderungen der Leberdurchblutung. Prostaglandin E1 und Nicardipin induzieren eine deutliche Abnahme der Leberdurchblutung durch die durch sie hervorgerufene Hypotension. Im Gegensatz dazu kommt es bei einer durch Nitroglycerin und Nitroprussid-Natrium vermittelten Hypotension zu keiner Veränderung des leberarteriellen bzw. Leberplasmaflusses. Die Verwendung von Adensosin führt sogar trotz Hypotension zu einer Steigerung der Blutflüsse sowohl in der Arteria hepatica als auch in der Vena portae.

Alter
Bei älteren Patienten findet sich eine bis zu fünffach erhöhte Konzentration an Propranolol im Plasma. Dies erklärt sich daraus, daß es mit zunehmendem Alter zu einer verminderten hepatischen Clearancefunktion kommt. Damit kumulieren insbesondere Substanzen, die einem ausgeprägten "First-pass-Effekt" unterliegen. Ebenso kommt es im Laufe des Lebens zu einer fortschreitenden Reduzierung von Leberzellmasse, Lebergesamtdurchblutung und metabolischer Enzymaktivitätsleistung.

Narkosemanagement bei eingeschränkter Leberfunktion

Eine vorbestehende Leberschädigung erhöht das Risiko für die Entstehung postoperativer leberspezifischer Funktionsstörungen, besonders bei chirurgischen Notfalleingriffen. Deshalb ist das Ziel der Narkoseführung, eine weitere Schädigung des Organs zu verhindern und das Risiko für den Patienten intra- und postoperativ möglichst zu minimieren.

Prämedikation
Ziel dieser Visite ist es, wie bei jeder Prämedikationsvisite, sich einen Eindruck zu verschaffen über die physische und psychische Situation des zu einer Operation anstehenden Patienten. Bezüglich des leberkranken Patienten bedeutet dies: Evaluierung des Schweregrades der Leberfunktionsstörung, Mitbeteiligung anderer Organsysteme und Begleiterkrankungen (u.a. Medikamenten-, Alkoholabusus). Die klinische Untersuchung umfaßt neben der Überprüfung der Vitalparameter auch das Erkennen spezifischer Merkmale leberkranker Patienten (Spider nävi, Allgemeinzustand, Palmarerythem, Gynäkomastie, Aszites, Ikterus, kognitive Fähigkeiten) als prognostische Parameter für den Schweregrad der Erkrankung.

Zur Beurteilung des Funktionszustandes der Leber ist die Bewertung mehrerer laborchemischer Parameter notwendig (Tab. 4). So können beispielsweise aufgrund spezifischer Leberenzymveränderungen Rückschlüsse auf den morphologischen Zustand des Organes gezogen werden. Folgende Blutparameter sollten präoperativ bestimmt werden: Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Serum-Bilirubin, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, arterielle Blutgasanalyse, Quickwert, Serumproteine, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase.

Bei Patienten mit präoperativ erhöhten Leberenzymen und unbekannter präexistenter Lebererkrankung wird folgendes Vorgehen nach wie vor empfohlen:
1. Wiederholung der Bestimmung (Ausschluß möglicher labortechnischer Fehlbestimmungen)
2. Transaminasen > 100 U/l
   → Verschiebung eines elektiven Eingriffes
   → Ausschluß einer akuten Hepatitis
3. Transaminasen > 500 – 1000 U/l
   → schwere Leberzelldestruktion
   → weitere Diagnostik (CT, NMR)
   → Verschiebung eines elektiven Eingriffes.

Leichte Transaminasenerhöhungen bei Patienten mit bekanntem vorbestehenden Leberleiden (z.B. Fettleber) stellen keine Kontraindikation für einen elektiven chirurgischen Eingriff dar.
Als Parameter zur Beurteilung einer akuten Leberschädigung eignen sich Substanzen, deren Halbwertszeit relativ kurz ist. Bezüglich der Syntheseleistung der Leber ist das beispielsweise das Prä-Albumin (Plasmahalbwertszeit: 1,5 d). Bei den Gerinnungsfaktoren schwankt die Halbwertszeit von 1,5 - 6 Stunden

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 9

(Faktor VII) bis hin zu 28 Tagen (Faktor II). Zur Beurteilung des Schweregrades einer chronischen Leberschädigung eignen sich einerseits das Albumin (Halbwertszeit 14 - 21 Tage) andererseits die Aktivität der Plasmacholinesterase (Halbwertszeit 14 - 20 Tage). Zur Beurteilung der metabolischen Kapazität der Leber wird unter anderen der sogenannte MEGX-Test (Mono-ethyl-glycine-xylidide (entspricht Abbauprodukt von Lidocain)) herangezogen. Bei Patienten mit Lebercirrhose hat sich jedoch der ICG-Test (Indocyaningrün) und bei Patienten mit nur leichter Leberschädigung der Galaktose-Eliminationstest als aussagekräftiger herausgestellt. Zur Abschätzung der Klärfunktion stellt die PDR (Plasma Diseapperance Rate) von Indocyaningrün einen geeigneten, bettseitig meßbaren Parameter mittels COLD-System dar.

Präoperatives Procedere:
Präoperativ bestehende und therapierbare klinische und laborchemische Imbalanzen sollten im Sinne der Verminderung des Narkoserisikos korrigiert werden. Ein Aszites sollte je nach Ausmaß ein- oder mehrzeitig entlastet werden (Parazentese, Diuretika). Die Blutgerinnung sollte sowohl durch die Verabreichung von Vitamin K und Fresh-frozen-Plasma als auch durch die Supplementierung von Thromobzyten (Ziel: 80 - 100.000 l/mm^3) supportiv unterstützt werden, vor allem im Hinblick auf die Anwendung regionaler Anästhesieverfahren. Hypoglykämische Zustände sind zu vermeiden, und die Diurese sollte nicht unter 1 ml/kg/h betragen. Bei der Volumentherapie orientiert sich die Wahl der Substanz am zugrundeliegenden Elektrolytstatus. Die Verwendung von Furosemid oder Mannitol wie auch die Gabe von Dopamin (1 - 2 µg/kg/min) zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Nierenfunktion kann unter Umständen notwendig sein. Zur Anxiolyse und präoperativen Sedierung empfiehlt sich Oxazepam oder Lorazepam bei bewußtseinsklaren Patienten. Opioide sollten wegen der erhöhten Sensitivität gegenüber dieser Stoffklasse nicht eingesetzt werden. Aufgrund verzögerter Magenentleerung durch Motilitätsstörungen empfiehlt sich die Gabe eines H_2-Histamin-Rezeptor-Blockers am Vorabend und am Tag der Operation.

Narkoseführung
Wegen der oben bereits beschriebenen Motilitätsstörungen des Magens und Dünndarms, und dem oft zur Operation noch vorhandenen Aszites wird die sogenannte "rapid sequence induction" unter Cricoiddruck empfohlen. Als Induktionsanästhetika können Etomidat (Wirkungsdauer ↑, Leberdurchblutung ↓), Thiopental in reduzierter Dosierung (3 mg/kg, Proteinbindung ↓) oder Ketamin (1 - 2 mg/kg; Leberdurchblutung ⇦⇨) verwendet werden.
Succinylcholin stellt trotz potentiell verlängerter Wirkungsdauer durch eine verminderte Serumcholinesteraseaktivität keine Kontraindikation zur Narkoseeinleitung leberkranker Patienten dar. Bei der Verwendung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien muß das vorhandene größere Verteilungsvolumen berücksichtigt werden, was eine verlängerte Anschlagzeit bedeuten kann. Bei der Fortführung der Narkose sollten Substanzen zum Einsatz kommen, die die Leberfunktion möglichst wenig tangieren. Aufgrund der günstigen Beeinflussung der Lebersauerstoffversorgung und der Leberfunktion gilt die balancierte Anästhesie mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran und kleinen repetitiven Dosen von Fentanyl als das

Tabelle 4: Parameter zur Charakterisierung der hepatischen Funktion.

1. Prüfung der zellulären Integrität

Serumkonzentration der leberspezifischen Enzyme

• GOT	Im Zytoplasma und in den Mitochondrien der Hepatozyten lokalisiert
• GPT	Im Zytoplasma der überwiegend periportal lokalisierten Hepatozyten
• GLDH	Überwiegend in den Mitochondrien der perivenösen Hepatozyten lokalisiert
• LDH	Im Zytosol, überwiegend periportal lokalisiert
• Glutathion-S-Transferase	Überwiegend in den perivenösen Hepatozyten lokalisiert

2. Prüfung der Exkretionsleistung

- Bilirubinkonzentrationen im Serum (direktes und indirektes) und im Urin (direktes)
- AP
- Gamma-GT
- 5-Nucleotidase

3. Prüfung Syntheseleistung

Serumkonzentrationen
- Prä-Albumin
- Albumin
- Cholinesterase
- Gerinnungsfaktoren (I, II, V, VII, IX, X)
- Quick-Wert

4. Prüfung der metabolischen und exkretorischen Kapazität

- Galaktose-Eliminationskapazität
- Aminopyrin-Clearance
- Antipyrin-Speichel-Test
- MEGX (mono-ethyl-glycine-xylidide-Test)
- Indocyanin-Grün-Clearance (COLD-System)

5. Detektion einer Leber-Dysoxie

Ketonkörper-Quotient (β-OH-Butyrat/Acetoacetat)

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 10

Verfahren der Wahl. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist ein alternatives Verfahren mit Sevofluran und kontinuierlicher Applikation von Remifentail (ohne Dosisreduktion) sicher durchführbar. Auf Halothan sollte aufgrund seines bekannten hepatotoxischen Potentials und der negativen Beeinflussung der Leberdurchblutung verzichtet werden. Ebenfalls sollte bei Hinweisen auf Ikterus, Fieber und Übelkeit im Zusammenhang mit einer Inhalationsnarkose auf jegliches Inhalationsanästhetikum verzichtet werden. Oberste Maxime der Narkoseführung bei leberinsuffizienten Patienten ist und bleibt die Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung der Leber. Ratsam ist, eine initial erhöhte Sauerstoffkonzentration zu wählen, da aufgrund eines hepatopulmonalen Syndroms bereits eine präoperative Hypoxämie bestehen kann. Bei der Anwendung einer positiv-endexpiratorischen Überdruckbeatmung (PEEP) ist einerseits dieser so niedrig wie möglich zu wählen (≤ 5 cm H_2O), um die negativen Auswirkungen auf die Leberdurchblutung zu minimieren, andererseits ist auf eine ausreichende intravasale Volumenzufuhr zu achten. Das Ziel der Ventilation ist eine Normokapnie (pCO_2 38 - 42 mmHg) und eine Normoxämie (pO_2 95 - 105 mmHg) zur Vermeidung jedweder Form einer Organhypoxie. Ein durch normotone normovolämische Hämodilution erreichter Hämatokritwert von 20 - 25% sollte nicht unterschritten werden.

Bei der Auswahl eines notwendigen Katecholamins ist bislang nur Dopamin in der Lage, eine Steigerung des Sauerstofftransportes via Vena portae zur Leber zu bewirken.

Dopexamin stellt intraoperativ keine Alternative dar. Zur Durchführung einer kontrollierten Hypotension führen Nitroglycerin, Natrium-Nitroprussid und Adenosin zu keiner negativen Beeinflussung der Leberdurchblutung. Die bei leberinsuffizienten Patienten vorhandene gesteigerte cerebrale Empfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen, die gleichzeitig vorhandene verminderte Proteinbindung und die erhöhte Anzahl cerebraler Benzodiazepinrezeptoren macht eine sorgfältige Titration dieser Substanzklasse notwendig. Alle mittellang oder kurz wirksamen Muskelrelaxantien können unter neuromuskulärem Monitoring zum Einsatz gelangen, wobei Atracurium und besser noch Cis-Atracurium aufgrund ihrer Biotransformation am geeignetsten erscheinen.

Die Anwendung regionalanästhesiologischer Verfahren sollte bei leberinsuffizienten Patienten nach Optimierung der Gerinnung - wenn immer möglich - bevorzugt zum Einsatz kommen.

Postoperatives Management

Zur Minimierung der postoperativen Komplikationsrate ist eine intensivmedizinische Überwachung dieses Patientenkollektivs mit Fortführung des bereits intraoperativ begonnenen Monitorings unbedingt notwendig. Aufgrund der oben beschriebenen möglichen negativen Auswirkungen auf die Leberdurchblutung durch eine kontrollierte maschinelle Überdruckbeatmung ist eine möglichst frühzeitige Extubation anzustreben. Dennoch ist aufgrund der unwägbaren Metabolisierungswege der unterschiedlichen Substanzen mit einem verzögerten Erwachen zu rechnen.

Summary: In patients with acute or chronic hepatic dysfunction the maintenance of an adequate liver function and of sufficient organ oxygen delivery are important for the postoperative outcome. The liver has a dual oxygen supply (hepatic artery, portal vein) and receives about 25% of cardiac output. The regulation of the total hepatic blood flow is mediated by intrinsic (hepatic-arterial-buffer-response) and by extrinsic (humoral factors) mechanisms. Acute and chronic liver disease lead to imbalances in the synthesis- (e.g. synthesis of proteins), metabolic- (e.g. glucose metabolism) and clearance function (biotransformation of drugs). Effects of hepatic dysfunction on physiologic systems (circulation, brain, lung, kidney, coagulation) are common.

For evaluation of the severity of hepatic dysfunction an exact clinical and chemical examination is necessary. Preoperative correctable and necessary improvements should be done. For induction and maintenance of anaesthesia, anaesthetics, which do not impair liver function and total hepatic blood flow, should be favoured. The anaesthetic management of choice is a balanced anaesthesia with isoflurane or sevoflurane and small repetitive doses of fentanyl or remifentanil in usual dosages. For muscle relaxation all intermediate or short acting available relaxants are possible under neuromuscular monitoring. A post-operative intensive care therapy should be achieved especially after major abdominal surgery.

Key-words:
Liver diseases;
Anaesthesia;
Oxygen consumption;
Anaesthetics.

Literatur

1. *Brown BR, Frink EJ:* (1993) Biodegradation and organ toxicity of new volatile anesthetics: Current Opinion in Anaesthesiology 6: 644-647
2. *Fee JPH, Thompson GH:* Comparative Tolerability Profiles of the Inhaled Anaesthetics. Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience 1997 Mar; 16 (3) 157-70
3. *Firestone L, Firestone S, Feiner JR, Miller RD:* Organ Transplantation In Miller RD (ed.) Anaesthesia 5th ed. (2000) pp. 1984-1989 Vol 2
4. *Fuchs-Buder TH:* Neue Muskelrelaxanzien. Anesthesist 1997 l 46: 350-359
5. *Gerok W, Blum HE:* (Hrsg) (1995) Hepatologie. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore
6. *Maze M, Bass NM:* Anesthesia and the Hepatobiliary System. In: Miller RD (ed.) Anesthesia 5th ed. (2000) Vol 2 pp. 1960-1972
7. *Merritt WT:* Metabolism and Liver Transplantation: Review of Perioperative Issues. Liver Transplantation Vol 6, No 4, Suppl 1 (July) 2000 pp. S 76-S 84

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 11

8. *Mushlin PH.S., Gelman S:* Anesthesia and the Liver. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds) Clinical anesthesia (2001). Lippincott, Philadelphia, pp. 1067-1101
9. *Nöldge-Schomburg, G:* Leberfunktion. In: Kochs E, Krier C, Buzello W, Adams HA (Hrsg.) Anästhesiologie ains Bd 1 2001 Thieme Verlag, Stuttgart Seite 527- 532
10. *Schindler E, Hempelmann G:* Durchblutung und Metabolismus von Leber und Splanchnikusgebiet unter Sevofluran. Anesthesist 1998 l (Suppl1) 47: S 19-S 23
11. *Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G:* Pharmakokinetics of Opioids in Liver Disease. Clinical Pharmacokinetics 1999 Jul: 37 (1): 17-40.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. *Marcus Puccini*
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
D-18055 Rostock.

Antworten CME 5/01 (Heft 7/8/2001)

Frage 1:	d	Frage 4:	c	Frage 7:	d	Frage 10:	c
Frage 2:	a	Frage 5:	c und e	Frage 8:	b		
Frage 3:	e	Frage 6:	a	Frage 9:	c		

Einladung zur Jahreshauptversammlung der DGAI und des BDA in Berlin

Mittwoch, 5. Dezember 2001, 19.00 Uhr

Im Hörsaal I des Lehrgebäudes der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

Tagesordnungspunkte:

1. Jahresbericht des Landesvorsitzenden des BDA (Dr. *Machinek*)
2. Jahresbericht des Landesvorsitzenden der DGAI (Prof. *Falke*)
3. Quailtätssicherung Anästhesie in Berlin (Dr. *Goldstein*)
4. Sonstiges

DPC BIERMANN

Früherkennung der Sepsis
Differentialdiagnostik
Therapiemonitoring

ZYTOKINDIAGNOSTIK
Wegweisend in der Intensivmedizin

WWW.ICU-SEPSIS.DE

IMMULITE®

61231 Bad Nauheim
Hohe Straße 4-8
Tel.: 06032 994-00
Fax: 06032 994-200
www.dpc-biermann.de

- ▶ vollautomatisiert
- ▶ schnelle Ergebnisse
- ▶ zuverlässige Werte
- ▶ patientenorientiert
- ▶ über 120 Parameter

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 12

Multiple-Choice-Fragen

1. Wie hoch ist der Anteil der Leberdurchblutung am Herzzeitvolumen?
a) 10%
b) 15%
c) 25%
d) 33%
e) 40%

2. Welche Aussage ist falsch?
a) ca. 3/4 des zuführenden Blutes fließt über die V. portae
b) ca. 1/4 des zuführenden Blutes fließt über die A. hepatica
c) ca. 50% des gesamten Sauerstoffangebotes kommt über die V. portae
d) Die Sauerstoffsättigung der A. hepatica beträgt ca. 70%
e) A. hepatica und V. portae treten an der Leberpforte in die Leber ein

3. Der Gesamtblutfluß der Leber unterliegt einer gewissen Autoregulation (Aussage 1), weil Veränderungen der leberarteriellen Durchblutung zu entgegengesetzten Veränderungen der portalvenösen Durchblutung führen (Aussage 2).
a) Aussage 1 und 2 sind richtig
b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch
c) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig
d) Aussage 1 und 2 sind falsch
e) Aussage 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch

4. Im Rahmen einer chronischen Leberschädigung kann sich eine Glukosestoffwechselstörung äußern als
1) Glukoseintoleranz (Hyperglykämie)
2) Diabetes mellitus
3) Hypoglykämie
4) erhöhter Insulinspiegel
a) Die Antworten 2, 3, 4 sind richtig
b) Die Antworten 1, 2, 4 sind richtig
c) Nur die Antworten 2 und 4 sind falsch
d) Nur die Antwort 1 ist richtig
e) Alle Antworten sind richtig

5. Bei welcher der nachfolgenden Pharmaka ist die Clearance bei chronischer Leberinsuffizienz vermindert:
1) Propofol
2) Midazolam
3) Alfentanil
4) Remifentail
5) Cis-Atracurium
a) Die Aussagen 1, 2, 3 sind richtig
b) Die Aussagen 2, 3, 4 sind richtig
c) Die Aussagen 2 und 3 sind richtig
d) Alle Aussagen sind richtig
e) Keine Aussage ist richtig

6. Das Aspirationsrisiko bei chronischer Leberinsuffizienz ist nicht erhöht (Aussage 1), weil es durch den Aszites zu keiner Behinderung der Magenentleerung kommt (Aussage 2).
a) Aussage 1 und 2 sind richtig
b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch
c) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig
d) Aussage 1 und 2 sind falsch
e) Aussage 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch

7. Welche Aussage ist falsch?
Zur Beeinträchtigung der Leberdurchblutung kann es kommen durch:
a) Traktion an Visceralorganen
b) Traktion am Mesenterium
c) Operationen bevorzugt im Urogenitalbereich
d) Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems
e) Freisetzung von Katecholaminen

8. Der Abfall der Körpertemperatur hat einen protektiven Effekt bezüglich eines Leber-Reperfusionsschadens (Aussage 1), weil durch den reduzierten Stoffwechsel der Sauerstoffbedarf reduziert ist (Aussage 2).
a) Aussage 1 und 2 sind richtig
b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch
c) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig
d) Aussage 1 und 2 sind falsch
e) Aussage 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch

9. Welche Aussage ist falsch?
Zur Beurteilung der zellulären Integrität ist die Bestimmung folgender leberspezifischer Enzyme sinnvoll:
a) GOT
b) GPT
c) Gamma-GT
d) GLDH
e) LDH

10. Zur Prüfung der Syntheseleistung der Leber empfiehlt sich die Bestimmung von:
1) Albumin
2) Prä-Albumin
3) AP
4) Gerinnungsfaktoren (I, II, V, VII, IX, X)
5) Bilirubin (direkt und indirekt)
a) Die Antworten 1, 2, 3 sind richtig
b) Die Antworten 1, 2, 4 sind richtig
c) Die Antworten 1, 3, 5 sind richtig
d) Die Antworten 3 und 5 sind richtig
e) Alle Antworten sind richtig.

895-907 Beitrag Puccini (CME) 27.10.2003 9:53 Uhr Seite 12

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 8/01)

(aus Heft 11/2001)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben): | | | | | | |

Name:

Straße

PLZ, Ort

Fax: Email:

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin" publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen am Ende eines Kalenderjahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 5,- DM berechnet. Diese ist am Ende des Jahres bei Erhalt des Fortbildungszertifikats zu zahlen.
Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen*:
http://cme.anaesthesisten.de
Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **31.01.2002.**

Bitte senden Sie uns den Fragebogen
online (http://cme.anaesthesisten.de) oder
per Fax (09 11 / 3 93 81 95) zurück.

MUSTER

Blackwell PvSt. DPAG	Kurfürstendamm 57 A 2330	D-10707 Berlin Entgelt bezahlt
01/01	012345	007

Mitgliedsnummer

Antwortfeld

Fragen

	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Hinweis:

Bei den Multiple-Choice-Fragen können zum Teil auch mehrere Antworten richtig sein!