

Perioperatives Management bei elektiven Leberresektionen

Perioperative management in elective liver resections

H. Mittelstaedt und H. Kerger

Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

Zusammenfassung: Die Mortalität von elektiven Leberresektionen wird trotz stetigem Fortschritt aktuell mit 4 - 6% angegeben. Als einer der wichtigsten unabhängigen Prognosefaktoren hat sich die Höhe des intraoperativen Blutverlustes herausgestellt. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass dieser Blutverlust direkt mit der Höhe des ZVD-Wertes korreliert. Folglich empfiehlt sich eine strenge intraoperative Volumenrestriktion, deren Durchführung angesichts einer bei Leberresektionen jederzeit möglichen massiven Blutung problematisch erscheint. Diese Übersichtsarbeit soll zeigen, wie ein solch restriktives Volumenmanagement insbesondere bei zunehmend multipel vorerkrankten Patienten sicher angewendet werden kann. Des Weiteren kommt der intraoperativen Aufrechterhaltung einer adäquaten Leberperfusion besondere Bedeutung zu; hier werden neben potentiell leberprotektiven Verfahrensweisen auch Einflussmöglichkeiten durch Beatmung und Narkoseführung insbesondere hinsichtlich der Medikamentenauswahl dargestellt. Ebenso wird den potentiellen Komplikationen während leberchirurgischen Eingriffen sowie den entsprechenden Therapieoptionen Rechnung getragen.

Summary: Despite constant progress, the mortality rate of elective liver resection is still 4 - 6%. One of the leading inde-

pendent risk factors is intraoperative blood loss. In recent years it has been shown that the amount of blood lost correlates directly with central venous pressure (CVP). Consequently, stringently restrictive volume management is recommended, which, however, given the ever present possibility of massive haemorrhage during liver resection, is itself not without risk. The present review article aims to show how such volume restriction may be implemented safely, in particular in the growing number of patients with multiple comorbidities. Intra-operative maintenance of adequate liver perfusion is another aspect of particular importance. Here, in addition to potentially liver-protective measures, consideration is given to the possibility of exercising an influence via ventilation and anaesthesia management, in particular the choice of medications. Finally, potential complications of liver surgery and appropriate therapeutic responses are discussed.

Schlüsselwörter: Leberchirurgie – Risikofaktoren – Perioperatives Management.

Keywords: Liver, Surgery – Risk Factors – Management, Perioperative.

1. Einführung

Operationen an der Leber sind mit einer vergleichsweise hohen perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden und stellen somit für den Operateur und Anästhesisten gleichermaßen eine besondere Herausforderung dar. Aktuelle Publikationen geben eine durchschnittliche Mortalitätsrate nach elektiven Lebereingriffen von 4 - 6 % an [1, 2]. Neben einer auf dem Boden der Grunderkrankung möglicherweise schon präoperativ eingeschränkten Leberfunktion kommt es intra- und postoperativ zu einer Reihe von pathophysiologischen Veränderungen [3], deren Besonderheiten und mögliche Behandlungsoptionen im Folgenden erläutert werden sollen. Dem Einfluss von Anästhetika und maschineller Beatmung auf die Leberdurchblutung und -funktion kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu [4].

Aufgrund der besonderen parenchymatösen Struktur der Leber und der außergewöhnlichen Gefäßversorgung stellt der intraoperative Blutverlust bei Eingriffen an diesem Organ ein besonderes Risiko dar und hat erheblichen Einfluss auf die postoperative Morbidität und Mortalität [5, 6]. Der Beherrschung dieses Problems sowie der Vermeidung von Fremdbluttransfusionen gilt deshalb seit langem

besonderes Interesse. Die Zeiten, in denen bei Leberresektionen häufig eine Massivtransfusion notwendig wurde [7], gehören erfreulicherweise der Vergangenheit an. Der Einsatz blutsparender Resektionstechniken sowie von modernstem chirurgischem Instrumentarium [7] sind hierfür als hauptverantwortliche Faktoren zu nennen. Neben den chirurgischen Optionen, den intraoperativen Blutverlust bei Lebereingriffen zu minimieren, soll hier vor allem auf die anästhesiologischen Einflussmöglichkeiten eingegangen werden.

Nach wie vor stellt jedoch eine Leberresektion einen Eingriff mit einem nicht unerheblichen perioperativen Risiko dar, dessen bestmögliches Outcome neben einem optimalen chirurgischen und anästhesiologischen Management ganz besonders von einer engen Kooperation zwischen diesen beiden Fachdisziplinen abhängt.

2. Patientenspektrum

Es handelt sich hierbei um ein sehr inhomogenes Patientengut; das Spektrum reicht von der gesunden jungen Frau mit einem solitären Hämangiom bis hin zum Hochrisikopatienten mit schwerer Leberzirrhose, der sich einer

Hemihepatektomie unterziehen muss. Die Unterteilung der Patienten nach der Art der vorliegenden Raumforderung soll hier primär im Vordergrund stehen.

Unter den malignen Primärtumoren der Leber stellt das hepatozelluläre Carcinom (HCC) mit über 90% den häufigsten Befund dar [8]. Wiederum 90% dieser Malignome entstehen auf dem Boden einer viral oder nutritiv-toxisch bedingten Leberzirrhose [8]. Das HCC ist in Deutschland vergleichsweise selten mit einer Inzidenz von 5/100 000, es stellt jedoch bei Männern im asiatischen Raum mit einer Inzidenz von 80/100 000 den häufigsten malignen Tumor dar [8]. Bei Fehlen von Metastasen ist die chirurgische Therapie der Goldstandard [8]. Je nach Tumorlokalisation und -größe kommen entweder eine Leberteilresektion oder die Transplantation in Frage; das perioperative Risiko ist über die Größe des Eingriffs hinaus vor allem von der präoperativen Leberfunktion abhängig. So hängt die Indikationsstellung bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose direkt vom Child-Pugh-Score (Tab. 1) ab [9]. Bei einem Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child A wäre noch eine Hemihepatektomie möglich, während bei den Stadien Child B nur noch eine Segmentresektion und bei Child C gar keine Operation mehr in Frage kommt [9]. Die globale Fünf-Jahres-Überlebensrate nach kurativer Resektion eines HCC wird je nach Studie zwischen 30 und 50% angegeben [8].

Neben dem primären Leberzellkarzinom kommen vor allem Metastasen anderer, vorwiegend kolorektaler Karzinome [10] zur Resektion. Die Prognose von Patienten mit unbehandelten Leberfiliae ist sehr schlecht, die meisten sterben innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung der Metastasierung [11]. Deshalb wird eine chirurgische Therapie, sei es kurativ oder nur palliativ, wann immer möglich, angestrebt. Ein Viertel aller Patienten überleben die Resektion im Falle von Lebermetastasen noch mindestens zehn Jahre [8]. Verglichen mit dem HCC beruht die günstigere Prognose hier vor allem auf einem wesentlich geringeren Anteil an Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose. Neueren Untersuchungen zufolge geht das Vorhandensein einer Leberzirrhose schon bei extrahepatischen Eingriffen mit einer perioperativen Mortalität von 12 - 28% einher [12, 13].

Neben den malignen Tumoren kommen gelegentlich auch gutartige Raumforderungen für eine Resektion in Frage. Zahlenmäßig die größte Rolle spielen in diesem Zusammenhang die Hämangiome; Autopsiestatistiken zeigen eine Inzidenz von über 7% [14]. Obwohl ätiologisch nicht vollständig geklärt, scheint die Anwesenheit des Hormons Östrogen ein begünstigender Faktor zu sein, so dass häufig mehrgebärende Frauen betroffen sind [15]. Neben dem Risiko einer Spontanruptur, welches in den meisten Fällen als äußerst gering einzustufen ist [16], spielen auch Symptome wie Schmerzen oder Übelkeit für die Indikationsstellung zur Resektion eine Rolle. Vor allem bei oberflächlicher Lage und somit erhöhter Rupturgefahr bei Bagatelltraumen stellt die entsprechende Segmentresektion eine definitive Therapieoption dar.

Die ebenfalls gutartigen Leberzelladenome können entweder solitär auftreten oder als multiple Läsionen vorliegen [15]. Im ersten Fall sind vor allem Frauen betroffen, die Anti-

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose nach dem Child-Pugh-Score

(nach Schettler G u. Greten H: Innere Medizin, Thieme Verlag, 1998).

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Ascites	kein	wenig	moderat
Enzephalopathie	keine	Grad I-II	Grad III-IV
Serum-Bilirubin	< 2 mg/dl	2 - 3 mg/dl	> 3 mg/dl
Quick	> 50 %	30 - 50 %	< 30 %
Serum-Albumin	> 3,5 g/dl	2,8 - 3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
Auswertung:	< 7 Punkte: Stadium A 7-9 Punkte: Stadium B > 9 Punkte: Stadium C		

kontrazeptiva einnehmen [17], während die Inzidenz multipler Leberzelladenome geschlechtsunabhängig ist [15]. Die Tumore sind meist gut vaskularisiert und können durch abdominelle Schmerzen oder Übelkeit auffallen [15]. Nicht selten kommt es zur Spontanruptur, was zu erheblichen Blutverlusten führen kann [15].

Die diagnostische Abgrenzung zur fokal nodulären Hyperplasie gestaltet sich oft schwierig [18], auch hier sind vorwiegend Frauen betroffen [15, 18]. Eine Resektion ist nur bei symptomatischen Patienten indiziert oder wenn ein Malignom nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann [15].

Die Differentialdiagnose ist trotz der modernen bildgebenden Verfahren bei den benignen Lebertumoren schwierig, so dass nicht selten eine Resektion deshalb erfolgt, weil ein malignes Geschehen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

3. Präoperative Vorbereitung und Diagnostik

Eine sorgfältige Vorbereitung des Patienten vor einer Leberresektion ist essentiell. Neben der Diagnostik und Behandlung von schwer wiegenden extrahepatischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Herzinsuffizienz oder koronare Herzerkrankung sollte diese vor allem vorbestehende Leberfunktionsstörungen berücksichtigen [3]. So sollten zum Beispiel ein vorhandener Aszites soweit möglich ausgeschwemmt und vorliegende Thrombozytopenien oder -pathien, wie sie bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen häufig vorkommen, erkannt und behandelt werden [3]. Hier kommt neben der Transfusion von gepoolten Thrombozytenkonzentraten auch die Gabe von Desmopressin (Minirin®) in Betracht.

Außerdem ist bei allen Patienten die Optimierung einer beeinträchtigten Gerinnungssituation anzustreben, um das Risiko intraoperativer Blutungskomplikationen zu minimieren. Hier bietet sich zum Beispiel die routinemäßige Vitamin-K-Substitution mit Konakion® an, wobei jedoch zu berücksichtigen gilt, dass ein ausreichender prokoagulatorischer Effekt meist nicht vor einem Zeitraum von 24 Stunden zu erzielen ist. In Einzelfällen kann auch schon die präoperative Gabe von Gerinnungsfaktoren in Form von

gefrorenem Frischplasma (FFP) oder Faktorenkonzentraten, wie zum Beispiel PPSB, erforderlich werden. Bei Anwendung von PPSB ist insbesondere auf ausreichende Spiegel von Antithrombin III zu achten, da es sonst zum Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie kommen kann [19].

Des Weiteren sollten bei allen Patienten vorbestehende Elektrolytstörungen, wie zum Beispiel eine durch Diuretika-induzierte Hypokaliämie, präoperativ ausgeglichen werden. Je nach der Ausdehnung des geplanten Eingriffs sollten 2 bis 4 Erythrozytenkonzentrate bereitgestellt werden, wobei jedoch diese Zahl im Einzelfall auch wesentlich höher liegen kann.

Am Tag vor der Operation sollte ferner das Konzept zur postoperativen Schmerztherapie in Absprache mit dem Patienten ausgearbeitet werden. Bei optimaler präoperativer Gerinnungssituation und wenn aufgrund des Eingriffs nicht zu erwarten ist, dass es perioperativ auf dem Boden einer Lebersynthesestörung zu massiven Gerinnungsstörungen kommt, bietet sich die thorakale Periduralanästhesie an. Die Kombination aus maximal effizienter Schmerztherapie mit der Möglichkeit der Frühmobilisierung und optimaler Atelektasenprophylaxe erscheint bei diesem Verfahren ideal. Allerdings bedeutet die adäquate postoperative Betreuung der Patienten mit thorakalem Periduralkatheter über mehrere Tage einen nicht unerheblichen organisatorischen und personellen Aufwand, der häufig nur im Rahmen entsprechend ausgestatteter Intermediate-Care-Einheiten geleistet werden kann. Nur auf diese Weise lässt sich eine Kombination aus optimaler Schmerztherapie und hoher Patientensicherheit gewährleisten.

Alternativ zur thorakalen Periduralanästhesie bietet sich die intravenöse Opioidanalgesie mittels PCA-Pumpe zur postoperativen Schmerztherapie an. Diese Methode ist vor allem bei bereits vorbestehenden oder postoperativ zu erwartenden Gerinnungsstörungen sinnvoll.

4. Präoperative Abschätzung des Outcomes

Trotz einer sehr sorgfältigen Evaluierung des Gesundheitszustandes und optimalen Vorbereitung des Patienten ist es auch heute noch bei Leberresektionen sehr schwierig, exakt das individuelle perioperative Risiko vorherzusagen. Nur für einige Parameter ist es gelungen, eine direkte Korrelation mit erhöhter Mortalität bei elektiven Leberresektionen nachzuweisen [1, 2] (Tab. 2). So erhöht beispielsweise das Vorhandensein einer Leberzirrhose, eines Verschlussikterus oder einer Cholangitis das perioperative Risiko signifikant [1, 2]. Eine bereits präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion und ein erhöhter Serumbilirubinspiegel als Zeichen einer reduzierten hepatischen Metabolisierungsfunktion sind ebenfalls als Risikofaktoren für eine erhöhte perioperative Mortalität zu werten [1, 2]. Auch eine Tumorfunktion in die Lebervenen, die eine Teilresektion der unteren Hohlvene erforderlich macht, ist mit einem schlechteren postoperativen Outcome verbunden [2]. Gleiches gilt, wenn neben der Leberresektion in gleicher Sitzung noch ein weiterer extrahepatischer Eingriff durchgeführt wird [1].

Interessanterweise erhöht dagegen ein Lebensalter über 70 Jahre weder die perioperative Mortalität noch die Krankenhausverweildauer [20] (Tab. 3). Auch histopathologische



Ultiva®.

Effiziente Schmerzausschaltung.
Exakte Wirkdauer – vitales Erwachen.
Erfolg in Ihren Händen.

Ultiva®

Effizient. Exakt. Erfolgreich.
Den Basistext finden Sie auf Seite 409.

gsk
GlaxoSmithKline

Kriterien, insbesondere bezüglich des verbleibenden Lebergewebes, können von Bedeutung sein. So zeigte eine französische Arbeitsgruppe eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Fibrose der nicht tumorös veränderten Leber und der perioperativen Mortalität [21]. Als klinische Konsequenz empfahlen die Autoren dieser Arbeit, bei jedem Patienten mit erhöhten Transaminasen eine präoperative Leberbiopsie durchzuführen und im Falle einer höhergradigen Fibrosierung (ab Grad IV) von einer umfangreichen Leberresektion abzusehen [21].

Anhand dieser verschiedenen Faktoren ist zumindest in begrenztem Ausmaß eine Abschätzung des individuellen perioperativen Risikos einzelner Patienten bei Leberresektionen möglich.

5. Narkosemanagement

5.1 Physiologische Grundlagen von Leberdurchblutung und -funktion

Die normale Durchblutung der Leber beträgt durchschnittlich 120 ml/min pro 100 g Lebergewebe, was ca. einem Viertel des Herzminutenvolumens entspricht [22]. Dabei entfallen 75% des Blutflusses auf die Vena portae, während die restliche Durchblutung über die Leberarterie gewährleistet wird [22]. Aufgrund des höheren Blut-Sauerstoffpartialdrucks liefert die A. hepatica jedoch über 50% des von der Leber benötigten Sauerstoffs [4]. Der Blutfluss in der

Leberarterie unterliegt einer Autoregulation, um innerhalb gewisser Grenzen unabhängig vom systemischen Blutdruck eine ausreichende Leberperfusion sicherzustellen [4, 22]. Diese Autoregulation konnte bislang aber nur im metabolisch aktiven Zustand der Leber nachgewiesen werden, während sie im Nüchternzustand weitgehend aufgehoben ist [4]. Dies führt auch dazu, dass unter Narkosebedingungen ein Abfall des systemischen Blutdrucks eine verminderte Leberperfusion nach sich zieht [4].

5.2 Einfluss der Narkose auf Leberdurchblutung und -funktion

Die Aufrechterhaltung einer suffizienten Sauerstoffversorgung der Leber unter Narkosebedingungen ist schon bei extrahepatischen Eingriffen von grosser Bedeutung. Bei Leberresektionen jedoch ist die bestmögliche Oxygenierung der häufig schon vorgeschädigten Hepatozyten unerlässlich. Nach *Puccini* und *Nöldge-Schomburg* ist die Aufrechterhaltung einer suffizienten Oxygenierung des Lebergewebes für das postoperative Outcome von leberkranken Patienten entscheidend [4]. Unter diesem Aspekt erscheint auch die Beatmung mit hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen ($\text{FiO}_2 > 0,5$) im Sinne einer präventiven „Luxus-oxygenierung“ durchaus sinnvoll.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Pharmakokinetik vieler Medikamente deutlich beeinträchtigt, was sich klinisch in einer veränderten Wirkdauer zeigt [23]. Substanzen mit niedriger hepatischer Extraktionsrate werden hauptsächlich bei gestörter Enzymaktivität der Leber verlangsamt abgebaut, während die Höhe des hepatischen Blutflusses nur eine untergeordnete Rolle für die Clearance spielt [24, 25]. Die Elimination von Pharmaka mit hoher hepatischer Clearance ist dagegen mehr von der Leberdurchblutung und weniger von der metabolischen Aktivität der Leber abhängig [25]. Von entscheidender Bedeutung für die klinische Wirkdauer einer Substanz ist auch das Verteilungsvolumen [24]. Ist dieses hoch, so führt das zu einem langsameren Anstieg der Plasmaspiegel mit niedrigeren initialen Spitzenkonzentrationen [26]. Klinisch äußert sich das beispielsweise bei der Gabe von Muskelrelaxantien in einer verlängerten Anschlagszeit der einzelnen Substanzen [4]. Des Weiteren werden eine Zunahme der Halbwertszeiten und ein langsamerer Abfall der Plasmakonzentrationen beobachtet [26]. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann das Verteilungsvolumen aufgrund von Aszites und peripheren Ödemen deutlich erhöht sein, was dann mit einer potentiellen Wirkungsverlängerung von Pharmaka verbunden ist [24].

Im Folgenden sollen die Interaktionen zwischen Leberdurchblutung bzw. -funktion sowie verschiedenen Anästhetika anhand einzelner klinisch relevanter Substanzgruppen näher dargestellt werden.

5.3 Stellenwert einzelner Anästhetika bei Leberresektionen

5.3.1 Opiate

Angesichts einer fehlenden Beeinflussung der Leberdurchblutung und einer zumindest bei Normovolämie sehr geringen hämodynamischen Beeinträchtigung scheint Fentanyl ein ideales Opiod für Lebereingriffe zu sein [3]. Seine Clearance ist weniger von der absoluten metabolischen

Tabelle 2: Prä- und intraoperative Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität nach elektiven Leberresektionen

(Belghiti et al., J Am Coll Surg 2000 und Melendez et al., J Am Coll Surg 2001).

Präoperative Variablen	Operative Variablen
Leberzirrhose	Blutverlust > 3000 ml
Verschlussikterus	Teilresektion der V. cava
Cholangitis	Zusätzliche extrahepatische Operation
Kreatinin > 1,3 mg/dl	
Bilirubin > 6 mg/dl	

Tabelle 3: Vergleich des Outcomes bei Leberresektionen bei Patienten unter und über 70 Jahre

(Fong et al., Ann Surg, 1995).

Alter	< 70 Jahre	> 70 Jahre
Anzahl der Patienten	449	128
Krankenhausaufenthalt	12 Tage	13 Tage
Komplikationen	40%	42%
Mortalität	4%	4%
Intensivtherapie	7%	8%
5-Jahres-Überlebensrate	39%	37%

Aktivität der Leber als vom hepatischen Blutfluss abhängig [27]. Trotz einer hepatischen Metabolisierungsrate von über 90% konnte bislang weder für Fentanyl noch für Sufentanil eine signifikante Wirkungsverlängerung bei eingeschränkter Leberfunktion nachgewiesen werden [3, 4]. Dies gilt nicht für Alfentanil, hier hat sich eine deutlich verlängerte Wirkung bei leberinsuffizienten Patienten gezeigt [4]. Die lange kontextsensitive Halbwertszeit – d.h. die Zeit, innerhalb derer die Plasmakonzentration nach Beendigung einer Dauerinfusion einer Substanz um die Hälfte abgefallen ist – von Fentanyl und Sufentanil führt jedoch bei wiederholten Injektionen über einen Operationszeitraum von mehreren Stunden zu einer Kumulation mit verlängerter Wirkung, was das Risiko einer relativen Überdosierung deutlich erhöht [24].

Eine gute Alternative stellt hierbei Remifentanyl dar, das völlig unabhängig von der Leberfunktion durch unspezifische Plasmaesterasen abgebaut wird und somit einen Opiatüberhang am Ende der Operation ausschließt [24]. Jedoch sind die kardiovaskulären Nebenwirkungen wie Bradykardie und Hypotension nach Remifentanylgabe meist ausgeprägter als bei Fentanyl- bzw. Sufentanilapplikation. Unter dem Aspekt der Sicherstellung eines adäquaten Herzzeitvolumens und einer ausreichenden Leberperfusion scheinen sich daher bei der Verwendung von Remifentanyl in der Leberchirurgie keine Vorteile zu ergeben.

Zu berücksichtigen gilt auch die hohe Plasmaeiweissbindung aller Opiate, so dass bei reduzierter Lebersyntheseleistung und konsekutiv erniedrigten Plasmaproteinspiegeln entsprechend mehr freie Substanz die entsprechenden Rezeptoren

besetzen kann [24]. Um eine dadurch ausgelöste Wirkungsverstärkung bzw. -verlängerung zu vermeiden, ist eine Dosisreduktion der Opiate erforderlich.

5.3.2 Intravenöse Anästhetika

Barbiturate, insbesondere Thiopental, zählen zu den bewährten Induktionsnarkotika in der Leberchirurgie [3]. Der hepatische Blutfluss wird durch diese Substanzgruppe nur sehr gering beeinflusst [3]. Auch bei den Barbituraten besteht eine hohe Eiweißbindung, so dass bei niedrigen Plasmaproteinspiegeln infolge einer eingeschränkten Leberfunktion eine Dosisreduktion erforderlich ist [3, 24]. Die Metabolisierung der einzelnen Substanzen erfolgt vorwiegend hepatisch, allerdings tritt nach einer einmaligen Gabe zur Einleitung selbst bei hochgradig eingeschränkter Leberfunktion keine klinisch relevante Wirkungsverlängerung auf [24].

Für das neuere i.v.-Anästhetikum Propofol gelten grundsätzlich die gleichen Zusammenhänge, allerdings wird hier auch eine extrahepatische Metabolisierung – möglicherweise in der pulmonalen Strombahn – diskutiert [3]. Die teilweise ausgeprägten Blutdruckabfälle nach Narkoseeinleitung mit Propofol vor allem bei hypovolämen Patienten sind unter dem Aspekt einer konstant zu haltenden Leberperfusion als sehr ungünstig zu werten [3]. Eine großzügige präoperative Volumengabe zur Vermeidung und Behandlung dieses Problems ist allerdings bei Lebereingriffen problematisch aus Gründen, auf die später noch ausführlich eingegangen wird.

Ein weiteres, bei eingeschränkter Leberfunktion gut geeignetes Einleitungshypnotikum stellt Etomidate dar [24]. Seine ausgesprochen geringen kardiovaskulären Nebenwirkungen sowie die Gewährleistung einer konstanten Leberdurchblutung machen es vor allem bei Patienten mit schwer wiegenden kardialen Begleiterkrankungen zum Einleitungshypnotikum der Wahl [24]. Die hepatische Metabolisierung und eine mögliche Wirkungsverlängerung bis zu 100% bei Patienten mit Leberzirrhose spielen bei der einmaligen Gabe zur Einleitung klinisch sicher keine Rolle [3].

Das Anästhetikum Ketamin spielt im klinischen Alltag – ungeachtet der Vorteile der jetzt erhältlichen S-Form – weiterhin eine eher untergeordnete Rolle. Es kann jedoch zu einer durchaus positiv zu wertenden Zunahme der Leberdurchblutung führen [4] und ist wegen seiner geringen Proteinbindung auch nicht zwangsläufig bei einer Reduktion der Plasmaproteinspiegel in seiner Dosis zu reduzieren. Durch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch der präportal gelegenen Organe kann allerdings das Sauerstoffangebot an die Leber absinken [3].

Bei der Applikation von Benzodiazepinen ist bei eingeschränkter Leberfunktion mit einer deutlich verlängerten Wirkung zu rechnen. Eine Ausnahme stellen hier die Substanzen Lorazepam und Oxazepam dar; aufgrund eines extrahepatischen Metabolisierungsweges wird deren Pharmakokinetik bei vorbestehender Leberinsuffizienz nur marginal verändert, so dass sich diese beiden Benzodiazepine zur Prämedikation von Patienten mit ausgeprägter Leberfunktionsstörung besonders eignen [24].

5.3.3 Inhalationsanästhetika

Über signifikante Beeinträchtigungen der Leberfunktion durch Inhalationsanästhetika ist in der Vergangenheit immer wieder berichtet worden [4]. Insbesondere nach Halothanapplikation ergaben sich Komplikationen, die von einer transienten Transaminasenerhöhung bis hin zum fulminanten Leberversagen reichten und deren Inzidenz sehr unterschiedlich mit Werten von 1:230 - 1:36000 angegeben wird [4]. Ursächlich hierfür könnte eine Antikörperreaktion gegen den hepatischen Halothanmetaboliten Trifluoracetylchlorid sein [3, 4]. Entsprechende Antikörper sind bei 75% der Patienten mit Halothan-assoziiierter Leberschädigung nachweisbar [3]. Auch für Enfluran existiert ein hepatotoxisches Potential, das jedoch deutlich geringer ausgeprägt ist [4]. Dokumentierte Fälle einer Enfluranhepatitis sind jedoch mit einer Inzidenz von 1:800 000 eine absolute Rarität [28, 29]. Ein Antikörperrnachweis ist im Falle von Enfluran nie gelungen, auch eine Kreuzreaktion mit Halothan konnte bislang nicht nachgewiesen werden [30]. Neben dieser potentiellen Hepatotoxizität bewirken Halothan und Enfluran auch eine Verminderung des hepatischen Blutflusses [3, 4], so dass ihr Einsatz in der Leberchirurgie als obsolet gelten kann.

Das etwas neuere volatile Inhalationsanästhetikum Isofluran hingegen scheint beim Menschen die Durchblutung im Splanchnikusgebiet aufrechtzuerhalten und hat nur einen minimalen Einfluss auf die Leberdurchblutung [31]. Im Falle einer Abnahme des Herzzeitvolumens mit konsekutiv reduziertem portalen Blutfluss kann bei Isofluranapplikation der Blutfluss in der A. hepatica kompensatorisch gesteigert werden, so dass die Gesamtleberdurchblutung konstant bleibt [4]. Dies ist als Ausdruck einer ungestörten hepatischen Autoregulation unter Isofluranarkose zu werten [3]. Für das Inhalationsanästhetikum Sevofluran hat sich im Tiermodell ein ähnlich günstiger Effekt auf die regionale Leberdurchblutung gezeigt. Hingegen konnte unter Desfluranapplikation der Blutfluss in der Leberarterie bei einem Abfall der portalen Durchblutung nicht ähnlich effektiv gesteigert werden [4]. Dieser Sachverhalt wird allerdings kontrovers diskutiert, denn O'Riordan konnte in seiner Arbeit eine Aufrechterhaltung der hepatischen Autoregulation während Desflurannarkose bei abdominalchirurgischen Eingriffen nachweisen [32].

Das hepatotoxische Potential aller drei modernen volatilen Anästhetika erscheint äußerst gering, und aufgrund ihrer allenfalls geringen oder sogar fehlenden Beeinflussung der hepatischen Autoregulation können sie somit uneingeschränkt für den Einsatz in der Leberchirurgie empfohlen werden [3, 4].

Im Gegensatz hierzu verursacht Lachgas (N_2O) im Tiermodell sowohl eine Reduktion des arteriellen als auch des portalvenösen Blutflusses; es zeigte sich allerdings kein Einfluss auf den hepatischen Sauerstoffverbrauch [33]. Trotzdem scheint die Verwendung von Lachgas in der klinischen Praxis keinen negativen Effekt auf die Leberfunktion zu haben [34] und ist auch bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung weit verbreitet [3]. Wegen seiner geringen anästhetischen Potenz stellt sich hierbei jedoch die Frage, ob ein effektiver und somit sinnvoller Einsatz von N_2O in Kombination mit hohen inspiratorischen Sauerstoff-

konzentrationen ($\text{FiO}_2 > 0.5$) noch gewährleistet ist. Der hohe Sauerstoffanteil im Inspirationsgasgemisch erscheint wegen der oben beschriebenen Bedeutung einer adäquaten Oxygenierung der vom operativen Trauma geschädigten Leber gerechtfertigt.

5.3.4 Muskelrelaxantien

Alle gebräuchlichen Muskelrelaxantien scheinen einen vernachlässigbar geringen Einfluss auf die Leberdurchblutung zu haben [4]. Sie können jedoch – abhängig von der verwendeten Substanz – zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten Blutdruckabfall und somit zu einem konsekutiv reduzierten Leberblutfluss führen [4]. Bezüglich der Wirkdauer ist festzuhalten, dass die Substanzen Vecuronium, Rocuronium und Pancuronium aufgrund ihrer hohen biliären Ausscheidung zu einer deutlich verlängerten Relaxierung bei leberinsuffizienten Patienten führen können [24]. In diesem Fall sind die Benzylisocholinderivate deutlich besser steuerbar, allen voran das Atracurium, das unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion durch Hoffman-Elimination inaktiviert wird [3, 24]. Es erscheint daher vor allem bei vorbestehenden schwer wiegenden Leberfunktionsstörungen als das Relaxans der Wahl. Das Auftreten einer ausgeprägten Histaminfreisetzung mit konsekutivem Blutdruckabfall kann durch langsame Injektion der Substanz verringert werden [24]. Diese Nebenwirkungen sind bei der Verwendung der neueren Substanz Cis-Atracurium kaum noch zu beobachten [24].

Prinzipiell sind jedoch alle nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien unter Anwendung eines neuromuskulären Monitorings sicher einsetzbar. Bei Patienten mit zirrhosebedingtem Aszites ist das Verteilungsvolumen der Substanzen jedoch deutlich erhöht, was zu einer verlängerten Anschlagszeit führen kann [3].

Die Applikation von Succinylcholin ist bei Beachtung der üblichen Kontraindikationen als sicher zu bezeichnen; eine Verlängerung der Wirkdauer aufgrund eingeschränkter Leberfunktion ist selbst bei deutlich reduzierter Aktivität der Serumcholinesterase nicht gegeben [3, 4, 24].

5.4 Stellenwert der kontrollierten Beatmung mit und ohne PEEP

Die kontrollierte mechanische Ventilation insbesondere mit einem positiv endexpiratorischen Druck (PEEP) größer als 5 mmHg ist mit einem verminderten Blutfluss in der Vena portae verbunden [3]. Außerdem wird über eine Druckerhöhung in der V. cava auch der Abfluss über die Lebervenen erschwert. Unter normovolämen Bedingungen scheint jedoch im Tierexperiment eine normale Leberperfusion erhalten zu bleiben [4]. Inwieweit ein restriktives Volumenregime während einer Leberresektion im Kontext von kontrollierter Beatmung und PEEP zu Problemen führen kann, soll an späterer Stelle noch erläutert werden.

Hier sei jedoch erwähnt, dass eines der postoperativen Hauptprobleme nach Leberresektionen die rechtsbasale Atelektase mit Pleuraerguss darstellt und dass diesbezüglich eine intraoperative PEEP-Beatmung von Vorteil sein kann. Als alternative Verfahren zur Atelektasenprophylaxe sind zum Beispiel die Ventilation mit hohen Zugvolumina, die

druckkontrollierte Beatmung und intraoperative Recruitment-Manöver zu nennen [35]. Neuere Untersuchungsergebnisse weisen sogar darauf hin, dass regelmäßige Recruitment-Manöver mit intermittierend hohen Beatmungsdrücken der kontinuierlichen PEEP-Beatmung zumindest in Bezug auf eine Verbesserung des Gasaustausches deutlich überlegen sind [36]. Ganz entscheidend ist in diesem Zusammenhang auch eine adäquate Schmerztherapie in der postoperativen Phase zur Verhinderung von Schonatmung und regionaler Hypoventilation. Eine Hypokapnie sollte ebenfalls vermieden werden, da sie zu einer signifikanten Verminderung des hepatischen Blutflusses aufgrund von Vasokonstriktion führen kann [4].

6. Intraoperatives Monitoring

6.1 Basismonitoring, invasive Blutdruckmessung, begleitende Maßnahmen

Neben dem üblichen Standardmonitoring wie EKG, Pulsoxymetrie und endexpiratorische CO_2 -Messung sollte bei jeder Leberresektion eine kontinuierliche invasive Blutdruckmessung durchgeführt werden. Nur so kann auf oft sehr plötzliche Blutdruckschwankungen adäquat reagiert und das noch näher zu beschreibende restriktive Volumenmanagement sicher durchgeführt werden. Außerdem werden akute Veränderungen des venösen Rückstroms, wie sie bei der Rotation der Leber und Kompression der V. cava inferior im Rahmen der chirurgischen Präparation recht häufig vorkommen, sofort erkannt. Darüber hinaus liefert das Ausmaß von respiratorischen Schwankungen des systolischen Blutdrucks, des sog. Cardiac Swing in der arteriellen Druckkurve, zusätzliche Informationen über den intravasalen Volumenstatus. Mit regelmäßigen arteriellen Blutgasanalysen können intraoperativ die respiratorische Funktion und der Säure-Basen-Haushalt optimal überwacht werden. Hierbei kommt der Verlaufsbeobachtung des Base Excess besondere Bedeutung zu. Präoperativ meist ausgeglichen, wird er mit zunehmender Hypovolämie bei Abwesenheit anderweitiger metabolischer Störungen deutlich negativ und kann so weiteren Aufschluss über den aktuellen Volumenstatus geben.

Der Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mittels Pulmonalkatheter ist besonderen Ausnahmefällen vorbehalten; etwas weniger invasiv ermöglicht die Picco®-Messung detaillierte Aussagen über Herz-Zeit-Volumen und Volumenstatus. Ebenfalls zum erweiterten Monitoring und momentan sicher noch nicht flächendeckend zur klinischen Routine gehört die Indocyangrün-Clearance-Bestimmung, mit der online und nicht-invasiv valide Daten zur Leberfunktion gewonnen werden können. Insbesondere bei ausgedehnten Resektionen oder vorbestehendem Leberparenchymschaden kann diese einfache Methode wertvolle Zusatzinformationen liefern.

Schließlich sollten alle Patienten mit einem Harnblasenkatheter versorgt werden, um frühzeitig Störungen des Volumenhaushaltes und der Diurese erkennen und behandeln zu können.

Die Aufrechterhaltung normothermer Verhältnisse während Leberresektionen ist insbesondere angesichts erheblicher intraoperativer Blutverluste mit der Gefahr von Gerinnungsstörungen essentiell [37]. Somit sollte die Körpertemperatur kontinuierlich überwacht werden, um eine

Hypothermie unter Einsatz der üblichen Maßnahmen wie Infusionswärmer und Warmluftdecken nach Möglichkeit zu vermeiden.

Eine optimale Muskelrelaxierung ist während eines Leber-eingriffs aus mehreren Gründen von herausragender Bedeutung. Neben guten Operationsbedingungen für den Chirurgen kann dadurch vor allem auch die Gewebs-traumatisierung durch Sperrer, Rahmen und eingebrachte Haken deutlich reduziert werden. Auch bei der Verwendung von Atracurium sollte die Relaxierung durch ein intermittierendes neuromuskuläres Monitoring überwacht werden. Nur so können zuverlässig die optimale Muskelrelaxierung ermittelt sowie eine Über- bzw. Unterdosierung von Relaxantien vermieden werden.

6.2 ZVD- und Luftembolie-Monitoring, ST-Strecken-Analyse

Die Messung des zentralvenösen Drucks (ZVD) sollte ebenfalls routinemäßig bei Leberresektionen erfolgen. Wenn auch der Absolutwert zum Beispiel lagerungsbedingt oft nicht sehr aussagekräftig ist, so kann doch die Verlaufsbeobachtung der ZVD-Werte sehr hilfreich sein. Großlumige venöse Zugänge sind bei Leberresektionen wegen möglicher Blutungskomplikationen unerlässlich.

Vor allem bei kardialen Risikopatienten empfiehlt sich ein ST-Strecken-Monitoring, um eventuelle myokardiale Ischämien frühzeitig erkennen und behandeln zu können [38, 39]. Hierbei scheint nach neuesten Erkenntnissen eine Ableitung über V4 der bislang favorisierten V5-Ableitung überlegen zu sein [40]. Bei der häufig recht schmalen Gratwanderung zwischen der operativ erwünschten Hypovolämie und einer potentiellen kardialen Gefährdung durch verminderte Koronardurchblutung kann die Erkennung kardialer Ischämien anhand von Veränderungen des ST-Segementes ein sicheres Volumenmanagement erleichtern.

Das Risiko von intraoperativen Luftembolien ist bei Leberresektionen mit niedrigem ZVD deutlich erhöht [3]. Die Eröffnung einzelner Lebervenen oder gar der V. cava bei niedrigem venösem Druckgradienten führt zum konsekutiven Einstrom von Luft in das venöse System und somit zur Luftembolie. Klinisch relevante Ereignisse sind mit einer Inzidenz von weniger als 1% selten und fulminante Embolien mit massiven hämodynamischen Auswirkungen gehören zu den absoluten Raritäten [3]. Für die Erkennung von Luftembolien stellt die transösophageale Echokardiographie (TEE) die sensitivste Methode dar [3, 41]. Bereits kleinste Luftmengen können damit im rechten Herzen detektiert werden [3]. Der Einsatz der TEE im klinischen Alltag ist jedoch aus verschiedenen Gründen limitiert. Zum einen ist die Verfügbarkeit dieses diagnostischen Instruments wegen der recht hohen Anschaffungskosten begrenzt, und zum anderen ist für eine sichere Anwendung und Diagnosestellung eine hinreichende Erfahrung mit dieser Methode erforderlich. Des Weiteren stellt sich auch noch die Frage der klinischen Konsequenz beim Einsatz der TEE. Die Mehrzahl von kleineren, sonst unerkannten Luftembolien bleiben in der Regel unbehandelt, während gravierendere Ereignisse neben Kreislaufreaktionen auch am Abfall der endexpiratorischen CO₂-Konzentration erkannt werden können [3, 24]. Die Behandlung bleibt auch in diesen Fällen meist symptoma-

Ultiva®

Effizient. Exakt. Erfolgreich.



Ultiva® 1mg / 2mg / 5mg

Wirkstoff: Remifentanylhydrochlorid. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Eine Durchstechflasche Ultiva® 1mg, Ultiva® 2mg oder Ultiva® 5mg enthält 1 mg, 2 mg oder 5 mg Remifentanyl (als Hydrochlorid). Sonstige Bestandteile: Glycin, Salzsäure, Natriumhydroxid (bei Bedarf zur pH-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Zur Anwendung als Analgetikum während der Einleitung und/oder Aufrechterhaltung der Anästhesie. Zur Analgesie von künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten. **Gegenanzeigen:** Da das Arzneimittel Glycin enthält, ist Ultiva® für epidurale und intrathekale Applikation kontraindiziert. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Präparates und andere Fentanylanaloga. Ultiva® ist als alleiniges Arzneimittel zur Einleitung der Anästhesie kontraindiziert. Während der Schwangerschaft sollte Ultiva® nur dann verwendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als ein mögliches Risiko für das Kind. Das Stillen sollte für 24 Stunden nach der Anwendung von Remifentanyl unterbrochen werden. Eine Anwendung von Ultiva® ist während der Wehentätigkeit und Entbindung sowie beim Kaiserschnitt nicht zu empfehlen. **Nebenwirkungen:** Rigidität der Skelettmuskulatur, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, postoperative Hypertonie, akute Atemdepression bis zum Atemstillstand, Bradykardie, Asystolie/Herzstillstand, postoperatives Frösteln, Hypoxie, Verstopfung, postoperative Schmerzen, Sedierung, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Juckreiz (Pruritus). **Wegen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Siehe Fachinformation. **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:** Nach einer Narkose mit Ultiva® darf der Patient nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen; über die Dauer hat der Arzt individuell zu entscheiden. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München. **Hinweis:** Verschreibungspflichtig. **Stand der Information:** Feb. 2004.

tisch, ein Fluten des OP-Gebietes zum Beispiel mit physiologischer Kochsalzlösung erschwert die Stillung der doch oft recht erheblichen Blutungen aus dem venösen System [3]. Auch das Abklemmen einer eröffneten Lebervene gestaltet sich meist schwierig, da sich das Leck häufig direkt an der Einmündung in die V. cava inferior befindet [3]. Im Einzelfall kann bei großen Embolien versucht werden, die eingetretene Luft über den ZVK zu aspirieren und somit den Eintritt in die Lungenstrombahn zu verhindern. Dieser Hinweis taucht immer wieder in der Literatur auf, die suffiziente Durchführung wird sich in der Praxis jedoch sicher schwierig gestalten.

7. Intraoperatives Volumenmanagement

7.1 Grundsätzliche Aspekte

Normalerweise gehört zu der Vorbereitung eines Patienten auf eine Allgemeinanästhesie die Beseitigung des über Nacht entstandenen Flüssigkeitsdefizits. Insbesondere bei Eingriffen mit potentiell erheblichen Blutverlusten hat sich dieses Vorgehen bewährt.

Warum dieses Konzept bei Leberresektionen zugunsten eines eher restriktiven Volumenmanagements verlassen werden sollte, wird hier im Einzelnen dargelegt.

Es gibt mittlerweile eine ganze Reihe von klinischen Untersuchungen, die aufzeigen, dass der intraoperative Blutverlust bei Lebereingriffen und somit auch der daraus resultierende Transfusionsbedarf direkt vom intravasalen Volumenstatus

des Patienten abhängt [42, 7, 43, 44]. Die kontinuierliche Einhaltung eines ZVD von 0 - 5 cm H₂O hat sich hierbei eindeutig als vorteilhaft erwiesen [43]. Es ist eine physikalische Tatsache, dass der aus einer Gefäßverletzung resultierende Blutverlust sowohl dem Druckgradienten entlang der Gefäßwand als auch der vierten Potenz des Läsionsradius direkt proportional ist [3]. Während der Resektionsphase bei Lebereingriffen werden vom Operateur durchgehend oder intermittierend die zuführenden Lebergefäße (A. hepatica, V. portae) abgeklemmt (sog. Pringle-Manöver). In dieser Zeit blutet es folglich ausschließlich aus Ästen der Lebervenen. Dieser Blutverlust ist direkt proportional dem Füllungszustand der V. cava und es lässt sich leicht errechnen, dass eine Reduktion des ZVD von 15 auf 3 mmHg den Blutverlust um den Faktor 5 reduziert [3].

7.2 Korrelation von ZVD und Blutverlust

Auch klinisch hat sich wiederholt gezeigt, dass bei Leberresektionen der intraoperative Blutverlust mit der Höhe des ZVD korreliert. Eine englische Studie konnte dabei für Hemihepatektomien bei 20 Patienten eine fast lineare Korrelation auf sehr hohem Signifikanzniveau ($p < 0.001$) nachweisen [7] (Abb. 1). Jones *et al.* veröffentlichten 1998 sehr ähnliche Ergebnisse bei einem größeren Kollektiv mit Leberresektionen. Hierbei hat sich sowohl für den Blutverlust als auch für den Transfusionsbedarf ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0.0001$ bzw. $p < 0.001$) zwischen Patienten mit hohem und niedrigem ZVD ergeben [43] (Tab. 4). Ein ZVD von 5 cm H₂O oder sogar darunter wird aufgrund dieser Studienergebnisse heutzutage durchgängig empfohlen. Aufgrund der schon weiter oben erwähnten Gefahr einer intraoperativen Luftembolie sollten jedoch negative ZVD-Werte unbedingt vermieden werden.

7.3 Praktische Aspekte des Volumenmanagements

Aus dem Geschilderten ergibt sich eine klare Indikation zu einem eher restriktiven Volumenmanagement. Wie dies bei Leberresektionen im Einzelnen praktisch aussehen kann und mit welchen Risiken dies möglicherweise verbunden ist, soll im Folgenden näher erläutert werden. Da es bei Leberresektionen unabhängig vom Volumenstatus naturgemäß immer zu massiven chirurgischen Blutungen kommen kann, ist die Verfügbarkeit von mehreren großlumigen Venenzugängen absolute Voraussetzung. Es gilt ferner zu berücksichtigen, dass Blutungen, die von isovolämen Patienten hämodynamisch noch gut toleriert werden, bei Leberresektionen mit restriktivem Volumenmanagement einen hypovolämen Patienten sehr rasch dekomensieren lassen können. Ein Hauptaugenmerk des Anästhesisten sollte daher darauf gerichtet sein, diese Komplikation zu vermeiden.

Melendez empfiehlt in seinen Arbeiten eine Basisinfusion kristalloider Lösungen in einer Menge von 75 ml/h mit entsprechenden Bolusgaben bei Bedarf [44]. Trotz der daraus resultierenden intraoperativen Oligurie unter diesem restriktiven Volumenregime ist nach seinen bei fast 500 Patienten erhobenen Daten die Inzidenz eines postoperativen Nierenversagens nicht signifikant erhöht [44]. Trotzdem sollte der Aufrechterhaltung einer adäquaten Diurese in der gesamten perioperativen Phase bei Leberresektionen entsprechende Beachtung zukommen. Mit entscheidend für den weiteren intraoperativen hämodynamischen Verlauf sind

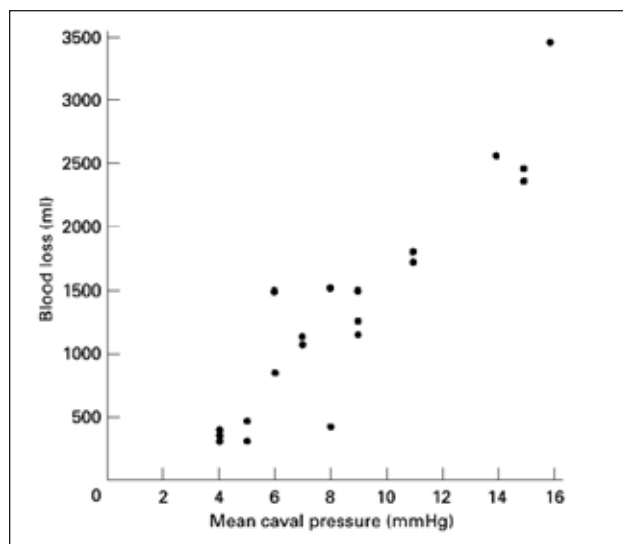


Abbildung 1: Korrelation zwischen Blutverlust und ZVD bei Leberresektionen (nach Johnson *et al.*, Brit J Surg 1998).

Tabelle 4: Prospektiver Vergleich von Blutverlust und Transfusionsbedarf bei elektiven Lebereingriffen bei 92 Patienten mit einem ZVD von kleiner bzw. größer 5 cm H₂O.

Jones <i>et al.</i> , Brit J Surg, 1998	ZVD > 5 cm H ₂ O	ZVD ≤ 5 cm H ₂ O
Blutverlust	1000 ml	200 ml
Transfusionsbedarf	48,1%	5,0%

auch eventuelle Begleiterkrankungen des Patienten. Bei koronarer Herzerkrankung kann schon eine milde Hypovolämie zur Tachykardie mit koronarer Minderperfusion führen. Bei diesem Patientengut sind dem restriktiven Volumenmanagement daher wesentlich engere Grenzen gesetzt, um schwer wiegende Komplikationen wie zum Beispiel eine akute Myokardischämie zu vermeiden.

Bis zum Beginn der eigentlichen Resektionsphase ist bei oben dargestellter Flüssigkeitsrestriktion meist schon ein ZVD erreicht, der innerhalb des gewünschten Bereiches von 0 - 5 cm H₂O liegt. Die direkte Beurteilung des Füllungszustandes der V. cava inferior durch den Operateur ist in dieser Phase des Eingriffs das wahrscheinlich valideste Instrument zur Abschätzung des Volumenstatus. Einer optimalen interdisziplinären Kooperation kommt gerade jetzt maximale Bedeutung zu, denn der Grat zwischen sicherer, blutarmer Resektion und der Gefahr einer potentiellen Luftembolie ist schmal.

7.4 Zusätzliche Maßnahmen zur Optimierung des ZVD

Sollten zu Beginn der Resektionsphase der ZVD noch zu hoch bzw. die V. cava noch zu prall gefüllt sein, ergeben sich mehrere Interventionsmöglichkeiten. Die Beendigung einer PEEP-Beatmung bringt meist schon einen deutlichen Effekt. Eine weitere Option besteht in der Applikation von Nitroglyzerin über Perfusor, was eine sofortige Vorlastsenkung durch Vasodilatation bewirkt. Dies ist eine sehr effektive Methode zur Drucksenkung in der V. cava, wobei meist nur sehr geringe Dosen von Nitroglyzerin erforderlich

sind, die nur selten mit einer ausgeprägten systemischen Hypotension einhergehen [44].

Eine weitere Möglichkeit zur Senkung des Füllungsdrucks der V. cava ist die Applikation von Schleifendiuretika. Der Wirkungseintritt erfolgt allerdings verzögert und ist gelegentlich nur schwer steuerbar, so dass dieses Verfahren nur im Ausnahmefall als zusätzliche Alternative herangezogen werden sollte. Ähnliches gilt für eine intraoperative Sympathikusblockade durch Periduralanästhesie, wie sie gelegentlich von einigen Autoren empfohlen wird [45]. Hierbei kommt neben der schlechten Steuerbarkeit auch noch hinzu, dass im Falle einer massiven Blutung die vaskulären bzw. hämodynamischen Kompensationsmechanismen vor allem bei hoher Periduralanästhesie ganz erheblich eingeschränkt sein können.

7.5 Chirurgische Interventionen zur Minimierung des Blutverlustes

Ist durch die alleinige Flüssigkeitsrestriktion oder die o.g. supportiven Maßnahmen eine optimale Ausgangssituation geschaffen, beginnt die eigentliche Phase der Leberresektion. Dies geschieht in den allermeisten Fällen unter temporärer Okklusion der zuführenden Gefäße in der Leberpforte, dem so genannten Pringle-Manöver. Die Ischämietoleranz der Leber ist dabei sehr unterschiedlich; für gesundes Lebergewebe wird ein Zeitraum von bis zu einer Stunde als unbedenklich erachtet [8]. Um bei einem vorgeschädigten Organ mit Insuffizienzzeichen und ausgedehnten Resektionen etwas mehr Handlungsspielraum zu erhalten, bietet sich das intermittierende Gefäß-Clamping an. Hierbei wird nach 10 bis 15 Minuten Klemmzeit die Durchblutung für kurze Zeit wieder freigegeben, um somit eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Leber sicherzustellen. In der Summe können mit dieser Technik dann deutlich längere Ischämie-Zeiten sicher toleriert werden. In den Phasen der Reperfusion kommt es hierbei allerdings zu entsprechend größerem Blutverlust und summativ längerer OP-Dauer.

Alternativ bietet sich die Methode der ischämischen Präkonditionierung an, hierbei wird vor der eigentlichen Resektionsphase eine mehrminütige Ischämie mit anschließender gleich langer Reperfusion induziert. Nachdem sich dieses Vorgehen tierexperimentell als hepatoprotektiv erwiesen hat, gibt es jetzt erste klinische Ergebnisse, die die Wirksamkeit dieser Methode zumindest bei jungen Patienten und vorgeschädigtem Lebergewebe bestätigen [46].

In besonderen Fällen, zum Beispiel bei Tumorinvasion in die Lebervenen, kann auch ein zeitweises Abklemmen der V. cava inferior notwendig werden. Hierbei kommt es naturgemäß zu einer enormen Reduktion des venösen Rückstroms, der von einem hypovolämen Patienten nur extrem schlecht toleriert wird und unter Umständen die intermittierende Gabe von Katecholaminen erforderlich macht. Ist ein solches Vorgehen frühzeitig intraoperativ absehbar, sollte man vom oben beschriebenen Konzept der Flüssigkeitsrestriktion abweichen und rechtzeitig für eine gute Volumenfüllung sorgen. Das Problem eines erhöhten Blutverlustes aus den Lebervenen aufgrund eines hohen ZVD ist bei ausgeklemmter V. cava nicht mehr gegeben. Aufgrund der großen hämodynamischen Belastung des Patienten sollte diese Operationstechnik jedoch nur eingesetzt werden, wenn

anderweitig eine sichere Resektion des Tumors nicht möglich ist [47].

7.6 Besonderheiten am Ende der operativen Phase

Nach Beendigung der eigentlichen Resektionsphase sollten wieder normovoläme Verhältnisse angestrebt werden. Neben der Infusion von kristalloiden Lösungen können auch Kolloide wie zum Beispiel Hydroxyäthylstärke oder Gelatine verabreicht werden. Sinnvoll ist in jedem Fall ein behutsames Anheben des ZVD auf Werte zwischen 5 - 10 cm H₂O. Die Frage nach der Indikationsstellung zur Transfusion von Blut und/oder Blutprodukten ist – wie bei vielen anderen Operationen auch – komplex und nicht immer einheitlich zu beantworten. Einen absoluten unteren Hämoglobin- oder Hämatokritwert als Transfusionstrigger festzulegen fällt daher schwer. Neben den Einflüssen von schwer wiegenden kardialen und pulmonalen Begleiterkrankungen gilt es auch zu berücksichtigen, dass ein verlässlicher Hämoglobin-Wert oft erst bei isovolämischen Verhältnissen zu erheben ist. Bei der Abschätzung des Blutverlustes ist ferner zu beachten, dass in dem resezierten Lebergewebe ein zum Teil nicht unerhebliches Blutvolumen gepoolt ist. Bei großen Resektionen kann hierbei durchaus ein zusätzlicher Blutverlust von bis zu 500 ml entstehen. Sind beim Patienten am Ende der Operation kreislaufstabile, normotherme und isovolämische Verhältnisse gewährleistet, so stellt nach unseren Erfahrungen ein Hämoglobin-Wert von beispielsweise 7 g/dl noch keine zwingende Transfusionsindikation dar. Anders verhält es sich bei allen hämodynamisch instabilen Patienten oder beim Vorliegen schwer wiegender kardiopulmonaler Begleiterkrankungen; in diesen Fällen kann ein absoluter Transfusionsbedarf bereits bei höheren Hämoglobin-Werten gegeben sein.

Die Gabe von Frischplasma (FFP) ist abgesehen von klinisch manifester Blutungsneigung und extremen Blutverlusten auch bei sehr ausgedehnten Leberresektionen mit vergleichsweise geringer verbleibender Lebersyntheseleistung indiziert. Engmaschige Kontrollen der Gerinnungsparameter (Quick, PTT) sind in diesen Fällen notwendig. Ähnliches gilt auch für die Applikation von Thrombozytenkonzentraten, wobei eine klinisch fassbare Blutungsneigung für die Indikationsstellung meist bedeutsamer ist als willkürlich festgelegte Thrombozytenzahlen-Grenzwerte. Manche Autoren empfehlen bei Leberresektionen prinzipiell anstelle von kolloidalen Lösungen Frischplasma zu verabreichen [48]. Dieses Konzept ist jedoch mit Sicherheit nicht zuletzt aus ökonomischen Erwägungen – sehr kontrovers zu diskutieren. Auch die routinemäßige Applikation des Proteaseninhibitors Aprotinin hat sich in der Vergangenheit nicht durchsetzen können. Eine generalisierte Hyperfibrinolyse spielt bei der Entstehung von Blutungskomplikationen während und nach Leberresektionen wohl nur eine untergeordnete Rolle [49].

8. Postoperatives Management

8.1 Allgemeine Aspekte

Die postoperative Überwachung von Patienten mit Leberresektionen auf einer Intermediate-Care- oder Intensivstation über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden erscheint wegen des möglichen Auftretens von schwer wie-

genden Komplikationen wie zum Beispiel Blutungen, Gerinnungsstörungen, Hypotonie und respiratorische Insuffizienz essentiell. Neben der Aufrechterhaltung einer stabilen Hämodynamik und Gerinnungsfunktion sowie eines suffizienten Gasaustausches sollte besonderer Wert auf eine suffiziente Schmerztherapie gelegt werden. Welches der beiden zuvor genannten Konzepte (PCA oder PDA) verfolgt wird ist individuell zu entscheiden, wobei in jedem Fall eine engmaschige Überwachung des Patienten unabdingbar ist.

8.2 Spezielle Probleme und Komplikationen

Wie schon ausführlich besprochen, stellt die eingeschränkte Syntheseleistung eine der Hauptkomplikationen nach Leberresektionen dar. Hier kann es entsprechend der kurzen Halbwertszeit der meisten Gerinnungsfaktoren innerhalb des ersten postoperativen Tages schon zu ausgeprägten Gerinnungsstörungen mit Blutungskomplikationen kommen. Die therapeutischen Prinzipien sind hier analog zu den im präoperativen Teil dargestellten Maßnahmen.

Darüber hinaus kann es zu postoperativen Nierenfunktionsstörungen kommen, die ebenfalls frühzeitig erkannt und behandelt werden sollten. Ihre Inzidenz wird allerdings nach Melendez durch das restriktive intraoperative Volumenmanagement nicht erhöht [44]. Die Therapie entspricht den üblichen Richtlinien des akuten Nierenversagens, schwere Verläufe mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens sind die Ausnahme. Das häufig letal verlaufende hepatorenale Syndrom bei Patienten mit Leberzirrhose ist ebenso gefürchtet wie selten; hier kommt therapeutisch neben der Lebertransplantation nach neueren Erkenntnissen auch die Applikation von Albumin und Pentoxifyllin in Frage [50].

Die Entwicklung von Aszites ist eine typische Komplikation nach Leberresektionen und multifaktoriell bedingt. Neben einer Überproduktion von hepatischer Lymphe mit peritonealer Transsudation und einer verminderten Rückresorption durch peritoneale Lymphknoten kommt auch eine mögliche renale Wasserretention ursächlich in Frage [3]. Ein verminderter Serumalbumin-Spiegel scheint klinisch keine Rolle zu spielen; dementsprechend bleibt auch die Infusion von Albuminlösungen ohne Wirkung bei der Therapie des Aszites [51]. Falls die Behandlung mit Aldosteron-Antagonisten (z.B. Spironolacton) nicht ausreicht, kann vor allem bei Beeinträchtigung der respiratorischen Funktion eine Punktion indiziert sein.

Schließlich kann es nach Leberresektionen zu Störungen der Glukoneogenese aus hepatischen Glykogenreserven kommen. Obwohl schwer wiegende Hypoglykämien eher die Ausnahme darstellen, sollte dennoch der Blutzuckerspiegel engmaschig überwacht werden [3].

9. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Abschließend lässt sich sagen, dass die perioperative Mortalität bei Leberresektion in den letzten Jahren ständig gesunken ist [1, 45, 52]. Als einer der wichtigsten unabhängigen Prognosefaktoren hat sich die Höhe des intraoperativen Blutverlusts herauskristallisiert [53]. Der Vermeidung von Bluttransfusionen mit all ihren potentiellen Komplikationen wie Immunsuppression, Virusübertragung, Transfusionsreaktion und nicht zuletzt auch der Kostenfrage kommt besondere Bedeutung zu [54].

Tabelle 5: Retrospektiver Vergleich von Leberresektionen bei 168 Patienten mit Pringle-Manöver und LCVP (low central venous pressure)-Regime mit Eingriffen ohne Pringle-Manöver und ohne LCVP-Regime (6).

Chen et al., J Gastrointest Surg, 2000	Kontrolle	Pringle-Manöver + ZVD < 5cm H ₂ O
Blutverlust (p<0,001)	2300 ml	725 ml
Postop. Morbidität (p<0,05)	22,2%	10,3%
Krankenhausmortalität (p=0,05)	10%	2%
Krankenhausaufenthalt (p<0,005)	15 Tage	8 Tage

Hier bietet das restriktive Volumenmanagement in Kombination mit kontinuierlichem oder intermittierendem Pringle-Manöver eine hocheffiziente und kostengünstige Möglichkeit, den intraoperativen Blutverlust sowie Mortalität und Aufenthaltsdauer zu reduzieren [42] (Tab. 5). Unter Beachtung der erwähnten Risiken und Einschränkungen dieses Verfahrens sowie der beschriebenen Besonderheiten hinsichtlich Medikamentenauswahl und Beatmungsregime kann heutzutage bei Leberresektionen eine sehr hohe perioperative Sicherheit für den Patienten gewährleistet werden.

Literatur

1. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O: Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000 Jul; 191(1): 38-46
2. Melendez J, Ferri E, Zwillman M, Fischer M, DeMatteo R, Leung D, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH: Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg* 2001 Jan; 192 (1): 47-53
3. Melendez JA, Fischer M: Anesthesia and postoperative intensive care. In: Blumgart LH: *Surgery of the liver and biliary tract*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:1495-1537.
4. Puccini M, Nöldge-Schomburg G: Anästhesie und Leber. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2001, 42: 895-907
5. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Hegelson S, Ilstrup D, Van Heerden JA: Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992; 216: 493-505
6. 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 for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1988; 208: 679-87
7. Johnson M, Mannar R, Wu AVO: Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85:188-190.
8. Garden OJ: *Hepatobiliary and pancreatic surgery*. Second edition 2001 WB Saunders: S.108
9. Nagasue N, Kohno H, Chang YC, Taniura H, Yamanoi A, Uchida M, Kimoto T, Takemoto Y, Nakamura T, Yukaya H: Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of 229 consecutive patients during 11 years. *Ann Surg* 1993; 217: 375-384
10. Willis RA: *The spread of tumors in the human body*. London: Butterworths, 1973
11. Bengtsson I, Carlsson G, Hafstrom L et al: Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981; 141:586-9
12. Rice HE, O'Keefe GE, Helton WS, Johansen K: Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing nonhepatic surgery. *Arch Surg* 1997; 132:880-885

13. Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, Rakela J, Offord KP, Brown DL: Morbidity and Mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 42-55
14. Feldman M: Hemangioma of the liver. *Am J Clin Pathol* 1958; 29: 160-2
15. Chen MF: Hepatic resection for benign tumours of the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:587-592
16. Farges O, Daradkeh S, Bismuth H: Cavernous hemangioma of the liver: are there any indications for resection? *World J Surg* 1995; 19:19-24
17. Ishak KG: Hepatic neoplasms associated with contraceptive and anabolic steroids in carcinogenic hormones. In: Ligneman CH: Recent results in cancer research. New York, Springer Verlag, 1979: 73-128
18. Kerlin P, Davis GL, Mc Gill B, Weiland LH, Adson MA, Sheedy PF 2nd: Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: Clinical, pathologic and radiologic features. *Gastroenterology* 1983, 84: 994-1002
19. Schroeder S, Wichers M, Lier H: Diagnostik und Therapie von komplexen Gerinnungsstörungen in der operativen Intensivmedizin. *A & I* 2003; 44: 668-679
20. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF: Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995; 222(4):426-434
21. Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J: Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease. *Ann Surg* 1999; 229: 210-215
22. Mathie RT, Wheatley AM: Liver blood flow: Physiology, measurement and clinical relevance. In: Blumgart LH: Surgery of the liver and biliary tract. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:1495-1537
23. Heck M, Fresenius M: Repetitorium Anaesthesiologie. Heidelberg, Springer Verlag, 1999: 543-544
24. Larsen R: Anästhesie Urban&Schwarzenberg 1999, 6. Auflage: 9-18
25. Colli A, Buccino G, Cocciolo M, Parravicini R, Scaltrini G: Disposition of a flow-limited drug (lidocaine) and a metabolic capacity-limited drug (theophylline) in liver cirrhosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 44(6): 642-649
26. Egan T: Pharmacokinetics and Rational Intravenous Drug Selection and Administration in Anesthesia. In: Lake C, Rice L, Sperry R (Herausgeber): *Advances in Anesthesia*, Vol. 12. Mosby, St. Louis 1995
27. Haberer JP, Shoeffler E, Coyderc E, Duvaldestin P: Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetised patients with cirrhosis *Brit J Anaesthesia* 54: 1267-70
28. Dykes MH: Is enflurane hepatotoxic? *Anesthesiology* 1984 (61): 235-237
29. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesthesia and Analgesia* 1995, 81 Supplement 6: S11-S22
30. Lewis JH, Zimmermann HJ, Ishak KG, Mullick FG: Enflurane hepatotoxicity. A clinicopathological study of 242 cases. *Annals of internal medicine* 1983; 98: 984-992
31. Berendes E, Lippert G, Loick HM, Brussel T: Effects of enflurane and isoflurane on splanchnic oxygenation in humans. *J Clin Anesth* 1996, 8 (6): 456-468
32. O'Riordan J, O'Beirne HA, Young Y, Bellamy MC: Effects of desflurane and isoflurane on splanchnic microcirculation during major surgery. *Brit J Anesth* 1997, 78 (1): 95-96
33. Thomson IA, Hughes RL, Fitch W, Campbell D: Effects of nitrous oxide on liver haemodynamics and oxygen consumption in the greyhound. *Anaesthesia* 1982; 37: 548-553
34. Lampe GH, Wauk LZ, Whitendale P, Way WL, Murray W, Eger EI: Nitrous oxide does not impair hepatic function in young or old surgical patients. *Anesth Analg* 1990; 71: 606-609
35. Pelosi P, Caironi P, Bottino N, Gattinoni L: Positive end-expiratory pressure in anesthesia. *Minerva Anestesiologica* 2000 May;66(5):297-306
36. Tusman G, Bohm SH, Vazquez de Anda GF, Do Campo JL, Lachmann B: "Alveolar recruitment strategy" improves arterial oxygenation during general anesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82 (1): 8-13
37. Sessler DI: Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 1997 Jun 12; 336(24): 1730-1737
38. Ellis JE, Shah MN, Briller JE, Roizen MF, Aronson S, Feinstein SB: A comparison of methods for the detection of myocardial ischemia during noncardiac surgery: automated ST-segment analysis systems, electrocardiography and transesophageal echo-cardiography. *Anesth Analg* 1992 Nov;75(5):764-772
39. Leung JM, Voskanian A, Bellows WH, Pastor D: Automated electrocardiograph ST segment trending monitors: accuracy in detecting myocardial ischemia. *Anesth Analg* 1998; 87(1):4-10
40. Landesberg G, Mosseri M, Wolf Y, Vesselov Y, Weissman C: Perioperative myocardial ischemia and infarction: identification by continuous 12-lead ECG with online ST-segment monitoring. *Anesthesiology* 2002; 96(2):264-270
41. Derouin M, Couture P, Boudreault D, Girard D, Gravel D: Detection of gas embolism by transesophageal echocardiography during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1996; 82(1):119-24
42. Chen H, Merchant NB, Didolkar MS: Hepatic resection using intermittent vascular inflow occlusion and low central venous pressure anesthesia improves morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg* 2000 Mar-Apr;4(2):162-7
43. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ: Central venous pressure and its effect on blood loss during liver surgery. *Brit J Surg* 1998, 85: 1058-1060
44. Melendez JA, Arslan V, Fischer M, Wuest D, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart L: Peri-operative outcome of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia – blood loss, blood transfusion and the risk of post-operative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998; 178: 620-625
45. Rees M, Plant G, Wells J, Bygrave S: One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery. *Brit J Surg* 1996 Nov; 83 (11): 1526-1529
46. Clavien PA, Selzner M, Rüdiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, Jochum W: A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg* 2003; 238: 843-852
47. Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A: Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. *Ann Surg* 1996; 224: 155-161
48. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169:589-594.
49. Collin F, Lehmann C, Levy S, Bachelier P, Steib A: Changes in homeostasis during surgical liver resection. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999 Aug;18(7):711-8
50. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J: Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362(9398):1819-27
51. Grundmann R, Heistermann S: Postoperative albumin infusion therapy based on colloid osmotic pressure. A prospectively randomized trial. *Archives of Surgery* 120 (8): 911-915
52. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J: Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999; 229: 322-330
53. Shimada M, Takenaka K, Fujiwara Y, Gion T, Shirabe K, Yanaga K, Sugimachi K: Risk factors linked to postoperative morbidity in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85:195-198.
54. Spahn DR, Casutt M: Eliminating blood transfusions. *Anesthesiology* 2000; 93:242-255.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Hendric Mittelstaedt*
 Institut für Anästhesiologie und
 Operative Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Mannheim
 Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
 D-68167 Mannheim
 Tel.: 0621 / 383 2415
 Fax: 0621 / 383 3806
 E-Mail: hendricm@surfeu.de