

Aus dem Universitätsklinikum Münster
- Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin -
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA

**Der Einfluss thorakaler Epiduralanästhesie auf die intestinale
Mikrozirkulation und die Sterblichkeit der akuten
nekrotisierenden Pankreatitis**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

**der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

vorgelegt von

Sören Anthonsen
aus Georgsmarienhütte

2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. Hendrik Freise

2. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. Daniel Palmes

Tag der mündlichen Prüfung: 08. September 2010

Vorveröffentlichungen

Freise H, Anthonsen S, Fischer LG, Van Aken H, Sielenkämper AW (2005) Continuous thoracic epidural anaesthesia induces segmental sympathetic block in the awake rat. *Anesth Analg* 100(1): 255-62.

Freise H, Lauer S, Anthonsen S, Hlouschek V, Minin E, Lerch MM, Fischer LG, Van Aken H, Sielenkämper AW (2006) Thoracic epidural analgesia augments ileal mucosal capillary perfusion and improves survival in severe acute pancreatitis in rats. *Anesthesiology* 105: 354-9.

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
IL	Interleukin
MAD	Mittlerer arterieller Druck
TEA	Thorakale Epiduralanästhesie
Th	Thorakaler Wirbelkörper
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab.2.1 Klassifizierung der motorischen Blockade	32
Tab.2.2 Gruppeneinteilung	33
Tab.3.1 Vitalparameter Temperaturmessung	41
Tab 3.2 Motorscore	42
Tab.3.3 Messung der Hauttemperatur Baseline	42
Tab.3.4 Hämodynamik unter TEA	48
Abb.1.1 Lage eines Epiduralkatheters	21
Abb.2.1 Swivel-Gelenk, Firma Instech	29
Abb.2.2 Versuchsablauf TEA	30
Abb.2.3 Versuchsablauf Mikrozirkulation	34
Abb.2.4 Villi mit Kapillaren und Erythrozyten	37
Abb.3.1 Differenz der thorakalen Hauttemperatur, KON gegen EPI	44
Abb.3.2 Differenz der distalen Schwanztemperatur, KON gegen EPI	45
Abb.3.3 Differenz der thorakalen Hauttemperatur, Tag 1 zu Tag 3.....	46
Abb.3.4 Thermografie	47
Abb.3.5 Gesamtfläche zwischen den Kapillaren	49
Abb.3.6 Fläche zwischen den kontinuierlich durchbluteten Kapillaren	50
Abb.3.7 Vergleich des kapillaren Blutstroms	51
Abb.3.8 Sieben-Tage Überlebensrate	53
Abb.4.1 Histologie: Pankreas in Paraffin, HE-Färbung	67

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	9
1.1 Akute Pankreatitis	9
1.2 Folgen der akuten Pankreatitis	11
1.2.1 Sympathoadrenerge Immunregulation	12
1.2.2 Intestinale Schädigung.....	13
1.2.3 Hepatische Schädigung	17
1.2.4 Pulmonale Schädigung	17
1.3 Therapie der akuten Pankreatitis	18
1.4 Thorakale Epiduralanästhesie	19
1.4.1 Analgesie und Reduktion der Mortalität	23
1.4.2 Sympathoadrenerge Blockade	23
1.4.3 Auswirkungen auf die Darmfunktion	24
1.5 Tierexperimentelles Model der TEA	25
1.6 Ziel	26
2. Material und Methoden	27
2.1 Versuchstiere, Haltung und Genehmigung	27
2.2 Anästhesie und Instrumentierung	27
2.3 Evaluation der thorakalen Epiduralanästhesie	30
2.3.1 Durchführung und Randomisierung	30
2.3.2 Messung der Hauttemperatur	31
2.3.3 Messung der Vitalparameter	31
2.3.4 Messung der motorischen Ausfälle	32

2.3.5 Thermografie	32
2.4 Mikrozirkulation bei thorakaler Epiduralanästhesie bei Pankreatitis	33
2.4.1 Durchführung und Randomisierung	33
2.4.2 Induktion der akuten Pankreatitis	34
2.4.3 Postoperative Versorgung und Überwachung	35
2.4.4 Relaparotomie	35
2.4.5 Intravitalmikroskopie	36
2.4.6 Auswertung der Intravitalmikroskopie	37
2.4.7 Blutanalysen	38
2.5 Überlebensversuche	39
2.6 Statistische Analyse	39
3. Ergebnisse	41
3.1 Experimentelle kontinuierliche TEA	41
3.1.1 Kardiorespiratorische Funktion	41
3.1.2 Motorscore	42
3.1.3 Temperaturmessung	42
3.1.4 Thermografie	47
3.2 Einfluss der TEA auf die akute nekrotisierende Pankreatitis	48
3.2.1 Hämodynamik und Motorscore	48
3.2.2 Mikrozirkulation	49
3.2.3 Serumamylase	52
3.2.4 Serumlaktat	52
3.2.5 Interleukin-6	52
3.3 Sieben-Tage Überlebensrate	53

4. Diskussion	54
4.1 Experimentelles Modell der TEA	55
4.1.1 Messung der Sympathikusaktivität	55
4.1.2 Ausbreitung der Sympathikusblockade	57
4.1.3 Konstanz der Sympathikusblockade im zeitlichen Verlauf	59
4.1.4 Toxizität von Lokalanästhetika	59
4.2 Krankheitsmodell, Studiendesign und perioperatives Management	60
4.3 TEA bei akuter Pankreatitis	62
4.3.1 Mikrozirkulation und mukosale Perfusion	62
4.3.2 Verbesserung der Mikrozirkulation durch TEA	63
4.3.3 Systemische Wirkungen von Lokalanästhetika	65
4.3.4 Amylase	66
4.3.5 Laktat	67
4.3.6 Interleukin-6	68
4.4 Mortalität	69
4.5 Fazit	69
5. Literaturverzeichnis	71

1. Hintergrund

1.1 Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist eine häufige gastroenterologische Erkrankung mit einer Inzidenz von 5-80 auf 100.000 [107]. Weltweit ist ein Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen, was auf die verbesserte Lebenssituation in den Industrienationen mit hyperkalorischer Ernährung und vermehrtem Alkoholkonsum zurückgeführt wird [53, 93, 161]. Während die Inzidenz stetig ansteigt, bleibt die Mortalität mit ungefähr 7%, in schweren Fällen bis zu 25% trotz Verbesserung der Diagnostik und der supportiven Therapie unverändert [6, 24, 107].

Ungefähr 50-60% der Patienten mit Pankreatitis leiden an Gallensteinen, weitere 30-40% betreiben einen Alkoholabusus [12, 24, 126]. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind jedoch bis heute nicht vollständig geklärt. Weitere, seltenere Auslöser der Erkrankungen sind Hyperlipoproteinämie (Typ I, IV, V), Virusinfekte (Mumps, Morbus Pfeiffer, Hepatitis), eine vorausgegangene endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatiko-Graphie (ERCP) oder Operation, sowie Hyperkalzämie oder Medikamentennebenwirkungen [12, 24, 126].

Die Diagnostik der akuten Pankreatitis richtet sich in erster Linie nach der Klinik. Leitsymptom ist der heftige epigastrische Schmerz mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken. Pankreatitis-Hautzeichen wie livide, bräunliche Verfärbungen periumbilical (Cullen-Zeichen) oder in der Flankenregion (Grey-Turner-Zeichen) sind selten und prognostisch ungünstig [12, 126].

Laborchemisch ist zur Diagnosesicherung eine Erhöhung der Amylase und Lipase wegweisend. Kein anderer Wert ist der Serum-Lipase an Sensitivität und Spezifität überlegen [12, 126]. Aus der Höhe der Lipase kann allerdings kein Rückschluss auf die Schwere der Erkrankung gezogen werden [85]. Neben der Anamnese ist eine Erhöhung der Cholestase-Parameter Alkalische Phosphatase, γ -Glutamyl-Transferase, Bilirubin, sowie der Serum-Transaminasenaktivität bei biliärer Pankreatitis diagnoseweisend.

Neben den Laborparametern ist die Sonografie von hoher Sensitivität und Spezifität. Die Differenzierung zwischen nekrotisierender und ödematöser Pankreatitis ist von

entscheidender prognostischer Bedeutung, da eine schwere nekrotisierende Form einer sofortigen intensivmedizinischen Behandlung bedarf.

Scoring-Systeme wie die Ranson Kriterien oder der APACHE-II-Score erlauben eine ausreichend genaue Prognose erst 48 Stunden nach Erstuntersuchung. Die Sensitivität bei Aufnahme liegt nur bei 36% [87]. Auch die Kontrastmittel-Computertomografie hat erst 7 Tage nach der Erstuntersuchung eine ausreichende Aussagekraft [104], da sich erst zu diesem Zeitpunkt Nekrosen nachweisen lassen. Als laborchemischer Goldstandard zur Differenzierung dient das C-reaktive Protein (CRP). Eine Erhöhung über 15 mg/dl spricht für eine nekrotisierende Pankreatitis [36]. Aufgrund der Latenz des CRP-Anstiegs ist aber auch dieser Parameter erst nach 48 Stunden ausreichend prädiktiv.

Im Gegensatz zu diesen erst spät ansteigenden Parametern liegt bei Erstuntersuchung eines Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis häufig eine Hyperglykämie über 125 mg/dl mit einer Sensitivität von 83% vor [84]. Auch ein erhöhter Hämatokrit (Hkt) von über 43% beim Mann oder 39,6% bei der Frau spricht für eine nekrotisierende Form und hat eine hohe Sensitivität von 74% [86]. Beide Parameter sind jedoch auch sehr unspezifisch.

Im Gegensatz zur Ätiologie ist die molekulare und intrazelluläre Pathophysiologie der akuten Pankreatitis noch immer unklar. Die vorherrschende Hypothese stellt die Autolyse des Organs in den Vordergrund: Durch den Aufstau des Pankreassekrets werden die in den Azinuszellen produzierten Verdauungsenzyme bereits im Organ aktiviert und beginnen mit der Autodigestion [60, 127, 130].

Das Pankreas synthetisiert in seinen Azinuszellen Enzyme für die Spaltung aller drei Grundnährstoffe: Für die Proteinspaltung sind dies Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidase A und B sowie Proelastase. Kohlenhydrate werden durch Amylase gespalten und Fette durch die Lipase und die Phospholipase A₂ [60]. Diese Pankreasenzyme zur Nährstoffspaltung werden unter Stimulation durch Sekretin- und Cholezystokinin in ihrer inaktiven Form von den Azinuszellen in die Pankreasgänge abgegeben.

Normalerweise kann sich die Bauchspeicheldrüse nicht selbst verdauen, da die sezernierten Verdauungsenzyme erst im Duodenum durch die Enterokinase über

Trypsin aktiviert werden [106]. Weitere Sicherheitsmechanismen sind Inhibitoren, die vorzeitig aktiviertes Trypsin wieder blockieren können, wie Trypsininhibitoren, α 1-Proteaseinhibitoren oder α 2-Makroglobuline. Daher ist das Ausmaß der akuten Pankreatitis vom Grad der Imbalance zwischen diesen protektiven Faktoren und den aktivierten Verdauungsenzymen abhängig [60]. Durch Schädigung der Azinuszellen treten Pankreasenzyme in das interstitielle Gewebe des Pankreas über. Durch das Ausbleiben der Schutzmechanismen im Gewebe folgt die Autodigestion mit einer zurückbleibenden Nekrose. Der Verlauf der Erkrankung hängt von der Ausdehnung der Nekrosen und ihrer Infektion durch Bakterien aus dem Darm ab [6, 33]. Durch diesen ödematösen und nekrotischen Umbau folgt eine drastische Erniedrigung der Gewebserfusion wodurch sich die Gewebsschäden ausweiten können.

Das zentrale Ereignis der Pathophysiologie ist eine massive Exsudation von Gewebsflüssigkeit, Plasma und Blut in die Umgebung des Pankreas. Das Ödem verursacht eine Störung der Mikrozirkulation [109]. Tryptische Enzyme führen zu fokalen und systemischen Folgeschäden wie renaler Insuffizienz, paralytischem Ileus und respiratorischer Beeinträchtigung bis zum Vollbild eines Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) [102]. Ein sepsisähnliches Krankheitsbild aufgrund einer primär sterilen Entzündung imponiert: Das Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Die systemischen Folgen führen konsekutiv zum Multiorganversagen.

1.2 Folgen der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis wird von einer komplexen lokalen und systemischen Immunreaktion begleitet. Für den ersten Mortalitätsgipfel in den ersten zwei Wochen ist vor allem die Entwicklung eines SIRS entscheidend. Im zeitlichen Verlauf treten häufig infektiöse Komplikationen und eine systemische Immunsuppression auf. Ursächlich wird bei dem primär sterilen Geschehen eine bakterielle Translokation aus dem Darm angenommen [36, 107].

1.2.1 Sympathoadrenerge Immunregulation

Bei vital bedrohlichen Prozessen ist die physiologische Antwort des Organismus eine sympathoadrenerge Stressreaktion. Diese spielt sich auf mehreren Ebenen ab. Auf der neuroendokrinen Ebene wird als Reaktion des sympathoadrenergen Systems unter anderem Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet. Es resultiert eine positive Inotropie, Chronotropie und Dromotropie über Aktivierung der β_1 -Rezeptoren am Herzen sowie eine Vasokonstriktion der peripheren Gefäße über α -Adrenozeptoren. Blut wird zu zentralen Organsystemen umverteilt um eine optimale Energiebereitstellung zu erreichen. In der Hypophyse wird das Antidiuretische Hormon (ADH) freigesetzt um einen renalen Flüssigkeitsverlust zu vermeiden. Über die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse werden das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) und Cortisol freigesetzt.

Ein hoher ACTH-Spiegel resultiert in einem hohen Glukokortikoidspiegel, welcher die Genexpression und die Synthese der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1, IL-8, IL-11, IL-12 und Interferon- γ vermindert. Weiterhin werden die antiinflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10 vermehrt gebildet [1, 56, 156].

In der hyperdynamen Phase der Sepsis kommt es durch die proinflammatorischen Zytokine, vor allem TNF- α , zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstandes und zu negativ inotropen Effekten am Herzen, so dass eine kardiale Kompensation trotz sympathoadrenerger Stimulation eingeschränkt bleibt [83].

Eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen in dieser Phase vermindert nicht nur Effekte der proinflammatorischen Vasodilatation durch Aktivierung von α -Adrenozeptoren sondern bewirkt auch antiinflammatorische Effekte [73].

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass auch immunologische Organe wie Milz- und Thymuszellen sowie Makrophagen und Lymphozyten direkt sympathisch innerviert sind [29, 40, 41, 42, 43]. Die Dichte an Rezeptoren für eine sympathische Innervation immunologischer Zellen verändert sich abhängig vom Differenzierungsgrad [124, 138]. Die Sekretion von Zytokinen wie TNF- α aus Makrophagen kann durch Agonisten an β -Rezeptoren gehemmt werden [134]. Die Anwesenheit von Noradrenalin am α -Rezeptor verstärkt jedoch die Produktion des Zytokins [140]. TNF- α wird ebenfalls

in Kupffer-Zellen in der Anwesenheit von Noradrenalin an α_2 -Adrenozeptoren gebildet [163]. Die vermehrt ausgeschütteten Katecholamine interagieren auch mit Adrenozeptoren auf Lymphozyten und Makrophagen und wirken antiinflammatorisch [119]. Durch die Katecholaminausschüttung erhöht sich die Anzahl von Leukozyten und Lymphozyten [61] und die Anzahl der β -Rezeptoren auf den Lymphozyten [99]. Ein hoher Katecholaminspiegel bewirkt somit eine Steigerung der antiinflammatorischen Wirkung. Die Aktivierung von β -Adrenozeptoren reduziert die Produktion von TNF- α , IL-1, IL-12 sowie Interferon- γ und steigert die Produktion des antiinflammatorischen IL-10 [119].

Bei der akuten Pankreatitis besteht dieser Prozess der sympathoadrenergen Stressreaktion über einen längeren Zeitraum. Die andauernde Stressantwort des Organismus beeinflusst die Immunreaktionen des Organismus und bestimmt hier selbst das klinische Bild. Die Folgen sind Sepsis durch bakterielle Translokation und deren Konsequenzen wie multiples Organversagen [36].

Auch andere Komponenten des vegetativen Nervensystems beeinflussen inflammatorische Reaktionen. Die Aktivierung afferenter vagaler Fasern reduziert über Acetylcholin (ACh) die Makrophagenaktivierung und die Freisetzung von IL-6 und TNF- α [119].

1.2.2 Intestinale Schädigung

Die inflammatorische Immunreaktion wirkt sich vor allem auf intestinale Organe aus [36]. Hierbei spielt der Dünndarm eine entscheidende Rolle. Seine Wand besteht aus mehreren Schichten. Das Darmlumen wird zunächst von der mukosalen Epithelzellschicht begrenzt, welche eine wichtige Barrierefunktion wahrnimmt. Unterhalb der Epithelzellen liegt das mukosale retikuläre Bindegewebe in dessen Lücken Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen liegen. Im Bindegewebe liegt ein engmaschiges Netz aus Zottenkapillaren, welche aus einer oder zwei Arteriolen gespeist werden. Die Arteriolen stehen auch in direktem Kontakt mit den Zottenvenen.

Je nach Resorptionstätigkeit kann das Blut über das Gefäßnetz oder direkt in die Vene geleitet werden.

In der Submukosa der Dünndarmwand liegt das darmassoziierte lymphatische System mit einzelnen oder aggregierten Follikeln, den Peyer'schen Plaques. Hier befinden sich weitere Blut- und Lymphgefäße, Drüsen und das Nervengeflecht des Plexus submucosus. Die Submukosa besteht aus scherengitterartig angeordneten Kollagenfaserbündeln. Zwischen diesen Bündeln und der Mukosa liegt ein spiralförmiges Muskelgitter, welches die Motorik der Mukosa bestimmt.

Um die Submukosa herum liegt die Muskularis für die aktive peristaltische Darmmotilität. Die Muskelzellen werden von weiteren Blutgefäßen in der bindegewebigen Adventitia umgeben, um die sich Subserosa und Serosa legen. Hier wird Flüssigkeit gebildet, um die Verschieblichkeit zu den anderen intraperitonealen Organen zu gewährleisten. Sie tritt durch feine Poren an der Oberfläche ein und aus.

Die Funktion des Dünndarms ist die Verdauung und Aufnahme von Nahrungsbestandteilen. Kohlenhydrate und Fette werden durch die Pankreasenzyme gespalten. Im Pankreas werden dazu Azinuszellen über Sekretin und Cholezystokinin, sowie parasymphatisch durch den Nervus vagus zur Abgabe des Pankreassekrets angeregt. Dieses Sekret besteht aus eiweißspaltenden Enzymen wie Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidase und Proelastase, zuckerspaltender α -Amylase und fettspaltender Lipase. Viele der Enzyme werden erst im Dünndarm durch Proteolyse aktiviert. Eine weitere Funktion des Dünndarms ist die Resorption von Flüssigkeit, Elektrolyten und Vitaminen.

Die Darmwand ist eine wichtige Barrierefunktion zwischen dem Darmlumen und dem Körperinneren und verhindert das Eindringen potentiell pathogener Organismen. Die Barriere setzt sich aus einem extrinsischen und einem intrinsischen Anteil zusammen. Die extrinsische Schicht besteht aus Mukus, Bikarbonat und Immunglobulinen. Sie wirkt als Diffusionsbarriere [89]. Das in ihr enthaltene Immunglobulin dient der unspezifischen Immunabwehr und reduziert die Absorption von Antigenen [80]. Der intrinsische Anteil der Barrierefunktion ist die eigentliche Permeabilitätsbarriere und besteht aus einreihig flächenhaft angeordneten Epithelzellen. Zwischen ihnen werden

die Interzellularspalten seitlich von Desmosomen und gap junctions mechanisch zusammengehalten. Apikal wird der Spalt von tight junctions begrenzt [9].

Der Transport durch diese Barriere findet sowohl durch die Epithelzellen, als auch durch die Interzellularspalten statt. Während der transzelluläre Transport vorwiegend aktiv über Membranproteine (Carrier und Kanäle) vermittelt wird, geschieht der parazelluläre Transport passiv über elektrochemische Gradienten. Er ist abhängig von dem Aufbau, der elektrischen Ladung und der Dicke der tight junctions, sowie von der Molekülgröße, Ladung und Löslichkeit der Substanzen.

Wie effektiv die Barrierefunktion ist, bestimmt das Verhältnis von parazellulärer zu transzellulärer Permeabilität. Das Dünndarmepithel zählt zu den Epithelien mit einer hohen parazellulären Permeabilität. Seine Aufgabe liegt hauptsächlich im Stoffaustausch sowie in der Resorption von Wasser, Elektrolyten und Substraten.

Die Innervation des Darms erfolgt über zwei große ganglionäre Plexus aus zahlreichen, miteinander verbundenen Nervenfaserbündeln. Zum einen liegt der Plexus myentericus (Auerbach-Plexus) zwischen der longitudinalen und der zirkulären Muskelschicht entlang des gesamten Gastrointestinaltrakts. Seine Neuronen sind hauptsächlich für die motorische Innervation der beiden Muskelschichten zuständig. Weiterhin liegt der Plexus submucosus (Meissner-Plexus) in der Submukosa. Zudem gibt es aganglionäre Plexus, welche keine Nervenzellen enthalten.

Die Innervation der Plexus umfasst sympathische und parasympathische Efferenzen sowie viszerale Afferenzen. Der Parasympathikus zieht über den Nervus vagus zu erregenden (cholinergen) und hemmenden (peptidergen) Ganglienzellen [112]. Sympathische Fasern aus den thorakalen Segmenten Th5-9 wirken hemmend auf die Darminnervation [159].

Im Rahmen der akuten Pankreatitis treten komplexe Störungen der funktionellen Integrität des Intestinaltraktes auf. Im Vordergrund stehen hier mukosale Ischämie, Motilitätsstörung und der Verlust der Barrierefunktion.

Durch systemische Reaktionen kommt es zur Flüssigkeitseinlagerung in den Darm und konsekutiv zur Störung der Mikrozirkulation [47]. Die inflammatorische Reaktion

resultiert zudem in einem intravasalen Volumenmangel der eine weitere Reduktion des kapillaren Blutflusses der Viszeralorgane verursacht [8, 18, 19, 46].

Die Minderperfusion des Splanchnikusgebietes ist ein entscheidender Mechanismus in der Entwicklung der mukosalen Permeabilitätserhöhung [71]. Kapillare Perfusionsstörungen führen zur mukosalen Ischämie [47]. Bei gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffbedarf resultiert eine mukosale Azidose mit erhöhter Sterblichkeit bei akuter Pankreatitis [69, 75].

Durch Reduktion der Durchblutung und der Sauerstoffversorgung wird die Peristaltik des Darms gestört. Die Störung der intestinalen Transportfunktion tritt sowohl bei milder als auch bei schwerer, nekrotisierender Pankreatitis auf [154].

Diese beiden Mechanismen spielen bei dem Verlust der Barrierefunktion eine zentrale Rolle [136]. Durch die Azidose kommt es zu einer Milieuveränderung und somit zu einer Überwucherung mit gram-negativen Keimen der normalen Darmflora [6, 97].

Diese Kombination dreier pathophysiologischer Vorgänge begünstigt den Übertritt von Bakterien aus dem Darmlumen in den Organismus, die bakterielle Translokation [118]. Die meisten übergetretenen Bakterien werden durch ein inflammatorisches lokales Milieu mit neutrophilen Granulozyten und peritonealen Makrophagen eliminiert [6, 118]. Dennoch kommt es zur Besiedlung von Organen und lokalen Infekten in den Nekrosen des Pankreas. Durch diese infizierten Nekrosen und die Störung der funktionellen Integrität wird weiterhin die erhöhte Permeabilität des Dünndarmepithels aufrechterhalten [34, 142].

Anhand von Laser-Doppler-Flow-Messungen des Blutflusses in der Dünndarmmukosa von Ratten konnte gezeigt werden, dass die mukosale Perfusion nach Infusion lebender Bakterien um 40% reduziert wurde [147]. Eine andere tierexperimentelle Arbeit zeigte mit Hilfe der Intravitalmikroskopie, dass bei septischen Ratten vor allem die Mikrozirkulation der Darmmukosa gestört ist, obwohl der Blutfluss in der zentralen Villusarteriole nicht beeinflusst wurde [137]. Diese Hypoperfusion des Kapillargebiets scheint durch präkapillare Shuntphänomene in der Villusmikrozirkulation bedingt zu sein. Für die Verbesserung der intestinalen Funktion kommt somit der mukosalen Mikrozirkulation möglicherweise eine zentrale Rolle zu [44].

1.2.3 Hepatische Schädigung

Durch den Einstrom von inflammatorischen Mediatoren, Endotoxinen und Bakterien über das portale Stromgebiet ist die Leber unmittelbar von den pathologischen Prozessen im Intestinaltrakt betroffen.

Die Endotoxine sind bei bis zu 70% der Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis bereits früh im Blut nachzuweisen [7]. Über die Portalvene gelangen diese Endotoxine, sowie im intestinalen Stromgebiet freigesetzte Zytokine, direkt in die Leber. Durch Inkubation von Hepatozyten mit Zytokinen wie TNF- α und Endotoxinen konnten Synthesestörungen induziert werden [151]. Begleitend zur Pankreatitis treten durch Immunreaktion und Endotoxineinschwemmung auch Störungen der Makro- und Mikrozirkulation, Ödembildung sowie Apoptose der Hepatozyten und Kupffer-Zellen auf [54, 55]. Durch einen septischen oder kardiogenen Schock oder akute Pankreatitis mit begleitender Hypovolämie kommt es auch im Bereich der Leber zu Ischämien, primär an zentrolobulären Regionen [90].

Das Ausmaß der systemischen Entzündungsreaktion wird direkt durch die Immunantwort der Leber bestimmt. Endotoxine und IL-1, sowie Noradrenalin stimulieren die Kupffer-Zellen zur Produktion von TNF- α , IL-6 und IL-8 [162]. Die Zytokine hemmen die hepatozelluläre Gallensäureaufnahme und die canaliculäre Sekretion. Es kommt zu einer Entzündungsreaktion mit konsekutiver Gallengangsschädigung und Cholestase oder Perforation [17, 32, 148].

1.2.4 Pulmonale Schädigung

Eine weitere Folge der akuten Pankreatitis ist eine pulmonale Schädigung bis hin zum ARDS.

Das ARDS resultiert aus einer primär pulmonalen oder systemischen Schädigung. Ursache kann neben inhalativen Stoffen auch die systemische Einschwemmung inflammatorisch kompetenter Zellen, Bakterien oder Endotoxine sein [133]. Durch

lokale Entzündungsreaktionen an den Alveolen entsteht ein Parenchymschaden mit Perfusionsstörung und Flüssigkeitsverschiebung. Es resultiert ein Lungenödem mit akuter respiratorischer Insuffizienz.

Bisher noch ungeklärte Mechanismen führen bei der entzündlichen Reaktion der Lunge beim ARDS zur Expression spezifischer Adhäsionsmoleküle der Endothelzellen. Diese bewirken eine Adhäsion und Diapedese von Granulozyten [39]. Die Freisetzung von Elastasen, anderen Proteasen [45] und freien Sauerstoffradikalen [11] bewirkt die Zerstörung von Zellen und Gewebe durch diese Granulozyten. Beobachtungen, dass Granulozyten am Lungenschaden beteiligt sind, wurden bereits 1887 am Institut Pasteur gemacht [110].

Ein weiterer schädigender Pathomechanismus ist die nahezu komplette Aufhebung der rezeptorunabhängigen hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion durch Endotoxineinschwemmung bei Pankreatitis [88]. Somit besteht ein erheblicher Shunt im Lungenkreislauf mit resultierender systemischer Hypoxie.

1.3 Therapie der akuten Pankreatitis

Für die Prognose des Patienten ist es entscheidend, die schweren Pankreatitisformen, die etwa 25% der Krankheitsfälle ausmachen [16, 20], möglichst frühzeitig von den leichten Fällen zu unterscheiden. Kriterien sind z.B. Hinweise auf Organkomplikationen wie respiratorische oder renale Insuffizienz oder der Nachweis von Pankreasnekrosen im Kontrastmittel-CT [10]. Liegt der Verdacht auf eine schwere Form nahe oder besteht Unklarheit, sollte die Indikation zur Intensivtherapie großzügig gestellt werden.

Als entscheidende Therapiemaßnahme dient nach wie vor die adäquate Flüssigkeitssubstitution. Bei Pankreatitis sequestriert eine erhebliche Flüssigkeitsmenge ins Retroperitoneum, Darmlumen oder die Pleura- oder Bauchhöhle. Als Marker für die Hämokonzentration durch interstitielle Volumeneinlagerung kann der Hämatokrit angesehen werden [23, 86].

Nahrungskarenz ist nach heutiger Sicht obsolet. Sie verursacht eine Zottenatrophie im Darm. Dadurch können bakterielle Translokationen hervorgerufen werden. Nachteilig sind auch die Nebenwirkungen und Risiken parenteraler Ernährung. In mehreren prospektiv randomisierten klinischen Studien [38, 78, 108, 117, 121, 123, 128, 158] konnte belegt werden, dass die enterale Ernährung der parenteralen überlegen ist.

Eine medikamentöse Stressulkusprophylaxe ist bei Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis sinnvoll. Vor allem während intensivmedizinischer Behandlung ist das Risiko ein Ulkus oder eine Gastritis zu entwickeln erhöht. Vor Antazida haben sich hierbei vor allem Protonen-Pumpen-Inhibitoren bewährt [143].

Schließlich ist die Schmerztherapie ein weiterer wichtiger Punkt der Behandlung einer akuten Pankreatitis. Patienten mit dieser Erkrankung beklagen stärkste abdominelle, epigastrische Schmerzen. Eine Zurückhaltung im Gebrauch morphinhaltiger Substanzen ist heute nicht mehr angezeigt. Eine vermutete Obstruktion der Duodenalpapille durch Opioide konnte nicht gezeigt werden [141].

In einigen Zentren wird zur Analgesie eine TEA eingesetzt. Diese führt nicht nur zur wesentlichen Schmerzreduktion, sondern dient auch zur Behandlung eines begleitenden paralytischen Ileus [15, 113].

1.4 Thorakale Epiduralanästhesie

Die Epidural- oder Periduralanästhesie ist ein etabliertes Verfahren im anästhesiologischen Gebrauch. Klassische Indikationen sind die peri- und postoperative Analgesie und die Geburtshilfe.

Die Epiduralanästhesie bewirkt eine zeitweise und reversible Funktionshemmung spinaler Nervenwurzeln. Sie führt je nach Konzentration des applizierten Lokalanästhetikums zu Sympathikolyse, Schmerzfreiheit, Empfindungslosigkeit für Temperatur und Berührung sowie zur Hemmung der Motorik.

Sympathische Nervenfasern sind nicht-myelinisiert. Dies bedeutet, sie werden nicht von einer Myelinschicht umschlossen und liegen somit in nahem Kontakt zu perineural applizierten Lokalanästhetika.

Die Schmerzwahrnehmung wird über unmyelinisierte C- und dünn-myelinisierte A δ -Fasern geleitet. Berührungsempfindungen werden über die dick-myelinisierten A β -Fasern fortgeleitet. Die motorische Erregung wird über dick-myelinisierte A α -Fasern fortgeleitet [157].

Zur Blockade dick-myelinisierter Fasern ist eine größere Menge des Lokalanästhetikums erforderlich als zur Blockade von un- oder dünn-myelinisierten Fasern. Bei gleichem Volumen des applizierten Anästhetikums kommt es bei einer höheren Konzentration somit zur Blockade mehrerer bis aller Nervenfasern, während bei geringerer Konzentration nur sympathische oder sensorische Fasern betroffen sind. Diesen Effekt macht man sich bei der Dosierung einer Epiduralanästhesie zunutze.

Die Auswahl der Nervensegmente, welche blockiert werden sollen, erfolgt entsprechend der Lokalisation der operativen Gewebeschädigung. Für operative Eingriffe am Urogenitaltrakt oder zur Geburtshilfe werden lumbale bis sakrale Spinalnerven anästhesiert, für thorakale oder abdominelle Eingriffe müssen höhere Segmente im thorakalen Bereich ausgewählt werden.

Die Epiduralanästhesie wird als einmalige epidurale Injektion oder als kontinuierliche Anästhesie über einen epiduralen Katheter durchgeführt.

Das Rückenmark und die dazugehörigen Spinalnerven liegen im Wirbelkanal geschützt von mehreren Schichten an Bindegewebe. Die Nervenfasern werden zunächst von der Pia mater direkt umschlossen. Darum liegt die Arachnoidea und schließlich die harte Hirnhaut, die Dura mater. Die Dura mater spinalis teilt sich am Foramen magnum in ein äußeres Blatt, das Periost des Wirbelkanals, und ein inneres Blatt. Zwischen diesen Blättern liegt der mit Venen und Fettgewebe ausgefüllte Epiduralraum. Beide Blätter vereinigen sich wieder in Höhe des zweiten bis dritten Sakralwirbels.

Um den Epiduralraum aufzufinden wird mit einer Hohlnadel, der Tuohy-Nadel, zwischen den Dornfortsätzen der Wirbelkörper punktiert. Dorsal des Bindegewebes und

der Bänder der Wirbelsäule liegt das Ligamentum flavum, welches durchstoßen werden muss. In dem ventral davor liegenden Epiduralraum herrscht ein geringer Unterdruck, so dass ein Flüssigkeitstropfen am körperfernen Ende der Hohlneedle bei Punktion des Epiduralraums angesaugt wird. Eine andere, verbreitete Methode des Auffindens des Epiduralraums ist die „Loss-of-Resistance“-Methode. Hierbei wird unter kontinuierlichem Stempeldruck mit der Tuohynadel punktiert. Erreicht die Nadelspitze den Epiduralraum, lässt sich die Lösung mit nur geringstem Druck injizieren [150].



Abb.1.1: Lage eines Epiduralkatheters. Aus Scott DB (1998) Techniken der Regionalanästhesie. Thieme. S.16-20

Die Tuohynadel besitzt einen speziellen Schliff mit einer Öffnung zur Seite der Nadelspitze. Durch die im Epiduralraum platzierte Hohlneedle wird ein Katheter durch diese Öffnung nach kranial vorgeschoben. Über diesen Katheter können nun angepasste Mengen eines Lokalanästhetikums in den Epiduralraum injiziert werden. Je nach Lage

der Katheterspitze und Menge des Anästhetikums verteilt sich das Medikament nun über die umliegenden Segmente. In den betroffenen Bereichen resultiert nach kurzer Zeit eine thermosensorische Blockade. Über die Dermatome-Zuordnung der Spinalnerven kann so nachvollzogen werden, welche Nervenwurzeln anästhesiert sind.

Ein Schmerzreiz löst im peripheren Nervenende ein Aktionspotential aus, welches durch Änderung des Membranpotentials fortgeleitet wird. Entlang eines Konzentrationsgefälles kommt es zum schnellen Natriumeinstrom in die Zelle und zur Depolarisation der Zellmembran. Die Wirkungsweise der Lokalanästhetika beruht auf der reversiblen Blockade von Natriumkanälen an der Zellmembran von Nervenzellen. Durch die Verhinderung des Natriumeinstroms können keine Aktionspotentiale mehr ausgelöst werden. In höherer Konzentration blockiert das Lokalanästhetikum zusätzlich Kaliumkanäle.

Die Lokalanästhetika sind schwach basische Amine. Ihr Wirkort befindet sich an der Innenseite der Natriumkanäle in der Zellmembran der Nervenzellen. Deshalb ist eine Diffusion ins Zellplasma notwendig. Lokalanästhetika liegen in wässriger Lösung in einem Gleichgewicht zwischen geladener und ungeladener Form vor. Die ungeladenen Moleküle können die lipophile Zellmembran passieren und werden aufgrund des saureren Milieus im Zellinneren in die geladene Form überführt. Diese Kationen übernehmen am Natriumkanal eine Gatingfunktion und verhindern den schnellen Natriumeinstrom [25].

Genau wie an peripheren Nervenzellen können Lokalanästhetika auch an anderen Zellen Aktionspotentiale unterbinden. Bei einer hohen Diffusion der Medikamente ins Blutplasma treten zunächst Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems auf. Die Nebenwirkung reicht von Unruhesymptomen bis hin zu generalisierten Krampfanfällen. Auch am Herz können lebensbedrohliche toxische Nebenwirkungen wie Rhythmusstörungen und negative Inotropie auftreten [164].

1.4.1 Analgesie und Reduktion der Mortalität

Durch die Anwendung einer kontinuierlichen thorakalen Epiduralanästhesie (TEA) kann eine wesentliche Verbesserung der Analgesie bei Thorax- und Bauchoperationen erreicht werden. Weiterhin wird eine exzellente Schmerztherapie bei Traumata, Neoplasien und auch bei Erkrankungen der Bauchorgane, wie Pankreatitis, erreicht [15, 21, 160].

Durch die epidurale Applikation von Lokalanästhetika wird die Fortleitung der Schmerzreize in den Spinalnerven blockiert. Je nach Menge und Applikationsort des Anästhetikums kann eine örtlich begrenzte Analgesie erreicht werden. Die Konzentration des Lokalanästhetikums bestimmt dabei die Qualität der Blockade. Bei niedrigen Konzentrationen wird zunächst eine Sympathikusblockade und dann eine sensorische Blockade hervorgerufen. Für die Analgesie nach Operationen, zur Geburtshilfe oder bei intestinalen Erkrankungen genügen geringere Konzentrationen als zur Operation. Damit werden Nebenwirkungen wie motorische Blockade oder eine Wirkung über systemische Resorption reduziert.

Einen weiteren Vorteil der TEA zeigt eine Metaanalyse randomisierter klinischer Studien. Durch Anlage einer thorakalen Epiduralanästhesie konnte die postoperative Mortalität um 30% gesenkt wurde [125]. Hierbei hat die TEA den größten Einfluss auf respiratorische Komplikationen, Thrombembolien und kardiale Morbidität.

Durch die Schmerzfreiheit ist eine frühere Mobilisation des Patienten möglich. Die Gefahr von postoperativen Erkrankungen wie Thrombose, Embolie oder Phlebitis wird somit gesenkt [79].

1.4.2 Sympathoadrenerge Blockade

Epidural applizierte Medikamente beeinflussen das autonome Nervensystem über den Sympathikus. Die Sympathikusblockade oder auch Sympathikolyse manifestiert sich als erste Blockade nach Applikation und bildet sich als letzte zurück. Die Höhe der Ausbreitung der Sympathikolyse korreliert bei epiduraler Injektion gut mit der

sensorischen Blockade. Die Sympathikolyse liegt im Durchschnitt nur ein bis zwei Spinalnervensegmente höher als die sensorische Blockade [52].

Die Blockade präganglionärer sympathischer Fasern induziert eine arterielle und venöse Vasodilatation, die häufig in einem Blutdruckabfall nach Applikation resultiert. Durch Blockade der kardioakzeleratorischen Fasern Th1-4 kann bei hochthorakaler TEA zusätzlich die Herzfrequenz sinken. Die Sympathikusblockade durch eine hochthorakale TEA verhindert somit postoperative Tachykardie und postoperatives Vorhofflimmern. Auch sind die Troponin-Ausschüttung und die perioperative Stressantwort nach Aorto-Coronarem-Venenbypass (ACVB) durch einen verringerten Sauerstoffbedarf vermindert [95, 132].

1.4.3 Auswirkungen auf die Darmfunktion

Nach großen abdominalen operativen Eingriffen wie bei Magen- oder Darmresektionen kommt es häufig zu intestinalen Funktionsstörungen wie Darmatonie oder paralytischer Ileus. Diese intensivmedizinischen Probleme stellen einen nicht geringen Teil der Ursachen für verlängerten Aufenthalt oder Re-Laparotomien dar.

Klinische Studien zeigen eine schnellere Wiedererlangung der Darmfunktion bei thorakaler Epiduralanästhesie [74, 101]. Frühere experimentelle Studien zeigten auch eine verbesserte intestinale Perfusion bei Hypotension in verschiedenen Spezies und einen größeren Schutz vor Hypoxämie bei TEA [5, 135, 152]. Kapral et al zeigte 1999, dass die Anwendung einer TEA im Rahmen einer Kombinationsanästhesie bei ausgedehnten gastrointestinalen Eingriffen die intraoperative mukosale kapillare Minderperfusion gemessen am intramukosalen pH und kapillarer CO₂-Elimination vermindert. Diese Marker der intestinalen Mikrozirkulation sind sensitive Prognosefaktoren für ein verschlechtertes Outcome [77, 81].

1.5 Tierexperimentelles Modell der TEA

Die TEA ist ein etablierter Standard der postoperativen Schmerztherapie. Ihre Auswirkungen auf Organphysiologie und Pathophysiologie sind allerdings noch immer nur ansatzweise geklärt. Es bedarf weiterer Studien, die die Auswirkungen der TEA auf regionale Durchblutung, Mikrozirkulation und Immunantwort bei chronischen und kritischen Krankheiten beleuchten.

Solche Studien können nur mit einem geeigneten Tiermodell durchgeführt werden, welches bislang nicht existierte. Um die Effekte der TEA auf die intestinale Mikrozirkulation zu zeigen, musste zunächst ein geeignetes Modell der kontinuierlichen TEA im Kleintier gefunden werden.

Bei Versuchen, eine TEA im Tiermodell durchzuführen, wurden ausgeprägte Fibrosierungen der Katheter mit Behinderung der Verteilung des Lokalanästhetikums nach Bolusinjektion beschrieben [37]. Ähnliche Veränderungen der Medikamentenverteilung wurden auch von Nishiyama und Haraoka nach vier Tagen gesehen [114]. Um traumatische Ursachen für Ausbreitungsstörungen epidural applizierter Medikamente zu verringern, wurde von Sielenkämper und Eicker ein lumbaler Zugang in den Epiduralraum geschaffen und der Katheter bis auf die gewünschte Höhe vorgeschoben [135].

Das geeignete Tiermodell der kontinuierlichen TEA sollte keine kardiorespiratorischen Nebenwirkungen und motorische Blockaden aufweisen. Die Ausbreitung der Sympathikusblockade sollte sich möglichst segmental begrenzt auf den thorakoabdominellen Bereich erstrecken. Diese Anforderungen bilden die Grundlage einer klinisch orientierten experimentellen TEA. Die Dosierung sollte möglichst sympathikusblockierende Eigenschaften hervorrufen, wie sie bei der am Menschen angewandten TEA hervorgerufen werden. So kann aus den Ergebnissen dieser Studie ein Rückschluss auf eine klinische Anwendung folgen.

1.6 Ziel

Ziel der vorgelegten Arbeit ist es, die Auswirkungen der kontinuierlichen TEA auf die Mikrozirkulation des Dünndarms zu zeigen. Dazu bedarf es zunächst des geeigneten Tiermodells mit klinisch orientierter Dosierung und Wirkung unter kardiorespiratorischer und motorischer Stabilität. Im weiteren Verlauf der Studie sollen Veränderungen der Durchblutung des Ileums im Bereich der Zottenarteriolen durch Pankreatitis und durch kontinuierliche TEA aufgezeigt werden.

Ein weiteres Studienziel ist der Vergleich einer Verminderung schädigender Einflüsse einer akuten Pankreatitis durch die Anwendung einer verspäteten TEA. Diese Untersuchungen sollen zeigen, ob die TEA nicht nur bei sofortiger Therapie, sondern auch kliniknah, bei verzögertem Therapiebeginn, eine Wirkung auf die Perfusion des Dünndarms hat.

Als Ergänzung zur Intravitalmikroskopie sollen Blutuntersuchungen durchgeführt werden. Geeignete laborchemische Parameter um die Schwere des Krankheitsverlaufs zu beurteilen sind in dieser Studie Amylase, Laktat und Interleukin-6. Schließlich soll die Mortalität bei akuter Pankreatitis mit und ohne kontinuierliche TEA verglichen werden.

Sollte die TEA auch bei schweren Erkrankungen wie der akuten Pankreatitis eine Verbesserung der Perfusion und eine Reduktion von Schädigungen gastrointestinaler Organe ermöglichen, so könnte dies zu neuen Indikationen zur Anlage einer TEA führen.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchstiere, Haltung und Genehmigung

Alle Versuche wurden an männlichen Sprague-Dawley Ratten durchgeführt. Zum Versuchszeitpunkt wogen die Tiere zwischen 275 und 300 Gramm. Dieses Gewicht ermöglichte gute anatomische Voraussetzungen für die operativen Eingriffe sowie eine ausgereifte Physiologie.

Die Tiere wurden zunächst für mindestens sieben Tage in der zentralen tierexperimentellen Einrichtung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster bei standardisierten Bedingungen im Gruppenkäfig gehalten. Der Hell-Dunkel-Rhythmus betrug 12 Stunden bei Raumtemperaturen zwischen 22 und 24 °C. Die Tiere hatten ständig Zugang zu Trockennahrung (Haltungsdiät Mäuse-Ratten 1234, Altromin, Lage) und Trinkwasser. Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in Einzelkäfige bei gleichen Bedingungen umgesetzt. Während der Langzeitversuche stand den Ratten im Einzelkäfig weiterhin Trockennahrung und Trinkwasser zur Verfügung.

Alle Versuche und die Tierhaltung sind im Regierungspräsidium Münster gemäß §8 des Tierschutzgesetzes beantragt und mit der Genehmigungsnummer G42/02 am 24.06.2002 gestattet worden.

2.2 Anästhesie und Instrumentierung

Alle Tiere wurden unter Isofluran-Inhalationsanästhesie operiert und mikroskopiert. Die Narkoseeinleitung erfolgte unter Einleitung von 2-4 Vol% Isofluran in einen Plexiglasbehälter. Nach Auslöschung der Stellreflexe wurden die Tiere in Rückenlage auf dem Operationstisch gelagert. Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte bei Spontanatmung mit einem offenen System. Über die Gaszuleitung wurde 50% Sauerstoff mit 50% Raumluft und 1,4 Vol% Isofluran zugeführt. Eine zweite Leitung diente der Narkosegasabsaugung.

Für die chirurgischen Prozeduren wurden in Narkose zunächst Rasuren des Nackens, der Halsregion und des lumbalen Rückens durchgeführt. Zur späteren Temperaturmessung wurden beidseits in Höhe der Dermatome Th1, Th6 und Th12 kleine Flächen rasiert.

Neben der Anlage des Periduralkatheters wurde ein ZVK zur Infusion und ein arterieller Katheter zur Messung der Vitalparameter und Abnahme von Blutgasanalysen gelegt.

Da alle Katheter am Nacken des Tieres über einen beweglichen Swivel ausgeleitet werden sollten, wurde als erster Operationsschritt ein occipitaler Hautschnitt durchgeführt. Von hier wurde ein subkutaner Tunnel bis zur Regio colli unter der Haut präpariert.

Für die Anlage des arteriellen und zentralvenösen Katheters erfolgte nach Desinfektion der Regio colli beidseits zunächst die Freipräparation der rechten Vena jugularis und der linken Arteria carotis. Die Gefäße wurden in einer Länge von ca. 20 mm freigelegt, nach distal ligiert und proximal durch Fadenzug passager abgeklemmt. Im Gefäßbereich, welcher von der Blutzufuhr abgeschnitten war, erfolgte ein 2mm langer Einschnitt. Hierüber konnte ein Polyethylenkatheter mit einem Außendurchmesser von 0,96 mm (Liquidscan, Ueberlingen) ins Lumen vorgeschoben werden. Die Katheter wurden im Gefäß mit sterilen Fäden fixiert. Beide Katheter konnten nun subkutan zum occipitalen Schnitt getunnelt werden. Der Hautschnitt wurde schließlich vernäht und das Tier in die Bauchlage gedreht.

Um eine Kyphose der Wirbelsäule im Lendenbereich zu ermöglichen, wurde unter den Bauch des Tieres ein Metallzylinder gelegt. Am Rücken des Tieres wurde die Haut in Höhe der Wirbelkörper L2 bis L5 desinfiziert. In diesem Bereich wurde nun ein Hautschnitt durchgeführt. Die Dornfortsätze wurden in dieser Region freipräpariert und der Dornfortsatz L4 wurde mit einer Schere entfernt. Der darunter liegende Wirbelbogen konnte dann mit einem 1-mm-Bohrer (Proxxon, Niersbach) an der kranialen Seite bis zum Periduralraum aufgebohrt werden. Somit bestand eine Vergrößerung des Intervertebralraums L3/L4 und freie Sicht auf die Dura mater. Hier wurde ein Polyethylenkatheter mit einem Außendurchmesser von 0,61 mm (Liquidscan,

Ueberlingen) 70-75 mm nach kranial auf das Niveau Th5 vorgeschoben. Zum Ausschluss einer intrathekalen Katheterlage erfolgte ein Aspirationstest. Nur bei negativer Liquor-Aspiration wurde das Tier für die Versuche verwendet. Nach Abschluss der Versuche wurde die korrekte Lage nochmals mittels Autopsie geprüft.



Abb.2.1: Swivel – Gelenk, Firma Instech

Zur Sicherung des Katheters wurde eine offene Schlaufe am Dornfortsatz L3 gelegt und angenäht. Der Katheter wurde nun mit einer 22 Gauge Tuohy-Nadel subkutan median zum bereits bestehenden Hautschnitt im Nacken getunnelt. Am Nacken des Tieres wurde eine 30cm lange, flexible Drahtspirale, durch welche die drei Katheter ausgeleitet werden konnten, angenäht. Am Ende der Spirale befand sich ein Swivel-Gelenk

(Instech, Plymouth Meeting, PA USA), über welches die Katheter überbrückt wurden. Mit dieser Vorrichtung konnte sich das Tier in seinem Käfig frei bewegen und drehen, ohne dass dadurch die Katheter verdreht und disloziert wurden.

Nach Wundverschluss und Erwachen des Tieres aus der Narkose wurde über den Epiduralkatheter eine Testdosis von 30 μ l Bupivacain 0,5% injiziert. Anhand der Geschwindigkeit des Einsetzens motorischer Ausfallerscheinungen zeigte sich eindeutig, ob sich das Lokalanästhetikum epidural oder spinal ausbreitete. In der Versuchsreihe wurde nur einmal eine spinale Ausbreitung beobachtet. Dieses Tier wurde von dem weiteren Versuch ausgeschlossen und durch ein anderes ersetzt. Die postoperative Erholungsphase betrug 24 Stunden. Während dieser Zeit wurden über den ZVK kontinuierlich 2 ml/h NaCl 0,9% infundiert.

Postoperativ wurden die Tiere einzeln bei konstanter Raumtemperatur in einem Käfig mit Einstreu gehalten und hatten freien Zugang zu Nahrung und Trinkwasser. Es bestand ein 12 Stunden Tag-Nacht-Zyklus über die Raumbeleuchtung.

2.3 Evaluation der thorakalen Epiduralanästhesie

2.3.1 Durchführung und Randomisierung

Die TEA erfolgte geblendet und randomisiert. Es gab 16 Infusionslösungen mit Bupivacain 0,5% und zehn mit Kochsalzlösung (NaCl 0,9%), so dass insgesamt 26 Versuche durchgeführt wurden. Bei jedem Tier sollte an beiden Versuchstagen jeweils die gleiche Infusionslösung verwendet werden. Also entweder Bupivacain an beiden Tagen oder Kochsalzlösung an beiden Tagen (siehe auch Abb.2.2). Somit bekamen acht Versuchstiere der Gruppe EPI an zwei Versuchstagen eine epiduralen Bupivacain-Infusion, die anderen fünf Tiere in der Gruppe KON erhielten Kochsalzlösung.

Die Infusionsmenge und -geschwindigkeit war in beiden Gruppen gleich. Die Auflösung der Blindung erfolgte erst am Ende der Studie.

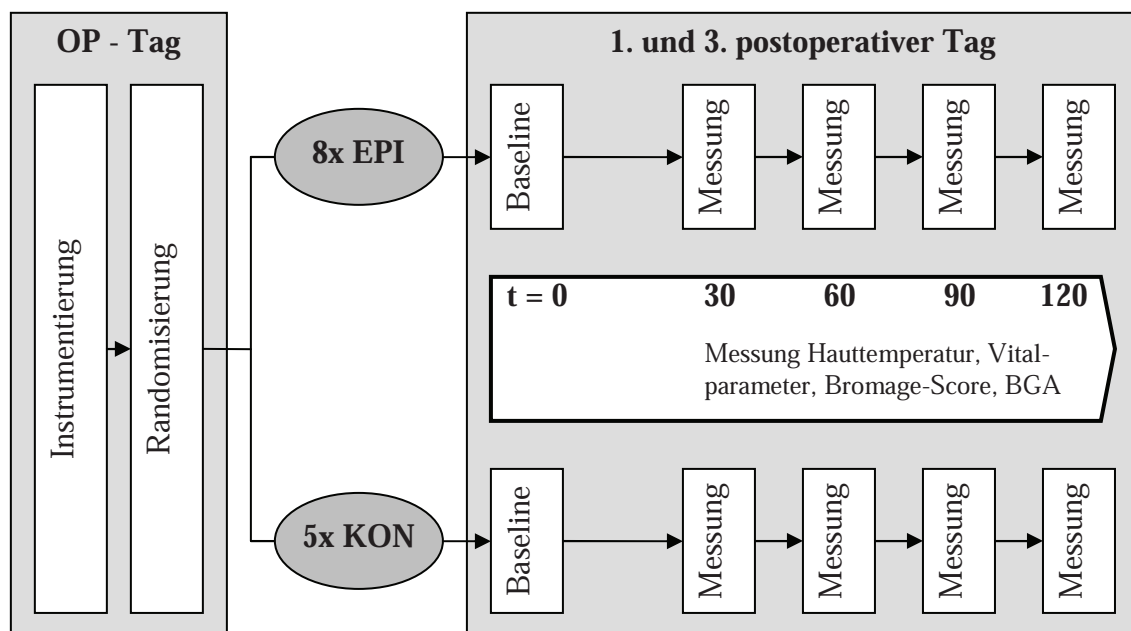


Abb.2.2: Versuchsablauf TEA

2.3.2 Messung der Hauttemperatur

Die Ausbreitung der Sympathikolyse durch die TEA sollte mittels Änderung der Hauttemperatur festgestellt werden. Bereits während der Instrumentierung waren beidseits am Thorax Hautflächen für die Temperaturmessung rasiert worden.

Mit einem Farbstift wurden nun beidseits Markierungen an den Vorderläufen, den thorakalen Segmenten Th1, Th6 und Th12 und den Hinterläufen gesetzt. Der Schwanz wurde am distalen Ende markiert.

Zur Temperaturmessung an den Hautmarkierungen wurde ein fast-response-Thermometer (BAT-12, Physitemp Instruments, Clifton, NJ, USA) benutzt.

Zu Beginn jedes Versuchsdurchlaufs wurde zunächst die Ausgangstemperatur (Baseline) an den Markierungen gemessen. Um hier Fehler durch die Bewegungen des Tieres und durch den Stress des Versuchs zu vermeiden wurde die Baseline-Messung drei Mal durchgeführt. Die erhobenen Werte wurden jeweils pro Markierung gemittelt.

Danach erhielten die Tiere eine epidurale Infusion von 15µl/h Bupivacain 0,5% (n=8) bzw. 15µl/h NaCl 0,9% (n=5). Die Applikation erfolgte randomisiert mithilfe einer programmierbaren Spritzenpumpe („Genie“, Kent Scientific Corporation, Torrington, CT USA). Nach 30, 60, 90 und 120 Minuten wurde die Hauttemperatur an den definierten Messpunkten erneut festgestellt. Diese Messungen erfolgten nur einmalig, um Ungenauigkeiten aufgrund der Zeitunterschiede zu minimieren. Die gemessenen Temperaturen wurden mit den Baseline-Werten jeder Markierung verglichen und die Differenz als ΔT berechnet: $\Delta T = T_{\text{Messzeitpunkt}} - T_{\text{Baseline}}$.

2.3.3 Messung der Vitalparameter

Zwischen den einzelnen Temperaturmessungen wurden die Vitalparameter aufgezeichnet. Herzfrequenz und MAD wurden mit einem Blutdruck-Monitor (Sirecust 404, Siemens, München) und einem Standard-Transducer (PMSET IDT, Becton Dickinson, Heidelberg) ermittelt.

Die Atemfrequenz wurde ausgezählt. Zur Baseline, sowie nach 30 und 120 Minuten wurden Blutgasanalysen zur Ermittlung des pHs und des CO₂-Partialdrucks durchgeführt.

2.3.4 Messung der motorischen Ausfälle

Motorische Ausfälle wurden nach einer etablierten, auf Ratten übertragenen Skala nach Bromage gemessen [135].

0 = Kein motorischer Ausfall
1 = Geringer motorischer Ausfall, Kraftverlust in den Hinterläufen
2 = Moderater motorischer Ausfall, Schwierigkeiten beim Stehen
3 = Kompletter motorischer Ausfall

Tab.2.1: Klassifizierung der motorischen Blockade

2.3.5 Thermografie

Zusätzlich zur Dokumentation der Änderung der Hauttemperatur mit einem fast-response-Thermometer wurde die Ausbreitung der thorakalen Sympathikolyse mit einer Infrarot-Kamera (B&B Agema, Aachen) aufgezeichnet.

Jeder Körper sendet Wärmestrahlung aus. Die Wellenlänge dieser Strahlung nimmt bei steigender Temperatur ab. Die Strahlung kann mittels Thermographie gemessen und dargestellt werden. Bei höherer Temperatur kann auch das menschliche Auge Wärmestrahlung wahrnehmen. Wiederum wurde das Tier vor Beginn der Infusion des Lokalanästhetikums und im Verlauf beobachtet. Diese Versuche fanden in Käfigen ohne Einstreu und mit standardisierter Raum- und Käfigtemperatur statt. Bildaufnahmen erfolgten nach einer Erholungszeit von 24 Stunden ohne epidurale

Infusion bzw. nach einer Stunde kontinuierlicher epiduraler Infusion von 15µl/h Bupivacain 0,5%.

2.4 Mikrozirkulation bei thorakaler Epiduralanästhesie bei Pankreatitis

2.4.1 Durchführung und Randomisierung

Die Auswirkungen der kontinuierlichen thorakalen Epiduralanästhesie auf die Mikrozirkulation der Ileum-Mukosa bei akuter Pankreatitis sollten erforscht werden.

Es wurden vier Gruppen (n = 7) männlichen Ratten gebildet. Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig und geblendet.

Gruppe I KON	Gruppe II PANK	Gruppe III EPI	Gruppe IV V-EPI
Kontrollgruppe 15µl/h NaCl 0,9% epidural	Pankreatitis 15µl/h NaCl 0,9% epidural	Pankreatitis 15µl/h Bupivacain 0,5% epidural	Pankreatitis 15µl/h Bupivacain 0,5% epidural mit 7h Verzögerung.

Tab.2.2: Gruppeneinteilung

Die Gruppe KON war die Kontrollgruppe. Hier wurden Messwerte ohne Einfluss von Erkrankung oder Therapie aufgezeichnet. Die Tiere der Gruppe KON erhielten während der Versuche eine epidurale Infusion von 15µl/h NaCl 0,9%. Um die Auswirkungen der Operation abzubilden, wurde auch in KON eine Laparotomie durchgeführt. Diese Scheinoperation umfasste alle wesentlichen Schritte der Pankreatitisinduktion, insbesondere die Präparation des Duodenums und die Manipulation am Pankreas.

In der zweiten Gruppe (PANK) wurden die Veränderungen durch eine nekrotisierende Pankreatitis ohne Therapie beobachtet. Alle Tiere erhielten eine epidurale Infusion von 15µl/h NaCl 0,9%. Bei der Laparotomie wurde durch Taurocholatinjektion in den Gallengang eine akute Pankreatitis ausgelöst.

In der dritten Gruppe (EPI) wurden schließlich die Veränderungen durch Therapie mit kontinuierlicher TEA bei akuter nekrotisierender Pankreatitis untersucht. Die Versuchstiere erhielten eine epidurale Infusion von 15µl/h Bupivacain 0,5%.

In einer vierten Gruppe (V-EPI) wurden Daten zur verzögerten TEA nach sieben Stunden Krankheitsverlauf gesammelt. Bei den Tieren begann die epidurale Infusion von 15µl/h Bupivacain 0,5%. erst sieben Stunden nach Induktion der akuten nekrotisierenden Pankreatitis.

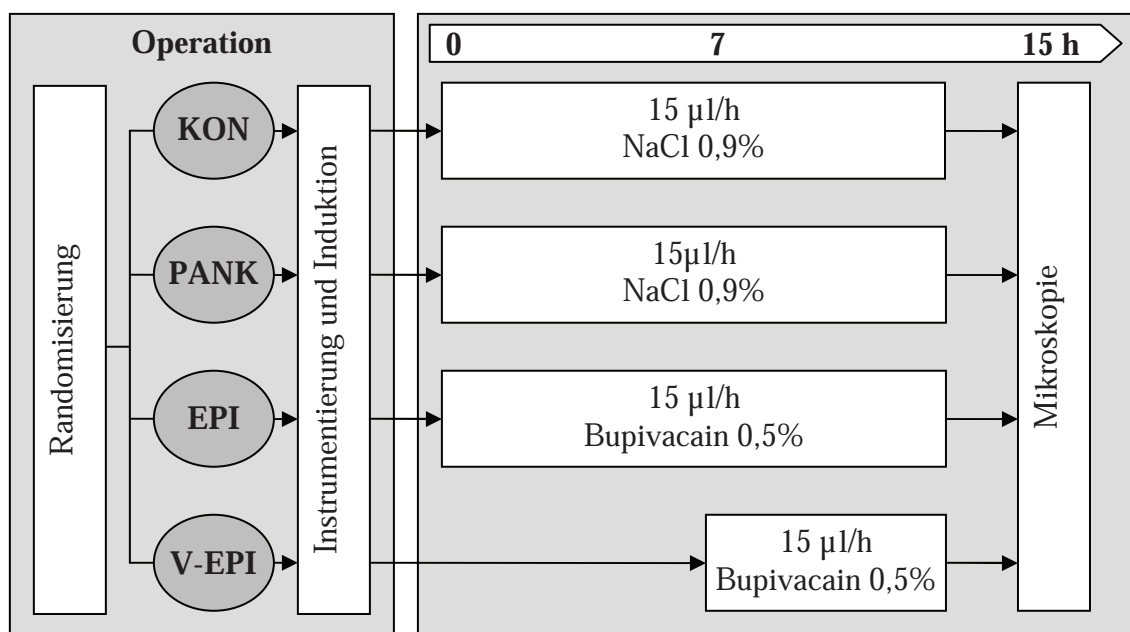


Abb.2.3: Versuchsablauf Mikrozirkulation

2.4.2 Induktion der akuten Pankreatitis

Die Tiere wurden zunächst nach dem in 2.3 etablierten Modell narkotisiert und operiert. Nach Anlage eines ZVK, eines arteriellen Zugangs und des Epiduralkatheters wurde zusätzlich die Bauchhöhle eröffnet und eine hämorrhagisch nekrotisierende Pankreatitis durch die Injektion von 2ml/kgKG Taurocholat 5% induziert. Dazu wurde das Duodenum freipräpariert um den Gallengang darzustellen und dann die Lösung mit

einer 27 Gauge Kanüle langsam in den gemeinsamen Gallen- und Pankreasausführungsgang injiziert.

2.4.3 Postoperative Versorgung und Überwachung

Die Tiere aller Gruppen erhielten postoperativ 2ml/h NaCl 0,9% über den ZVK und wurden hämodynamisch, respiratorisch und motorisch überwacht. Die Herzfrequenz, der MAD sowie die Atemfrequenz wurden dokumentiert. Der veränderte Motorscore nach Bromage (siehe Tab.2.1) wurde erhoben. Auch hier waren die Tiere über einen Swivel im Käfig frei beweglich und hatten Zugang zu Nahrung und Trinkwasser. Eine Blutgasanalyse zur Bestimmung des CO₂-Partialdrucks erfolgte vor Re-Anästhesie am Ende der Beobachtungszeit.

2.4.4 Relaparotomie

Nach 15 Stunden wurden alle Tiere erneut mit einer Isofluran-Inhalationsanästhesie narkotisiert. Zur Sicherung des Atemweges wurde die Trachea präpariert und eine Tracheotomie durchgeführt. Mit Hilfe eines Beatmungsgerätes für Kleintiere (Harvard Apparatus, Small Animal Volume Controlled Ventilator 683, Holliston, MA USA) konnten die Tiere während der Mikroskopie mit gleich bleibendem Atemminutenvolumen beatmet werden.

Die Bauchhöhle wurde auf eine Länge von ca. 2 cm median erneut eröffnet. Das Versuchstier wurde unter Fortführung der Allgemeinanästhesie auf den Tisch des inversen Fluoreszenzmikroskops (Eclipse TE 300, Nikon, Düsseldorf) gelegt. Die Lagerung erfolgte auf der rechten Seite, so dass der Bauchschnitt vor dem Objektträger lag. Über die Laparotomie wurde nun das Ileum vorsichtig mit einem Wattestäbchen herausgeführt. Eine Darmschlinge wurde auf einer Länge von zwei bis drei Zentimetern auf einem Tupfer ausgebreitet. Zur Vermeidung von Blutungen wurde die Anti-Mesenteriallinie mit einem Elektrokauter verödet. Hier wurde nun der Einschnitt in das

Ileum mit einer Schere durchgeführt. Der Darminhalt wurde vorsichtig entfernt und das Lumen mit NaCl ausgespült. Über die beiden Schnittenden wurden PVC-Katheter in das Darmlumen eingeführt. Diese wurden in leichter Streckung des Darms auf Zellstoff fixiert. Weiterer Darminhalt wurde so über die Katheter nach außen abgeleitet und konnte das Mikroskopierfeld nicht erreichen. Die nun auf dem Objektträger flach aufliegende Mukosa wurde an den Seiten vorsichtig mit Wattestäbchen angedrückt. Der Bereich zwischen den Wattestäbchen wurde somit nicht berührt oder manipuliert. Nach zwanzigminütiger Erholungspause wurden in diesem Abschnitt die mikroskopischen Aufnahmen zur späteren Offline-Auswertung gemacht.

Die Körpertemperatur wurde mit einem rektalen Thermometer kontinuierlich gemessen. Zur Aufrechterhaltung einer Normothermie wurde das Tier während des gesamten Versuchs mit einer Wärmelampe (Rotlichtlampe, Osram, München) bestrahlt.

2.4.5 Intravitalmikroskopie

Zur Mikroskopie wurde ein invertiertes Nikon Eclipse TE 300 Mikroskop (Nikon, Düsseldorf) eingesetzt. Als Kontrastmittel wurden vor Beginn der Mikroskopie 20 mg Fluorisothiocyanat-Albumin (Sigma Aldrich, Taufkirchen) in 1 ml NaCl 0,9% gelöst und intravenös appliziert.

In 20-facher Vergrößerung und mit einem B2-Filter (Exzitationsbereich 450-490 nm, Absorptionsmaximum 520 nm) konnten deutlich die Villi des Ileums identifiziert werden und die Erythrozyten in ihrem Fluss durch die Gefäße beurteilt werden. Die Mikroskopie wurde von sechs bis zehn Villi jeweils 60 Sekunden mit einer gekühlten Fluoreszenzkamera (FView II, Soft Imaging Systems, Münster) auf SVHS aufgezeichnet (SVHS-Kassette, TV-Monitor und Videorekorder, Sony, Japan).

2.4.6 Auswertung der Intravitalmikroskopie

Die aufgezeichneten SVHS-Videos der kapillaren Perfusion der Villi wurden auf einem Videomonitor (Sony, Japan) angezeigt. In Pausenfunktion konnte der Gefäßbaum jedes einzelnen Villus direkt vom Standbild am Monitor auf eine Folie übertragen werden. Die Folien wurden anschließend mit einem Scanner (Mustek, Taiwan) in ein digitales Bild umgewandelt.

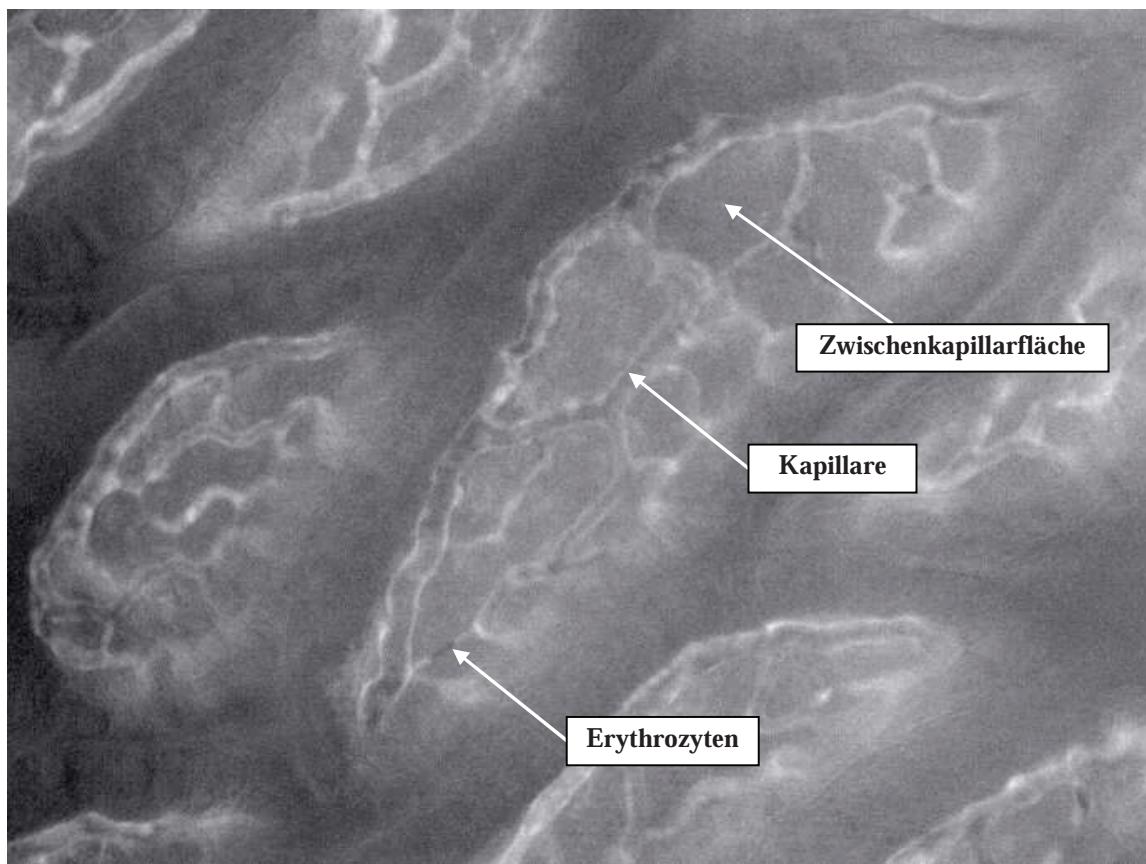


Abb.2.4: Villi mit Kapillaren und Erythrozyten, Ileummukosa, 20-fache Vergrößerung, 15 h nach Pankreatitisinduktion.

Auf dem Videomonitor wurden die Gefäße jedes Villus im laufenden Bild auf ihre Durchblutung hin beobachtet. Als „perfundierte Kapillare“ wurde ein Gefäß bezeichnet, wenn mindestens ein Erythrozyt während der 60 Sekunden Aufzeichnungszeit durch das Gefäß floss. Aus den eingescannten Folien wurden mithilfe eines Computerprogramms (AnalySIS, SIS, Münster) die Zwischenkapillarflächen des Villus

berechnet. Die Zwischenkapillarfläche (ZKF) ist dabei umgekehrt proportional zur Anzahl der perfundierten Kapillaren.

Zunächst wurde die Zwischenkapillarfläche aller perfundierten Kapillaren (ZKF_{total}) bestimmt. Darüber hinaus wurden die Bereiche zwischen kontinuierlich perfundierten Kapillargefäßen (ZKF_{kont}) gemessen. Die ZKF_{kont} beinhaltet also die Flächen des Villus, welche an Kapillargefäße grenzen, durch die während der 60 Sekunden Videoaufzeichnung kontinuierlich Blut floss.

Die Erythrozytenflussgeschwindigkeit (V_{ERY} in $\mu\text{m/s}$) wurde per frame-by-frame Analyse berechnet. Die Distanz, die ein Erythrozyt pro Zeiteinheit zurücklegt, wurde aus drei bis zwölf Bildern mit einem Einzelbildabstand von 40ms bestimmt. Die Flussgeschwindigkeit konnte dann aus der Division der gesamten zurückgelegten Distanz mit dem Zeitintervall zwischen Beginn und Endpunkt der zurückgelegten Strecke berechnet werden. Der Durchmesser der terminalen Villusarteriole wurde an fünf verschiedenen Punkten bei 0, 25, 50, 75 und 100 Prozent des sichtbaren Anteils des Gefäßes gemessen. Der Mittelwert der gemessenen Durchmesser wurde dann als (D_{art}) definiert. In der Annahme, die terminale Arteriole sei ein Zylinder, konnte der Blutfluss (Q) aufgrund geometrischer Berechnung anhand der Gleichung $Q = [\pi] * (D_{\text{art}}^2 * 4) * V_{\text{ERY}}$ bestimmt werden.

2.4.7 Blutanalysen

Nach Abschluss der Intravitalmikroskopie wurden die Tiere in stark vertiefter Allgemeinanästhesie per Aortenpunktion vollständig exsanguiniert. Die Blutproben wurden direkt nach Entnahme gekühlt zentrifugiert und bei -20°C bis zur Bestimmung gelagert.

Der Serumlaktat Spiegel wurde per Blutgasanalyse (RadiometerABL, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt. Die Serumamylase-Aktivität konnte photometrisch mit CobasBio

(Roche, Mannheim) gemessen werden und das IL-6 wurde mittels ELISA (R&D, Minneapolis, MN, USA) bestimmt.

2.5 Überlebensversuche

Zur Prüfung der Veränderungen in der Mortalität der hämorrhagisch nekrotisierenden Pankreatitis wurden Überlebensversuche durchgeführt. Die Instrumentierung mit Kathetern und Swivel erfolgte wie in 2.2 beschrieben. Die Tiere wurden mit einer Taurocholat-Pankreatitis wie in 2.4 behandelt. Postoperativ erhielten die Tiere geblindet und randomisiert 15µl NaCl pro Stunde (Gruppe S1; n=15) oder 15µl Bupivacain 0,5% pro Stunde (Gruppe S2; n=15) epidural. Die einzige Therapiemaßnahme war die epidurale Infusion und eine Flüssigkeitssubstitution mit 2ml/h NaCl 0,9%. Die Tiere hatten Zugang zu Nahrung und Wasser. Die Überlebenszeit wurde über 7 Tage per Videoaufzeichnung analysiert.

2.6 Statistische Analyse

Zur Auswertung der Daten wurde das Computerprogramm Sigmastat 3.0 (Systat Software, Richmond, CA USA) benutzt. Die Daten wurden zunächst auf Normal- und Gleichverteilung hin überprüft um zu entscheiden, ob parametrische oder nicht-parametrische Tests angewandt werden sollten. Die Daten des ersten Teils der Arbeit wurden je nach Charakteristik der Daten durch Repeated measurements ANOVA mit einem post hoc Student-Newman-Keuls-Test oder ANOVA-on-Ranks mit einem post-hoc Dunns-Test verglichen.

Die Auswirkungen der Pankreatitis zwischen KON und PANK wurde durch den Vergleich mittels eines t-Tests evaluiert. Auswirkungen der zwei Therapiemodelle wurden entsprechend der Charakteristik der Daten durch ANOVA mit einem post hoc Student-Newman-Keuls-Test oder ANOVA-on-Ranks mit einem post hoc Dunns-Tests

verglichen. Die Überlebensversuche wurden mit einem log-rank-test bewertet. Die Signifikanz wurde durch eine Typ-2-Fehler-Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ definiert.

Die Darstellung der Daten erfolgt durch Mittelwert \pm Standardfehler oder Median (25%-Perzentile, 75%-Perzentile).

3. Ergebnisse

3.1 Experimentelle kontinuierliche TEA

3.1.1 Kardiorespiratorische Funktion

Die Vitalparameter mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Kohlendioxidpartialdruck in der arteriellen Blutgasanalyse (P_{ARTCO_2}) blieben in beiden Gruppen über den gesamten Infusionszeitraum unverändert. Es konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb oder zwischen den Gruppen festgestellt werden.

	KON					EPI				
	Base	30	60	90	120	Base	30	60	90	120
MAD (mmHg)	128 ± 16	125 ± 18	121 ± 12	120 ± 16	127 ± 12	127 ± 16	130 ± 16	122 ± 10	124 ± 10	115 ± 9
HF (min⁻¹)	408 ± 45	396 ± 33	420 ± 39	438 ± 34	444 ± 42	408 ± 48	432 ± 25	440 ± 34	439 ± 44	426 ± 36
AF (min⁻¹)	120 ± 22	130 ± 23	138 ± 26	115 ± 20	120 ± 23	127 ± 23	124 ± 17	123 ± 20	124 ± 23	115 ± 20
P_{ARTCO_2} (mmHG)	33,9 ± 3,3	32,3 ± 4,0	-	-	30,0 ± 5,2	31,7 ± 3,3	30,0 ± 5,0	-	-	32,1 ± 3,4

Tab 3.1: Vitalparameter Temperaturmessung, KON vs. EPI. MAD: Mittlerer arterieller Druck, HF: Herzfrequenz, AF: Atemfrequenz, P_{artCO_2} : arterieller CO_2 -Partialdruck. Mittelwert ± SEM (* p<0,05)

3.1.2 Motorscore

Während der Versuche kam es zu keinen motorischen Blockaden > Bromage 1 an den Hinterläufen. Die Vorderläufe der Tiere waren gar nicht betroffen.

	KON					EPI				
	Base	30	60	90	120	Base	30	60	90	120
MS	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	0 (0 / 0,5)	0 (0 / 1,5)	0 (0 / 1,0)

Tab 3.2: Motorscore (MS), Median (25% / 75% Perzentile)

3.1.3 Temperaturmessung

Zunächst wurden die Temperaturen vor Beginn der epiduralen Infusion (Baseline) gemessen. (Tab.3.3).

	Vorder- Läufe	Th1	Th6	Th12	Hinter- läufe	Schwanz Proximal	Schwanz Distal
KON	25,5 ± 0,8	37,3 ± 0,7	37,1 ± 0,7	37,2 ± 0,7	25,2 ± 0,6	26,1 ± 0,9	22,9 ± 0,5
EPI	25,8 ± 1,1	37,1 ± 0,4	36,9 ± 0,4	36,9 ± 0,4	26,1 ± 1,3	25,6 ± 1,3	22,5 ± 1,1

Tab.3.3: Messungen der Hauttemperatur Baseline (°C), 1. und 3. postoperativer Tag

Die Daten der Baseline waren die Ausgangswerte für Abweichungen durch TEA. Die gemessenen Baseline-Werte stellen den Referenzwert für die Berechnung der Hauttemperaturdifferenz dar. Es wurden keine signifikanten Temperaturdifferenzen im Vergleich beider Gruppen festgestellt.

Während der Versuche konnten im Vergleich der Gruppen EPI und KON signifikante Temperaturdifferenzen über den gesamten thorakalen Bereich, gemessen an den Punkten Hochthorakal (Th1), Mittelthorakal (Th6) und Tiefthorakal (Th12) festgestellt werden. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen bestand über die gesamte Versuchszeit von 120 Minuten (Abb.3.1).

Die Messwerte der Extremitäten (Vorder- und Hinterläufe) und des proximalen Schwanzes wiesen starke Schwankungen auf. Es wurden Abkühlung und auch Erwärmung sowohl an den Vorder- als auch an den Hinterläufen festgestellt. Die Temperaturdifferenzen (ΔT) erreichten Werte von $-4,1\text{ °C}$ bis $+10,2\text{ °C}$ zur Baseline. Im F-Test konnte eine signifikant unterschiedliche Varianz zwischen den Gruppen KON und EPI festgestellt werden.

Ein signifikanter Temperaturunterschied am distalen Schwanz konnte nach 60, 90 und 120 Minuten nachgewiesen werden (Abb.3.2).

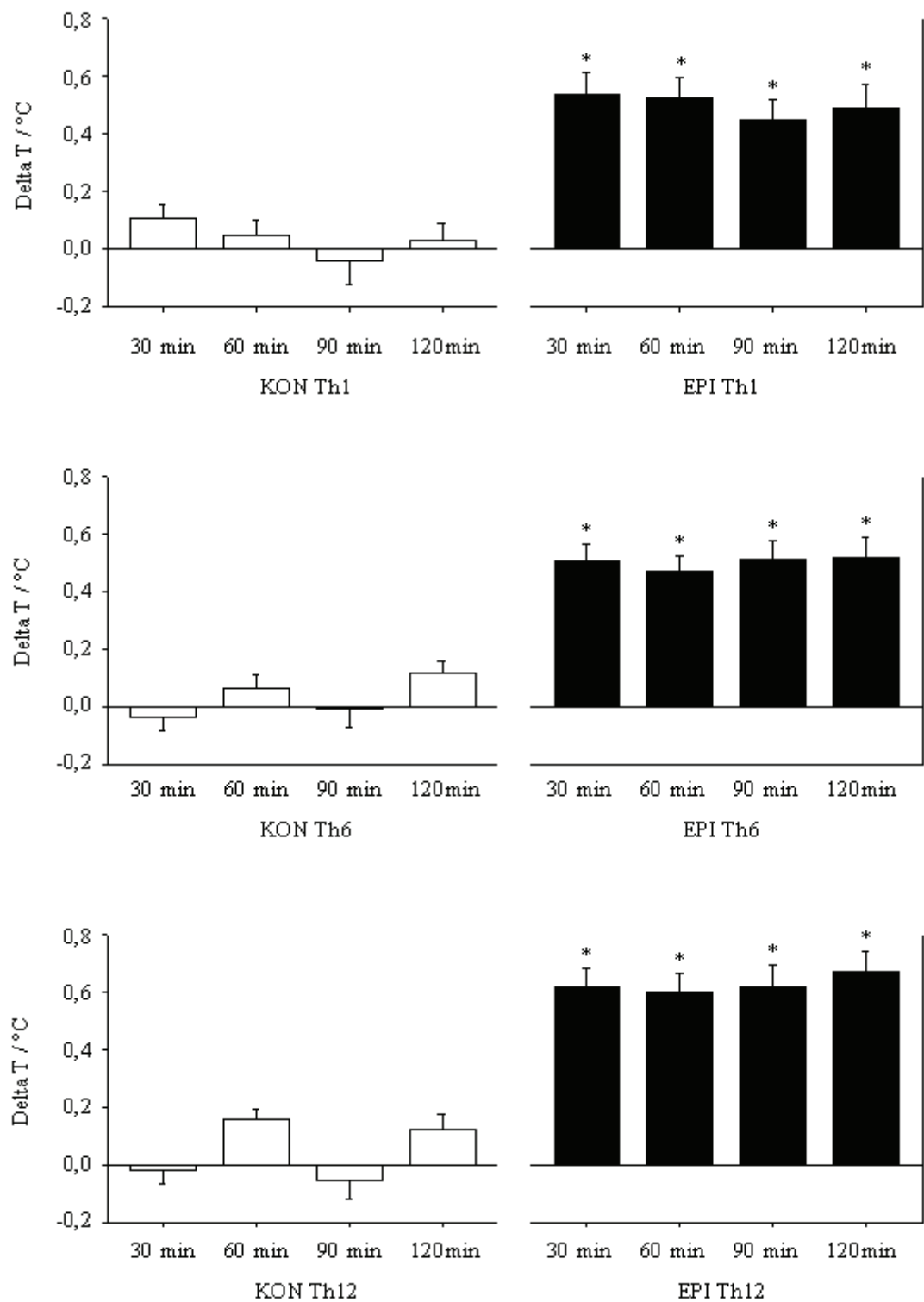


Abb.3.1: Differenz der thorakalen Hauttemperatur (ΔT) im Vergleich KON (weiße Balken) gegen EPI (schwarze Balken) nach 30, 60, 90 und 120 Minuten bei Th1, Th 6 und Th 12. Mittelwerte \pm SEM (* $p < 0,05$ vs. Kontrolle)

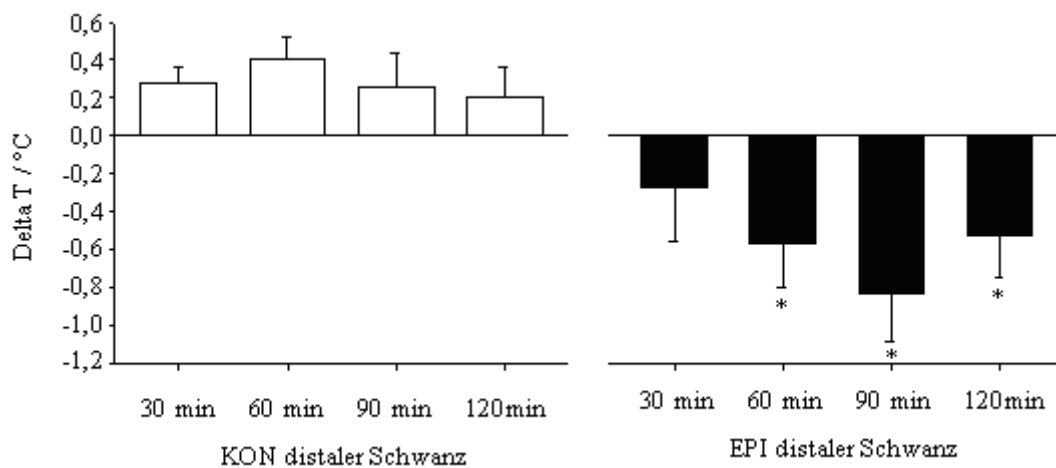


Abb.3.2: Differenz der Temperatur am distalen Schwanz (ΔT) im Vergleich KON (weiße Balken) gegen EPI (schwarze Balken) nach 30, 60, 90 und 120 Minuten. Mittelwerte \pm SEM (* $p < 0,05$ vs. Kontrolle)

Innerhalb der Gruppe EPI wurde weiterhin ein Vergleich der Temperaturdifferenzen am ersten postoperativen Tag mit denen am dritten postoperativen Tag durchgeführt. Es zeigte sich bis auf einen Zeitpunkt in einem Segment keine Unterschiede in den Temperaturdifferenzen im Vergleich zwischen dem ersten und dem dritten postoperativen Tag (Abb.3.3).

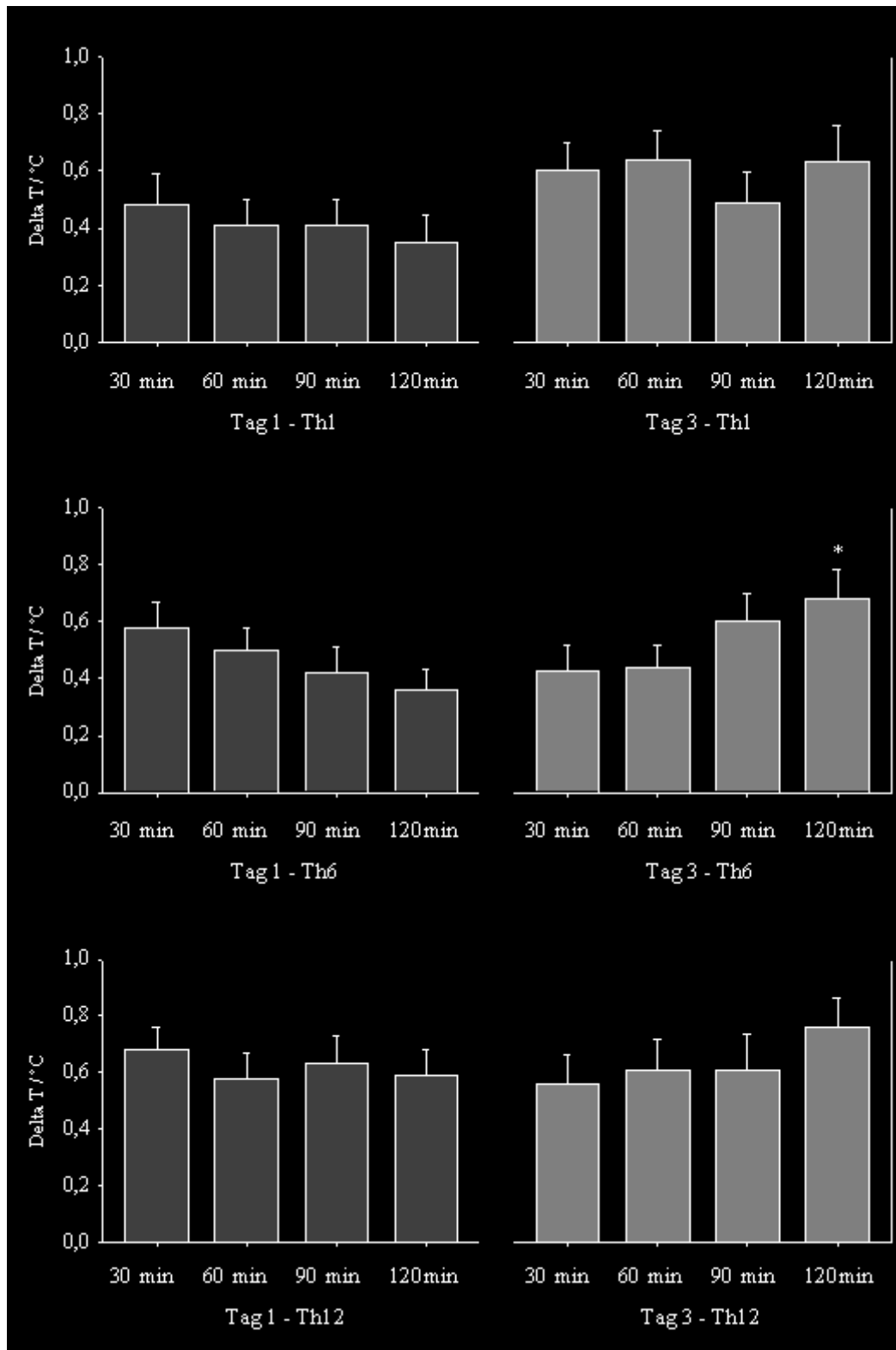


Abb. 3.3: Differenz der thorakalen Hauttemperatur (ΔT) zur Baseline im Vergleich Tag 1 zu Tag 3 innerhalb der Gruppe EPI nach 30, 60, 90 und 120 Minuten bei Th1, Th6 und Th12. Mittelwerte \pm SEM (* $p < 0,05$ vs. Kontrolle)

3.1.4 Thermografie

In der Thermografie konnte die thorakale Erwärmung bei Epiduralanästhesie qualitativ anhand einer Zunahme der kutanen Infrarot-Abstrahlung, im Bild an einer Zunahme der Rot-Töne anschaulich gemacht werden (Abb.3.4). Eine quantitative Auswertung der Daten erfolgte nicht, da eine Zuordnung von anatomischen Markern am bewegten Tier in der Infrarotaufnahme unzureichend möglich war.

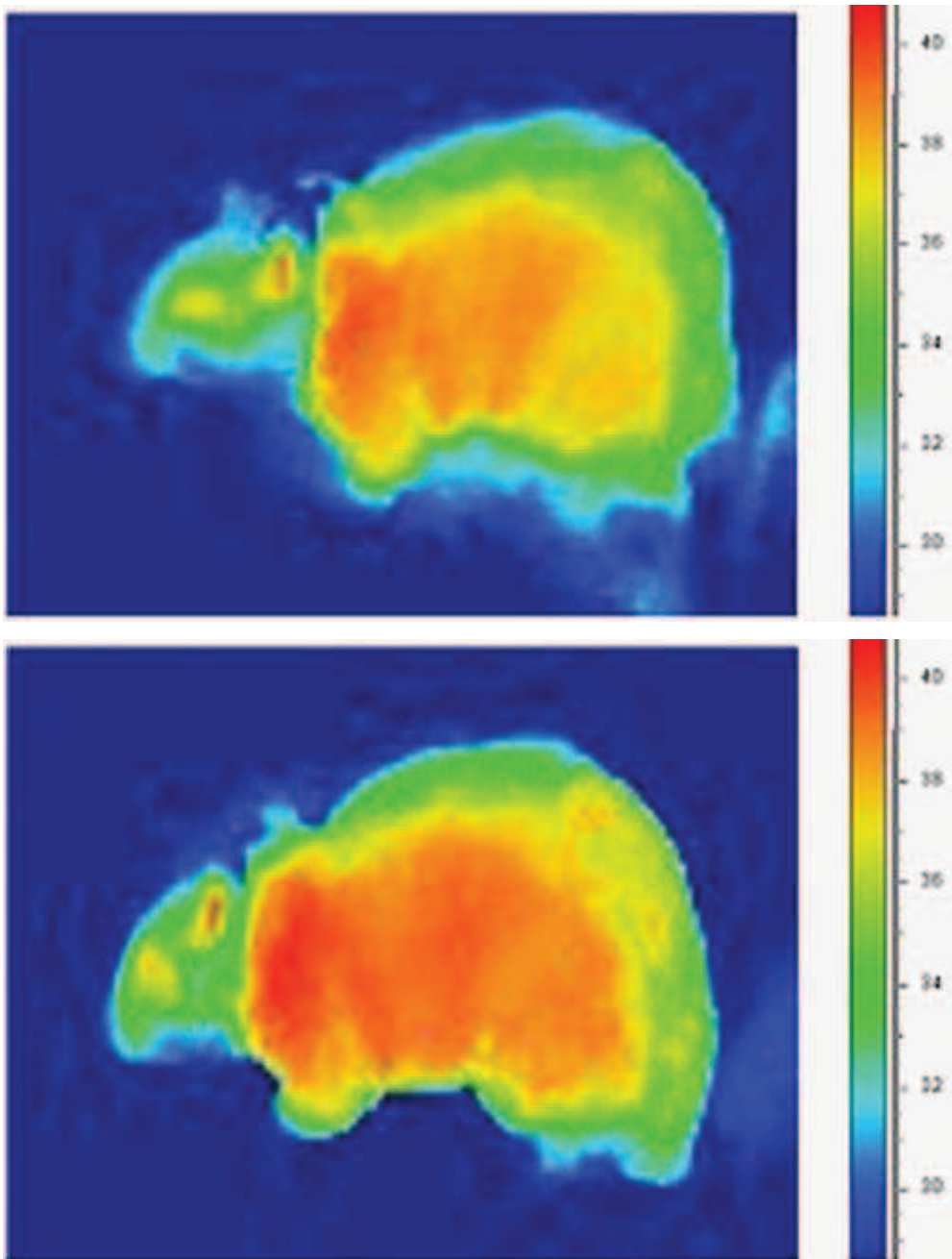


Abb.3.4: Thermografie vor Therapiebeginn (oben) und nach 1 Stunde TEA (unten)

3.2 Einfluss der TEA auf die akute nekrotisierende Pankreatitis

Mithilfe des in der ersten Versuchsphase standardisierten Modells zur thorakalen Epiduralanästhesie konnten die Fragestellungen des zweiten Teils dieser Studie bearbeitet werden.

3.2.1 Hämodynamik und Motorscore

Unter kontinuierlicher Volumengabe konnte in der Pankreatitisgruppe kein signifikanter Effekt der unbehandelten akuten Pankreatitis auf Herzfrequenz und MAD festgestellt werden. Auch der Einfluss der TEA in den Gruppen EPI und V-EPI führte zu keinen hämodynamischen Veränderungen. Die Vitalparameter blieben in allen drei Gruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe stabil (Tabelle 3.4).

In den Gruppen EPI und V-EPI wurden nur geringe motorische Defizite nachgewiesen.

	KON	PANK	EPI	V-EPI
MAD (mmHg)	112 ± 4	118 ± 4	128 ± 11	111 ± 12
HF (min⁻¹)	378 ± 28	389 ± 17	340 ± 11	354 ± 19
Motorscore	0 (0 / 0)	0 (0 / 0)	0 (0 / 1)	0 (0 / 1)

Tab.3.4: Hämodynamik und motorische Blockade unter TEA, 15 h nach Induktion einer akuten Pankreatitis: MAD: Mittlerer arterieller Druck, HF: Herzfrequenz (Mittelwert ± SEM) und Motorscore [Median (25% / 75% Perzentile)]

3.2.2 Mikrozirkulation

Die Zwischenkapillarfläche aller perfundierten Kapillaren (ZKF_{total}) stieg von $757 \pm 42 \mu m^2$ in der Kontrollgruppe auf $936 \pm 69 \mu m^2$ in PANK an ($p < 0,05$).

In den beiden Gruppen mit TEA unterschied sich die ZKF_{total} nicht signifikant von der Gruppe PANK (Abb. 3.5).

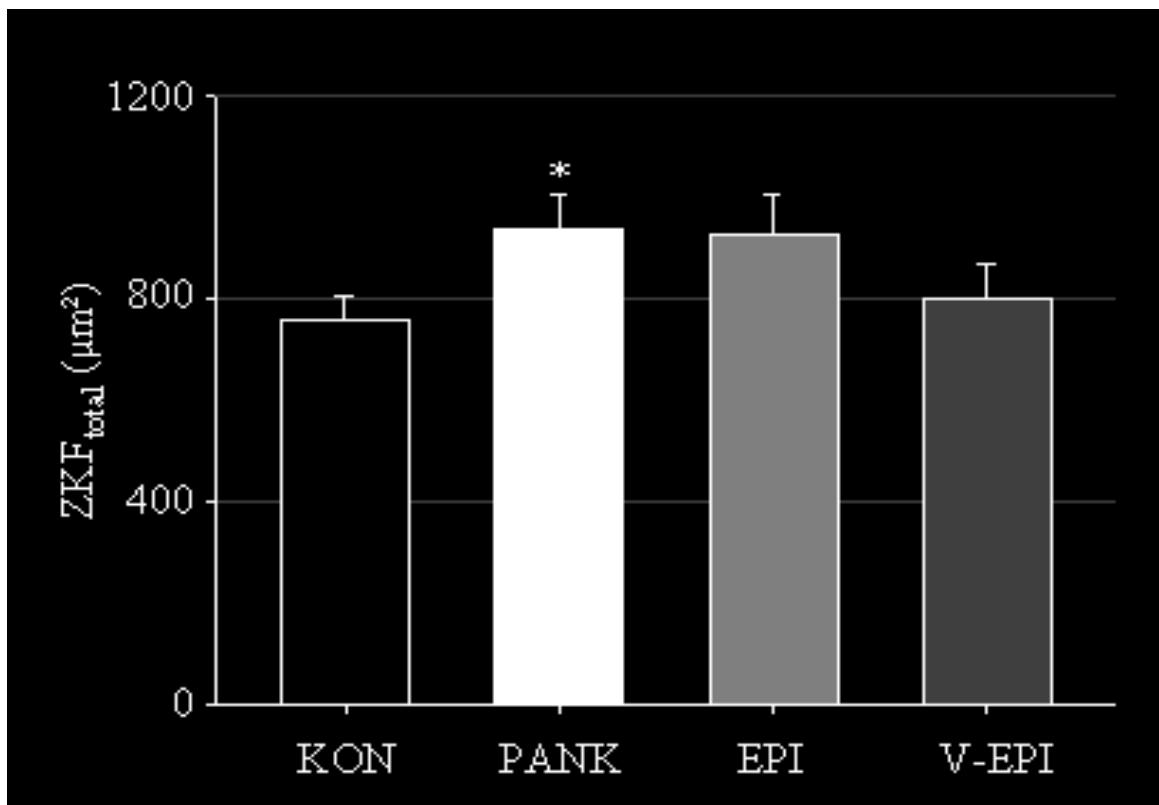


Abb.3.5: Gesamtfläche zwischen den Kapillaren 15 Stunden nach Scheinoperation oder Induktion der akuten Pankreatitis. Die Abnahme der Anzahl durchbluteter Kapillaren wird durch einen Anstieg der ZKF angezeigt. Mittelwert \pm SEM (* $p < 0,05$ gegenüber KON)

Die kontinuierliche Kapillarperfusion sank in der Gruppe PANK. Dies zeigte die Zunahme der Fläche zwischen den kontinuierlich perfundierten Kapillaren (ZKF_{kont}) von $1310 \pm 226 \mu\text{m}^2$ in KON auf $2996 \pm 414 \mu\text{m}^2$ in PANK ($p < 0,05$) an.

In den Gruppen mit TEA normalisierte sich die kontinuierliche Kapillarperfusion wieder: EPI $1641 \pm 397 \mu\text{m}^2$ ($p < 0,05$ gegenüber PANK) und V-EPI $1355 \pm 151 \mu\text{m}^2$ ($p < 0,05$ gegenüber PANK) (Abb. 3.6).

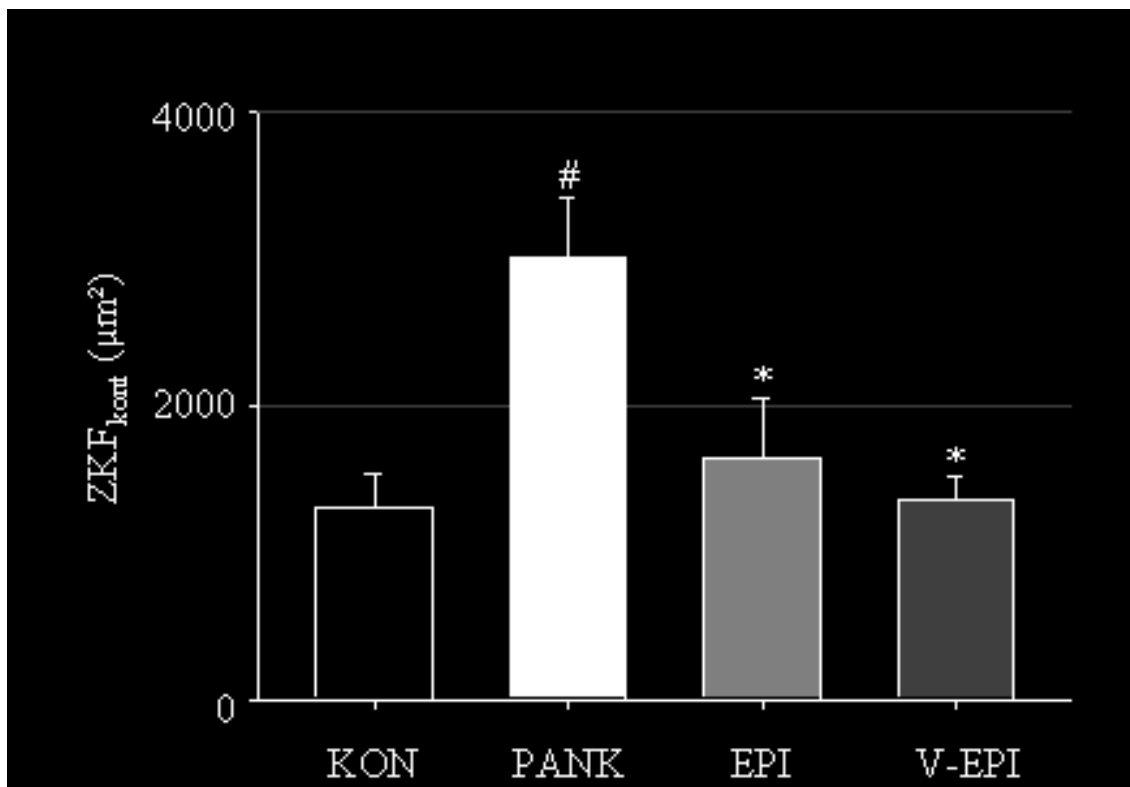


Abb.3.6: Vergleich der Fläche zwischen den kontinuierlich durchbluteten Kapillaren 15 Stunden nach Scheinoperation oder Induktion der akuten Pankreatitis. Die Abnahme der durchbluteten Kapillaren wird durch einen Anstieg der ZKF angezeigt.

Mittelwert \pm SEM (# = $p < 0,05$ gegenüber KON; * = $p < 0,05$ gegenüber PANK)

Der Blutfluss in der terminalen Villus-Arteriole sank in der Gruppe PANK ($10382 \pm 1417 \mu\text{m}^3 / \text{sek}$) im Vergleich zur Kontrollgruppe KON ($21087 \pm 2819 \mu\text{m}^3 / \text{sek}$) ($p < 0,05$).

Durch die Epiduralanästhesie konnte auch dieser Wert deutlich angehoben werden (EPI: $18465 \pm 2803 \mu\text{m}^3$, $p < 0,05$ gegenüber PANK, Abb.3.7). In der Gruppe mit verspäteter Epiduralanästhesie (V-EPI) wurde allerdings keine signifikante Änderung des Blutflusses im Vergleich zu PANK mehr festgestellt (Abb. 3.7).

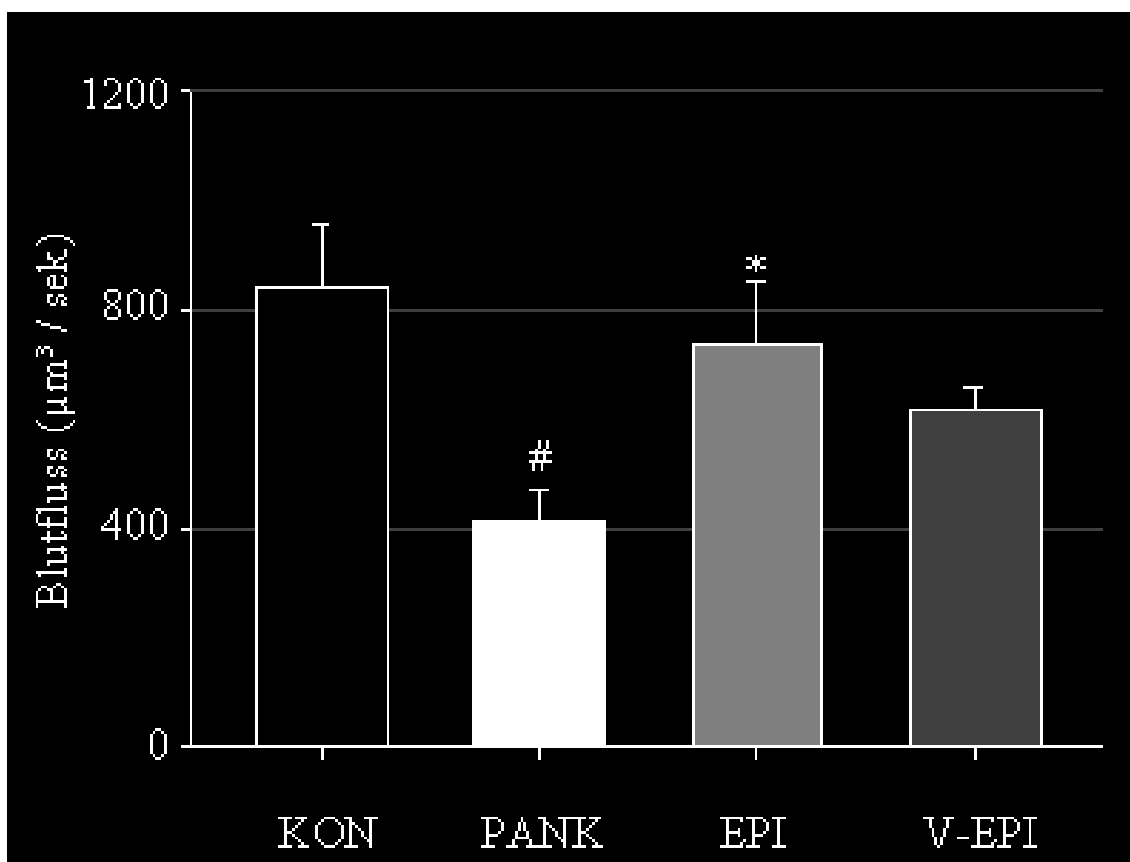


Abb.3.7: Vergleich des kapillaren Blutstroms. Pankreatitis reduziert die Durchblutung um mehr als 50%. Mittelwert \pm SEM (# = $p < 0,05$ gegenüber KON; * = $p < 0,05$ gegenüber PANK)

3.2.3 Serumamylase

Die Serumamylase stieg in der Gruppe PANK auf 4247 ± 545 U/l im Vergleich zur Kontrollgruppe KON mit 872 ± 67 U/l. In den Gruppen mit TEA (EPI 3702 ± 661 U/l und V-EPI 4546 ± 510) zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen der thorakalen Epiduralanästhesie auf die Serumspiegel im Vergleich zu PANK.

3.2.4 Serumlaktat

Das Serumlaktat stieg von $3,4 \pm 0,5$ mmol/l in der Gruppe KON auf $5,4 \pm 1,2$ mmol/l in der Gruppe PANK ($p < 0,05$). Unter Epiduralanästhesie wurden Werte von $3,48 \pm 0,85$ mmol/l in der Gruppe EPI ($p < 0,05$ gegenüber PANK) und $2,3 \pm 0,6$ mmol/l in der Gruppe V-EPI ($p < 0,05$ gegenüber PANK) gemessen. Zwischen den beiden Therapiegruppen EPI und V-EPI gab es hierbei keine signifikanten Unterschiede.

3.2.5 Interleukin-6

Der proinflammatorische Mediator IL-6 stieg bei akuter Pankreatitis in der Gruppe PANK auf 142 ± 10 ng/ml gegenüber 82 ± 9 ng/ml in KON. ($p < 0,05$). Mit sofortiger Epiduralanästhesie konnte dieser Anstieg nicht verhindert werden (119 ± 13 ng/ml).

In der verspäteten Behandlung (V-EPI) zeigte sich jedoch ein erniedrigter Wert von 99 ± 9 ng/ml ($p < 0,05$ gegenüber PANK). Der Vergleich von sofortiger (EPI) und verspäteter (V-EPI) Therapie mittels Epiduralanästhesie zeigte hierbei keine signifikante Änderung.

3.3 Sieben-Tage Überlebensrate

Während des siebentägigen Überlebensversuchs konnte in der Gruppe S2 (Bupivacain) eine deutlich niedrigere Mortalität als in der Gruppe S1 (NaCl) ($p < 0,05$) festgestellt werden. In der Gruppe ohne Behandlung überlebten nur 33% der Tiere die Erkrankung, während 73 % der Tiere mit kontinuierlicher Epiduralanästhesie überlebten. Damit wurde die Mortalität um 66% reduziert.

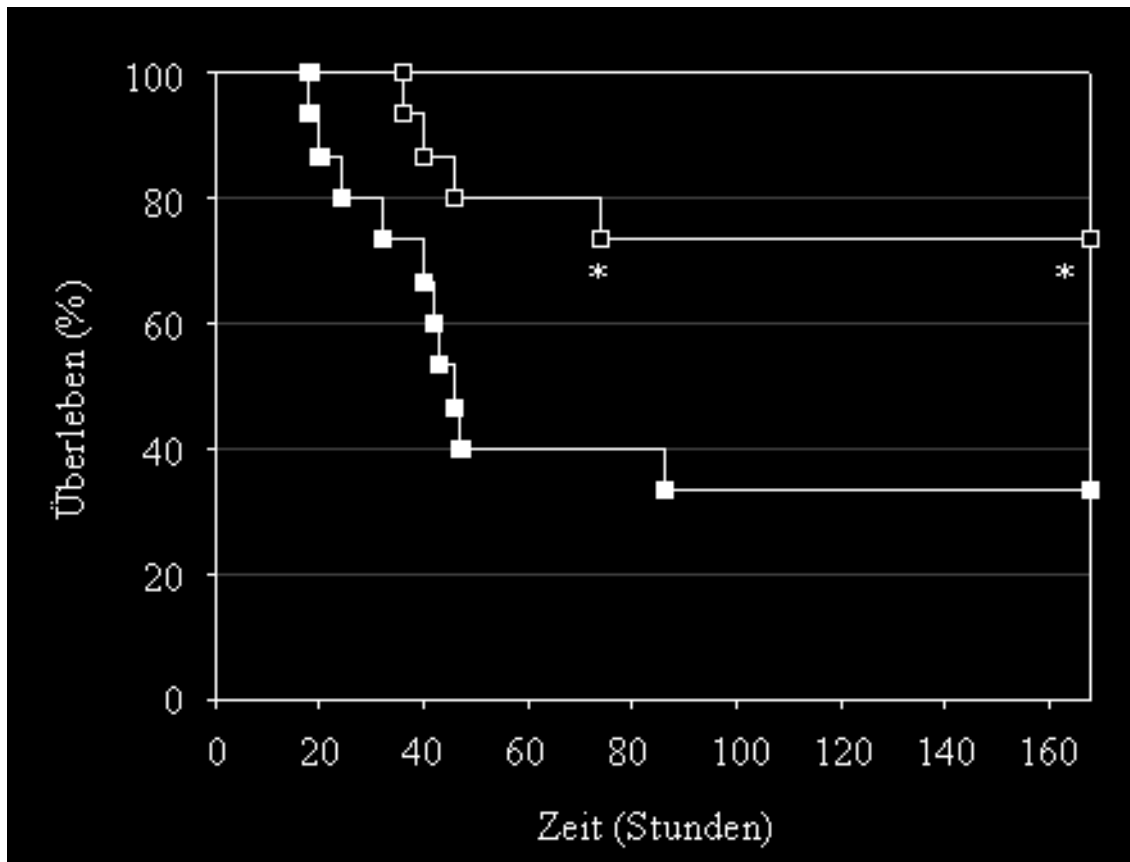


Abb.3.8: 7-Tage Überlebensrate: S1 (15µl/h Bupivacain 0,5% epidural, n=15), schwarze Boxen; S2 (15 µl/h NaCl 0,9% epidural, n=15), weiße Boxen. (* = $p < 0,05$ gegenüber PANK)

4. Diskussion

Die akute, nekrotisierende Pankreatitis wird von einer komplexen und systemischen Immunreaktion begleitet. In schweren Krankheitsverläufen kann es zu einem SIRS mit einer bakteriellen Translokation aus dem Darm und Multiorganversagen kommen [36, 107]. Aufgrund proinflammatorischer Reaktionen mit einer erheblichen Volumenverschiebung in den interstitiellen Raum und der Umverteilung von Volumen hin zu zentralen Organen kommt es zu einem relativen Volumenmangel mit einer Reduktion des Blutflusses in viszerale Organen [8, 18, 19, 46]. Die Minderversorgung im Splanchnikusgebiet führt zur mukosalen Permeabilitätssteigerung [71] und Ischämie [47]. Durch diese Mechanismen kommt es zur gestörten Peristaltik und verminderten Transportfunktion im Darm [154], wodurch wiederum eine bakterielle Translokation durch Verlust der Barrierefunktion begünstigt wird [6, 97, 136].

Durch den Einsatz einer kontinuierlichen thorakalen Epiduralanästhesie wird in den betroffenen Spinalnervensegmenten eine Sympathikolyse hervorgerufen.

Die Blockade präganglionärer sympathischer Fasern induziert eine arterielle und venöse Vasodilatation. Das klinische Korrelat ist die begrenzte Hyperämie mit Anstieg der Hauttemperatur sowie ein relativer Volumenmangel. Studien beweisen einen positiven Effekt der TEA für die Wiedererlangung der Darmfunktion nach abdominalen Eingriffen [101] und einen Schutz vor Hypoxämie [5, 135, 152].

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der TEA auf die Mikrozirkulation des Dünndarms während einer schweren nekrotisierenden Pankreatitis zu zeigen. Sollte sich auch bei schweren Erkrankungen, wie der akuten Pankreatitis, eine Verbesserung der Perfusion und eine Reduktion von Schädigungen gastrointestinaler Organe durch TEA ermöglichen, so könnte dies zu neuen Indikationen zur Anlage einer TEA führen.

4.1 Experimentelles Modell der TEA

Für ein valides Modell musste zunächst eine Technik der kontinuierlichen TEA in der Ratte gefunden werden, in dem eine segmental begrenzte und im Zeitverlauf stabile Sympathikolyse der thorakoabdominellen Segmente induziert werden kann.

4.1.1 Messung der Sympathikusaktivität

Die vorteilhaften Eigenschaften der TEA werden der Umverteilung des Blutflusses durch Sympathikusblockade zugeschrieben. Durch die begrenzte Blockade spinaler Sympathikusbahnen wird eine Vasodilatation erreicht. Reflektorisch wird im nicht betroffenen Bereich des Körpers eine Vasokonstriktion ausgelöst [146]. Während so im Wirkungsbereich der TEA die Perfusion zunimmt, nimmt sie im nicht blockierten Bereich ab. Im Gegensatz zur lumbalen Epiduralanästhesie oder zur Spinalanästhesie kommt es bei der TEA zu einer wesentlich geringeren Vasodilatation der unteren Extremität [100]. Die begrenzte Ausbreitung bei TEA bewirkt stattdessen unter anderem eine Sympathikolyse des Splanchnikusgebietes und zum Teil auch eine Blockade der sympathischen Innervation des Herzens [62].

Der Sympathikus reguliert als Teil des vegetativen Nervensystems zahlreiche Körperfunktionen. Eine gesteigerte Aktivität zeigt sich in der Zunahme der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Durchblutung der Skelettmuskulatur. Im endokrinen Bereich wird die Katecholaminproduktion gesteigert. Ebenso steigert der Sympathikus die Glykolyse. Als Antagonist zum Parasympathikus hemmt der Sympathikus die Verdauungsfunktionen. Organspezifische Funktionen sind eine Erweiterung der Bronchien, die Blasenkontinenz, Ejakulation und die Mydriasis der Pupillen. Außerdem wird die Sekretion der Speicheldrüsen angeregt. Eine Blockade des Sympathikus durch Epiduralanästhesie verhindert innerhalb des Ausbreitungsgebietes diese Funktionen.

Die Sympathikusaktivität kann direkt durch eine Mikroneurographie gemessen werden [62, 100, 146]. Dabei wird die elektrische Aktivität von peripheren sympathischen Nervenfasern über eine Mikroelektrode direkt abgegriffen. Die direkte Messung erlaubt als einzige Methode eine Quantifizierung der sympathischen Aktivität und weist eine hervorragende zeitliche Auflösung auf. Die räumliche Auflösung hingegen ist sehr gering. Die direkte Messung erfordert als invasives Verfahren in der Regel kooperative Probanden oder anästhesierte Tiere.

Indirekte Messungen werden meist über Änderungen der Hautdurchblutung oder der Herzfrequenzvariabilität durchgeführt [30, 70]. Während Regionalanästhesien wurden Doppler-Flow-Untersuchungen durchgeführt [13]. Diese Untersuchungsmethode könnte allerdings eine gesteigerte Hautperfusion während TEA nicht oder falsch nachweisen, wie Nygard et al argumentieren [116]. Alle diese indirekten und direkten Messmethoden haben als Gemeinsamkeit die Voraussetzung eines anästhesierten Versuchstieres.

In dem vorgestellten Modell der TEA in der wachen Ratte sind solche Messmethoden zur Untersuchung der regionalen sympathischen Aktivität nicht anwendbar. Als einziger frei zugänglicher Parameter, welcher segmental begrenzt messbar ist, wurde somit die Hauttemperatur als Marker für die Perfusion und den Ausdruck der kutanen sympathischen Aktivität durch Vasodilatation gewählt. Die Temperaturdifferenz zwischen TEA und Baseline wurde bereits als Marker der sympathischen Aktivität genutzt [26, 65, 120]. Potentielle Fehlerquellen dieser Messmethode sind die körperliche Aktivität des Versuchstieres, Entzündungsprozesse oder Stress, die die Hauttemperatur auch bei gleich bleibender Umgebungstemperatur ändern können [65, 116, 145].

Die angewandte Methode zur Messung der Baseline-Hauttemperatur mit dreifacher Durchführung der Messung und Mittlung der Ergebnisse sollte Ungenauigkeiten durch physiologische Effekte minimieren. Die indirekte Messung der Sympathikolyse hat den Vorteil, dass sie ohne großen technischen Aufwand am wachen Tier möglich ist.

4.1.2 Ausbreitung der Sympathikusblockade

Die Ausbreitung der TEA wurde durch die Hauttemperaturänderung im gesunden Tier bestimmt. Die thorakale Erwärmung über den gesamten Zeitraum der Messung lässt den Schluss zu, dass eine thorakale Sympathikolyse induziert werden konnte. Die Kompensation des sympathischen Blocks erfolgte durch Vasokonstriktion in den nicht betroffenen Regionen. Dies zeigten die Temperaturmessungen durch Abkühlung des distalen Schwanzes [50]. Der Übergang dieser Bereiche ließ sich in dieser Studie nicht klar eingrenzen. Die Verteilung des Lokalanästhetikums im Epiduralraum war von Versuchstier zu Versuchstier Schwankungen unterworfen. Der Effekt der Sympathikolyse endet somit bei jedem Tier an einem anderen Segment. So entstand an den Vorder- und Hinterläufen eine Zone, in der entweder noch eine Sympathikolyse oder schon eine kompensatorische Vasokonstriktion auftraten.

Die Grenze der Sympathikusblockade der TEA lag oberhalb von Th1 und unterhalb von Th12, da im Bereich Th1-Th12 eine durchgehende Sympathikolyse anhand der Temperaturdifferenzen nachgewiesen werden konnte. Die intestinalen Organe von der Speiseröhre bis zum Dünndarm werden über die Nervi splanchnicus major et minor und das Ganglion coeliacum sowie mesentericum superius im Bereich von Th5 bis Th12 sympathisch innerviert. Dazu gehören auch die abdominellen Blutgefäße, die Leber und das Pankreas. Auch Teile des Dickdarms werden aus diesen Segmenten innerviert. Weiter lumbal entspringen die Spinalnerven für weitere Teile des Dickdarms, des Mastdarms, der Nieren, Harnblase und der Geschlechtsorgane. Sie werden über das Ganglion mesentericum inferius im Bereich des lumbalen Grenzstranges sympathisch innerviert. Die intrathorakalen Organe werden hingegen aus den oberen thorakalen Segmenten von Th1 bis Th4 innerviert.

In Kaninchen konnte gezeigt werden, dass die TEA eine Sympathikusblockade mit Vasodilatation mesenterialer Gefäße auslöst, während die lumbale Anlage der PDA zu einer Verstärkung des Sympathikotonus mit Minderperfusion des Gastrointestinaltrakts als Zeichen der kompensatorischen Aktivierung führt [62].

In unserem Modell zeigte sich ein Anstieg der Hauttemperatur im thorakoabdominalen Bereich in der Gruppe EPI. Die signifikante Differenz der Temperatur zur Baseline und zur Kontrollgruppe kann als Zeichen der Sympathikusblockade innerhalb des Ausbreitungsgebietes gewertet werden. An den Extremitäten konnte während unserer Messreihen keine gleich bleibende Erwärmung wie in den thorakalen Segmenten nachgewiesen werden. Auch ließ sich keine generelle Abkühlung durch Vasokonstriktion messen. Die Bereiche der Vorder- und Hinterläufe wurden somit als Übergangszonen der segmentalen Begrenzung der TEA angesehen, da durch die hohe Varianz der Ergebnisse im Gruppenmittel keine signifikanten Unterschiede der Temperaturdifferenzen festgestellt werden konnten.

Unterhalb dieser Übergangszone lässt sich am distalen Schwanz eine signifikante kompensatorische Abkühlung nachweisen [50]. Durch Vasokonstriktion wird außerhalb des Bereichs mit sympathischem Block die Volumenverteilung kompensiert. Die signifikante Abnahme der Hauttemperatur am distalen Schwanz in der Gruppe EPI kann als Zeichen der kompensatorischen Vasokonstriktion gewertet werden [96].

In einer Studie [2], welche eine TEA in der septischen Ratte verwendet, wurden 100µl/h Lidocain 2% nach einer Bolusgabe von 30µl appliziert. Die Versuchstiere wurden während des gesamten Experiments beatmet. Bei dieser Dosierung muss von einer totalen Sympathikolyse ausgegangen werden. Das Resultat der Studie war eine Umverteilung des Blutvolumens weg von der Ileum-Mukosa hin zur Muskularis. In unseren Versuchen verursachte bereits eine Dosierung von 15µl/h ohne Bolusgabe eine begrenzte thorakale Sympathikolyse von Th1 bis Th12. Die mehr als sechsfache Dosierung sollte daher eine totale, nicht-segmentale Sympathikolyse bewirken. Bei der nicht-segmentalen Sympathikolyse findet sich eine Vasodilatation im gesamten Organismus. Eine Kompensation des Volumenmangels durch Vasokonstriktion in nicht-blockierten Segmenten ist nicht möglich. Eine nicht ausreichend ausgeglichene Hypovolämie könnte also das Ergebnis dieser Studie erklären [2].

4.1.3 Konstanz der Sympathikusblockade im zeitlichen Verlauf

Die chirurgische Vorgehensweise zur Platzierung eines Epiduralkatheters wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits beschrieben [135]. Bei dieser Vorgehensweise liegt die Spitze des Epiduralkatheters im thorakalen Bereich, während sich die Eröffnungsstelle des Epiduralraums im lumbalen Bereich befindet. So konnte eine Traumatisierung des Wirkungsortes und somit eine Ausbreitungsstörung des Lokalanästhetikums wirksam verhindert werden.

In einer Studie von Durant et al [37] war eine Fibrosierung des Epiduralkatheters die Ursache für Ausbreitungsstörungen der TEA. Auch Nishiyama und Haraoka [114] beschrieben solche Verteilungsstörungen nach vier Tagen.

Plummer et al beschreiben in ihrer Studie [122] das bereits bei einer Applikation von 25µl in den Epiduralraum eine Leckage mit Übertritt in den Subkutanraum stattfindet. Durch einen Verschluss der Eintrittsstelle des Epiduralkatheters in den Epiduralraum mit Klebstoff konnte dieser Effekt vermieden werden.

In unseren Versuchen zeigte sich bei der Vorgehensweise nach Sielenkämper [135] nur eine Erhöhung von ΔT am dritten Versuchstag an Th6. Eine reduzierte Wirksamkeit der epiduralen Infusion des Lokalanästhetikums durch epidurale Verwachsungen erscheint daher ausgeschlossen.

4.1.4 Toxizität von Lokalanästhetika

Neben der eigentlichen Anwendung der lokalen Analgesie werden Lokalanästhetika auch systemisch zur Schmerztherapie, vor allem bei neuropathischen und Tumorschmerzen, oder zur antiarrhythmischen Therapie eingesetzt. Dabei ist eine Überschreitung von Grenzwerten zu vermeiden um Nebenwirkungen der Membranstabilisierung durch das Anästhetikum an anderen erregbaren Zellen des Organismus zu vermeiden. Die Schwellendosis der Lokalanästhetika kann individuell schwanken. Von Copeland et al wurde zum Beispiel gezeigt, dass unter gleichzeitiger

Halothansedierung eine höhere Plasmakonzentration nötig ist um Lokalanästhetikaeffekte auszulösen [31].

Auch bei der epiduralen Applikation werden Lokalanästhetika systemisch aufgenommen. Für die Epiduralanästhesie gibt es aus diesem Grund empfohlene Grenzdosen um Nebenwirkungen wie zerebrale Krampfanfälle oder Herzrhythmusstörungen am Menschen auszuschließen. Für Bupivacain liegt diese Höchstdosis bei 2mg/kg in 4 Stunden. In einer Studie an Kindern wurden über 72 Stunden eine Dosis von 0,4mg/Kg Körpergewicht pro Stunde nach Bolusgabe von 2mg/Kg Körpergewicht Ropivacain epidural infundiert. Auch bei dieser sehr viel größeren Menge an Lokalanästhetikum als in unserer Studie, konnte über die gesamte Zeit keine toxischen Plasmaspiegel nachgewiesen werden [14].

In dieser Studie wurde eine Gesamtmenge von 1,8mg pro 24 Stunden appliziert. Bei einer Plasmahalbwertszeit von 2,7 Stunden für Bupivacain wurde die Höchstdosis somit nicht überschritten.

4.2 Krankheitsmodell, Studiendesign und perioperatives Management

Die akute nekrotisierende Pankreatitis als Beispiel einer schweren Erkrankung mit systemischen Auswirkungen wurde durch Injektion von 2ml/kg Körpergewicht Taurocholat 5% in den Ductus choledochopancreaticus ausgelöst.

Der Ductus ist der gemeinsame Ausführungsgang des Pankreas und des Gallenwegsystems. Mit einer 27 Gauge Venenverweilkanüle wurde der Ductus choledochopancreaticus kurz vor seiner Einmündung in die Duodenalwand kanüliert. Um einen Einstrom der Injektionslösung in die Leber zu verhindern, wurde der Gang im Leberhilus mit einer Klammer passager verschlossen.

Dieses Vorgehen erzeugt alle histologischen Zeichen einer nekrotisierenden Pankreatitis. Als Folge der Erkrankung bildet sich ein Multiorganversagen [67, 91]. In einigen Studien, in denen dieselbe Technik der Pankreatitisinduktion verwendet wurde, wird von einer frühen Mortalität von bis zu 100% berichtet [4, 28]. In diesen Studien

bestand die supportive Flüssigkeitsinfusion im postoperativen Verlauf jedoch auch nur aus insgesamt 30ml/kg isotoner Kochsalzlösung.

In der hier vorgelegten Studie konnte bei einer intravenösen Infusionslösung von 2ml/h NaCl im Beobachtungszeitraum von 15 Stunden keine relevante Mortalität nachgewiesen werden. Am Ende des Beobachtungszeitraumes bestand eine ausgeprägte Pankreatitis, welche bei den abschließenden Laparotomien makroskopisch und anhand von Aszites sowie Erhöhung der Serum-Lipase nachgewiesen werden konnte.

Ein klinisches Zeichen der akuten, nekrotisierenden Pankreatitis ist die schwere Hypovolämie. Sie zeigt sich in akutem Nierenversagen, erhöhtem Hämatokrit und metabolischer Azidose [49]. Volumenmangel wird klinisch durch kompensatorische Tachykardie begleitet. Eine Konzentration des Blutes durch Hypovolämie beeinträchtigt auch die Mikrozirkulation in verschiedenen Organsystemen. Der kontinuierliche Flüssigkeitsersatz zur Sicherung einer Normovolämie ist daher die Basis jeder klinischen und experimentellen Therapie. Dieses Regime wurde von einer anderen Gruppe etabliert, um eine Normovolämie bei Pankreatitis in Ratten zu erhalten [49]. Die Tiere bekamen 4 bis 8 ml/kg/h kristalloide Infusionslösung. Unter diesem Substitutionsregime blieb die Urinausscheidung zwar normal, es wurden allerdings Atemstörungen beobachtet.

Eine Überladung der Lunge mit Flüssigkeit sollte vermieden werden. In unserem Model zeigte sich eine Gabe von etwa 6ml/kg/h kristalloider Infusionslösung als ausreichend um die Effekte der relativen Hypovolämie durch TEA und Pankreatitis auszugleichen. Während der gesamten Studie gab es keine Anzeichen einer Hypo- oder Hypervolämie. Die hämodynamischen und respiratorischen Parameter blieben stabil. Weder durch Pankreatitis noch durch TEA wurden Änderungen der Herzfrequenz oder des MAD beobachtet. Klinisch wurden unter der angegebenen Volumensubstitution keine Atemstörungen beobachtet. Gleichbleibende O₂- und CO₂-Partialdrücke in den Blutgasanalysen unterstützen diese Beobachtungen.

Die vorgelegte Studie verwendet eine kliniknahe Basistherapie der akuten Pankreatitis. Messung der Vitalparameter, Blutgasanalysen und bilanzierte Volumensubstitution sind

Routine auf jeder Intensivstation. Das etablierte Modell der kontinuierlichen Periduralanästhesie bildet die Charakteristika einer TEA zur akuten Schmerztherapie realistisch ab. Die Wahl des Studiendesigns sollte die Übertragbarkeit der experimentellen Erkenntnisse auf die klinische Situation zusätzlich verbessern. Hierzu diene vor allem die Gruppe mit verzögerter Therapie (V-EPI). Für die Beurteilung des Stellenwertes einer TEA bei Pankreatitis haben die Erkenntnisse aus der Gruppe mit verzögertem Therapiebeginn nach bereits stattgefundener Entzündungsreaktion eine hohe Relevanz, da selbst beim Auftreten einer akuten Pankreatitis im Krankenhaus durch den Zeitaufwand für die Diagnostik eine TEA nur verzögert eingeleitet werden kann.

4.3 TEA bei akuter Pankreatitis

Über den Effekt der TEA während schwerer Krankheiten mit systemischer Entzündungsreaktion wie Sepsis und Pankreatitis ist bisher wenig bekannt. Die meisten Daten über die Auswirkungen der TEA auf die intestinale Durchblutung stammen aus Untersuchungen von gesunden Tieren und von elektiv operierten Patienten [5, 22, 77, 101, 135].

4.3.1 Mikrozirkulation und mukosale Perfusion

Zahlreiche experimentelle und klinische Daten weisen auf die entscheidende Rolle der gastrointestinalen Perfusion in der Pathophysiologie systemischer Entzündungsreaktionen (SIRS) wie der akuten Pankreatitis hin [6, 8, 66, 69, 75, 76, 139]. Eine Strategie in der Behandlung der akuten Pankreatitis könnte deshalb sein, die intestinale Schädigung zu verhindern. Therapiemaßnahmen wie selektive Darm-Dekontamination, früher Kostaufbau oder die Substitution von Glutamin werden bereits erfolgreich angewandt [48, 98, 103].

Durch die verminderte mikrovaskuläre Perfusion kommt es zur Unterversorgung der Zellen mit Sauerstoff und Substraten. Der anaerobe Stoffwechsel mit Produktion von

Laktat führt zur Azidose in den betreffenden Bereichen. Klinische Studien belegen die Gewebsazidose des intestinalen Gewebes sowohl bei leichter als auch schwerer Pankreatitis [69, 75].

Störungen der Mikrozirkulation in Rattenmodellen der akuten Pankreatitis konnten bereits in verschiedenen Organen nachgewiesen werden. Störungen des kapillaren Blutflusses und der Gefäßpermeabilität bei ödematöser oder nekrotisierender Pankreatitis wurde in der Kolonmukosa, der Leber und der Lunge beschrieben [47, 66, 76]. Der akuten Pankreatitis folgt also eine ernstzunehmende Verminderung des mikrovaskulären Blutflusses im Darm mit Störung der intestinalen Barrierefunktion. Durch Störungen der Mikrozirkulation wird die intestinale Schrankenfunktion des Darms beeinträchtigt. Diese Barriere besteht hauptsächlich aufgrund der engen Zwischenzellräume. Aufgrund von schweren Erkrankungen, parenteraler oder Mangelernährung sowie abdominalen Eingriffen kommt es zu Störungen dieser Barriere. Mikro- und Makromoleküle können sie ungehindert übertreten. Die Passage von intestinalen Bakterien zu extraintestinalen, sterilen Orten kann so zu systemischen Infektionen mit anschließendem Multiorganversagen führen [97, 144].

In unserer Arbeit konnten wir in der Gruppe Pankreatitis ohne TEA (PANK) Veränderungen der Mikrozirkulation auch für die Ileummukosa aufzeigen. Ähnliche Veränderungen der Gewebserfusion zeigten sich auch bei Sepsis, welche ebenfalls mit Gewebshypoxie und Schrankenstörung in der Mukosa vergesellschaftet ist [136].

4.3.2 Verbesserung der Mikrozirkulation durch TEA

Die intestinale Perfusion ist eine wichtige Voraussetzung für die Integrität der Barrierefunktion der Mukosa und der Darmfunktion. Viele Studien haben gezeigt, dass durch kontinuierliche TEA die Mikrozirkulation der Dünndarmmukosa verbessert werden kann. Eine Verminderung der intestinalen Oxygenierung bei großen Baueingriffen als Ursache einer bakteriellen Translokation kann durch TEA verhindert werden [5, 77]. Es zeigte sich auch, dass eine TEA bei Kaninchen, die einer

progressiven Hypoxämie ausgesetzt waren, die Oxygenierung der Mukosa verbesserte. Bewiesen wurde dies durch die verminderte Konzentration von Endotoxinen im Pfortaderblut – ein Marker für eine geringere Barrierestörung und reduzierte bakterielle Translokation [5]. Eine Azidose der Mukosa, als mögliches Zeichen einer Hypoxie, konnte durch den Einsatz einer intraoperativen TEA vermieden werden [77].

Nach großen Baueingriffen zeigt sich oft eine erhebliche Motilitätsstörung des Darms. Die Auswirkungen solcher Peristaltikstörungen sind häufig eine bakterielle Überbesiedlung des Darms mit pathogenen Keimen und nachfolgender Translokation. Durch Schmerzen, erhöhten Sympathikustonius, fehlende Mobilisation und den Einsatz von opioiden Analgetika wird die Entstehung eines paralytischen Ileus begünstigt. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf den weiteren stationären Verlauf und die Mortalität [33]. Nach Laparotomie mit TEA zeigte sich eine Verbesserung der Peristaltik und Darmfunktion durch verbessertes schmerztherapeutisches Management und den verminderten Opioidbedarf [22, 71, 74, 94].

Studien unserer Arbeitsgruppe an gesunden Ratten zeigten, dass der mukosale kapilläre Blutfluss durch TEA trotz moderater Hypotension verbessert wird [135]. Andere Studien zeigen keine Veränderung der intestinalen Perfusion unter TEA. So wurde bei anästhesierten Schweinen unter Blockade aller sympathischen Fasern des Splanchnikusgebiets keine Veränderung der intestinalen Perfusion gefunden [152]. Ebenso zeigte eine TEA bei gesunden Ratten keinen Effekt auf die mukosale- und seröse Mikrozirkulation [3]. Eine Verbesserung der bestehenden Perfusion im Gesunden scheint somit nicht zu existieren.

Andere Studien konnten jedoch eine Änderung der Mikrozirkulation im erkrankten Organismus nachweisen. So wurde die intestinale Perfusion in septischen Ratten und bei Hunden mit vermindertem Herz-Zeit-Volumen durch PEEP-Beatmung (Positive-End-Expiratory-Pressure) und TEA reduziert [2, 131]. In diesen Studien wurde auch über Kreislaufinstabilität und Hypotension berichtet. Nach der Beschreibung des Studiendesigns und der TEA-Dosierungen lag in beiden Fällen eine totale Sympathikusblockade vor. Bei den Hunden wurde über eine Motorblockade aller vier Extremitäten berichtet [131]. Bei den Ratten führte die initiale Bolusgabe ebenfalls zu Sympathikusblockaden an den Extremitäten. Eine nachfolgende Infusion von 100ml/h Lidocain 2% führte sicherlich nicht zu einer begrenzten thorakalen Sympathikolyse [2].

In der vorgelegten Arbeit wird der Blutfluss in den Kapillaren durch TEA erhöht. Es gibt weniger Kapillarausfälle in den Villi der Dünndarmmukosa. Eine Verbesserung der Mikrozirkulation ist somit im Vergleich zur Kontrollgruppe (KON) und Pankreatitisgruppe (PANK) sowohl für die TEA-Gruppe (EPI) als auch für die Gruppe mit verzögerter TEA (V-EPI) nachgewiesen. Eine Hypotension oder Kreislaufinstabilität trat während der Versuche nicht auf.

Die Daten der vorgelegten Studie unterstützen das Konzept einer verbesserten intestinalen Perfusion unter TEA. Wichtige Voraussetzung scheint eine begrenzte Sympathikolyse und Kreislaufstabilität zu sein. Die bisher vorliegenden Daten bezüglich der intestinalen Perfusion sind jedoch bis heute widersprüchlich und erlauben noch keine abschließende Beurteilung.

4.3.3 Systemische Wirkungen von Lokalanästhetika

Neben der antiarrhythmischen und der analgetischen Wirkung haben systemische Lokalanästhetika weitere klinisch relevante Wirkungen. Es wird eine schnellere postoperative Wiederaufnahme gastrointestinaler Funktionen [149, 155] sowie eine antiinflammatorische und antithrombotische Wirkung beschrieben [64]. Diese Wirkungen treten bereits bei Plasmakonzentrationen auf, die geringer sind, als es für eine Blockade von Natriumkanälen notwendig ist [63]. Da die Wirkung auf neutrophile Granulozyten natriumkanalunabhängig ist, könnte hier ein Ansatzpunkt der Wirkung sein [82].

Eine der am besten untersuchten systemischen Effekte von Lokalanästhetika ist die antiinflammatorische Wirkung. Die systemische Gabe von Lidocain reduziert bei Kaninchen, die mit E.coli infiziert wurden, die Leukozytenproduktion und die Sauerstoffradikalbildung in der Lunge [111]. Es fand sich eine Erhöhung des p_aO_2 und eine verbesserte Atemmechanik unter Lidocain im Vergleich zur Kontrollgruppe. In einem Sepsismodell an Ratten konnte durch eine Lidocain-Vorbehandlung der endotoxininduzierte Leukozytenanstieg und die -migration vermindert werden. Ebenso wurde die Produktion von freien Radikalen inhibiert [129].

Auch die postoperative Erholung der Darmfunktion scheint durch die systemische Gabe von Lidocain beeinflussbar zu sein. Groundine et al. konnten diesen Effekt an 40 Patienten nach radikaler Prostatektomie beobachten [57]. Durch kontinuierliche Lidocain-Infusion konnte der Schmerzmittelbedarf gesenkt und die Krankenhausverweildauer nach kolorektaler Operation verkürzt werden [59]. Unter früherem Kostaufbau kam es zu einer schnelleren Erholung der Darmfunktion.

Inwieweit die Wirkungen der TEA auf systemisch resorbiertes Lokalanästhetikum zurückzuführen sind, kann nicht geklärt werden. Zur Klärung dieser Frage ist eine Studie notwendig, in der zunächst durch serielle Messungen der zeitliche Verlauf der Lokalanästhetikakonzentration im Serum während TEA erfasst wird. Im Weiteren muss ein intravenöses Infusionsregime etabliert werden, das eine gleichartige Serumkonzentrationskurve erreicht. Diese Therapien im Vergleich ermöglichen eine Beurteilung der systemischen Effekte der TEA in der vorgelegten Studie.

4.3.4 Amylase

Als laborchemischer Ausdruck einer akuten Pankreatitis gilt die Erhöhung der Amylase und Lipase. Die Enzymaktivität korreliert dabei nicht mit der Schwere der Erkrankung. In dieser Studie wurde die Amylase in allen Versuchsgruppen nach Beendigung der Intravitalmikroskopie bestimmt. Der erhöhte Serumamylasespiegel als Ausdruck einer Pankreatitis wurde durch eine Epiduralanästhesie nicht beeinflusst. Ob der Serumamylasespiegel durch den Einsatz einer TEA schneller wieder Normalwerte annimmt, bleibt weiterhin ungewiss.

Unabhängig vom gleich bleibend erhöhten Serumspiegel konnte histologisch eine deutliche Veränderung im Präparat festgestellt werden (Abb.4.1). Während in der Gruppe PANK deutliche Nekrosen und Hämorrhagien das histologische Bild dominieren, können in den Präparaten der Gruppe EPI nur leichte Pankreatitiszeichen gefunden werden.

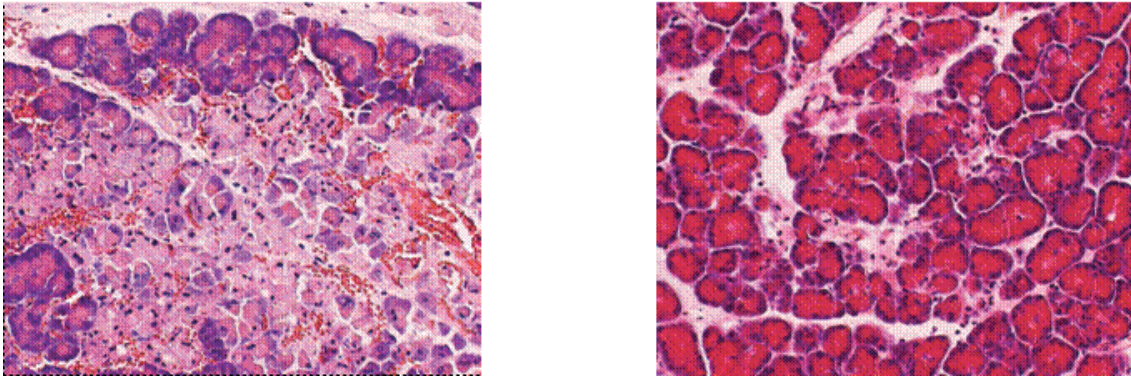


Abb.4.1: Histologie: Pankreas in Paraffin, HE-Färbung: Links Gruppe PANK, Rechts Gruppe EPI

4.3.5 Laktat

Laktat entsteht im Körper durch Puffern von Milchsäure, welche bei der anaeroben Glykolyse entsteht. Anaerobe Stoffwechselforgänge laufen im hypoxischen Gewebe ab, wenn zu wenig Sauerstoff ins Gewebe abgegeben wird. Ein Anstieg des Serumlaktats wurde bei akuter Pankreatitis nachgewiesen [72, 153]. Ansteigende oder persistierend hohe Laktatspiegel sind Ausdruck eines prognostisch schlechten Krankheitsverlaufs [68, 115]. Je nach Laktatspiegel unterscheidet man eine Hyperlaktatämie (2-5 mmol/l) von einer Laktatazidose (>5 mmol/l). Die Laktatkonzentration ist dabei immer das Verhältnis zwischen Produktion und Clearance in der Leber.

In unseren Versuchen konnte bei der Pankreatitisgruppe ohne TEA ein Anstieg des Serumlaktats auf über 5 mmol/l verzeichnet werden. Dies entspricht einer Laktatazidose und kann möglicherweise auf eine regionale Hypoperfusion des Dünndarms zurückgeführt werden.

Erhöhte Laktatproduktion findet sich bei Sepsis jedoch auch ohne Gewebhypoxie. Im Rahmen der systemischen Inflammation zeigten Haji-Michael et al, dass aufgrund anaerobem Metabolismus in Leukozyten vermehrt Laktat gebildet wird [58]. Außerdem wird über Adrenalin-Stimulation im septischen Schock eine Steigerung der Na^+/K^+ -ATPase-Aktivität und somit der aeroben Glykolyse mit nachfolgender Produktion von Laktat verursacht [92]. Ebenso ist eine Verminderung der Laktatclearance in der Leber

denkbar. In einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe konnte bei gleichem Studiendesign eine gut erhaltene Leberperfusion mit nur geringem hepatozellulärem Schaden nachgewiesen werden. Eine Pankreatitis-induzierte sinusoidale Vasokonstriktion wurde hier durch TEA aufgehoben [51]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass eine hepatische Ischämie als Ursache einer verringerten Laktat-Clearance unwahrscheinlich ist. Eine Störung der mitochondrialen Funktion als Ursache der Hyperlaktatämie ist damit aber keinesfalls ausgeschlossen.

4.3.6 Interleukin-6

Das Zytokin Interleukin-6 aktiviert auf Leberzellen und Leukozyten über ein Glykoprotein die akute Entzündungsreaktion auf verschiedene Weisen. Im entzündeten Gewebe werden $CD3^+$ -T-Lymphozyten angezogen. Gleichzeitig wird die Akkumulation von neutrophilen Granulozyten begrenzt. Dies ist der Übergang von der angeborenen zur erlernten Immunantwort. Interleukin-6 ist im Weiteren an der Regulation der Apoptose von Leukozyten beteiligt und differenziert Monozyten zu Makrophagen.

Interleukin-6 kann unter anderem als Serummarker für die akute Pankreatitis benutzt werden. Es wird in hoher Konzentration bei Entzündungen in Nieren und Leber gebildet [36]. Steigende Serumspiegel gelten als schlechte Prognose für den Verlauf der Entzündungsreaktion und sagen systemische Komplikationen wie SIRS oder ARDS voraus [27, 105]. Es zeigte sich, dass Interleukin-6 die Mukosa-Struktur im Darm stört, indem Tight-Junction-Proteine vermindert gebildet werden. Durch seine kurze Halbwertszeit im Minutenbereich wird Interleukin-6 auch als Verlaufsparameter für Sepsis genutzt.

In unserer Studie zeigten sich bei unbehandelter Pankreatitis in der Kontrollgruppe PANK ohne TEA ein Anstieg des Interleukin-6. Dies könnte als Ausdruck für die systemische Immunreaktion auf die akute Pankreatitis angenommen werden. Eine Verminderung des Interleukin-6-Spiegels im Serum zeigte sich bei der verzögerten Therapie durch TEA. Diese Verminderung könnte einer geringeren inflammatorischen

Antwort auf die akute Pankreatitis zugrunde liegen. Als Ursache der verminderten Entzündungsreaktion könnte die Verbesserung der Gewebsperfusion durch verstärkte Mikrozirkulation in der Mukosa angenommen werden. Die bisher vorliegenden Daten erlauben noch keine abschließende Beurteilung. Eine weitergehende immunologische Untersuchung dieser Vorgänge mit einer regionalen Differenzierung der pro- und antiinflammatorischen Reaktionen wäre diesbezüglich aufschlussreich.

4.4 Mortalität

Das wichtigste Ergebnis stellt die Abnahme der Mortalität um 66% im 7-Tage Überlebensversuch dar. In den Versuchen war der alleinige Unterschied zwischen den Versuchstieren die epidurale Infusion von Bupivacain im Vergleich zu NaCl.

Eine so starke Senkung der Mortalität im Tierversuch belegt die funktionelle Relevanz der protektiven Effekte auf die Mikrozirkulation und die systemische Inflammation.

4.5 Fazit

Über den Effekt der TEA während schwerer Krankheiten wie der akuten nekrotisierenden Pankreatitis ist bisher wenig bekannt. Die meisten Daten über die Auswirkungen der TEA auf die intestinale Durchblutung kommen aus Versuchen am gesunden Tier und von Elektiveingriffen. Eine klinische Studie an kritisch kranken Patienten zeigt einen positiven Effekt der TEA auf die gastrointestinale Motilität [139].

Die vorgelegte Studie ist die erste, die vorteilhafte Effekte einer TEA auf die gastrointestinale Perfusion bei kritischer Krankheit zeigt. Auch die verspätete Anlage einer TEA konnte eine Verbesserung der Perfusion des Dünndarms erreichen. Die Relevanz dieser Befunde konnte im Ergebnis letztendlich in den Überlebensversuchen gezeigt werden. Hier wurde eine Verminderung der Mortalität um 66% nachgewiesen. Zurückzuführen ist dies vermutlich auf die verminderte Entzündungsreaktion aufgrund verbesserter Gewebsperfusion.

Die genaue Ursache der Verbesserungen durch die Therapie mit TEA kann nicht ausreichend geklärt werden. Eine verbesserte Mikrozirkulation in der Mukosa des Gastrointestinaltraktes konnte ebenso wie eine Verminderung der inflammatorischen Antwort nachgewiesen werden. Weitergehende Untersuchungen bezüglich der funktionellen Effekte und der immunologischen Wirkungen sind notwendig. Insbesondere ist dabei auch die Evaluation der Rolle des systemisch resorbierten Lokalanästhetikums von Interesse. Den bisherigen tierexperimentellen Daten kommt eine hypothesengenerierende Rolle zu. Aufgrund der hohen Inzidenz von relativen Kontraindikationen und der unklaren Risikoabwägung sollte der klinische Einsatz einer thorakalen Periduralanästhesie bei kritisch Kranken mit der Zielsetzung einer intestinalen Protektion bis auf Weiteres kontrollierten Studien vorbehalten bleiben.

5. Literaturverzeichnis:

- 1 Adcock IM. (2000) Molecular mechanisms of glucocorticoid action. *Pulmon. Pharmacol Ther* 13: 115-26.
- 2 Adolphs J, Schmidt DK, Korsukewitz I, Kamin B, Habazettl H, Schafer M, Welte M (2004) Effects of thoracic epidural anaesthesia on intestinal microvascular perfusion in a rodent model of normotensive endotoxaemia. *Intensive Care Med* 30: 2094-101.
- 3 Adolphs J, Schmidt DK, Mousa SA, et al (2003) Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage-induced impairment of intestinal perfusion in rats. *Anesthesiology* 99: 685-92.
- 4 Aho HJ, Nevalainen TJ, Aho AJ (1983) Experimental pancreatitis in the rat. Development of pancreatic necrosis, ischemia and edema after intraductal sodium taurocholate injection. *Eur Surg Res* 15: 28-36.
- 5 Ai K, Kotake Y, Satoh T, Serita R, Takeda J, Morisaki H (2001) Epidural anesthesia retards intestinal acidosis and reduces portal vein endotoxin concentrations during progressive Hypoxia in rabbits. *Anesthesiology* 94(2): 263-9.
- 6 Ammori BJ (2003) Role of the Gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 26(2): 122-29.
- 7 Ammori BJ, Becker KL, Kite P, Snider RH, Nysten ES, White JC, Barclay GR, Larvin M, McMahon MJ (2003) Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 27(3): 239-43.
- 8 Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC (1995) Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 23(2): 265-71.

- 9 Balda MS, Gonzáles-Mariscal L, Contreras RG, Macias-Silva M, Torres-Marquez ME, García-Sáinz JA, Cerejido M (1991) Assembly and Ssealing of tight junctions: possible participation of G-proteins, phospholipase C, protein kinase C and calmodulin. *J Membr Biol* 122(3): 193-202.
- 10 Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH (1990) Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 174(2): 331-6.
- 11 Bando K, Pillai R, Cameron DE, Brawn JD, Winkelstein JA, Hutchins GM, Reitz BA, Baumgartner WA (1990) Leukocyte depletion ameliorates free radicalmediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99(5): 873-7.
- 12 Banks PA, Freeman ML, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2006) Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 101: 2379–400;
- 13 Bengtsson M (1984) Changes in skin blood flow and temperature during spinal analgesia evaluated by laser Doppler flowmetry and infrared thermography. *Acta Anaesth Scand* 28: 625-30.
- 14 Berde CB, Yaster M, Meretoja O, McCann ME, Huledal G, Gustadsson U, Larsson LE (2008) Stable plasma concentration of unbound ropivacain during postoperative epidural infusion for 24-72 hours in children. *Eur J Anaesthesiol* 25(5): 410-7.
- 15 Bernhardt A, Kortgen A, Niesel HC, Goertz A (2002) Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis: a prospective study of 121 patients. *Anaesthesiol Reanim* 27(1): 16-22.
- 16 Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG (2001) Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology* 1: 237-41.

- 17 Bolder U, Ton-Nu HT, Schteingart CD, Frick E, Hofmann AF (1997) Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 112: 214–25.
- 18 Bone HG, Schenarts PJ, Fischer SR, McGuire R, Traber LD, Traber DL (1998) Pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene conjugate reverses hyperdynamic circulation in septic sheep. *J Appl Physiol* 84(6): 1991-9.
- 19 Booke M, Hinder F, McGuire R, Traber LD, Traber DL (1996) Nitric oxide synthase inhibition versus norepinephrine for the treatment of hyperdynamic sepsis in sheep. *Crit Care Med* 24(5): 835-44.
- 20 Brisinda G, Maria G, Ferrante A, Civello IM (1999) Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 46(27): 1990-7.
- 21 Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H (2000) Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anesthesiology* 17(9): 566-75.
- 22 Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, Buerkle H, Harks A, Kehlet H (2001) Multimodal perioperative management - combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition - reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg* 92(6): 1594-600.
- 23 Brown A, Orav J, Banks PA (2000) Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 20 (4): 36-72.
- 24 Capell MS (2008) Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 92(4): 889-923.

- 25 Catterall WA (1988) Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 242(4875): 50-61.
- 26 Chamberlain DP, Chamberlain BDL (1986) Changes in skin temperature of the trunk and their relationship to sympathetic blockade during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 65: 135-43.
- 27 Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD (1999) Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 94: 213-8.
- 28 Cheng BQ, Liu CT, Li WJ, Fan W, Zhong N, Zhang Y, Jia XQ, Zhang SZ (2007) Ethyl pyruvate improves survival and ameliorates distant organ injury in rats with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 35: 256-61.
- 29 Cohen NR, Ader R, Felten DL (1994) Psychoneuroimmunology. In *Immunology and inflammation basic mechanisms and clinical consequences*. Hrsg: Sigal LH, Ron Y, New York: McGaw-Hill 465-94.
- 30 Cook PR, Malmquist LA, Bengtsson M et al (1990) Vagal and sympathetic activity during spinal analgesia. *Acta Anaest Scand* 34: 271-5.
- 31 Copeland SE, Ladd LA, Gu XQ, Mather LE (2008) The effects of general anesthesia on whole body and regional pharmacokinetics of local anesthetics at toxic doses. *Anaest Analg* 106(5): 1440-9.
- 32 Crawford JM, Boyer JL (1998) Clinicopathology conferences: Inflammationinduced cholestasis. *Hepatology* 28: 253-60.
- 33 Criddle DN, McLaughlin E, Murphy JA, Petersen OH, Sutton R (2007) The pancreas misled: signals to pancreatitis. *Pancreatology* 7(5-6): 436-46.

- 34 Deitch EA, Rutan R, Waymack JP (1996) Trauma, shock and gut translocation. *New Horiz* 4(2): 289-99.
- 35 Dervenis C, Johnson CD, Bassi C (1999) Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini Consensus Conference. *Int J Pancreatol* 25: 195–210.
- 36 Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X, Roeseler J, Latinne D, Reynaert MS, Pugin J (2003) Compartmentalization of the Inflammatory Response during Acute Pancreatitis: Correlation with Local and Systemic Complications. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 148-57.
- 37 Durant P, Yaksh TL (1986) Epidural injections of bupivacaine, morphine, fentanyl, lofentanil, and DADL in chronically implanted rats: a pharmacologic and pathologic study. *Anesthesiology* 64: 43–53.
- 38 Eatock FC, Brombacher GD, Steven A, Imrie CW, McKay CJ, Carter R (2000) Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. *Int J Pancreatol* 28(1): 23-9.
- 39 Elliott MJ and Finn AH (1993) Interaction between neutrophils and endothelium. (Review) (42 refs). *Ann Thorac Surg* 56(6): 1503-8.
- 40 Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, Lorton D (1992) Noradrenergic and peptidergic innervation of secondary lymphoid organs: role in experimental rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest* 22: 37-41.
- 41 Felten SY, Carlson SL, Bellinger DL, Felten DL (1986) An overview of the efferent autonomic nervous system. In: *Neuroregulation of Autonomic, Endocrine and Immun Systems*. Hrsg: Frederickson RCA, Hingtgen HJN, Aprison MH Boston: Martinus Nijhoff 109-26.

- 42 Felten SY, Felten DL (1991) Innervation of lymphoid tissue. In: Psychoneuroimmunology, Hrsg: Ader R, Felten DL, Cohen N, San Diego, CA: Academic, 27-68.
- 43 Felten SY, Felten DL, Bellinger DL, Olschowka JA (1992) Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid organs, In: Chemical Immunology: Neuroimmunoendocrinology, Hrsg: Blalock JE, Basel: Karger, 25-48.
- 44 Fiddian-Green RG (1993) Association between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. Crit Care Med 21 (2 Suppl): 102-7.
- 45 Finn A, Moat N, Rebeck N, Klein N, Strobel S, Elliott M (1993) Changes in neutrophil CD11b/CD18 and L-selectin expression and release of interleukin 8 and elastase in paediatric cardiopulmonary bypass. Agents Actions; 38 Spec No: C44-6.
- 46 Fish, RE, Lang CH, Spitzer JA (1986) Regional blood flow during continuous low-dose endotoxin infusion. Circ Shock 18(4): 267-75.
- 47 Foitzik T, Eibel G, Hotz B, Hotz H, Kahrau S, Kasten C, Schneider P, Buhr H (2002) Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis – Experimental findings and clinical implications. Dig Dis Sci 47: 130-8.
- 48 Foitzik T, Stufler M, Hotz HG, Klinnert J, Wagner J, Warshaw AL, Schulzke JD, Fromm M, Buhr HJ (1997) Glutamin stabilizes intestinal permeability and reduces pancreatic infection in acute experimental pancreatitis. J Gastrointest Surg 1: 40-7.

- 49 Forgacs B, Eibl G, Faulhaber J, Kahrau S, Buhr H, Foitzik T (2000) Effect of fluid resuscitation with and without endothelin A receptor blockade on hemoconcentration and organ function in experimental pancreatitis. *Eur Surg Res* 32(3): 162-8.
- 50 Freise H, Anthonsen S, Fischer LG, Van Aken H, Sielenkämper AW (2005) Continuous thoracic epidural anaesthesia induces segmental sympathetic block in the awake rat. *Anesth Analg* 100(1): 255-62.
- 51 Freise H, Daudel F, Großerichter C, Lauer S, Hinkelmann J, Van Aken H, Sielenkämper AW, Westphal M, Fischer LG (2009) The effect of thoracic epidural anesthesia on hepatic blood flow and leukocyte adhesion in septic rats. *Crit Care* 13(4): R116.
- 52 Freise H, Meissner A, Lauer S, Ellger B, Radke R, Bruewer M, Brodner G, Van Aken HK, Sielenkämper AW, Fischer LG (2008) Thoracic epidural analgesia with low concentration of bupivacaine induces thoracic and lumbar sympathetic block: a randomized, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 109(6): 1107-12.
- 53 Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH (2006) The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas* 33(4): 336-44.
- 54 Gallagher SF, Peng Y, Haines K, Baksh K, Epling-Burnette PK, Yang J, Murr MM (2005) Fas/FasL play a central role in pancreatitis-induced hepatocyte apoptosis. *J Gastrointest Surg* 9: 467-74.
- 55 Gallagher SF, Yang J, Baksh K, Haines K, Carpenter H, Epling-Burnette PK, Peng Y, Norman J, Murr MM (2004) Acute pancreatitis induces FasL gene expression and apoptosis in the liver. *J Surg Res* 122(2): 201-9.

- 56 Ghosh S, May MJ, Kopp EB (1998) NF- κ B and Rel proteins: evolutionary conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 16: 225-60.
- 57 Groundine S, Fischer HAG, Kaufmann RP, Patel MJ, Wilkins LH, Metha SA, Lumb PD (1998) Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomie. *Anaest Analg* 86: 235-9.
- 58 Haji-Michael PG, Ladriere L, Ener A et al (1999) Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism* 48: 779-85.
- 59 Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, Böttiger BW, Bauer H, Dijkgraaf OG, Durieux ME, Hollmann MW (2007) Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 246(2): 192-200.
- 60 Hirota M, Ohmuraya M, Baba H (2006) The role of trypsin, trypsin inhibitor, and trypsin receptor in the onset and aggravation of pancreatitis. *Gastroenterol* 41(9): 832-6.
- 61 Hoffmann-Goetz L, Pedersen BK (1994) Exercise and the immun system: A model of the stress response? *Immunology Today* 15(8): 382-7.
- 62 Hogan QH, Stekiel TA, Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP (1995) Region of epidural blockade determines sympathetic and mesenteric capacitance effects in rabbits. *Anesthesiology* 83: 604-10.
- 63 Hollmann MW, Durieux ME (2000) Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 93(3): 858-75.

- 64 Hollmann MW, Derieux ME, Graf BM (2001) Novel local anaesthetic effects and novel indications for local anaesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 14: 741-9.
- 65 Hopf HB, Weissenbach B, Peters J (1990) High thoracic segmental epidural anesthesia diminishes sympathetic outflow to the legs despite restriction of sensory blockade to the upper thorax. *Anesthesiology* 73: 882-9.
- 66 Hotz HG, Foitzik T, Rohweder J, Schulzke JD, Fromm M, Runkel NS, Buhr HJ (1998) Intestinal microcirculation and gut permeability in acute pancreatitis: early changes and therapeutic implications. *J Gastrointest Surg* 2: 518-25.
- 67 Hue Su K, Cuthbertson C, Christophi C (2006) Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 8: 264-86.
- 68 Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC (2003) Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 185(5): 485-91.
- 69 Hynninen M, Valtonen M, Markkanen H, Vaara M, Kuusela P, Jousela I, Piilonen A, Takkunen O (2000) Intramucosal pH and endotoxin and cytotoxine release in severe acute pancreatitis. *Shock* 13: 79-82.
- 70 Introna R, Yodlowski E, Pruet J et al (1995) Sympathovagal effects of spinal anesthesia assessed by heart rate variability analysis. *Anesth Analg* 80: 315-21.
- 71 Jakob SM (2003) Splanchnic blood flow in low-flow states. *Anesth Analg* 96(4): 1129-38.
- 72 James JH, Luchette JA, McCarter FD, Fischer JE (1999) Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 354(9177): 505-8.

- 73 Johnson DL, Ashmore RC, Gordon MA (1981) Effects of beta-adrenergic agents on the murine lymphocyte response to mitogen stimulation. *J Immunopharmacol* 3(2): 205-19.
- 74 Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB (2000) Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimes on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CD001893.
- 75 Juvonen PO, Alhava EM, Takala JA (2000) Gastric tonometry in assessing splanchnic tissue perfusion in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 35: 318-21.
- 76 Kahrau S, Schneider P, Loddenkemper C, Buhr HJ, Foitzik T (2003) Pulmonary microcirculation in mild and severe experimental pancreatitis. *Eur Surg Res* 35: 402-7.
- 77 Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, Prohaska B, Likar R, Jandrasits O, Weinstabl C, Lehofer F (1999) The effect of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesthesia Analgesia* 88: 402-6.
- 78 Karamitsios N, Saltzman JR (1997) Enteral nutrition in acute pancreatitis. *Nutr Rev* 55(7): 279-82.
- 79 Kehlet H (1998) Modification of responses to surgery by neural blockade – Clinical implications. In Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. Lippincott Raven, Philadelphia.
- 80 Kilian M, Mestecky J, Russell MW (1988) Defense mechanisms involving Fc-dependent functions of immunoglobulin A and their subversion by bacterial immunoglobulin A proteases. *Microbiol Rev* 52(2): 296-303.

- 81 Knichwitz G, Van Aken H, Bruessel T (1998) Gastrointestinal monitoring using measurement of intramucosal PCO₂. *Anesthesia Analgesia* 87: 134-42.
- 82 Krause KH, Demaurex N, Jaconi M, Lew DP (1993) Ion channels and receptor-mediated Ca²⁺-influx in neutrophil granulocytes. *Blood Cells* 19: 165-73.
- 83 Kumar A, Haery C, Parrillo JE (2000) Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin* 16(2): 251-87.
- 84 Lankisch PG, Blum T, Bruns A et al. (2001) Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology* 1: 224-9.
- 85 Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D (1999) Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 44: 542-4.
- 86 Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2001) Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 96(7): 2081-5.
- 87 Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D (2002) The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas* 24: 217-22.
- 88 Lauer S, Freise H, Fischer LG, Singbartl K, Van Aken H, Lerch MM, Sielenkämper AW (2007) Role of Thoracic Epidural Analgesia in Receptor-dependent and Receptor-independent Pulmonary Vasoconstriction in Experimental Pancreatitis. *Anesth Analg* 105(2): 453-9.
- 89 Lennernäs H (1998) Human intestinal permeability. *J Pharm Sci* 87(4): 403-10.

- 90 Lenz K, Kleinberger G, Druml W, Laggner A (1982) Die Schockleber. *Leber Magen Darm* 1982; 12: 198–202.
- 91 Lerch MM, Weidenbach H, Gress TM, Adler G (1995) Effect of kinin inhibition in experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol* 269: G490-9.
- 92 Levy B, Gibot S, Franck P et al (2005) Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentration in septic shock: a prospective study. *Lancet* 365: 871-5.
- 93 Linares CL, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, Ruszniewski P, Bruckert E (2008) Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 37(1): 13-2.
- 94 Liu SS, Wu CL (2007) Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 104: 689-702.
- 95 Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, Junker R, Erren M, Berendes E, Rolf N, Meissner A, Schmid C, Scheld HH, Möllhoff T (1999) High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesia Analgesia* 88: 701-9.
- 96 Low JH (2002) Survey of epidural analgesia management in general intensive care units in England. *Acta Anesth Scand* 46: 799-805.
- 97 Luiten EJ, Hop WC, Endtz HP, Bruining HA (1998) Prognostic importance of gram-negative intestinal colonization preceding pancreatic infection in severe acute pancreatitis. Results of a controlled clinical trial of selective decontamination. *Intensive Care Med* 24: 438-45.

- 98 Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA (1995) Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 222: 57-65.
- 99 Mäki T (1989) Density and functioning of human lymphocytic β -adrenergic receptors during prolonged physical exercise. *Acta Physiol Scand* 136: 569-74.
- 100 Magnúsdóttir H, Kirno K, Ricksten SA, Elam M (1999) High thoracic epidural anaesthesia does not inhibit sympathetic nerve activity in the lower extremities. *Anesthesiology* 91: 1299-304.
- 101 Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, Domergue J, Millat B, Colson P (2000) Comparison of intravenous or epidural patient controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 92(2): 433-41.
- 102 Manso MA, Ramudo L, DeDios I (2007) Extrapancreatic organ impairment during acute pancreatitis induced by bile-pancreatic duct obstruction. Effect of N-acetylcysteine. *Int J Exp Pathol.* 88(5): 343-9.
- 103 Marik PE, Zaloga GP (2004) Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 328: 1407.
- 104 Mathieu N (2008) Potential effects of proton pump inhibitors long-term treatment. *Rev Prat* 58(13): 1451-4.
- 105 Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG (2000) Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 47: 546-52.

- 106 Mayer J, Rau B, Schoenberg MH, Berger HG (1999) Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 46(29): 2757-63.
- 107 Mayerle J, Hlouschek V, Lerch MM (2005) Current management of acute pancreatitis. *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2(10): 473-83.
- 108 McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens N, Dukes L, Goldsmith LJ (1997) Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 21 (1): 14-20.
- 109 Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B (2001) Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 8(3): 187-94.
- 110 Metchnikoff E (1887). Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes. *Ann Inst Pasteur* 1: 321-36.
- 111 Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H (1994) Effect of lidocaine pretreatment on endotoxin-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology* 81: 689-99.
- 112 Minami H, McCallum RW (1984) The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 86(6): 1592-610.
- 113 Niesel HC, Klimpel L, Kaiser H, Bernhardt A, al-Rafai S, Lang U (1991) Epidural blockade for analgesia and treatment of acute pancreatitis. *Reg Anaesth* 14(6): 97-100.
- 114 Nishiyama T, Hanaoka K (1999) Reproducibility of the drug effects over time on chronic lumbar epidural catheterization in rats. *Anesth Analg* 89:1492-6.

- 115 Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC (2004) Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32(8): 1637-42.
- 116 Nygard E, Sejrsen P, Kofoed KF (2002) Thoracic sympathicolysis with epidural blockade assessed by quantitative measurement of cutaneous blood flow. *Acta Anaesth Scand* 46: 1037-41.
- 117 Olah A, Pardavi G, Belagy T, Nagy A, Issekutz A, Mohamed GE (2002) Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition* 18(3): 259-62.
- 118 Overhaus M, Tögel S, Pezzone MA, Bauer AJ (2004) Mechanisms of polymicrobial sepsis-induced ileus. *Am J Physiol* 287: 685-94.
- 119 Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ (2003) The cholinergic anti-inflammatory pathway: A missing link in neuroimmunomodulation. *Molecular Medicine* 9: 125-34.
- 120 Peters J, Kousoulis L, Arndt JO (1989) Effects of segmental thoracic epidural analgesia on sympathetic block in conscious dogs. *Br J Anaest* 63: 470-6.
- 121 Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC, Ross JA, Siriwardena AK (2000) Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 87 (10): 1375-81.
- 122 Plummer JL, Cmielewski PL, Gourlay GK, et al (1990) Leakage of fluid administered epidurally to rats into subcutaneous tissue. *Pain* 42:121- 4.
- 123 Pupelis G, Selga G, Austrums E, Kaminski A (2001) Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 17(2): 91-4.

- 124 Radojcic T, Baird S, Darko D, Smith D, Bulloch K (1991) Changes in β -Adrenergic Receptor Distribution on Immunocytes During Differentiation: An Analysis of T Cells and Macrophages. *J Neuroscience Research* 30: 328-35.
- 125 Rodgers A, Walker N, Schug S, McKEe A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S (2000) Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ* 321(7275): 1493.
- 126 Rünzi M, Layer P, Büchler MW et al. (2000) Therapie der akuten Pankreatitis. Gemeinsame Leitlinien. *Z Gastroenterol* 38: 571-81.
- 127 Saluja AK, Lerch MM, Phillips PA, Dudeja V (2007) Why does pancreatic overstimulation cause pancreatitis? *Annu Rev Physiol* 69: 249-69.
- 128 Sax HC, Warner BW, Talamini MA, Hamilton FN, Bell RH Jr, Fischer JE, Bower RH (1987) Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg* 153(1): 117-24.
- 129 Schmidt W, Schmidt H, Bauer H, Gebhard MM, Martin E (1997) Influence of lidocaine on endotoxin-induced leukocyte-endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in vivo. *Anesthesiology* 87: 617-24.
- 130 Schulz HU, Schmidt D, Kunz D, Pross M, Gerber A, Weiss G, Sokolowski A, Struy H, Lippert H (1997) Cellular and humoral functions in acute pancreatitis. *Wien Med Wochenschr.* 147(1): 10-3.
- 131 Schwarte LA, Picker O, Hohne C, et al (2004) Effects of thoracic epidural anaesthesia on microvascular gastric mucosal oxygenation in physiological and compromised circulatory conditions in dogs. *Br J Anaest* 93: 552-9.

- 132 Scott NB, Turfrey DJ, Ray DAA, Nzewi O, Sutcliffe NP, Lal AB, Norrie J, Nagels WJB, Ramayya GP (2001) A prospective randomized Study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 93: 528-35.
- 133 Seeger W (1992) Behandlung des ARDS – Gesicherte Konzepte und therapeutische Perspektiven. *Intensivmedizin* 29: 201-18.
- 134 Seldon PM, Barnes PJ, Giembycz MA (1998) Interleukin-10 does not mediate the inhibitory effect of PDE-4 inhibitors and other cAMP-elevating drugs on lipopolysaccharide-induced tumors necrosis factor-alpha generation from human peripheral blood monocytes. *Cell Biochem. Biophys* 29(1-2): 179-201.
- 135 Sielenkämper AW, Eicker K, Van Aken H (2000) Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. *Anesthesiology* 93: 844-51.
- 136 Sielenkämper AW, Meyer J, Kloppenburg H, Eicker K, Van Aken H (2001) The effects of sepsis on gut mucosal blood flow in rats. *Eur J Anaesthesiol* 18: 673-8.
- 137 Sielenkämper AW, Van Aken H (2003) Thoracic epidural anesthesia: more than just anesthesia/analgesia. *Anesthesiology* 99: 523-5.
- 138 Singh U, Millson DS, Smith PA, Owen JJT (1979) Identification of betaadrenergic adrenoceptors during thymocyte ontogeny in mice. *Eur J Immunol* 9: 31-5.
- 139 Spackman DR, McLeod AD, Prineas SN, Leach RM, Reynolds F (2000) Effect of epidural blockade on indicators of splanchnic perfusion and gut function in critically ill patients with peritonitis: a randomised comparison of epidural bupivacaine with systemic morphine. *Intensive Care Med* 26: 1638-45.

- 140 Spengler RN, Chensue SW, Giacherio DA, Blenk N, Kunkel SL (1994) Endogenous norepinephrine regulates tumor necrosis factor-alpha production from macrophages in vitro. *J Immunol* 152(6): 3024-31.
- 141 Staritz M (1988) Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 20 Suppl 1: 171-4.
- 142 Steinberg W, Tenner S (1994) Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 330(17): 1198-208.
- 143 Stollman N, Metz DC (2005) Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care* 20(1): 35-45.
- 144 Swank GM, Deitch EA (1996) Role of the Gut in Multiple Organ Failure: Bacterial Translocation and Permeability Changes. *World J Surg* 20: 411-7.
- 145 Takahashi Y, Hirayama J, Nakajima Y (2002) Segmental regulation pattern of body surface temperature in the rat hindlimb. *Brain Res* 947: 100-9.
- 146 Taniguchi M, Kasaba T, Takasaki M (1997) Epidural anesthesia enhances sympathetic nerve activity in the unanesthetized segments in cats. *Anesth Analg* 84: 391-7.
- 147 Theuer CJ, Wilson MA, Steeb GD, Garrison RN (1993) Microvascular vasoconstriction and hypofusion of the rat small intestine during bacteremia. *Cir Shock* 40(1): 61-8.
- 148 Trauner M, Fickert P, Stauber RE (1999) Inflammation induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 14: 946-59.

- 149 Udassin R, Eimerl D, Schiffmann J, Haskel Y (1994) Epidural anesthesia accelerates the recovery of postischemic bowel motility in the Rat. *Anesthesiology* 80: 832-6.
- 150 Van de Velde M (2006) Identification of the epidural space: stop using the loss of resistance to air technique! *Acta Anaesthesiol Belg* 57(1): 51-4.
- 151 Vara E, Aria-Diaz J, Torres-Melero J, Garcia C, Rodriguez JM, Balibrea JL (1994) Effect of different sepsis-related cytokines on lipid synthesis by isolated hepatocytes. *Hepatology* 20: 924-31.
- 152 Vagts DA, Iber T, Szabo B, Haberstroh J, Reising K, Puccini M, Geiger K, Nöldge-Schomburg GFE (2003) Effects of epidural anesthesia on intestinal oxygenation in pigs. *British Journal of Anesthesiology* 90: 212-20.
- 153 Valenza F, Aletti G, Fossali T, Chevallard G, Sacconi F, Irace M, Gattinoni L (2005) Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis. *Crit Care* 9(6): 588-93.
- 154 Wang X, Andersson R, Soltesz V, Leveau P, Ihse I (1996) Gut origin sepsis, macrophage function, and oxygen extraction associated with acute pancreatitis in the rat. *World J Surg* 20(3): 299-307.
- 155 Wattwil M, Thoren T, Hennerdal S, Garvill JE (1989) Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy. *Anesth Analg* 68: 353-8.
- 156 Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. (2002) Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 20: 125-6.
- 157 Whitwam JG (1976) Classification of peripheral nerve fibres. An historical perspective. *Anaesthesia* 31(4): 494-503.

- 158 Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV (1998) Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 42 (3): 431-5.
- 159 Wood JD (2008) Enteric nervous system: reflexes, pattern generators and motility. *Curr Opin Gastroenterol* 24(2): 149-58)
- 160 Wu CL, Jani ND, Perkins FM, Barquist E (1999) Thoracic epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia for the treatment of rib fracture pain after motor vehicle crash. *J Trauma* 47(3): 564-7.
- 161 Yadav D, Lowenfels AB (2006) Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 33(4): 323-30.
- 162 Yang S, Koo DJ, Zhou M, Chausry I, Wang P (2000) Gut derived norepinephrine plays a critical role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 279: G1274-81.
- 163 Zhou M, Yang S, Koo DJ, Ornan DA, Chaudry IH, Wang P (2001) The role of Kupffer cell alpha(2)-adrenoceptors in norpinephrine-induced TNF-alpha production. *Biochim Biophys Acta* 1537(1): 49-57.
- 164 Zimmer C, Piepenbrink K, Riest G, Peters J (2007) Cardiotoxic and neurotoxic effects after accidental intravascular bupivacaine administration. Therapy with lidocaine propofol and lipid emulsion *Anaesthesist*. 56(5): 449-53.