

Neurochirurgische Klinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. A.-E. Trappe)

## Verhalten von Leberenzymen nach lumbalen Bandscheibenoperationen

Jörg Martin Zimmermann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der  
Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation

1. Univ.-Prof Dr. A.-E. Trappe
2. apl. Prof. Dr. P. B. Lupp

Die Dissertation wurde am 08.01.2004 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 05.05.2004 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einführung</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Leber – Anatomie, Physiologie, Biochemie</b>	<b>3</b>
1.1.1. Verteilung der Enzyme in der Leber	8
<b>1.2. Wirbelsäule – Anatomie, Physiologie</b>	<b>9</b>
<b>1.3. Diagnose Bandscheibenvorfall</b>	<b>12</b>
1.3.1. Klinische Untersuchungen	12
1.3.2. Bildgebung	14
<b>1.4. Therapie</b>	<b>14</b>
<b>1.5. Problemstellung</b>	<b>16</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>17</b>
<b>2.1. Patientenrekrutierung</b>	<b>17</b>
2.1.1. Demographie	17
2.1.2. Datenerhebung	17
<b>2.2. Methoden</b>	<b>18</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Ergebnisse der Laboruntersuchungen</b>	<b>20</b>
3.1.1. Beschreibung der Ergebnisse	20
3.1.2. Statistische Auswertung	22
<b>4. Mögliche Einflußfaktoren</b>	<b>26</b>
<b>4.1. präoperativer Alkoholkonsum</b>	<b>26</b>
<b>4.2. Anästhesie</b>	<b>30</b>
4.2.1. Inhalationsanästhetika und Hypoxie	31
4.2.2. Überdruckbeatmung	33
<b>4.3. intraoperative Lagerung und Kreislaufsituation</b>	<b>34</b>
<b>4.4. perioperative Schmerztherapie</b>	<b>38</b>
4.4.1. Diclofenac	38
4.4.2. Piritramid	41
<b>5. Diskussion</b>	<b>43</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>50</b>
<b>7.1. Literaturverzeichnis</b>	<b>50</b>
<b>7.2. Abbildungen und Tabellen</b>	<b>53</b>
7.2.1. Tabellen	53
7.2.2. Abbildungen	54
7.2.3. Bildnachweis	54
<b>7.3. Stichwortverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>7.4. Dankvermerk</b>	<b>59</b>

# 1. Einführung

## 1.1. Leber – Anatomie, Physiologie, Biochemie

Die Leber ist ein Organ, das im Körper vielfältige und komplexe Aufgaben erfüllt. Drei Viertel der Leber liegen im rechten Oberbauch, ein Viertel ragt über den Rippenbogen hinaus in den linken Oberbauch. Sie grenzt mit ihrer Facies diaphragmatica an das Zwerchfell. Die Verbindung zum Zwerchfell ist so beschaffen, dass die Leber sich mitbewegen muss, wenn sich das Zwerchfell kontrahiert oder entspannt. Ihr Gewicht beträgt ca. 1,5 kg und sie besitzt eine gräulich-rotbraune Färbung. Ihre Konsistenz ist abhängig von Ernährung und Erkrankungen und reicht von teigig bis knotig-verhärtet.

Unter der Leber versteckt befindet sich die Gallenblase, ein Speicherorgan für die Galle, die von der Leber kontinuierlich produziert und sezerniert, aber nur abhängig von der Nahrungsaufnahme im Dünndarm gebraucht wird.

Als endokrine Drüse synthetisiert die Leber Eiweiße, die in das Blut abgegeben werden. Den Löwenanteil der von ihr produzierten Eiweiße stellt das Albumin. Aber auch die Gerinnungsproteine und verschiedene Enzyme, die im Serum ihre Wirkung entfalten, haben ihren Ursprung in den Hepatozyten.

Die Durchblutung der Leber unterscheidet sich von allen anderen Organen. Zunächst gibt es wie bei den andern Bauchorganen eine Arterie, die A. hepatica, die aus dem Truncus coeliacus entspringt. Des weiteren durchströmt die Leber das Blut aus der V. portae oder Pfortader, das geradewegs aus dem Stromgebiet der Mesenterialarterien, nämlich Dick- und Dünndarm, stammt und die vom Darm aufgenommenen Nährstoffe transportiert. Verfolgt man die Arterie bzw. Pfortader weiter bis auf die mikroskopische Ebene, so findet man das für die Leber typische Portalfeld, bestehend aus einem Ast der Lebervene, der von Hepatozyten umgeben ist. Diese bilden um die Zentralvene einen Lobulus in der Form eines Sechsecks, an dessen Ecken sich die Glisson'sche Trias befindet, eine Kapillare aus der A. hepatica, ein Pfortaderast und ein kleiner Gallengang (s. Abbildung 1.1, Abbildung 1.2) Die Arteriolen stammen aus der A. hepatica, die Lebervene mündet in die in die V. cava inferior. Die Gallengänge fügen sich ebenfalls zusammen zum Ductus hepaticus. Das sauerstoffreiche Blut aus den Kapillaren der A. hepatica strömt durch den Lobulus hin zur Zentralvene. Dabei

gibt es ein Sauerstoffkonzentrationsgefälle von peripher nach zentral. Dies legt die Vermutung nahe, dass die zentralen Leberzellen für die anaerob ablaufenden biochemischen Vorgänge verantwortlich sind, wohingegen die peripheren Zellen die obligat aeroben Stoffwechselfvorgänge ausführen.

Die Pfortader bildet sich aus dem Zusammenfluß der Venen aus den unpaarigen Bauchorganen (Vv. lienalis et mesenterica superior) und enthält nährstoffreiches Blut. Vom Portalvenenast durchfließt das Blut auf ihrem Weg zur Lebervene die Sinusoide (weiße Lücken zwischen den gefärbten Hepatozyten in Abbildung 1.1). Die Blutbestandteile gelangen in die Zellen und werden dort gespeichert und für den Weitertransport zum Zielorgan aufbereitet oder, falls es sich um Giftstoffe handelt, so verändert, dass sie mit der Galle ausgeschieden werden können. Deshalb ist die Leber sehr anfällig für Schäden durch Gifte und Fremdstoffe.

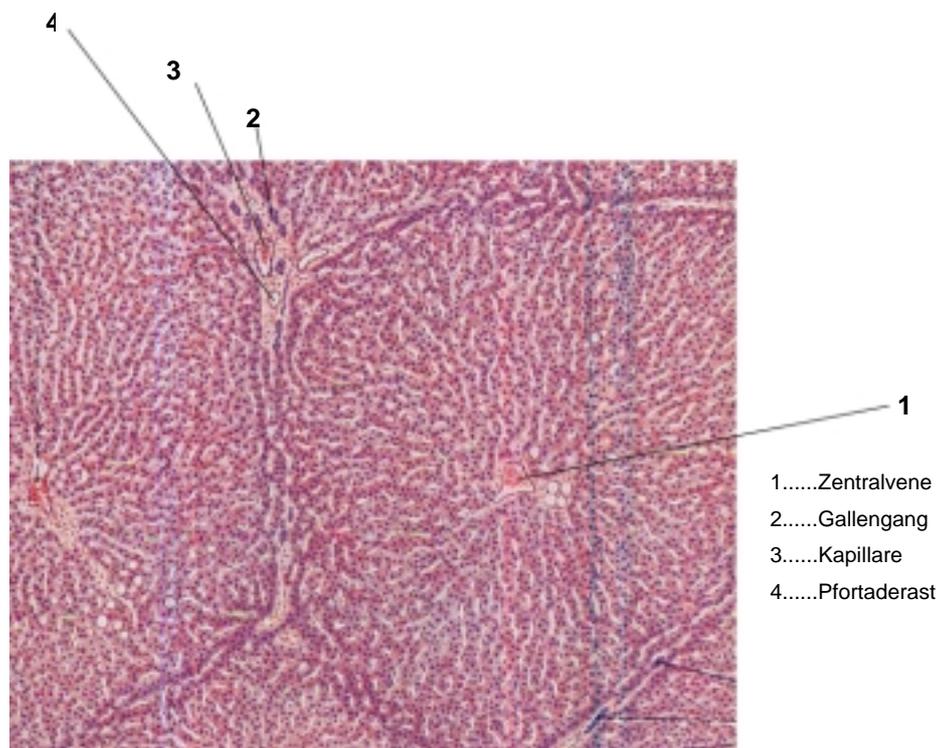


Abbildung 1.1 menschliche Leber – Portalfeld mit Glisson-Trias

Die Galle, die die Leber als exokrine Drüse produziert, besteht zu einem großen Teil aus Gallensäuren, Cholesterin, chemisch veränderten Giftstoffen und Bilirubin. Die dünnflüssige gelbe Galle wird in der Leber produziert und über kleine Gallenkanälchen in den Ductus hepaticus abgegeben. Die gelbe Farbe stammt vom Bilirubin, dem Abbauprodukt des Hämoglobins. Das Bilirubin ist auch mitverantwortlich für die braune Farbe des Stuhls. In der

Gallenblase wird die Galle gespeichert und eingedickt zur grünen Galle, von wo aus sie nahrungsabhängig an das Duodenum über den Ductus choledochus abgegeben wird. Aufgabe der Gallensäuren ist es, die Nahrungsfette im Darm zu emulgieren. Es ist den Lipasen im Darm nun möglich die Lipide zu spalten, damit sie von der Mukosa aufgenommen werden können. Im distalen Dünndarm findet eine Wiederaufnahme der Gallensäuren aus dem Darm statt, der sog. enterohepatische Kreislauf, bei dem etwa 98% der Gallensalze wieder über das Pfortaderblut zur Leber zurückfließen..

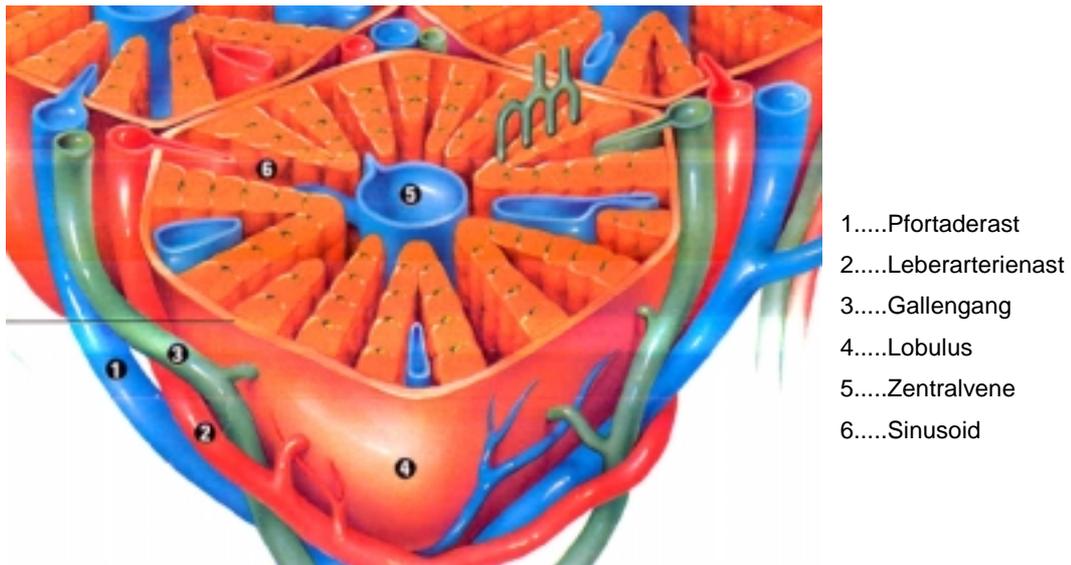


Abbildung 1.2 Leberlobulus im Schema

Die Fette gelangen über das Blut zur Leber und zu den Fettzellen. Dies ist jedoch nur mittels Hilfsmolekülen möglich, den Chylomikronen und den Lipoproteinen LDL, HDL und VLDL. Diese Lipoproteine wirken als Detergenzien. Sie stellen kleine Kugeln dar, die an der Oberfläche wasserlöslich, an der Innenseite jedoch fettlöslich sind und in ihrem Inneren daher Fette transportieren können. In diesem Fall handelt es sich um Cholesterinester. Cholesterin ist ein komplexer organischer Alkohol, der mit einer Fettsäure zum Cholesterinester verschmilzt, und nun beiderseits der Esterbindung aus langen Kohlenstoffketten besteht, was ihn sehr stark lipophil macht.

Die Leber dient auch als Speicherorgan für Kohlehydrate. Diese werden in Form des Glykogen gespeichert, ein dem Mehl sehr ähnliches Polymer aus Glucose-Molekülen, die miteinander über glykosidische Bindungen in langen Ketten mit Verzweigungen verknüpft sind. Das Glykogen ist eine leicht mobilisierbare Speicherform der Glucose. Es wird außer in der Leber auch noch im Skelettmuskel gespeichert und dient dort der schnellen

Energiegewinnung an Ort und Stelle. Das Glykogen in der Leber dient vor allem der Regulierung des Blutzuckerspiegels. Es dient also der systemischen Energiebereitstellung im Unterschied zum Muskelglykogen. Durch Phosphorylasen wird ein Glucosemolekül vom Glykogen abgespalten, das nach Dephosphorylierung in das Blut abgegeben werden kann.

Die Gluconeogenese, d.h. die Neusynthese von Glucose, ist ein ebenso wichtiger Vorgang in der Leber wie die Speicherung der Glucose mittels Glykogen. In Situationen, in denen keine Glucose aus der Nahrung aufgenommen werden kann, wird sie aus anderen Molekülen neu synthetisiert. Dies ist möglich aus Fetten über das Glycerin, aus Laktat und einigen Aminosäuren über das Pyruvat und Oxalacetat. Die Gluconeogenese ist jedoch im Vergleich zur Glykolyse, dem Abbau der Glucose, ein sehr verschwenderischer Vorgang. Es werden dreimal so viele ATP-Moleküle benötigt, um ein Molekül Glucose zu bilden, als beim Abbau eines Moleküls Glucose entstehen. Diesen Energieverlust muss der Körper jedoch in Kauf nehmen, will er den Blutzuckerspiegel konstant halten, Voraussetzung für die reibungslose Funktion von Gehirn und Herzmuskel.

Viele Körpereiwieße werden in der Leber synthetisiert. Das Protein mit dem größten Anteil der Synthese in der Leber ist das Albumin. Es ist das wichtigste Serumprotein und dient unter anderem als Puffer für Ionen wie das Calcium. Dessen Spiegel ist stark pH-abhängig. Eine Veränderung des pH-Wertes im Blut führt zu einer Verschiebung des freien Calciums und des an Albumin gebundenen Calciums. Darüber hinaus dient das Albumin als Transportprotein für nicht wasserlösliche Stoffe und hält die Osmolarität des Serums konstant. Ein Albuminmangel kann zu pathologischen thorakalen und abdominellen Flüssigkeitsansammlungen führen. Die Gerinnungsproteine werden zu einem Großteil ebenfalls in der Leber synthetisiert. Darunter die Faktoren II, VII, IX und X, die Vitamin K-abhängig carboxyliert werden, was mittels Curare und seinen Abkömmlingen Warfarin und Phenprocumon (Marcumar) unterbunden wird. Eine Gerinnungsstörung, die durchaus therapeutischen Ursprungs sein kann, ist die Folge. Die Blutgerinnung ist ein hochkomplexes System von Proteinen und Enzymen, die Kaskaden bilden, an deren Ende die Polymerisierung von Fibrin, auch ein Produkt der Leber, steht.

Eine Unterabteilung der Proteine sind die Enzyme. Sie katalysieren chemische und biochemische Reaktionen, die ohne sie nicht oder nur sehr langsam ablaufen würden. Ein Beispiel sind die oben genannten Lipasen, die die Nahrungsfette im Darm aufspalten. Im Verdauungstrakt finden sich zahlreiche Enzyme zur Nahrungsaufbereitung. Diese werden jedoch nicht in der Leber synthetisiert. In dieser Studie werden die Enzyme Glutamat-Oxalacetat-Aminotransferase(GOT), Glutamat-Pyruvat-Aminotransferase (GPT), gamma-

Glutamyl-Transpeptidase ( $\gamma$ GT), alkalische Phosphatase (AP) und die Pseudocholinesterase (PChE) zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen und miteinander verglichen.

Sie dienen unterschiedlichen Zwecken. Die GOT (in der englischsprachigen Literatur auch bekannt als AST – Aspartat-Aminotransferase) und GPT (auch bekannt als ALT – Alanin-Aminotransferase) spielen eine wichtige Rolle im Aminosäureabbau und in der Gluconeogenese. Mit ihrer Hilfe entsteht aus den Aminosäuren Alanin und Aspartat die Aminosäure Glutamat, die dann oxidativ desaminiert wird. Der entstehende Ammoniak bzw. sein Ion  $\text{NH}_4^+$  wird dann zum Harnstoff verstoffwechselt. Die Transaminierung durch GOT und GPT dient der Einschleusung von Aminosäuren in den Citratzyklus und die Gluconeogenese, also den Kohlenhydratstoffwechsel. Die Reaktionen sind in Abbildung 1.3 dargestellt. GOT und GPT finden sich auch in Muskelzellen und im Gehirn.

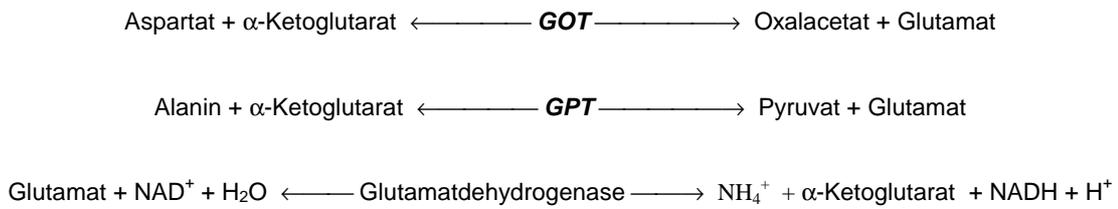


Abbildung 1.3 GOT & GPT – biochemische Reaktionen

Die  $\gamma$ GT dient in einem Kreislauf zum Transport von Aminosäuren durch die Zellmembran. Eine Aminosäure wird an Glutathion gebunden und als  $\gamma$ -Glutamyl-Aminosäure durch die Zellwand transportiert. Im Cytoplasma trennt sich die Aminosäure wieder vom Transporter, der wieder nach außen diffundiert.

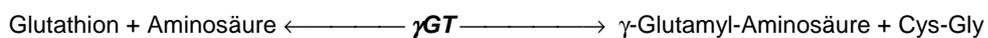


Abbildung 1.4  $\gamma$ GT – biochemische Reaktion

Acetylcholin ist ein Neurotransmitter. An der motorischen Endplatte befinden sich Acetylcholin-Rezeptoren, bei deren Aktivierung es zur Depolarisierung der Zellmembran und in der Folge zur Kontraktion der Muskelzelle kommt. Die Pseudocholinesterase (PChE) wird von der Leber in das Serum abgegeben. Zellschäden in der Leber führen zu einer eingeschränkten Sekretion und damit einem Abfall der PChE-Aktivität im Serum. Sie ist, wie auch die Acetylcholinesterase, in der Lage den Acetylcholin-Ester zu spalten. Sie ist jedoch

viel unspezifischer und somit auch in der Lage, periphere Muskelrelaxantien wie Succinylcholin zu spalten. Diese binden ebenfalls an den Rezeptor, führen aber zu einer anhaltenden Depolarisation der Zellmembran. Sie sind sogenannte „depolarisierende Muskelrelaxantien“.

Die alkalische Phosphatase (AP) ist ein Enzym, das von der Leber physiologischer Weise mit der Galle in den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden wird. Erhöhungen im Serum lassen auf Störungen der Gallesekretion oder Zellzerstörung schließen. Es findet sich jedoch vor allem in Osteoklasten. Kein Patient in dieser Studie litt unter Krankheiten der Knochen.

### 1.1.1. Verteilung der Enzyme in der Leber

Hepatozyten entlang eines Sinusoids unterscheiden sich hinsichtlich ihrer metabolischen Funktion. Dies ergibt sich aus unterschiedlichen Verteilungsmustern der Enzyme entlang eines portozentralen Gradienten.<sup>(9,13,19,42,45,50)</sup> Obligate aerobe bzw. sehr stark energieverbrauchende Stoffwechselvorgänge finden periportal statt. Die Gluconeogenese ist, wie oben beschrieben, ein sehr energieintensiver biochemischer Vorgang. Dies setzt eine gute Sauerstoffversorgung voraus, da die aerobe Energiegewinnung in der Zelle sehr viel effektiver ist, als die anaerobe. Periportal findet sich die höchste Aktivität der Transaminasen, wohingegen die Aktivität in den perizentralen Hepatozyten gering ist.<sup>(9,41)</sup> Die GPT nimmt in ihrer Aktivität von periportal nach perizentral um etwa zwei Drittel ab. Portozentrale Gradienten existieren auch für andere Enzyme, wie die Glucose-6-Phosphatase, ein Schlüsselenzym der Gluconeogenese, oder die Laktatdehydrogenase. Dies deutet darauf, dass die GPT eine entscheidende Rolle in der Gluconeogenese spielt. Die Aktivität der GPT unterscheidet sich hinsichtlich der beiden genannten Regionen des Lobulus durch ein Verhältnis von 1,6:1 – 5,0:1 (periportal/perizentral), das der GOT von 1,4:1<sup>(9,50)</sup>. Die Transaminasen können, aufgrund ihrer Funktion innerhalb des Syntheszyklus der Gluconeogenese, durch Hungern, eine proteinreiche Ernährung oder Glukokortikoidgabe innerhalb weniger Tage auf das fünffache ihrer normalen Aktivität ansteigen.<sup>(50)</sup>

Das in der Leber gespeicherte Glykogen findet sich zunächst in der periportal Zone, in Extremfällen auch in der perizentralen Zone. Dies gilt auch für die Lipidspeicherung der Hepatozyten. Nur bei der hypoxischen Leberverfettung finden sich die Lipide in der perizentralen Zone.<sup>(25)</sup>

Glucuronidierung und Sulfatierung, zwei Vorgänge, die der verbesserten Wasserlöslichkeit verschiedener Stoffe, unter anderem das Bilirubin, dienen, finden in fast gleichem Maße

sowohl periportal, als auch –zentral statt.<sup>(45)</sup> Glucuronidierte bzw. sulfatierte Moleküle werden mit der Galle ausgeschieden. Die Gallensäureexkretion findet, ebenso wie die Bilirubinexkretion vorwiegend in der periportalen Zone statt.<sup>(19)</sup> Die AP findet sich ebenfalls vermehrt in der periportalen Zone<sup>(42)</sup>, dies hängt mit ihrer Funktion als Gallenzym zusammen.

Wenn die Enzyme entlang des Sinusoids inhomogen verteilt sind, dann sollte sich eine Schädigung periportal Hepatozyten durch ein anderes Muster der Enzyme im Serum ausweisen als eine Schädigung perizentraler Hepatozyten.

## 1.2. Wirbelsäule – Anatomie, Physiologie

Die menschliche Wirbelsäule besteht aus 24 Wirbeln (sieben Halswirbel, zwölf Brustwirbel und 5 Lendenwirbel) mit Bandscheiben zwischen ihnen (s. Abbildung 1.5, Abbildung 1.6). Dazu kommen noch Kreuz- und Steißbein, die verknöcherte Wirbel darstellen und keine Bandscheiben mehr besitzen. Eine Ausnahme bilden außerdem die ersten beiden Halswirbel. Dort befindet sich aufgrund der besonderen Beziehung zueinander keine Bandscheibe. Der Wirbel setzt sich zusammen aus dem Wirbelkörper, zwischen denen die Bandscheiben sitzen, dem Wirbelbogen, sowie Quer- und Dornfortsätzen. Man spricht von dem „Drei-Säulen-Modell“<sup>(38)</sup>, wenn man die Wirbelkörper und Bandscheiben als eine, die Wirbelbögen und dazwischenliegenden Bänder als zweite, und die Dornfortsätze mit den Ligg. interspinalia und Ligg. supraspinalia als dritte Säule betrachtet. Die Wirbelbögen umschließen das Rückenmark und die rückenmarksnahen Strukturen. Das Rückenmark selbst wird umgeben von einer dünnen Haut, der Pia mater. Um diese folgt die derbere Dura mater. Dazwischen spannt sich der Subduralraum aus, in dem sich eine Flüssigkeit, der Liquor cerebrospinalis befindet. Um die Dura mater herum erstreckt sich als Füllsubstanz und als mechanischer Puffer das epidurale Fettgewebe mit zahlreichen Venen, die in der Lage sind, Blut aus der unteren Körperhälfte in die Obere zu befördern und damit einen Umgehungskreislauf für die Leber darstellen.

Aus dem Rückenmark treten auf Höhe jedes Wirbels beiderseits sowohl ventral als auch dorsal Nervenfasern aus, die sich lateral des Rückenmarks zum Spinalnerven des Segments vereinigen. Erst zu diesem Zeitpunkt enthält der Nerv sowohl sensible als auch motorische Fasern. Zwischen den Wirbelbögen zweier benachbarter Wirbel befindet sich eine Öffnung. Dieses Foramen intervertebrale enthält den Spinalnerv des betreffenden Segments, der hier

noch umgeben ist von der Dura mater. Ein Ramus meningealis verlässt jetzt den Spinalnerven und zieht zur Dura, die er sensibel versorgt.

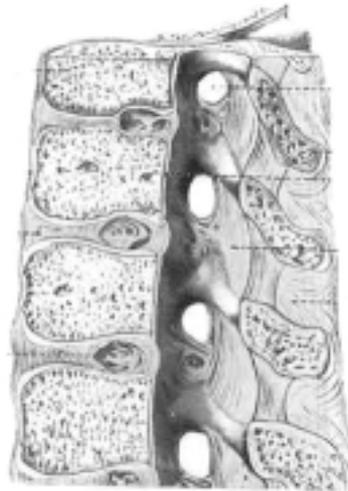
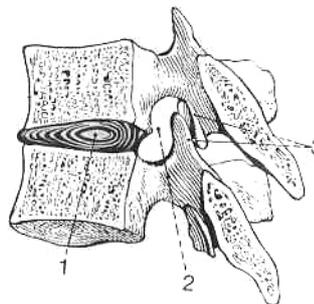


Abbildung 1.5 Ausschnitt aus der Brustwirbelsäule in der Coronar-Ebene



- 1.....Nucleus pulposus
- 2.....Foramen intervertebrale
- 3.....Art. zygapophysialis

Abbildung 1.6 Zwei Wirbel mit Bandscheibe dazwischen

Die Bandscheibe ist als Stoßdämpfer der Wirbelsäule konzipiert und ermöglicht aufgrund ihrer Verformbarkeit die komplexen Bewegungen der Wirbel zueinander. Als dämpfendes Element dient in der Bandscheibe der gallertige Kern, der Nucleus pulposus. Damit dieser bei den komplexen Belastungen der Wirbelsäule auch an seinem Platz bleibt, ist er umgeben von einem Ring aus Faserknorpel, dem Anulus fibrosus. (s. Abbildung 1.7)

Im Laufe eines Tages nimmt die Höhe der Bandscheibe und damit die Körpergröße ab, weil durch das auf dem Nucleus pulposus lastende Gewicht das gebundene Wasser aus dem Kern drückt. Nachts, in horizontaler Körperposition, kann das Wasser wieder ungestört in die Bandscheibe diffundieren. Die Körper hat kurz nach dem Aufstehen die größte Länge.



Abbildung 1.7 Bandscheibe mit Anulus fibrosus und Nucleus pulposus

Die Bandscheibe ist tagtäglich großen Belastungen ausgesetzt, die nicht selten als Maximum einen Druck von 20000 kPa und mehr erreichen<sup>(20)</sup>. Dass es infolgedessen zu Degenerationen in dem bradytrophen Gewebe kommt, ist nicht verwunderlich. Irgendwann reicht der

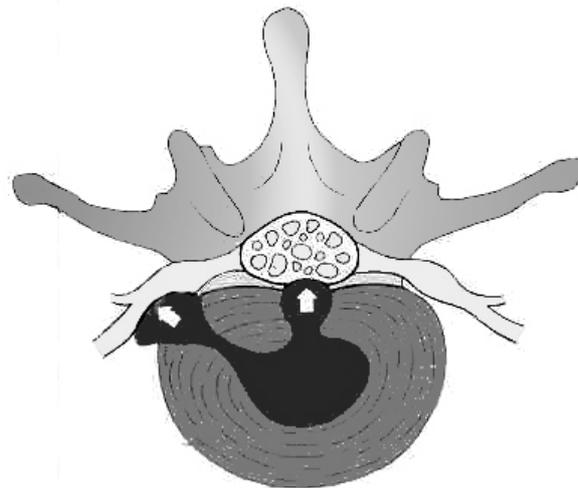


Abbildung 1.8 Bandscheibenvorfälle medial /dorsolateral

entstehende Druck aus, um den Gallertkern der Bandscheibe durch den degenerativ veränderten Ring aus Faserknorpel, der ihn umgibt, in den Epiduralraum durchtreten zu lassen und so das Rückenmark zu komprimieren. Nicht selten tritt der Prolaps dorsolateral aus und komprimiert eine Nervenwurzel im Zwischenwirbelloch, so dass es in einem Innervationssegment zu Ausfällen der sensiblen und motorischen Innervation kommt (s. Abbildung 1.8). Es kann zu einer atrophischen Abplattung oder auch zu einer entzündlichen Schwellung der Nervenwurzel führen. Dies hängt zum einem von der mechanischen Situation ab, als auch von der individuellen Reaktion auf den mechanischen Reiz.<sup>(40)</sup>

Bandscheibenvorfälle sind in unserer Gesellschaft nicht selten. Doch nur wenn Ausfälle auftreten, besteht auch eine Operationsindikation. Sofort eingegriffen werden muss jedoch, wenn sich der Prolaps medial im Rückenmarkskanal befindet und damit eine Querschnittslähmung hervorrufen kann. Das erste Anzeichen hierfür ist die Reithosenanästhesie, eine Sensibilitätsstörung der sakralen Segmente, d.h. im Genital- und Analbereich. Lähmungen der Schließmuskeln treten ebenfalls auf (Caudasyndrom).

Bandscheibenvorfälle können prinzipiell entlang der gesamten Wirbelsäule auftreten. Am häufigsten passiert dies jedoch an der Lendenwirbelsäule. Gründe dafür mögen die Lordose und das im Vergleich zu den anderen Bandscheiben recht hohe Gewicht sein, das sie tragen müssen.

## 1.3. Diagnose Bandscheibenvorfall

Die Diagnose eines Bandscheibenvorfalles stellt heute in den meisten Fällen keine große Herausforderung mehr dar. Durch invasive und nicht-invasive Methoden ist es uns heute möglich einen Bandscheibenvorfall meist eindeutig zu identifizieren.

Die Lumboischialgie als klinisches Bild ist seit dem Altertum bekannt. Bereits Hippokrates (460-377 v.Chr.) beschreibt ein »Hüftweh«, das er unter anderem mit Bädern und warmen Umschlägen behandelte<sup>(14)</sup>. Eine Erstbeschreibung der Bandscheiben fand von Andreas Vesalius im Jahre 1543 statt<sup>(47)</sup>. Jedoch mussten noch mehr als 350 Jahre vergehen, bis F. Krause und H. Oppenheim 1909 die entscheidende Beobachtung machten, dass eine Läsion der Bandscheibe Ursache einer Kompression der Cauda equina sei<sup>(22)</sup>. Zunächst wurde diese Läsion jedoch als Chondrom bezeichnet. Es stellt sich später heraus, dass es sich hierbei nicht um Tumoren des Knorpels handelt, sondern um knorpelige Prolapse der Bandscheibe. Den Weg für eine operative Therapie ebneten Mixter u. Barr, als sie 1934 den Bandscheibenvorfall an der Lendenwirbelsäule in seiner ursächlichen Bedeutung für die Lumboischialgie beschrieben und an 58 Patienten bewiesen, dass die Operation als kurative Therapie äußerst effektiv ist<sup>(32)</sup>.

### 1.3.1. Klinische Untersuchungen

Ein dorsolateraler Prolaps an der LWS alteriert die Nervenwurzel des Segments. Die Symptomatik ist ebenso wie die Pathologie an der Nervenwurzel sehr vielfältig. Der Schmerz

steht im Vordergrund. Die Anamnese des Schmerzes, das heißt Art und Lokalisation, sowie Zeitpunkt und Provozierbarkeit des Schmerzes liefern erste Anhaltspunkte. Bei der klinischen Untersuchung werden die Angaben des Patienten durch gezielte Provokationen des Schmerzes überprüft und komplettiert. Dazu zählt der Lasègue-Test. In Rückenlage wird das Bein des Patienten in gestreckter Haltung und bei fixiertem Becken angehoben. Durch das Anheben des Beines kommt es zu einer Verschiebung der Spinalnerven L4, L5 und S1 um bis zu 5 mm und zu einer Dehnung um 2-4%. Die passive Dorsalflexion des Fußes bei angehobenem Bein löst einen starken Schmerz aus (Bragard-Zeichen). Der N. ischiadicus zeigt häufig Druckschmerzhaftigkeit in seinem Verlauf (Valleix'sche Druckpunkte). Schmerzcharakter und die Schmerzausstrahlung unterliegen einem ständigen Wechsel. Kreuzschmerzen können sich in eine Gesäßhälfte verlagern oder in die Iliosakralregion. Ischialgien können auftreten, die zunächst nur den Oberschenkel, später auch das gesamte Bein bis zum Fuß betreffen. Eine Rückentwicklung des Schmerzes ist ebenso möglich. Eine Verstärkung durch Husten, Pressen oder Niesen ist typisch für bandscheibenbedingte Schmerzen.<sup>(21)</sup>

Viel Patienten klagen über Sensibilitätsstörungen, wie Kribbeln, Hypästhesie oder Ameisenlaufen. Dies tritt in der Hälfte der Fälle in einem bestimmten Segment auf, so dass die Lokalisation des Bandscheibenvorfalles anhand der Lokalisation der Sensibilitätsstörung möglich ist.

Um Lähmungen bestimmter Kennmuskeln der Segmente zu diagnostizieren, lässt man den Patienten auf den Fersen (Fußheber, L5) oder auf den Zehenspitzen (Wadenmuskulatur, S1) gehen. Eine Schwäche der Kniestrecker (M. quadriceps femoris) deutet auf eine Läsion der Wurzeln L3, L4 oder L5 hin. Zur Differentialdiagnostik testet man hierzu noch die Zehenheber (nur L5). Hyp- oder Areflexie lassen sich einfach durch Untersuchung mittels eines Reflexhammers feststellen, da bereits kleine Abweichungen der Seitengleichheit von Reflexen pathologisch sind. Eine Abschwächung des Patellarsehnenreflexes findet sich bei Kompression der Wurzeln L3 und L4. Die Reflexbahn des Achillessehnenreflexes läuft über das Segment S1.

Darüber hinaus gibt es noch invasive Untersuchungen, die der Neurologe durchführen kann, wie beispielsweise die Nervenleitgeschwindigkeit zu messen oder die Elektromyographie.

## 1.3.2. Bildgebung

Auch im Bereich der Bildgebung gibt es invasive und nicht-invasive Methoden. Die Computertomographie und das Magnetresonanztomogramm zählen zu Letzteren. Hiermit existieren zwei Methoden mit sehr hoher Sensitivität. Die Diagnose des Bandscheibenvorfalls und die Lokalisation sind in einem Schritt möglich.

Zu den invasiven Methoden zählt die Myelographie, bei der nach Punktion des Liquorraums und Entnahme einiger ml Liquor ein wasserlösliches Röntgenkontrastmittel in den Liquorraum injiziert wird. Eine konventionelle Röntgenaufnahme zeigt dann die Ausbreitung des Kontrastmittels innerhalb der Dura. Raumverdrängende Prozesse, wie etwa ein Bandscheibenvorfall, zeigen sich durch Verdrängung des Kontrastmittels und Aufhellung der Aufnahme an der Stelle des Prozesses.

## 1.4. Therapie

Die Standardtherapie an der Neurochirurgischen Klinik der TU München bei Bandscheibenvorfällen an der Lendenwirbelsäule stellt die interlaminäre Fensterung mit Entfernung des prolabierte Bandscheibengewebes in Allgemeinanästhesie dar. Dabei werden die Patienten in dorsal konvexer Bauchlagerung operiert (s. Abbildung 1.9, Abbildung 1.10). Hierbei wird die vorhandene Lordose der LWS aufgehoben. Zwei verschiedene Methoden finden hierbei Verwendung. Abbildung 1.9 zeigt die Lagerung unter Zuhilfenahme des sogenannten Giessener Bocks (s. auch Abbildung 4.6) Abbildung 1.10 zeigt die Lagerung ohne Unterstützung, das Abdomen liegt hier auf dem Tisch auf.



*Abbildung 1.9 Bauchlage mit Giessener Bock*



*Abbildung 1.10 Bauchlage ohne Unterstützung*

Aufgrund fehlender Randomisierung findet ein Vergleich beider Methoden nicht statt.

Nach Hautschnitt und Präparation der autochtonen Rückenmuskulatur bis zur Wirbelsäule stellen sich die Dornfortsätze und Wirbelbögen dar. Um postoperative Instabilitäten zu vermeiden, sollten die Wirbelgelenke (Art. zygapophysiales, s. Abbildung 1.6) geschont werden. Es wird meist eine interlaminäre Fensterung durchgeführt. Hierbei wird nur ein kleiner Teil des Wirbelbogens einer Seite entfernt. Nach Präparation der Wirbelbögen werden Lig. interarcuatum und Lig. flavum durchtrennt und mit der Lühr-Zange vorsichtig ein Teil des Wirbelbogens entfernt. Bei Eingriffen, die mehr als ein Segment umfassen, wird eine Hemilaminektomie durchgeführt, bei der ein Teil der Wirbelbögen nur einer Seite entfernt werden und die für die autochtone Rückenmuskulatur wichtigen Dornfortsätze stehen bleiben. Danach wird nach Darstellung des Vorfalles das Gewebe mit einer Fasszange entfernt.<sup>(40)</sup>

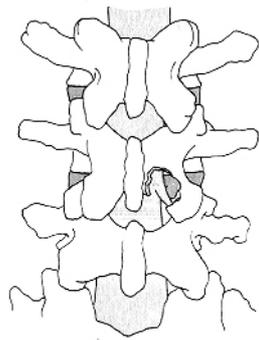


Abbildung 1.11 Interlaminäre Fensterung

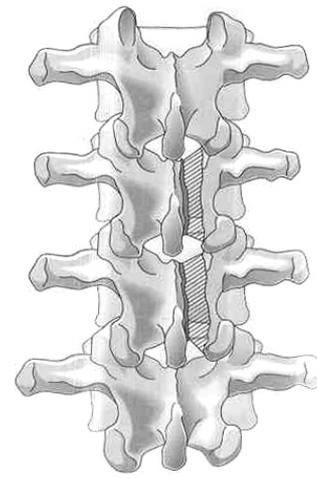


Abbildung 1.12 Hemilaminektomie

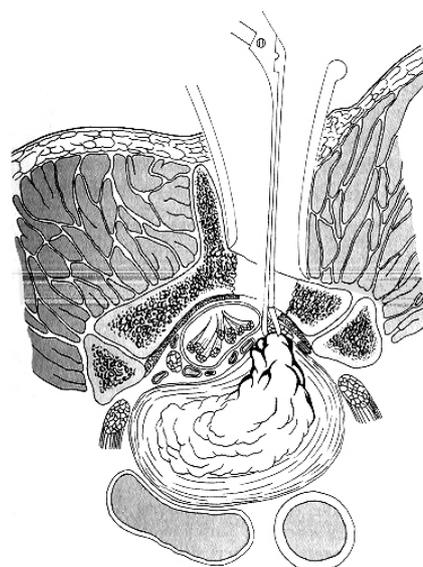


Abbildung 1.13 Entfernung des Bandscheibengewebes

Die Nachbehandlung besteht in einer suffizienten postoperativen Schmerztherapie mit Piritramid (Dipidolor®) und/oder Diclofenac (Voltaren®) und Bettruhe für 24 Stunden. Krankengymnastik und eine Anschlussheilbehandlung in Rehabilitationskliniken schließen sich an.

## 1.5. Problemstellung

An der Neurochirurgischen Klinik der TU München werden jährlich etwa 900 Patienten aufgrund eines Bandscheibenvorfalles operiert. Der größte Teil der Vorfälle ereignet sich an der Lendenwirbelsäule. In der Nachbehandlung der Patienten fiel auf, dass postoperativ häufig eine Erhöhung der Leberenzyme (GOT, GPT,  $\gamma$ GT) vorlag. Diese Arbeit behandelt in Frage kommende Einflussfaktoren für die Erhöhung der Leberenzyme und erörtert, inwiefern sie einen tatsächlichen Einfluss auf die festgestellte Erhöhung haben.

Sollte es zu einer Schädigung der Leber kommen, so wäre zu erwarten, dass die Leberständigen Transaminasen GOT, GPT und  $\gamma$ GT und AP ansteigen, das Sekretionsenzym PChE sollte abfallen, weil ein Teil der Hepatozyten zur Synthese nicht mehr zur Verfügung steht. TBil sollte sich nicht verändern, da Bilirubin kein Syntheseprodukt der Leber ist. Der Abfall des konjugierten Bilirubin entspricht dem Anstieg des unkonjugierten Bilirubin.

Die Hypothese lautet : es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Werten von GOT, GPT,  $\gamma$ GT, AP, PChE und TBil.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenrekrutierung

Untersucht wurde der Einfluss von elektiven Eingriffen an der Lendenwirbelsäule bei 81 Patienten mit akutem oder perakutem Diskusprolaps (Th12/L1 bis L5/S1) ohne Erkrankungen der Leber oder der Gallenwege in der Anamnese. Sowohl die Operation selbst, als auch die perioperative Behandlung waren Objekt einer prospektiven Studie. Aufgrund erheblicher Schwierigkeiten der Datenerhebung, wie sie unten beschrieben werden, war es nötig, zusätzlich zu den 35 prospektiv untersuchten casus ergänzend 46 Patienten mittels retrospektiver Datenerhebung in die Studie aufzunehmen.

#### 2.1.1. Demographie

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Männer/Frauen</b>	<b>81</b>	<b>55</b>	<b>26</b>
<b>Alter [a]</b>	<b>49,7 (13,93)</b>	<b>48,3 (13,18)</b>	<b>52,6 (15,04)</b>
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	<b>25,7 (4,0)</b>	<b>26,1 (4,04)</b>	<b>24,8 (3,76)</b>

*Tabelle 2.1 Demographische Daten - Mittelwerte (Standardabweichung)*

Das Überwiegen der männlichen Patienten ist zum einen auf eine höhere biomechanische Beanspruchung, als auch auf einen noch nicht identifizierten geschlechtsspezifischen Faktor zurückzuführen<sup>(21)</sup>. Das Alter der Patienten bewegt sich in der Mehrzahl der Fälle um das Ende des fünften Lebensjahrzehnts, in dem der noch sehr hohe Quelldruck des Nucleus pulposus einem bereits beeinträchtigtem Anulus fibrosus gegenübersteht<sup>(20)</sup>.

#### 2.1.2. Datenerhebung

Allen Patienten der prospektiven Studienreihe wurde bei Aufnahme in die Klinik zur Anästhesievorbereitung Blut entnommen, das zur Untersuchung in das Institut für Klinische Chemie der TU München verbracht wurde. Das entnommene Blut wurde dort untersucht und die Serumspiegel der folgenden Parameter bestimmt : Glutamat-Oxalacetat-Transferase (im folgenden abgekürzt mit GOT, in der englischsprachigen Literatur bekannt als AST), Glutamat-Pyruvat-

Transferase (GPT bzw. ALT),  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ GT), alk. Phosphatase (AP), Pseudocholinesterase (PChE), Bilirubin gesamt (TBil), und Hämoglobin (Hb). Das Hb wurde bestimmt, um eine präoperative Anämie mit daraus eventuell resultierender intra- oder postoperativer hypoxischer Schädigung der Hepatozyten auszuschließen.

Im postoperativen Verlauf wurde den Patienten regelhaft 1, 4, 7 und 14 Tage nach dem Eingriff Blut entnommen und die Serumspiegel von GOT, GPT, AP, PChE und TBil bestimmt. Diese mehrfache Bestimmung der Parameter war zum Zeitpunkt der Untersuchung klinische Routine der Neurochirurgischen Klinik der TU München. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten war aus diesem Grunde nicht einzuholen.

Die oben erwähnten Schwierigkeiten ergaben sich aus der medizinisch notwendigen postoperativen Rehabilitation. Die meisten Patienten wurden am 6. bzw. 7. postoperativen Tag entlassen und in Fachkliniken für Rehabilitation aufgenommen. Die dort die Studienpatienten betreuenden Ärzte wurden gebeten, bei Aufnahme und am 14. postoperativen Tag Blut zu entnehmen, und dieses auf die oben erwähnten Parameter zu untersuchen. Leider ergab sich häufig die Situation, dass Patienten zwar am 6. postoperativen Tag nach Hause entlassen, aber erst am 10. oder 11. postoperativen Tag in die Rehabilitationsklinik aufgenommen wurden, so dass vom 7. postoperativen Tag keine Daten vorlagen, sondern vom 10. oder 11. postoperativen Tag. Aus diesem Umstand ergab sich dann fast zwangsläufig, dass am 14. postoperativen Tag keine weitere Blutentnahme mehr stattfand. Der Datenumfang vom 14. postoperativen Tag ist daher sehr klein. Die Daten wurden elektronisch mittels der Software Microsoft Access 97 erfasst, und mittels Microsoft Excel 97 und der Statistiksoftware SPSS 11.5 statistisch verarbeitet.

## 2.2.Methoden

Die laborchemischen Untersuchungen fanden im Labor des Instituts für klinische Chemie der TU München statt. Die verwendeten Methoden und Qualitätsstandards sind etabliert. Die Normwerte für die untersuchten Parameter lauteten zum Zeitpunkt der Untersuchung:

Parameter	Normbereich Männer/Frauen	Einheit
GOT	5-18 / 5-15	U/l
GPT	5-22 / 5-17	U/l
$\gamma$ GT	6-26 / 4-18	U/l
AP	70-180	U/l
PChE	3800-7600 / 2800-7400	U/l
TBil	0,2-1,0	mg/dl
Hb	14-18 / 12-16	g/dl

*Tabelle 2.2 Normbereiche der untersuchten Parameter*

Die verschiedenen Normwerte für das männliche und weibliche Geschlecht wurden in der Eingruppierung der bestimmten Parameter in die Bereiche innerhalb Normbereich / außerhalb Normbereich berücksichtigt.

Die Bestimmung der Aktivität der einzelnen Enzyme geschieht photometrisch mittels NAD/ NADH oder Farbstoffen. Zum Teil sind hierzu Hilfsreaktionen erforderlich.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Ergebnisse der Laboruntersuchungen

#### 3.1.1. Beschreibung der Ergebnisse

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Abweicher vom Normwert in %
GOT präop.	64	2	60	13,26	8,43	14
GPT präop.	74	6	106	20,06	15,04	27
$\gamma$ GT präop	76	6	96	26,17	21,81	28,9
AP präop	54	44	245	105,90	34,53	14,8
PChE präop	47	3510	7630	5481,81	1085,31	8,6
TBil präop	54	0,20	1,10	0,5313	0,22	3,7
Hb präop	79	9,8	18,5	14,718	1,56	6,4

Tabelle 3.1 Deskriptive Statistik präoperative Parameter

Auffällig sind in Tabelle 3.1 die sehr hohe Anzahl der Patienten, deren Werte vom Normbereich abweichen. Ausgehend von der Annahme, dass die untersuchten Laborparameter normalverteilt sind, so liegen 95% dieser Laborparameter der Grundgesamtheit innerhalb des angegebenen Bereichs von  $\pm 2\sigma$ .<sup>(48)</sup> Demnach sollten auch nur 5% der hier bestimmten Werte ausserhalb des Normbereichs liegen. Zur Klärung, ob die Daten normalverteilt sind, siehe Kapitel 3.1.2, Abbildung 3.2.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Abweicher vom Normwert in %
GOT +1	22	6,0	32,0	16,23	7,78	36,4
GPT +1	22	5,0	34,0	17,46	8,67	27,3
$\gamma$ GT +1	22	3,0	55,0	17,86	11,93	27,3
AP +1	22	54,0	143,0	91,63	24,29	18,2
PChE +1	22	3340	6736	4852,45	829,79	9,1
TBil +1	22	0,30	1,70	0,82	0,30	9,1
Hb +1	7	8,8	16,2	12,77	2,81	28,6

Tabelle 3.2 Deskriptive Statistik Parameter 1 Tag postoperativ

In Tabelle 3.2 sind die prozentualen Abweicher vom Normwert stärker ausgeprägt als in Tabelle 3.1, ein Hinweis darauf, dass in den zwei Tagen zwischen den Blutabnahmen ein

Ereignis stattgefunden haben muss oder noch kontinuierlich stattfindet, dass einen Einfluss auf die Erhöhung der Leberwerte hat.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Abweicher vom Normwert in %
GOT +4	25	8,00	48,00	22,40	12,63	56
GPT +4	24	11,00	94,00	32,08	21,29	67,7
$\gamma$ GT +4	25	7,00	70,00	23,12	14,83	28
AP +4	24	41,00	124,00	90,50	17,99	8,3
PChE +4	23	3620,00	7078,00	4873,35	880,53	13
TBil +4	23	0,20	0,80	0,45	0,18	0
Hb +4	12	9,80	16,40	13,28	1,93	16,7

*Tabelle 3.3 Deskriptive Statistik Parameter 4 Tage postoperativ*

Der oben beschriebene Effekt setzt sich fort, wie Tabelle 3.3 zu entnehmen ist.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Abweicher vom Normwert in %
GOT +7	27	12,00	109,00	39,93	25,88	70,4
GPT +7	27	19,00	187,00	66,37	45,44	92,6
$\gamma$ GT +7	29	9,00	187,00	42,55	39,58	51,7
AP +7	24	56,00	278,00	102,83	46,05	20,9
PChE +7	19	2400,00	6400,00	5083,00	1079,58	10,5
Tbil +7	22	0,19	0,93	0,46	0,16	4,5
Hb +7	19	11,00	16,20	14,01	1,35	10,5

*Tabelle 3.4 Deskriptive Statistik Parameter 7 Tage postoperativ*

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Abweicher vom Normwert in %
GOT +14	7	11,00	31,00	18,57	7,59	28,6
GPT +14	8	18,00	73,00	46,12	20,57	88,5
$\gamma$ GT +14	11	12,00	72,00	38,70	22,37	54,5
AP +14	5	73,00	290,00	128,20	91,36	20
PChE +14	1	5127,00	5127,00	5127,00	0	0
TBil +14	4	0,17	1,30	0,08	0,46	25
Hb +14	11	11,50	17,00	14,81	1,54	9,1

*Tabelle 3.5 Deskriptive Statistik Parameter 14 Tage postoperativ*

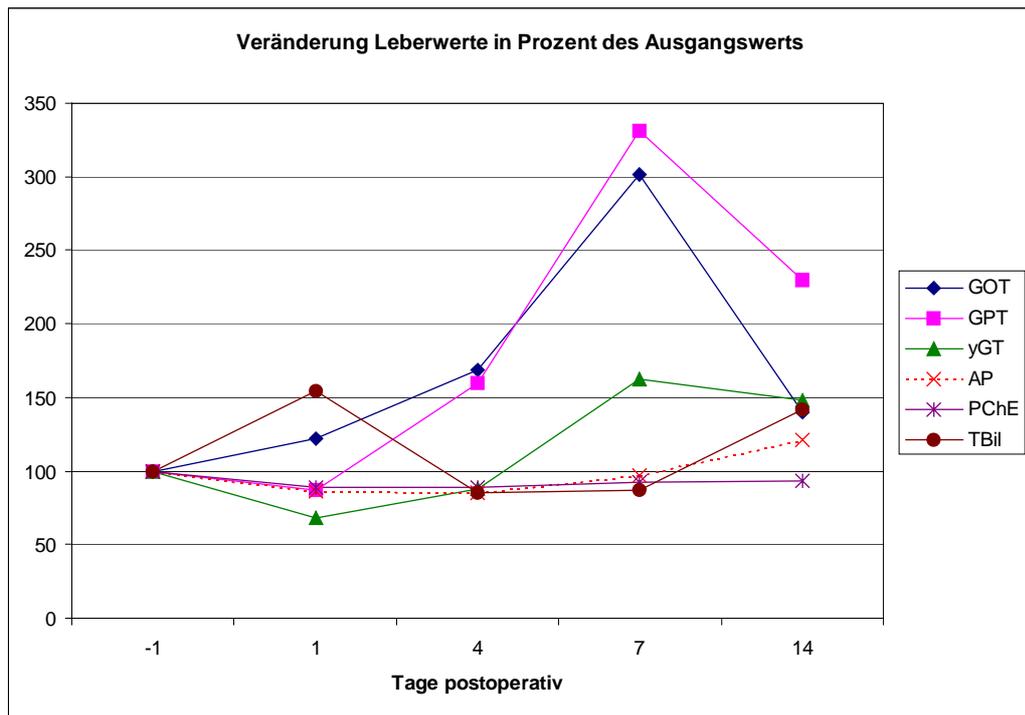


Abbildung 3.1 Veränderung Leberwerte in Prozent des Ausgangswerts im Beobachtungszeitraum

### 3.1.2. Statistische Auswertung

Kann man davon ausgehen, dass die bestimmten Laborwerte normalverteilt sind? Nein, die Normalverteilung würde nur auf Werte zutreffen, die physiologisch sind. Die hier postoperativ gemessenen Werte lassen den Schluss zu, dass es ein äußeres Ereignis gegeben hat, das zur Erhöhung der Werte geführt hat. Am Beispiel GPT+7 ist dies anhand eines

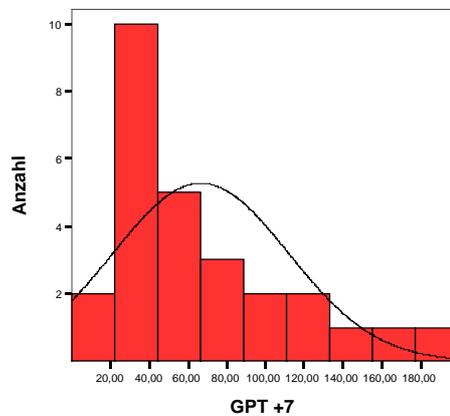


Abbildung 3.2 Histogramm GPT +7 mit Normalverteilungskurve

Histogramms mit Normalverteilungskurve dargestellt.

Wie aus der Abbildung 3.2 zu entnehmen ist, befindet sich die am häufigsten gemessenen Werte nicht am Scheitelpunkt der Normalverteilungskurve. Somit ist zumindest für GPT +7 erwiesen, dass die gemessenen Werte nicht normalverteilt sind. Es ergibt sich hier also die Notwendigkeit, für den gesamten Umfang der Daten den Wilcoxon-Test für nicht normalverteilte, verbundene Stichproben anzuwenden.

Es zeigt sich, dass es hochsignifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen gibt ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,005$ , Ausnahmen  $\gamma$ GT und AP). GOT, GPT und  $\gamma$ GT steigen an ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,05$ ), wogegen AP und PChE abfallen ( $p < 0,1$  bzw.  $p = 0,001$ )

#### Präoperativ vs. Maximum

	GOT präop. < GOT max.	GPT präop. < GPT max.	$\gamma$ GT präop < $\gamma$ GT max.	AP präop > AP max.	PChE präop > PChE max.	TBil präop < TBil max.
Z	-4,896	-5,280	-1,874	-1,304	-2,930	-2,717
Exakte Signifikanz (2-seitig)	<0,001	<0,001	<0,1	<0,2	<0,005	<0,01
Exakte Signifikanz (1-seitig)	<0,001	<0,001	<0,05	<0,1	0,001	<0,005

Tabelle 3.6 Parameter präoperativ vs. Parameter Maximum

Zur Erläuterung: Vor der Berechnung von Tabelle 3.6 wurde von jedem Patienten von jedem Parameter ein postoperatives Maximum bestimmt, um zu berechnen, ob es überhaupt eine statistisch signifikante Veränderung der Leberwerte gibt.

#### Präoperativ vs. 1 tag postoperativ

	GOT präop. < GOT +1	GPT präop. > GPT +1	$\gamma$ GT präop > $\gamma$ GT +1	AP präop > AP +1	PChE präop - > PChE +1	TBil präop < TBil +1
Z	-2,698	-0,680	-2,181	-2,744	-2,722	-3,651
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,007	0,496	0,029	0,006	0,006	0,000
Exakte Signifikanz (1-seitig)	<0,005	0,255	<0,05	<0,005	<0,005	<0,001

Tabelle 3.7 Parameter präop vs. 1 Tag postoperativ – Wilcoxon Test

Die Analyse der Daten mittels Wilcoxon-Test zeigt, dass GOT und TBil direkt postoperativ ansteigen ( $p < 0,005$  bzw  $p < 0,001$ ). GPT,  $\gamma$ GT, AP und PChE fallen ab ( $p < 0,05$  bzw  $p < 0,005$ ). Für GPT ist dies jedoch nicht signifikant ( $p = 0,255$ ). (Tabelle 3.7)

**1 Tag postoperativ vs. 4 Tage postoperativ**

	GOT +4 > GOT +1	GPT +4 > GPT +1	$\gamma$ GT +4 > $\gamma$ GT +1	AP +4 > AP +1	PChE +4 < PChE +1	TBil +4 < TBil +1
Z	-0,157	-2,755	-2,570	-0,874	-0,629	-2,955
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,875	0,006	0,01	0,382	0,529	0,003
Exakte Signifikanz (1-seitig)	<0,45	<0,005	<0,005	<0,25	<0,3	<0,001

*Tabelle 3.8 Parameter 1 Tag postoperativ vs. 4 Tage postoperativ*

Die GPT und  $\gamma$ GT steigen an ( $p < 0,005$ ), TBil fällt ab ( $p < 0,001$ ). Das Verhalten der GOT, PChE und AP sind aufgrund der hohen berechneten Fehlerwahrscheinlichkeit nicht eindeutig beurteilbar.

**1 Tag postoperativ vs. Maximum 4.-14 Tag**

	GOT Später max. > GOT +1	GPT Später max. > GPT +1	$\gamma$ GT Später max. > $\gamma$ GT +1	AP Später max. > AP +1	PChE Später max. > PChE +1	TBil Später max. < TBil +1
Z	-1,319	-3,062	-3,077	-1,22	-0,070	-2,955
Exakte Signifikanz (2-seitig)	0,200	0,000	0,000	0,236	0,960	0,001
Exakte Signifikanz (1-seitig)	0,100	<0,001	<0,001	<0,15	<0,5	<0,001

*Tabelle 3.9 Parameter 1 Tag postoperativ vs. Maximum 4.-14 Tag.*

Tabelle 3.9 beschreibt, dass GPT und  $\gamma$ GT ausgehend vom ersten postoperativen Tag ansteigen ( $p < 0,001$ ) und TBil abfällt. Eine Beurteilung von GOT, AP und PChE ist aufgrund der hohen Fehlerwahrscheinlichkeit nicht uneingeschränkt möglich.

## Zusammenfassung

Die GOT steigt postoperativ kontinuierlich an. Die GPT fällt zunächst ab (nicht signifikant), steigt dann aber kontinuierlich auf Werte, größer als der Ausgangswert an. Die  $\gamma$ GT fällt direkt postoperativ ab, steigt aber im Verlauf auf Werte an, die größer sind als präoperativ. Die AP

fällt postoperativ ab und steigt auch im weiteren Verlauf nicht wieder an. Dieses Verhalten zeigt auch die PChE. Das TBil steigt zunächst an und fällt im weiteren Verlauf wieder ab ( $p < 0,002$ ), steigt gegen Ende des Beobachtungszeitraums wieder an ( $p < 0,02$ ). Wie aus Abbildung 3.1 ebenfalls zu entnehmen ist, steigen GOT und GPT auf das über 3-fache des Ausgangswertes an. Nach einhelliger Lehrmeinung handelt es sich um einen Leberschaden im Falle eines Anstiegs der GPT bis zum Zweifachen des Normwertes oder eines kombinierten Anstieg der GOT, AP und TBil, vorausgesetzt einer der Werte ist auf mehr als das zweifache des Normwertes erhöht. Ein hepatozellulärer Schaden ist definiert als ein Anstieg der GPT auf mehr als das Zweifache der Norm oder ein Quotient  $GPT/AP > 5$ .<sup>(27)</sup> Im hier vorliegenden Fall steigt die GPT auf das 3,3-fache des Ausgangswertes (66,4 U/l vs. 20,6 U/l;  $p < 0,001$ ) und auf das dreifache des Normbereichs (5-22 U/l). Der Anstieg von GOT (39,9 U/l vs. 13,3 U/l;  $p < 0,001$ ) erfüllt die Bedingung ebenfalls. Die Anstiege von AP (128,2 U/l vs. 105,9 U/l) und TBil (0,82 mg/dl vs. 0,53 mg/dl) sind nicht signifikant. Es liegt mithin ein hepatozellulärer Schaden vor, dessen mögliche Ursachen im Weiteren diskutiert werden.

## 4. Mögliche Einflußfaktoren

### 4.1. präoperativer Alkoholkonsum

Alkohol bzw. Ethanol ist als hepatotoxisches Agens hinreichend bekannt. Die toxischen Wirkungen steigern sich bei gesteigertem Konsum. Dies betrifft in erster Linie Alkoholabhängige. Die WHO definiert die Alkoholabhängigkeit wie folgt:

*„Alkoholiker sind exzessive Trinker, deren Abhängigkeit vom Alkohol einen solchen Grad erreicht hat, dass die deutliche geistige Störungen oder Konflikte in ihrer geistigen und körperlichen Gesundheit, ihren mitmenschlichen Beziehungen, ihren sozialen und wirtschaftlichen Funktionen aufweisen; oder sie zeigen Prodrome einer solchen Entwicklung; daher brauchen sie Behandlung.“*

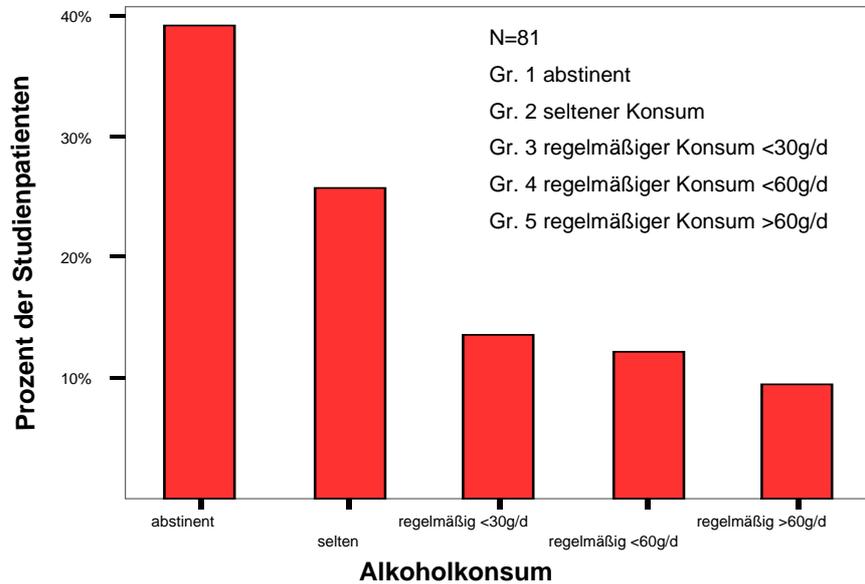
Eine Mengenangabe für die Abhängigkeit wird nicht angegeben, da die Wirkungen einer bestimmten Menge Alkohol sehr individuell sind.

Perioperativ spielt der gewohnheitsmäßige Alkoholgenuß eine große Rolle. Sei es nun die vermehrte Toleranz Opiaten und Opioiden gegenüber, als auch die Schädigung der Leber bis hin zur Zirrhose mit den bekannten Folgen, wie z.B. Synthesestörung wichtiger Enzyme. Im Rahmen der Narkose steht die PChE im Vordergrund, im Hinblick auf eine verlängerte Wirkung von Muskelrelaxantien.

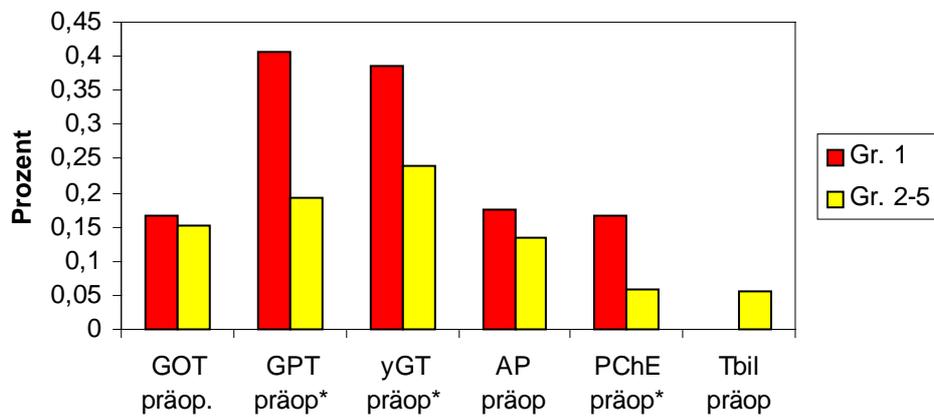
Es stellt sich nun die Frage, gibt es einen Unterschied bei der hier behandelten Leberwerterhöhung, abhängig vom Alkoholkonsum des Einzelnen?

Aus statistischen Gründen wurden die Studienpatienten nach Anamnese in Gruppen 1-5 (abstinent bis regelmäßiger Konsum >60g/d) eingeteilt.(s. Abbildung 4.1)

Der Anteil der abstinenten Studienpatienten mit annähernd 40% scheint zu hoch gegriffen. Es muss hierbei berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um eine Einteilung nach Anamnese handelt. Da der Alkoholkonsum trotz freier Verfügbarkeit hierzulande stark tabuisiert wird, liegt es nahe, dass Fehlangaben vom Patienten gemacht werden. Selbstverständlich trifft dies auch auf die anderen Gruppen zu, jedoch nicht in diesem Maße. Ein Vergleich der Leberwerte zeigt, dass es in dieser Gruppe (Gr.1) mehr Abweicher vom Normwert gegenüber den Gruppen 2-5 gibt. Eine statistische Überprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht verbundene Stichproben ergibt, dass die GPT,  $\gamma$ GT, PChE in Gruppe 1 signifikant ( $p < 0,05$ ) gegenüber den Gruppen 2-5 erhöht ist. Alle anderen Parameter unterscheiden sich nicht signifikant.(s. Abbildung 4.2)



### Abweicher vom Normwert



\*  $p < 0,05$  im Vergleich Gr1. vs. Gr 2-5

Abbildung 4.2 Abweicher vom Normwert in Prozent - präoperative Werte

Was heißt das? Da sich in den Gruppen 2-5 auch Patienten befinden, die regelmäßig über 30 g Alkohol pro Tag konsumieren (dies entspricht in etwa einer halben Flasche Wein), sollte

gerade die  $\gamma$ GT, Leitenzym alkoholtoxischer Wirkung, gegenüber der Gruppe 1 erhöht sein. Genau das Gegenteil ist der Fall. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass sich in Gr. 1 überdurchschnittlich viele falsch eingruppierte Patienten finden.

Zunächst lässt sich feststellen, dass der Alkoholkonsum nur die  $\gamma$ GT signifikant beeinflusst (s. Tabelle 4.1). Jedoch muss bei der Betrachtung der Abbildung 4.1 berücksichtigt werden, dass vermutlich in der Kategorie 1 (abstinent) zu viele Patienten falsch eingruppiert wurden. Dieses Merkmal kann nur anamnestisch erfasst werden, was eine hohe Fehlerquote mit sich bringen kann.

Hat der Alkohol nun einen Einfluss auf die präoperativen Leberwerte? Tabelle 4.1 Zeigt, dass es zumindest für die  $\gamma$ GT einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen 1-5 gibt ( $p < 0,005$ ).

**Leberwerte vs. Alkoholkonsum Gr. 1-5**

	GOT präop.	GPT präop.	$\gamma$ GT präop	AP präop	PChE präop	TBil präop
Chi-Quadrat	6,371	3,925	14,925	3,961	5,470	6,236
Df	4	4	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	0,173	0,416	0,005	0,411	0,242	0,182

*Tabelle 4.1 Einfluss des Alkoholkonsums auf die präoperativen Leberwerte -  $\chi^2$ -Test Leberwerte vs. Alkoholkonsum Gr. 1-5*

Nun hat die Überprüfung mittels U-Test ergeben, dass sich Gruppe 1 signifikant von den anderen Gruppen unterscheidet. Ist Gruppe 1 diejenige, die im Chi-Quadrat-Test den Ausschlag gibt? Der gleiche Test, durchgeführt mit den Gruppen 2-5 zeigt eine Zunahme bei fast allen Signifikanzen. Jedoch bleibt der signifikante Unterschied bei der  $\gamma$ GT bestehen ( $p < 0,01$ ) (Tabelle 4.2)

**Leberwerte vs. Alkoholkonsum Gr. 2-5**

	GOT präop.	GPT präop.	$\gamma$ GT präop	AP präop	PChE präop	TBil präop
Chi-Quadrat	6,169	,420	11,514	3,691	2,883	5,724
df	3	3	3	3	3	3
Asymptotische Signifikanz	0,104	0,936	0,009	0,297	0,410	0,126

*Tabelle 4.2 Einfluss des Alkoholkonsums auf die präoperativen Leberwerte -  $\chi^2$ -Test Leberwerte vs. Alkoholkonsum Gr. 2-5*

Dies bedeutet, dass mindestens eine Gruppe sich von den anderen signifikant unterscheidet. Ein Vergleich aller Gruppen untereinander mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte folgenden Signifikanzen:

GOT	1	2	3	4	5	GOT
1	***	p=0,939	p=0,816	p=0,585	<b>p&lt;0,05</b>	1
2	p=0,112	***	p=0,764	p=0,381	<b>p&lt;0,05</b>	2
3	p=0,257	p=0,797	***	p=0,832	p<0,1	3
4	p=0,142	p=0,503	p=0,690	***	p=0,131	4
5	p=0,146	p=0,970	p=0,840	p=0,841	***	5
GPT	1	2	3	4	5	GPT

Tabelle 4.3 Vergleich der präoperativen Werte GOT und GPT in den Gruppen 1-5 nach Alkoholkonsum - Fett gedruckt Signifikanzen <0,05

$\gamma$ GT	1	2	3	4	5	$\gamma$ GT
1	***	<b>p&lt;0,01</b>	p<0,1	p=0,955	p=0,141	1
2	p=0,945	***	p=0,662	p<0,1	<b>p&lt;0,001</b>	2
3	p=0,180	p=0,180	***	p=0,218	<b>p&lt;0,05</b>	3
4	p=0,272	p=0,147	p=0,883	***	p=0,288	4
5	p=0,695	p=0,456	p=0,306	p=0,249	***	5
AP						AP

Tabelle 4.4 Vergleich der präoperativen Werte  $\gamma$ GT und AP in den Gruppen 1-5 nach Alkoholkonsum - Fett gedruckt Signifikanzen <0,05

PChE	1	2	3	4	5	PChE
1	***	p=0,111	p=0,143	p=0,151	p=1,0	1
2	p=0,816	***	p=0,633	p=0,681	p=0,115	2
3	p=0,349	p=0,604	***	p=0,728	p=0,153	3
4	p<0,1	p<0,1	<b>p&lt;0,05</b>	***	p=0,210	4
5	p=0,182	p=0,201	p=0,189	p=0,696	***	5
TBil	1	2	3	4	5	TBil

Tabelle 4.5 Vergleich der präoperativen Werte PChE und TBil in den Gruppen 1-5 nach Alkoholkonsum - Fett gedruckt Signifikanzen <0,05

Die  $\gamma$ GT unterscheidet sich nur in Gr. 1 vs. Gr. 2, wie oben erwähnt, und im Vergleich der Gr. 5 zu den Gr. 2 und 3 signifikant. Auch die GOT unterscheidet sich nur im Vergleich der Gr. 1 und 2 vs. Gr. 5. TBil zeigt im Vergleich der Gr. 4 vs. Gr. 3 eine Signifikanz p<0,05.

Es zeigt sich in Tabelle 4.3-Tabelle 4.5, dass die Gruppen sehr inhomogen sind. Eine größere Anzahl Studienpatienten hätte hier sicher befriedigendere Ergebnisse gebracht.

Gibt es eine Korrelation zwischen den präoperativen Leberwerten und dem Alkoholkonsum? Unter Berücksichtigung der o.g. Fehler in der Eingruppierung, zeigen sich für die Gruppen 2-5 folgende Korrelationen (s. Tabelle 4.6 und Tabelle 4.7).

**Korrelation Alkoholkonsum Gr. 2-5 und präoperative Leberwerte**

		GOT präop.	GPT präop.	$\gamma$ GT präop	AP präop	PChE präop	TBil präop
Alkoholkonsum	Korrelation nach Pearson	0,340*	0,095	0,462**	-0,054	0,059	0,361*
	Signifikanz (2-seitig)	0,029	0,554	0,002	0,758	0,747	0,039
	N	41	41	44	35	32	33

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$

*Tabelle 4.6 Korrelation zwischen Alkoholkonsum Gr. 2-5 und präoperativen Leberwerten*

**Korrelation Alkoholkonsum Gr. 2-5 und Delta-Leberwerte**

		$\Delta$ GOT	$\Delta$ GPT	$\Delta\gamma$ GT	$\Delta$ AP	$\Delta$ PChE	$\Delta$ TBil
Alkoholkonsum	Korrelation nach Pearson	0,293	0,359*	0,026	0,356	0,211	-0,372*
	Signifikanz (2-seitig)	0,083	0,029	0,869	0,053	0,282	0,033
	N	36	37	42	30	28	33

\*  $p < 0,05$

*Tabelle 4.7 Korrelation zwischen Alkoholkonsum Gr. 2-5 und Delta-Leberwerte*

Es zeigt sich, dass der präoperative Wert der GOT,  $\gamma$ GT und TBil vom Alkoholkonsum abhängen. Der Alkoholkonsum hat einen signifikanten Einfluß ( $p < 0,05$ ) auf den Anstieg von GPT und TBil, aber nicht mehr auf die  $\gamma$ GT.

## 4.2. Anästhesie

Alle Patienten wurden in Intubationsnarkose operiert. Zur Prämedikation bekamen die Patienten Tranxilium™ 0-30mg p.o. , Atosil™ 0-50mg i.m., Atropin 0-0,5mg i.m., Dolantin™ 0-50mg i.m.. Zur Einleitung der Narkose Disoprivan (Propofol™) 120-375mg i.v.. Alle Narkosen wurden mit Isofluran (Forene™) durchgeführt.

	N	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Propofol (mg)	76	120	375	39,669
Tranxilium (mg)	75	0	30	8,734
Atosil (mg)	77	0	50	17,703
Atropin (mg)	78	0,0	0,50	0,08393
Dolantin (mg)	78	0	50	14,135

Tabelle 4.8 Prämedikation

	N	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Narkosedauer (min)	78	40	105	14,252
OP-Dauer (min)	77	15	84	12,968

Tabelle 4.9 Narkosedauer und OP-Dauer in Minuten

Faktoren, die den Zelltod bei Hepatozyten verursachen können sind 1. erhöhtes intrazelluläres Calcium, 2. Metaboliten der Anästhetika, 3. verminderte Leberdurchblutung während der Narkose und 4. perioperativ verabreichte Medikamente.

### 4.2.1. Inhalationsanästhetika und Hypoxie

Halogenierte volatile Anästhetika wie Halothan, Sevofluran, Enfluran und auch Isofluran sind vermutlich hepatotoxisch. Sie verändern sowohl die systemische Hämodynamik als auch den regionalen Blutfluß. Der Cardiac Index (CI,  $\text{ml min}^{-1} \text{kg}^{-1}$ ) bei Ratten unter einer Isofluran/Pentobarbital-Narkose ist signifikant höher als bei Mononarkosen mit Pentobarbital.<sup>(10)</sup> In einem Organ, wie es die Leber ist, ist es jedoch sinnvoller die Kreislaufregulation anhand der Verteilung des Blutes im Gewebe zu steuern anstatt anhand des Perfusionswiderstandes.<sup>(5)</sup> Die volumetrisch bestimmte Durchblutung der Lebersinusoide ist bei Isofluran-Narkosen fast so groß als ohne Isofluran. Dies ist vor allem auf eine Verkleinerung der Sinusoide zurückzuführen bei gleichzeitig erhöhter Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten. Wahrscheinlich ist der Grund dafür eine Interaktion der volatilen Anästhetika mit dem Enzym Guanylylcyclase in der glatten Muskelzelle der Gefäßwand. Dieses Enzym spielt eine Rolle bei der Entstehung des EDRF/NO. Eine Hemmung des Enzyms würde zu einer Hemmung der Relaxation der Gefäßwand führen. Andere volatile Anästhetika (Halothan, Enfluran) zeigen im Gegensatz dazu zusätzlich eine Verlangsamung

der Flussgeschwindigkeit. Die Ursache dafür liegt bei Enfluran in der Verlangsamung der Herzfrequenz. <sup>(10,28)</sup> Es ergibt sich aus diesen Effekten eine verminderte Leberdurchblutung. Der Hepatische Sauerstoffverbrauch bleibt jedoch konstant. Eine Verschlechterung der intrahepatischen Sauerstoffbilanz ist die Folge. Dies ist jedoch kein spezifischer Effekt alleine der Inhalationsanästhetika, auch bei Thiopental und Etomidate wurde dies nachgewiesen. Die Hypoxie für sich betrachtet ist bereits unter Umständen hepatotoxisch. In Verbindung mit halogenierten Inhalationsanästhetika können jedoch auch toxische Metaboliten, wie Trifluoressigsäure vermehrt entstehen. <sup>(28)</sup> Eine verlängerte Exposition mit halogenierten Inhalationsanästhetika wird als Risikofaktor angesehen. <sup>(18)</sup> Nun ist mit der Unterbrechung der Zufuhr eines Inhalationsanästhetikums die Exposition nicht abrupt beendet. Je wasserlöslicher ein Gas ist, desto länger dauert die Elimination aus dem Körper. Noch 30 Minuten nach Beendigung der Zufuhr von Isofluran, einem sehr stark wasserlöslichen Inhalationsanästhetikum, beträgt die alveolär messbare Konzentration etwa 6%, nach 60 Minuten etwa 3% der alveolären Isoflurankonzentration kurz vor Abbruch der Zufuhr. Kleinere Mengen des Anästhetikums werden noch über Tage hinweg eliminiert. Das heißt, dass die Hypoxie auch über diesen Zeitraum hinweg eintreten bzw. bestehen kann. <sup>(11,23)</sup> Für Isofluran wurde eine Vasodilatation der A. hepatica nachgewiesen. Eine vermehrte Durchblutung der Leber ist die Folge. Dies bedeutet gegenüber Halothan eine Verringerung leichter Leberschäden vermutlich aufgrund besserer Sauerstoffbilanz. <sup>(15,16)</sup> In der Literatur finden sich jedoch auch wenige Fälle von fulminanten Leberversagen aufgrund von Nekrosen. <sup>(49)</sup> Isofluran senkt den Sauerstoffverbrauch der Leber. Das Verhältnis aus Sauerstoffangebot und -verbrauch erwies sich bei Isofluran am höchsten im Vergleich mit Halothan, Thiopental und Enfluran. <sup>(28)</sup>

Der hepatotoxische Effekt potenziert sich bei wiederholten Narkosen. Dies tritt auch auf, wenn verschiedene Anästhetika bei mehreren Narkosen verwendet werden. Es scheint hier Kreuzreaktionen zu geben. Halothan und Isofluran haben einen gemeinsamen Metaboliten, die Trifluoressigsäure (TFA). Es wird diskutiert, dass das durch Cytochrome biotransformierte TFA kovalent an mikrosomale Proteine bindet und damit eine zentrilobuläre Nekrose verursacht. <sup>(34,35,36)</sup> Jedoch wird Isofluran den Herstellerangaben nach nur zu ca. 0,2% metabolisiert. Es müssen also noch weitere Faktoren eine Rolle spielen.

Bei Bestimmung der Enzyme GOT, GPT, AP,  $\gamma$ GT, LDH und von TBil bei Patienten vor und nach neurochirurgischen Tumor-Eingriffen unter Isofluran-Narkose stellte sich heraus, dass GOT, GPT und  $\gamma$ GT 3 bis 7 Tage postoperativ signifikant höher waren als präoperativ. Die

$\gamma$ GT war sogar noch nach 14 Tagen signifikant erhöht. GOT, GPT und  $\gamma$ GT zeigten ihr Maximum am 7. postoperativen Tag. Die TBil-Konzentration hatte ihr Maximum am 1. postoperativen Tag. <sup>(34,35,36)</sup>

Untersuchungen an Ziegen führte zu dem Ergebnis, dass unter Isoflurannarkosen die GOT-Aktivität signifikant anstieg. Die  $\gamma$ GT- und AP-Aktivität und TBil-Konzentration im Serum stiegen nicht an. Histologische Untersuchungen zeigten keinen hepatozellulären Schaden. <sup>(29)</sup>

Quantifizieren lässt sich ein hepatozellulärer Schaden sehr gut mit dem Enzym  $\alpha$ -Glutathion-S-Transferase (GST), das in allen Hepatozyten gleichmäßig vorkommt und ca. 5% des gesamten Cytoplasmagewichts in der Leberzelle ausmachen soll. GST ist ein sehr viel empfindlicherer Parameter als die üblichen Leberenzyme, hat jedoch eine Serum-Halbwertszeit von nur 56 min. und muss daher in kurzen Intervallen bestimmt werden. <sup>(46)</sup>

In dieser Studie wird GST nicht bestimmt, weil nicht die Schädigung der Hepatozyten, sondern die Erhöhung der Enzyme GOT, GPT und  $\gamma$ GT im Vordergrund steht, die einige Tage postoperativ klinisch auffällig war.

## 4.2.2. Überdruckbeatmung

Die Überdruckbeatmung (IPPV, Intermittent Positive Pressure Ventilation), wird in der Anästhesie häufig verwendet, um das Lungenvolumen und damit die Gasaustauschfläche der Lunge zu vergrößern. Durch den Überdruck am Ende der Expiration (PEEP, Positive End-Expiratory Pressure) kollabieren weniger Alveolen, und der Gasaustausch wird verbessert. Die Vorteile, die sich daraus im Hinblick auf Sauerstoffaufnahme und Compliance der Lunge ergeben, werden jedoch auf Kosten von verminderter Organfunktion erkaufte. Der erhöhte intrathorakale Druck ist Verursacher erhöhten abdominellen Drucks und damit verminderter Gewebepfusion im Abdomen und, als direkte Folge daraus, beeinträchtigtem Sauerstofftransport<sup>(8)</sup>. Es ist bekannt, dass die Bewegungen des Zwerchfells einen Einfluß auf die Leberdurchblutung haben.<sup>(5)</sup> Der Portalvenenfluss nimmt unter passiver Hyperventilation mit 40ml/kg signifikant ab. Da der Portalvenenfluss nicht durch eine Erhöhung des arterielle Flusses ausgeglichen wird, sinkt der gesamte Blutfluss in der Leber.<sup>(8)</sup>

Die Kapazität der Leber, die Sauerstoffaufnahme aus dem Blut zu erhöhen, führt zu einem fast ausgeglichenen Sauerstoffangebot an die Hepatozyten. Eine Verminderung der Leberperfusion um 91% ist nötig, um die von der Leber aufgenommene Laktatmenge signifikant sinken zu lassen.<sup>(8)</sup> Ebenso ist es nötig, die Durchblutung auf 1,5 ml/g/min zu senken, um eine Verminderung der Gallensekretion bei der Maus zu provozieren.<sup>(5)</sup>

Wie die Überdruckbeatmung hat auch die Bauchlage einen Effekt auf die abdominelle Durchblutung (s.Kapitel 4.3)

## 4.3.intraoperative Lagerung und Kreislaufsituation

Die Operation findet in einer dorsal-konvexen Bauchlage statt, um den Abstand zwischen den Dornfortsätzen der Wirbel zu maximieren. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts zum ersten Male durchgeführt<sup>(32)</sup>, entwickelte sich die Hemilaminektomie in der zweiten Hälfte des Jahrhunderts zu einer Standardmethode. Heute wird die interlaminäre Fensterung vorgezogen, um negative Auswirkungen auf die Stabilität und Funktion der Wirbelsäule zu vermeiden. Die Lagerung stellte lange Zeit ein Problem dar. Zunächst wurde die Seitenlagerung bevorzugt, um das Blut abfließen zu lassen. Ein Blutverlust von 700-800ml war die Regel. Bereits zu Beginn der 1940er Jahre wurden die ersten Patienten kniend operiert. Eine häufig letal endende Komplikation stellte die Verletzung großer Blutgefäße ventral der Wirbelsäule dar. Bei Entfernung der gesamten Bandscheibe, wie sie damals noch häufig durchgeführt wurde, konnten die großen Gefäße, durch die Hyperextension nahe an die Wirbelsäule gepresst, leicht verletzt werden. 1956 veröffentlichten Taylor et al. im British Journal of Anaesthesia eine neuartige Methode den extraduralen Blutverlust zu minimieren, indem sie das Becken des Patienten auf zwei Blöcken lagerten. Dies führte zu abdomineller und thorakaler Druckentlastung.<sup>(44)</sup> Eine Weiterentwicklung stellte dann die Integration der Blöcke in den OP-Tisch und die Erweiterung um zwei thorakale Blöcke beim Relton-Hall-Frame dar. Jedoch eignete sich diese Lagerungsmethode nicht für die Laminektomie und Entfernung einer lumbalen Bandscheibe aufgrund einer durch diesen Frame induzierten Lordose. 1961 beschrieben Smith et al. die „Georgia Prone Position“ bei der der Patient kniend Hüft- und Kniegelenk im rechten Winkel flektiert hatte. Die Lordose der LWS wurde ohne Polster ausgeglichen (s. Abbildung 4.5). Die Weiterentwicklung zur „Knee-Chest-Position“ 1967 durch Tarlov war die Folge<sup>(1)</sup>. Heute werden von verschiedenen Herstellern OP-Tische angeboten, die speziell für die Bauchlage konstruiert sind, wie z. B. der Jacksontable oder der Wilson-Frame. (s. Abbildung 4.3, Abbildung 4.4)

Die Bauchlagerung hat jedoch großen Einfluss auf die intraabdominellen und intrathorakalen Verhältnisse. Die üblichen OP-Tische ermöglichen es nicht, das Abdomen in Bauchlage frei hängen zu lassen. Die Bauchlage führt daher zur Einschränkung der abdominellen

Beweglichkeit und dadurch zu Erhöhung des intraabdominellen Drucks (IAP), zu Kompression und Druckerhöhung der Vena cava inferior (IVCP) und zu Verminderung des Durchflusses der Vena portae (PVF) und der Arteria hepatica (HAF) bei konstantem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und Cardiac Index (CI)<sup>(5,7,12,24,51)</sup>. Mikrozirkulatorische Störungen der Leberdurchblutung sind die Folge, die Versorgung der zentrilobulären Zellen verschlechtert sich und führt möglicherweise zum Zelltod. Die genannten hämodynamischen Veränderungen treffen vor allem dann zu, wenn der Patient, wie vor Operationen üblich, seit mehreren Stunden nüchtern ist und auch keine Flüssigkeit oral zu sich genommen hat. Den dadurch entstehenden intravaskulären Volumenmangel, und damit erniedrigtem IVCP, kann



Abbildung 4.3 Jacksontable

der Kreislauf in der Ausnahmesituation Narkose und Bauchlage nicht mehr korrigieren.<sup>(12)</sup> Die in der „Knee-Chest“-Position sind die Funktionelle Residualkapazität (FRC), das Residualvolumen (RV), das expiratorische Residualvolumen (ERV) und die Totale Lungkapazität (TLC) größer als in Bauchlage mit zwei unterstützenden Kissen unter Thorax und Becken. Die Atemwegsdrücke bei kontrollierter Beatmung erhöhen sich im Vergleich zur Rückenlage nicht.<sup>(12)</sup> Die Lagerung mit zwei unterstützenden Kissen hat keinerlei Vorteile bezüglich der Lungenvolumina im Vergleich zur Lagerung ohne Kissen in flacher Bauchlage. Jedoch sollte das Abdomen in Bauchlage frei schwingen können, um die



Abbildung 4.4 Wilsonframe



Abbildung 4.5 Andrews-Table mit Georgia-Prone-Position

abdominellen Beeinflussungen durch die Bauchlage (s.o.) zu verringern.<sup>(26)</sup>

Nicht nur intraabdominell verändert sich der Blutkreislauf. Die Bauchlage kann auch zu intrathorakalen Verschiebungen des Blutflusses kommen. Es wurden coronare Ischämien beobachtet bei Patienten, die einen ACVB haben.<sup>(26)</sup>

Erfahrene Wirbelsäulenchirurgen beklagen den erhöhten Blutverlust aus epiduralen Venen in Bauchlage aufgrund des cavocavalen Umgehungskreislaufes. Die Frage, ob die Bauchlage einen signifikanten Einfluß auf venöse Drücke und Blutverlust haben, beantworteten McNulty et al. 1992. Der MAP, die Herzfrequenz und der gemessene Blutverlust unterscheiden sich signifikant bei Bauchlage in verschiedenen Positionen<sup>(30)</sup>. Die optimale Lagerung ist eine einfache, kostengünstige Methode, um den Blutverlust zu minimieren.<sup>(24)</sup>



*Abbildung 4.6 Giessener Bock*

Die Studienpatienten wurden in zwei verschiedenen Lagerungen operiert (s. Kap. 1.4, Abbildung 1.9 und Abbildung 1.10). Der Giessener Bock ist ein dorsal konvexer Rahmen mit zwei parallelen Polstern in Längsrichtung, auf dem der Rumpf des Patienten zum Liegen kommt. Das Abdomen kann hier frei durchhängen. Er ist vergleichbar mit dem Cloward surgical saddle aus der Studie von McNulty et al. Diese zeigte jedoch, dass der Blutverlust bei dieser Lagerungsmethode im Vergleich mit der knieenden Lagerung (Georgia-Prone-Position) signifikant höher lag. Die Autoren konnten jedoch keinen Grund dafür ausmachen.<sup>(30)</sup>

Der adipöse Patient hat in Rückenlage bereits Schwierigkeiten frei zu atmen. In Extremfällen ist es Betroffenen nicht möglich eine suffziente Atmung in flacher Rückenlage aufrecht zu erhalten. In der Bauchlage behindert das viszerale Fett die Abflachung des Zwerchfells und

damit die Ausdehnung der Lunge. Der Body-Mass-Index BMI ist ein Instrument, das geeignet ist, um das Gewicht in Bezug zur Körpergröße zu setzen.

#### Deskriptive Statistik BMI

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabw.
BMI	79	18,2	41,6	25,654	3,9726

Tabelle 4.11 Deskriptive Statistik BMI

#### Korrelation BMI / Delta-Leberwerte

BMI	$\Delta$ AP	$\Delta$ GOT	$\Delta$ GPT	$\Delta$ PChE	$\Delta$ TBil	$\Delta$ $\gamma$ GT
Korrelation nach Pearson	-0,098	-0,233	-0,141	-0,364*	-0,207	-0,055
Signifikanz (2-seitig)	0,541	0,111	0,301	0,044	0,138	0,675
N	41	48	56	31	53	60

\*  $p < 0,05$

Tabelle 4.10 Korrelation BMI / Delta-Leberwerte

Wie Tabelle 4.10 zu entnehmen ist, hat der BMI nur Einfluss auf den Anstieg der PChE. Abbildung 4.7 zeigt jedoch auch, dass sich die Punkte über eine große Fläche verteilen, was wiederum für eine starke Unabhängigkeit der beiden Merkmale spricht.

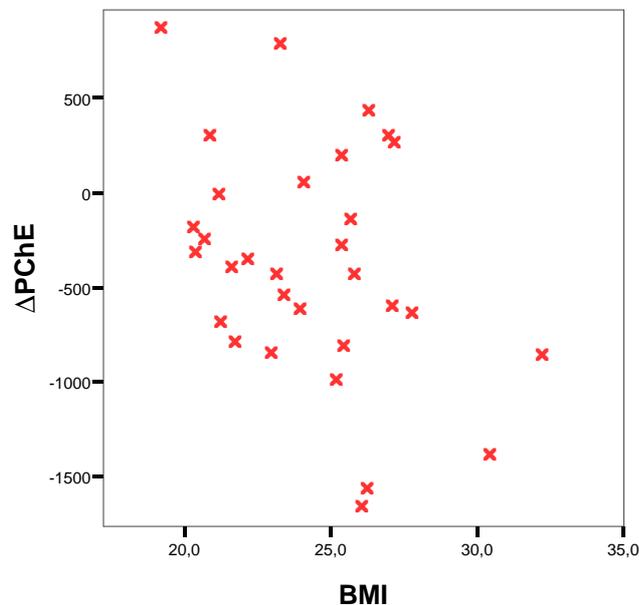


Abbildung 4.7 Punktgrafik BMI /  $\Delta$ PChE

## 4.4. perioperative Schmerztherapie

Verwendung fanden hierbei Diclofenac (Voltaren®) und Piritramid (Dipidolor®)

### 4.4.1. Diclofenac

Diclofenac als Nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID) ist ein sehr potentes, peripheres Analgetikum, das die Cyclooxygenase hemmt. Bereits seit seiner Zulassung in Europa für die Behandlung von Arthritis 1974 ist eine hepatotoxische Wirkung bekannt. Dieser Effekt reicht von keinerlei Nebenwirkung auf die Leber bis hin zu fulminanter Hepatitis mit einzelnen Todesfällen. Bei chronischer Einnahme entwickeln 15% aller Patienten Transaminasenerhöhungen bis zum dreifachen des Normalwertes.<sup>(3,4)</sup> Allerdings wird vermutet, dass nur bei rund 30% aller Patienten Diclofenac alleine für die hepatischen Nebenwirkungen verantwortlich ist.<sup>(2)</sup> Jedoch zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und der Schwere des Leberschadens. Ursächlich handelt es sich bei der Schädigung der Hepatozyten um die Bildung eines toxischen Metaboliten in den Hepatozyten. Dabei wird 4'-Hydroxy-Diclofenac mit Hilfe des Enzyms CYP2C9 gebildet. Gleichzeitig sinkt der ATP-Gehalt der Zelle auf 10% des Ausgangswertes nach 120 Minuten Kontakt mit Diclofenac. Dieser Effekt nimmt bei längerem Kontakt der Zelle mit Diclofenac zu und geht dem Zelltod voraus. Eine konzentrationsabhängige Inhibition der Glukoneogenese und der Albuminsynthese, zwei sehr stark ATP-abhängige Vorgänge in der Leberzelle, zeigte sich bereits bei subzytotoxischen Diclofenac-Konzentrationen. Das Absinken des ATP-Spiegels führt zu einer Inhibition von membranständigen Calciumpumpen, was zu einem Anstieg des intrazellulären Calciums führt. Zugabe von Calciumantagonisten (Nifedipin bzw. Verapamil) und damit eine Hemmung des Calcium-Einstroms in die Zelle führte zu einer moderat abgeschwächten Zytotoxizität<sup>(4)</sup>.

Es kommt zu histologischen Veränderungen in der Leber, darunter intrahepatische Cholestase mit Entzündung des Portalfeldes und Cholangitis, akute hepatozelluläre Schädigung mit fleckiger Nekrose, granulomatöse Entzündung und chronische Hepatitis. Es zeigte sich in immunologischen Untersuchungen, dass Hepatozyten der Maus, die mit Diclofenac in Berührung kamen, Antigene auf der Zelloberfläche tragen, die sowohl von T-Zellen als auch

von B-Zell/Makrophagen-Kombinationen erkannt werden. Die Fälle von chronischer Hepatitis könnten darauf zurückzuführen sein<sup>(2)</sup>.

Es gibt Hinweise darauf, dass das relative Risiko, bei Gebrauch von Diclofenac eine Leberschädigung zu bekommen, für Frauen erhöht ist. Das Alter der Patienten scheint jedoch keine Rolle zu spielen.<sup>(2)</sup>

Die Dauer der Einnahme von Diclofenac spielt ebenfalls eine Rolle. Bei der Aufarbeitung von 180 an die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA gemeldeten Fällen von Diclofenac-assoziiierter Hepatotoxizität zeigte sich: 24% der Betroffenen hatten den Leberschaden nach bereits einem Monat, doppelt so viele nach zwei Monaten. Diese Zahl nahm zu, je länger das Medikament eingenommen wurde. Nach drei Monate waren bereits 63% auffällig geworden. Bei Einnahme von Diclofenac über zwölf Monate hinaus waren praktisch alle 180 Patienten durch einen Leberschaden aufgefallen. Hierbei ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Inzidenz der Leberschädigung bei chronischer Einnahme von Diclofenac trotzdem nur gering ist.<sup>(3,4,31)</sup> Eine gewisse metabolische Veranlagung scheint bei der Entstehung eine Rolle zu spielen.<sup>(2)</sup>

Die Einnahme von Diclofenac vor der Operation hat weder einen Einfluss auf die präoperativ gemessenen Leberwerte noch auf den postoperativ Anstieg (s. Tabelle 4.12, Tabelle 4.13, Tabelle 4.14). Die Daten wurden anamnestisch erfasst.

**Diclofenac-Einnahme vor OP und präoperative Werte**

	GOT präop.	GPT präop.	$\gamma$ GT präop	AP präop	PChE präop	TBil präop
Mann-Whitney-U	282,000	427,500	434,500	266,500	156,000	251,500
Wilcoxon-W	1608,000	563,500	554,500	357,500	222,000	329,500
Z	-0,830	-0,480	-0,301	0,000	-1,055	-0,010
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,407	0,631	0,764	1,000	0,291	0,992

Tabelle 4.12 Einfluss der Diclofenac-Einnahme vor OP auf die präoperativen Leberwerte

**Diclofenac-Einnahme vor OP und Delta-Leberwerte**

	$\Delta$ GOT	$\Delta$ GPT	$\Delta\gamma$ GT	$\Delta$ AP	$\Delta$ PChE	$\Delta$ TBil
Mann-Whitney-U	153,000	253,000	311,500	146,500	78,000	179,500
Wilcoxon-W	219,000	344,000	431,500	212,500	123,000	1082,500
Z	-1,239	-0,515	-0,444	-0,545	-0,914	-1,511
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,215	0,607	0,657	0,586	0,361	0,131

Tabelle 4.13 Einfluss der Diclofenac-Einnahme vor OP auf den Anstieg der Leberwerte

Hat nun die postoperativ eingenommene Dosis von Diclofenac einen Einfluss auf den Anstieg der Leberwerte?

Tabelle 4.14 zeigt eindeutig, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gesamtdosis Diclofenac und dem Anstieg der Leberwerte in den ersten sieben postoperativen Tagen gibt.

**Korrelation Diclofenacdosis und Delta-Leberwerte**

Diclofenac-Dosis kumulativ 7 Tage postoperativ		$\Delta$ GOT	$\Delta$ GPT	$\Delta$ $\gamma$ GT	$\Delta$ AP	$\Delta$ PChE	$\Delta$ TBil
	Korrelation nach Pearson		0,062	0,054	0,061	-0,055	-0,068
Signifikanz (2-seitig)		0,625	0,645	0,600	0,695	0,647	0,115
N		64	74	76	54	47	54

*Tabelle 4.14 Korrelation zwischen kumulativer Diclofenacdosis postoperativ und Leberwertanstieg*

Ein Vergleich zweier Gruppen von Patienten, nämlich eine Gruppe, die kein Diclofenac postoperativ erhielt (n=10), und eine Gruppe, die postoperativ Diclofenac erhielt (n=50), ist in Tabelle 4.15 dargestellt. Auch hier zeigt sich, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt.

**Vergleich Diclofenac ja oder nein**

	$\Delta$ GOT	$\Delta$ GPT	$\Delta$ $\gamma$ GT	$\Delta$ AP	$\Delta$ PChE	$\Delta$ TBil
Mann-Whitney-U	120,000	166,000	164,500	108,500	38,000	197,000
Wilcoxon-W	165,000	221,000	219,500	144,500	59,000	1187,000
Z	-1,467	-1,370	-1,698	-0,773	-1,850	-0,513
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,142	0,171	0,090	0,439	0,064	0,608

*Tabelle 4.15 Vergleich zwischen Gruppen ohne Diclofenac und mit Diclofenac postoperativ*

Obwohl die Veranlagung zum Leberschaden unter Diclofenaceinnahme bei der Frau häufiger vorhanden zu sein scheint<sup>(2)</sup>, zeigt ein Vergleich der Geschlechter in Tabelle 4.16, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt.

Vergleich Geschlecht und Delta-Leberwerte

	$\Delta$ GOT	$\Delta$ GPT	$\Delta$ $\gamma$ GT	$\Delta$ AP	$\Delta$ PChE	$\Delta$ TBil
Mann-Whitney-U	247,000	330,000	340,000	130,000	68,000	317,000
Wilcoxon-W	383,000	501,000	1201,000	481,000	113,000	548,000
Z	-0,97	-0,211	-0,788	-1,760	-1,349	-0,524
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,844	0,833	0,431	0,078	0,177	0,600

Tabelle 4.16 Vergleich Delta-Leberwerte zwischen den Geschlechtern

## 4.4.2. Piritramid

Piritramid ist ein synthetisches Opioid, ein reiner  $\mu$ -Agonist, der eine etwas geringere analgetische Potenz aufweist als Morphin. Piritramid wird vorwiegend in der Leber verstoffwechselt und größtenteils über den Darm, zu einem geringen Prozentsatz auch über die Niere ausgeschieden. Toxische Wirkungen entfaltet Piritramid im Tierversuch erst bei Dosierungen, die weit über der humantherapeutischen Dosis liegen<sup>(17)</sup>, so dass ein toxischer Einfluss auf die Leber in dieser Studie ausgeschlossen werden kann.

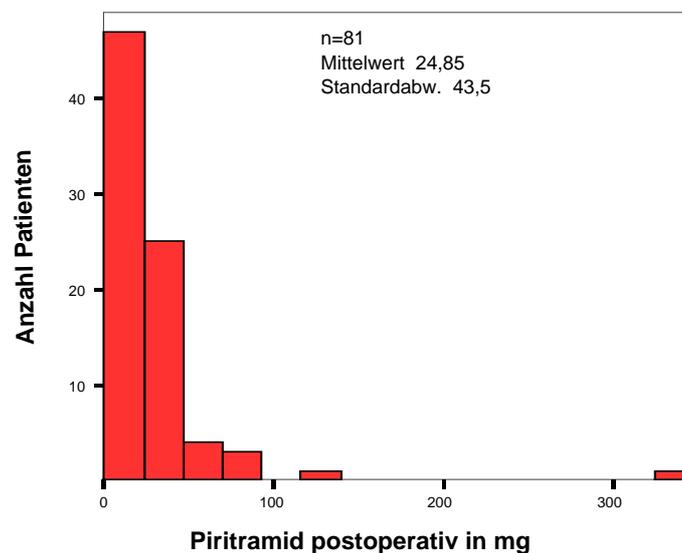


Abbildung 4.8 Piritramid postoperativ in mg

Piritramid wird sehr häufig zur postoperativen Analgesie eingesetzt. Die übliche Einzeldosis beträgt 15-30mg bei subkutaner Applikation. Jedoch ist die benötigte Dosis beim Patienten ebenso individuell wie dessen Schmerz bzw. Schmerzempfinden (s. Abbildung 4.8). Bei Überdosierung treten die für Opioide bekannten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Atemdepression, Miosis und Obstipation auf. Eine Tonuserhöhung von Sphinkteren und Gallengängen wurde beobachtet.<sup>(17)</sup>

**Piritramid postoperativ ja oder nein**

	$\Delta$ GOT	$\Delta$ GPT	$\Delta$ $\gamma$ GT	$\Delta$ AP	$\Delta$ PChE	$\Delta$ TBil
Mann-Whitney-U	238,500	352,000	355,500	199,000	79,500	293,500
Wilcoxon-W	409,500	605,000	586,500	524,000	184,500	888,500
Z	-0,671	-0,369	-0,838	-0,027	-1,568	-0,834
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,502	0,712	0,402	0,979	0,117	0,404

*Tabelle 4.17 Piritramid postoperativ ja oder nein*

Das postoperative Piritramid hat also wie erwartet keinerlei Einfluss auf den Anstieg der Leberwerte und damit auf die Leberschädigung.

## 5. Diskussion

Es konnte eine Veränderung der Leberwerte bei den 81 Studienpatienten beobachtet werden. Es fielen zwar schon präoperativ eine Reihe von Patienten mit Abweichungen vom Normbereich auf, diese Zahl nahm aber postoperativ noch zu. Bedingt durch eine Schädigung von Hepatozyten kommt es zur Erhöhung der Serumspiegel von Enzymen, die im Cytoplasma der Hepatozyten vorkommen. Eine eindeutige Ursache für diese Schädigung ist jedoch nicht auszumachen.

Leider sind die Unterschiede einzelner Merkmale zum Teil nicht sehr stark ausgeprägt. Jedoch sind Tendenzen erkennbar. Eine Erhöhung der Patientenanzahl sollte die Trennschärfe der Ergebnisse erhöhen. Hierbei stellt sich ein weiteres Problem. Eine ausreichende Anzahl von Patienten mit akuten Beschwerden in die Studie aufzunehmen ist recht schwierig. Der Zeitraum zwischen dem auslösenden Ereignis und der Operation muss so kurz wie möglich gehalten werden, um Verfälschungen zu unterbinden. Sehr viele Patienten mit Beschwerden, die klinisch einem Bandscheibenvorfall entsprechen, haben jedoch eine mehr oder weniger lange Zeitspanne mit konservativen Behandlungsversuchen, sowohl ambulant als auch bei stationären Aufenthalten, hinter sich, bevor die endgültige Operationsindikation gestellt wird. Untersuchungen zeigten, dass sich das Outcome der Patienten entscheidend verschlechtert, wenn der Zeitraum zwischen Einsetzen der Symptome und Operation mehr als 60 Tage beträgt<sup>(39)</sup>. In der Realität ist die Leidensdauer der Patienten in vielen Fällen mit mittleren Zeiträumen von mehr als 200 Tagen bis zur Operation sehr viel länger<sup>(37,39)</sup>. In diesem Zeitraum werden sehr häufig recht hohe Analgetikadosen verabreicht. Das Spektrum reicht hier von peripher wirkenden Cyclooxygenasehemmern bis hin zu Opiaten und Opioiden. Auch der hohe Leidensdruck durch Schmerz und neurologische Ausfälle darf nicht übersehen werden. Es kommt zu psychischen Belastungen und die Hemmschwelle, Alkohol zu konsumieren, sinkt. Damit steigt das Risiko einer Leberschädigung an.

Zunächst stellt sich die Frage, ob die Ursache der Schädigung der Hepatozyten auf ein Ereignis während der Operation, d.h. Narkosegas, Injektionsanästhetika und Lagerung zurückführen lässt, oder auf die perioperativen Umstände, d.h. prä- und postoperative Schmerztherapie, Prämedikation und Alkoholgenuss. Eine Möglichkeit der Klärung dieser Frage wäre eine umfangreiche Studie, bei der intraoperativ in kurzen regelmäßigen Abständen die Glutathion-S-Transferase im Serum bestimmt wird, die aufgrund ihrer sehr kurzen

Halbwertszeit und hohen Spezifität für Hepatozytenschädigung als hervorragender Marker der Leberschädigung herangezogen werden kann.

Diclofenac kann als einziger äußerer Einfluss angesehen werden, der sowohl prä- als auch postoperativ sicher vorhanden war. Der Alkoholgenuss ist ja als anamnestisches Merkmal nicht kontinuierlich überprüfbar. Diclofenac ist seit der Einführung in Europa bekannt dafür, dass es toxisch auf die Leber wirken kann. Ein intrazellulärer Calcium-Anstieg und die Bildung eines toxischen Metaboliten sind die Ursache<sup>(2,4)</sup>. Eine immunogene Ätiologie wird diskutiert. Das Diclofenac für sich alleine kann aber die Ursache des Leberschadens hier jedoch nicht sein, da Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne Diclofenac-Einnahme, sowie eine fehlende Korrelation des Anstiegs mit der kumulativen Dosis, zeigen, dass kein signifikanter Zusammenhang besteht. Auch zwischen den Geschlechtern zeigt sich kein Unterschied. Darüber hinaus ist die Inzidenz für eine Leberschädigung durch Diclofenac gering. Leberschäden, die ausschließlich durch Diclofenac verursacht wurden, zeigten einen Anstieg der Transaminasen auf mehr als das Achtfache des oberen Normwertes.<sup>(2)</sup> Jedoch werden in der Untersuchung von Banks et al. keine Zahlen bezüglich der Dosierung genannt. Eventuell wurde hier eine kritische Kumulativdosis nicht erreicht.

In dieser Studie stieg die GOT in einem Fall auf das 6,1-fache des oberen Normwertes, die GPT stieg in fünf Fällen auf mehr als das fünffache des oberen Normwertes, in einem Fall sogar auf das 8,5-fache. Die  $\gamma$ GT stieg in einem Fall auf das 7,2-fache. Ansonsten blieben die Werte unter der Grenze vom fünffachen des oberen Normwertes.

Der präoperative Alkoholkonsum hatte zwar einen Einfluss auf die präoperative GOT und  $\gamma$ GT und auf die postoperative GPT sowie TBil, jedoch kommt es auch bei Patienten mit seltenem oder geringem Alkoholkonsum zu hepatozellulärem Schaden. Das Maß des Konsums spielt für die präoperativen Leberwerte mit wenigen Ausnahmen keine übergeordnete Rolle. Der Alkoholkonsum kann als alleiniger Grund für die Beobachtungen also ebenfalls ausgeschlossen werden. Der Konsum von Alkohol ist perioperativ jedoch nicht ausgeschlossen. Eine kontinuierliche Überwachung der Patienten diesbezüglich findet natürlich nicht statt. Die Beschaffung und der Konsum von Alkoholika ist auch in Krankenhäusern möglich.

Die Narkose kommt ebenfalls als Faktor in Frage. Alle Patienten unterzogen sich der Operation in Isoflurannarkose. Isofluran führt zu mikrozirkulatorischen Störungen in der Leber, perizentraler Hypoxie und damit zu einem Risikofaktor der Zellnekrose. Die Hypoxie kann auch nach Ende der Narkose über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten auftreten.

Die Elimination von Isofluran ist, da es sich bei Isofluran um ein stark lösliches Inhalationsanästhetikum handelt, sehr langsam. Nach 30 Minuten ist die alveoläre Konzentration noch bei etwa 6%, nach 60 Minuten bei etwa 3% der alveolären Konzentration kurz vor Unterbrechung der Zufuhr. Kleinere Mengen des Gases werden noch über Tage hinweg aus dem Körper eliminiert<sup>(11,23)</sup>. Wiederholte Narkosen erhöhen die Toxizität des Anästhetikums. Die Hypoxie hat ebenfalls zur Folge, dass sich vermehrt das toxische TFA bildet. Dieses bindet an mikrosomale Proteine und führt zum Zelltod. Auch das intrazelluläre Calcium steigt an. Nishiyama et al. fanden ähnliche Profile der Enzymerhöhung nach Isoflurannarkosen in Rückenlage.<sup>(33,34,35,36)</sup> Jedoch ist eine Zuweisung alleine der Narkose nicht ausreichend. Einerseits führt sie zu perizentraler Nekrose, andererseits steigen die periportal häufigeren Enzyme an. Die Narkose bietet aber auch bezüglich der Beatmungsmöglichkeiten der Leberschädigung. Überdruckbeatmung, zum Zwecke der besseren Oxygenierung des Blutes in Bauchlage, hat zur Folge, dass der intraabdominelle Druck und die Gefäßdrücke in den großen Venen steigen.<sup>(7)</sup> Ein erniedrigter Organperusionsdruck mit erniedrigter Organperfusion und vermindertem Sauerstoffangebot ist die Folge. Isofluran vermindert zwar den Sauerstoffbedarf der Hepatozyten, ob dies jedoch die Auswirkungen der Druckveränderung ausgleichen kann bleibt fraglich. Neuere halogenierte Inhalationsanästhetika wie Sevo- oder Desfluran zeigen deutlich niedrigere Tendenzen, die Hepatozyten zu schädigen.<sup>(10,36,41)</sup>

Neben der Allgemeinanästhesie wird für die Operation an den lumbalen Bandscheiben vor allem in Osteuropa auch die Regionalanästhesie (Spinal- und Epiduralanästhesie) in Verbindung mit intravenös verabreichten Injektionanästhetika eingesetzt. Die Operation findet auch in Seitenlage statt. Ein Unterschied im postoperativen neurologischen Outcome zeigt sich nicht.<sup>(6,43)</sup> Die rückenmarksnahen Anästhesie bietet auch den Vorteil einer kontinuierlichen Applikation von Lokalanästhetika via Katheter über das Ende der Operation hinaus. Die Patienten wären weniger von systemisch wirkenden, sowohl enteral als auch parenteral verabreichten Analgetika abhängig. Die individuell benötigte Dosis könnte per Titration verabreicht werden, um Nebenwirkungen zu minimieren. An der Neurochirurgischen Klinik der TU München wird diese Art der Anästhesie jedoch nicht für die Bandscheibenoperation eingesetzt. Ein Vergleich der beiden Methoden im Rahmen einer randomisierten Studie ist also nicht möglich.

Die Bauchlage verändert ebenfalls die intraabdominellen Drücke und führt damit ebenfalls zu mikrozirkulatorischen Störungen in den Organen. Es zeigte sich, dass eine Lagerung, bei der das Abdomen frei hängen kann, einen positiven Einfluss auf die Veränderung der

hämodynamischen Parameter beim Wechsel von Rücken- zu Bauchlage hat. Darüber hinaus senkt dies den intraoperativen Blutverlust aufgrund der fehlenden Mehrdurchblutung der Epiduralvenen im Sinne eines cavo-cavalen Umgehungskreislaufes. Eine Überwachung des zentralvenösen Druckes nach Abschluss der Lagerung wäre ein zuverlässiges Mittel um diesen Faktor zu minimieren. Wie oben erwähnt zeigen jedoch auch Patienten, die in Rückenlage operiert wurden ähnliche Verhaltensmuster der Leberenzyme.

Wenn die Art der Schädigung sich im Muster der Enzyme im Serum widerspiegelt, so müsste man aus deren Erhöhung die Ursache der Schädigung ablesen können. Dies ist hier nicht möglich. Es ist auch unklar, welche Regionen des Leberläppchens geschädigt werden bzw. ob es einen Gradienten innerhalb des Lobulus gibt. Wiederholte Biopsien, vorzugsweise am Tiermodell könnten hier Ergebnisse liefern.

Das Gesamt-Bilirubin zeigt ebenfalls einen Anstieg kurz nach der Operation und fällt dann wieder ab. Auch diese Verhaltensweise wurde von Nishiyama et al. gefunden. Der Maximum des Bilirubins betrug nur das 1,5fache des Ausgangswertes, und wurde ausschließlich über Laboruntersuchungen auffällig. Kein Patient war ikterisch.

Interessant wäre die Durchführung einer Studie unter den gleichen Bedingungen wie diese an einem Zentrum für Bandscheibenoperationen, die in Regionalanästhesie (Spinal-, Epiduralanästhesie) in Seitenlage durchgeführt werden. Sollten sich dabei Abweichungen vom Muster der Veränderungen der Leberwerte ergeben, könnte man daraus Rückschlüsse auf die Größe des Einflusses von Bauchlage und Allgemeinanästhesie ziehen. Die seitliche Lagerung stellte ja lange Zeit die bevorzugte Lagerungsmethode dar, weil die Sicht durch das Abfließen des Blutes aus der Wunde verbessert war.

Die Piritramidgabe hatte wie erwartet keinen Einfluss auf die Leber.

Der BMI hat nur einen Einfluss auf die PChE. Dies ist jedoch vermutlich zurückzuführen auf die fehlende Trennschärfe. Bei höherer Patientenzahl wird dieser Einfluss eventuell nicht mehr signifikant sein.

### **Schlussfolgerung**

Bei der hier festgestellten Erhöhung der Leberwerte handelt es sich um die Auswirkungen von mehreren Faktoren, die, jeder für sich genommen nur im Einzelfall Leberschäden verursachen, aber in der Kombination miteinander ausreichen, um eine Nekrose von Hepatozyten beim Lebergesunden hervorrufen können. Zum Teil verstärken sich diese Effekte gegenseitig, da sie auf demselben Pathomechanismus basieren. Klinisch auffällig

bezüglich der Leberschädigung war kein Patient, so dass eine invasive Überwachung der angesprochenen Parameter im klinischen Alltag wohl nicht indiziert ist.

### **Verbesserungsmöglichkeiten**

Die Patientenzahl ist mit 81, wie bereits mehrfach angesprochen möglicherweise zu niedrig. Aus der Notwendigkeit, möglichst akute Fälle in die Studie aufzunehmen, ergibt sich die Schwierigkeit eine genügend große Anzahl von Patienten zu rekrutieren, die keinerlei Vorerkrankungen der Leber und Gallenwege aufweisen. Die Anzahl der Patienten, bei denen alle Laborparameter zu den Untersuchungszeitpunkten postoperativ vorlagen, nahm mit dem Zeitraum nach der Operation ab.

Die Erfassung der Leberfunktion mittels der Enzyme GOT und GPT ist nicht sehr spezifisch. Die GOT findet sich beispielsweise auch vermehrt in Herz und Skelettmuskulatur sowie in Erythrozyten. Die Überwachung der Leberfunktion mittels dieser Enzyme ist jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt einfach, da seit langem etabliert, und kostengünstig. Ein Marker, der spezifischer für das Organ Leber und den Zeitpunkt der Schädigung ist, ist die Bestimmung der GST, die jedoch zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht zur Verfügung stand.

Ein Vergleich verschiedener Anästhetika, die im klinischen Alltag üblich sind, wie Isofluran, Sevofluran, Enfluran oder Desfluran im Rahmen könnte Aufschlüsse über den Einfluss des Anästhetikums auf das Verhalten der Enzyme geben. Dies soll eine Anregung für eine weitere Studie sein.

Auch eine Untersuchung des Regimes der postoperativen Schmerztherapie mittels Diclofenac, anderen Cyclooxygenase 2-Hemmern und zentral wirksamen Analgetika anhand von Patientengruppen könnte Gegenstand einer Studie sein, um den Einfluss dieses Faktors besser zu erfassen.

## 6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden 81 Patienten mit akutem Bandscheibenvorfall an der Lendenwirbelsäule hinsichtlich einer Veränderung der Laborwerte Glutamat-Oxalacetat-Transaminase(GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase(GPT), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase ( $\gamma$ GT), Alkalische Phosphatase (AP), Pseudocholinesterase (PChE), Bilirubin gesamt (TBil) und Hämoglobin (Hb) nach interlaminärer Fensterung in Allgemeinnarkose. Untersucht wurde eine Veränderung der Laborwerte, im Vergleich zur Aufnahme einen Tag vor der Operation, nach einem, vier, sieben und 14 Tagen postoperativ.

Außerdem wurde der Einfluss von Parametern der Lebensführung (Alkoholgenuss, Body-Mass-Index), der Operation (Operationsdauer, Lagerung) und der Narkose (Anästhetika, Beatmung) untersucht.

Es fand sich eine signifikante Veränderung der untersuchten Laborparameter. Die Aktivitäten von GOT ( $p < 0,001$ ), GPT ( $p < 0,001$ ) und  $\gamma$ GT ( $p < 0,05$ ) stiegen kontinuierlich, z.T. auf mehr als das Dreifache des Ausgangswertes an und fielen erst gegen Ende des Untersuchungszeitraums wieder ab. Bei diesen Parametern zeigte sich ein Maximum nach sieben Tagen. Das Bilirubin stieg ebenfalls an ( $p < 0,005$ ). Die Aktivität der PChE als Syntheseprodukt der Leber fiel ab ( $p = 0,001$ ). Kein Patient war klinisch bezüglich eines Leberschadens auffällig.

Folglich findet sich bei den Studienpatienten aufgrund der Konstellation der untersuchten Laborwerte im Serum ein hepatozellulärer Schaden, der jedoch sehr individuell ausgeprägt ist. Bei einem Patienten stieg die Aktivität der GOT auf das 6,1-fache des oberen Normwertes, die GPT in einem Fall auf das 8,5-fache des Ausgangswertes, die  $\gamma$ GT in einem Fall auf das 7,2-fache des Ausgangswertes. Bei anderen Patienten ist die Veränderung der Aktivitäten im Serum sehr gering ausgeprägt.

Als Ursache des hepatozellulären Schadens konnte kein untersuchter Faktor als allein verantwortlich gemacht werden. Sowohl die prä- und postoperative Schmerztherapie mit Piritramid und Diclofenac als auch der präoperative Alkoholkonsum konnten statistisch nicht als eindeutiger Grund ausgemacht werden. Die Narkose mittels dem halogenierten Anästhetikum Isofluran ist zwar als schädigender Einfluß aus der Literatur bekannt. Dies kann jedoch in dieser Studie statistisch nicht eindeutig nachgewiesen werden. Auch die intraoperative Lagerung der Patienten kann trotz Hinweisen aus der Literatur nicht als alleiniger Grund herangezogen werden. Vielmehr handelt es sich vermutlich um eine

Kombination mehrerer schädigender Einflüsse, die für sich alleine genommen keine entscheidende Schädigung der Hepatozyten verursachen.

# 7. Anhang

## 7.1. Literaturverzeichnis

1. Anderton JM; *The prone position for the surgical patient: a historical review of the principles and hazards*; Br J Anaesth 1991 (67) ; 452-463;
2. Banks AT, Harter JG, Ishak KG, and Zimmerman HJ; *Diclofenac-associated hepatotoxicity: Analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions*; Hepatology 1995 (22) ; 820-827;
3. Bhogaraju A, Nazeer S, Al-Baghadadi Y, Rahman M, Wrestler F, and Patel N; *Diclofenac-Associated Hepatitis*; South Med J 1999 (92) ; 711-713;
4. Bort R, Ponsoda X, Jover R, Gomez-Lechon MJ, and Castell JV; *Diclofenac toxicity to hepatocytes: A role for drug metabolism in cell toxicity*; J Pharm Exp Ther 1998 (288) 1; 65-72;
5. Brauer RW; *Liver circulation and function*; Physiol Rev 1963 (43) ; 115-213;
6. Demirel CB, Kalayci M, Ozkocak I, Altunkaya H, Ozer Y, and Acikgoz B; *A Prospective Randomized Study Comparing Perioperative Outcome Variables After Epidural or General Anesthesia for Lumbar Disc Surgery*; J Neurosurg Anesth 2003 (3) 15; 185-192;
7. Diebel, L. N., Wilson, R. F., Dulchavsky, S. A., and Saxe, J.; *Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow*; J Trauma 1992 (33) 2; 279-282;
8. Geiger K, Georgieff M, and Lutz H; *Side effects of positive pressure ventilation on hepatic function and splanchnic circulation*; Int J Clin Mon Comp 1986 (3) ; 103-106;
9. Görgens HW, Hildebrand R, and Haubitz I; *Distribution Pattern of alanine aminotransferase activity in rat liver*; Histochemistry 1988 (88) ; 383-386;
10. Grundmann U, Zissis A, Bauer C, and Bauer M; *In vivo effects of halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic sinusoidal microcirculation*; Acta Anaesthesiol Scand 1997 (41) ; 760-765;
11. Harper MH, Collins P, Johnson B, Eger EI, and Biava C; *Hepatic injury following Halothane, Enflurane, and Isoflurane anesthesia in rats*; Anesthesiology 1982 (65) ; 14-17;
12. Hering, R., Vorwerk, R., Wrigge, H., Zinserling, J., Schroder, S., von Spiegel, T., Hoeft, A., and Putensen, C.; *Prone positioning, systemic hemodynamics, hepatic indocyanine green kinetics, and gastric intramucosal energy balance in patients with acute lung injury*; Intensive Care Med. 2002 (28) 1; 53-58;
13. Hildebrand R; *Microbiological Approach to liver cell heterogeneity around terminal hepatic venules*; Histochemistry 1983 (78) ; 539-544;
14. Hippokrates; *Sämtliche Werke*; 1897; Lüneburg, München; 1897;

15. Hobbhahn J, Hansen E, Conzen P, and Peter K; *Der Einfluß von Inhalationsanästhetika auf die Leber Teil I*; Anästhesiologie und Intensivmedizin 1991 (32) ; 215-220;
16. Hobbhahn J, Hansen E, Conzen P, and Peter K; *Der Einfluß von Inhalationsanästhetika auf die Leber Teil II*; Anästhesiologie und Intensivmedizin 1991 (32) ; 250-256;
17. Janssen-Cilag GmbH, 41457 Neuss; *Gebrauchsinformation und Fachinformation Dipidolor* 2003;
18. Jantzen JPAH, Kleemann PP, Witton PK, Mertzluft F, Klein AM, and Dick WF; *Prolonged anaesthesia with isoflurane and halothane - effects on hepatic function*; Anaesthesia 1988 (41) ; 186-189;
19. Jungermann Kurt; *Functional Significance of Hepatocyte Heterogeneity for Glykolysis and Gluconeogenesis*; Pharmacol Biochem Behav 1983 (18, Suppl. 1) ; 409-414;
20. Krämer Jürgen; Kapitel "*Bandscheibendegeneration*" in: "*Bandscheibenbedingte Erkrankungen*"; S. 47-58; 4. Auflage 1994; Thieme Verlag; Stuttgart, New York
21. Krämer Jürgen; Kapitel "*Lumbalsyndrom*" in: "*Bandscheibenbedingte Erkrankungen*"; S. 141-315; 4. Auflage 1994; Thieme Verlag; Stuttgart, New York
22. Krause F and Oppenheim H; *Über Einklemmung bzw. Strangulation der Cauda equina*; Dtsch.Med.Wschr. 1909 (35) ; 697;
23. Larsen, R; *Anästhesie*; 6. Auflage 1999; Urban und Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore; 1999;
24. Lee TC, Yang LC, and Chen HJ; *Effect of patient position and hypotensive anesthesia on inferior vena caval pressure*; Spine 1998 (23) 8; 941-948;
25. Leonhardt H; *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen*; 8. Auflage 1990; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; 1990;
26. Mahajan RP, Hennessy N, Aitkenhead AR, and Johnson B; *Effect of three different surgical prone positions on lung volumes in healthy volunteers*; Anaesthesia 1994 (49) ; 583-586-;
27. Manoukian AV and Carson JL; *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced hepatic disorders - Incidence and Prevention*; Drug Safety 1996 (15) ; 64-71;
28. Matsumoto N, Rorie DK, and Van Dyke RA; *Hepatic Oxygen Supply and consumption in rats exposed to Thiopental, Halothane, Enflurane and Isoflurane in the presence of hypoxia*; Anesthesiology 1987 (66) ; 337-343;
29. McEwen MM, Gleed RD, Ludders JW, Stokol T, Del Piero F, and Erb HN; *Hepatic effects of halothane and isoflurane anesthesia in goats*; J Am Vet Med Ass 2000 (217) ; 1697-1700;
30. McNulty SE, Weiss J, Azad SS, Schaefer DM, Osterholm JL, and Shingu K; *The effect of the prone position on venous pressure and blood loss during lumbar laminectomy*; J Clin Anesth 1992 (4) May/June; 220-225;
31. Miwa LJ, Jones JK, Pathiyal A, and Hatoum H; *Value of epidemiologic studies in determining the true incidence of adverse events - The nonsteroidal anti-inflammatory drug story*; Arch Intern med 1997 (157) ; 2129-2136;

32. Mixer WJ and Barr JS; *Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal*; New Engl J Med 1934 (211) ; 210-215;
33. Nishiyama T and Hanaoka K; *Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia*; Anesth Analg 1998 (87) ; 468-473;
34. Nishiyama T, Yokoyama T, and Hanaoka K; *Liver and renal function after repeated sevoflurane or isoflurane anaesthesia*; Can J Anesth 1998 (45) ; 789-793;
35. Nishiyama T, Yokoyama T, and Hanaoka K; *Liver function after sevoflurane or isoflurane anaesthesia in neurosurgical patients*; Can J Anaesth 1998 (45) ; 753-756;
36. Nishiyama T, Yokoyama T, and Hanaoka K; *Effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on arterial ketone body ratio and liver function*; Acta Anaesthesiol Scand 1999 (43) ; 347-351;
37. Rasmussen, C; *Lumbar disc herniation: social and demographic factors determining duration of disease.*; Eur Spine J 1996 (4) 5; 225-228;
38. Rössler, H and Rüter, W; *Orthopädie*; 17. Auflage 1997; Urban und Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore; 1997;
39. Rothoerl, RD, Woertgen, C, and Brawanski, A; *When should conservative treatment for lumbar disc herniation be ceased and surgery considered?*; Neurosurg Rev 2002 (3) 25; 162-165;
40. Schirmer M; *Neurochirurgie: Eine Einführung*; 8. Auflage 1994; München, Wien; Baltimore; 1994;
41. Schmidt CC, Suttner SW, Piper SN, Nagel D, and Boldt J; *Comparison of the effects of desflurane and isoflurane anaesthesia on hepatocellular function assessed by alpha glutathione S-transferase*; Anaesthesia 1999 (54) ; 1207-1211;
42. Shank RE, Morrison GR, Cheng CH, Kark I, and Schwartz R; *Cell heterogeneity within the hepatic lobule (quantitative histochemistry)*; J Histochem Cytochem 1959 (7) ; 237-239;
43. Smrcka, M, Baudysova, O, Juran, V, Vidlak, M, Gal, R, and Smrcka V; *Lumbar Disc Surgery in Regional Anaesthesia - 40 years of Experience*; Acta Neurochir 2001 (4) 143; 377-381;
44. Taylor AR, Gleadhill CA, and Bilsand WL; *Posture and anaesthesia for spinal operation with special reference to intervertebral disc surgery*; Br J Anaesth 1956 (28) ; 213-219;
45. Thurman RG, Kauffman FC, Ji S, Lemasters JJ, Conway JG, Belinsky SA, Kashiwagi T, and Matsamura T; *Metabolic Heterogeneity in the Perfused Rat Liver*; Pharmacol Biochem Behav 1983 (18, Suppl. 1) ; 415-419;
46. Tiainen P and Rosenberg PH; *Hepatocellular integrity during and after isoflurane and halothane anaesthesia in surgical patients*; Br J Anaesth 1996 (77) ; 744-747;
47. Vesalius, A; *De humani corporis fabrica*; 1543; Brüssel; 1543;
48. Weiß C; *Basiswissen medizinische Statistik*; 1999; Springer Verlag; Berlin, Heidelberg; 1999;
49. Weitz J, Kienle P, Böhler H, Hofmann W, Theilmann L, and Otto G; *Fatal hepatic necrosis after isoflurane anaesthesia*; Anaesthesia 1997 (52) ; 892-895;

50. Welsh Frank A; *Changes in distribution of enzymes within the liver lobule during adaptive increases*; J Histochem Cytochem 1972 (20) 2; 107-111;
51. Yokoyama M, Ueda W, Hirakawa M, and Yamamoto H; *Hemodynamic effect of the prone position during anesthesia*; Acta Anaesthesiol Scand 1991 (35) ; 741-744;

## 7.2. Abbildungen und Tabellen

### 7.2.1. Tabellen

<i>Tabelle 2.1 Demographische Daten - Mittelwerte (Standardabweichung)</i> .....	17
<i>Tabelle 2.2 Normbereiche der untersuchten Parameter</i> .....	19
<i>Tabelle 3.1 Deskriptive Statistik präoperative Parameter</i> .....	20
<i>Tabelle 3.2 Deskriptive Statistik Parameter 1 Tag postoperativ</i> .....	20
<i>Tabelle 3.3 Deskriptive Statistik Parameter 4 Tage postoperativ</i> .....	21
<i>Tabelle 3.4 Deskriptive Statistik Parameter 7 Tage postoperativ</i> .....	21
<i>Tabelle 3.5 Deskriptive Statistik Parameter 14 Tage postoperativ</i> .....	21
<i>Tabelle 3.6 Parameter präoperativ vs. Parameter Maximum</i> .....	23
<i>Tabelle 3.7 Parameter präop vs. 1 Tag postoperativ – Wilcoxon Test</i> .....	23
<i>Tabelle 3.8 Parameter 1 Tag postoperativ vs. 4 Tage postoperativ</i> .....	24
<i>Tabelle 3.9 Parameter 1 Tag postoperativ vs. Maximum 4.-14 Tag</i> .....	24
<i>Tabelle 4.1 Einfluss des Alkoholkonsums auf die präoperativen Leberwerte - <math>\chi^2</math>-Test Leberwerte vs. Alkoholkonsum Gr. 1-5</i> .....	28
<i>Tabelle 4.2 Einfluss des Alkoholkonsums auf die präoperativen Leberwerte - <math>\chi^2</math>-Test Leberwerte vs. Alkoholkonsum Gr. 2-5</i> .....	28
<i>Tabelle 4.3 Vergleich der präoperativen Werte GOT und GPT in den Gruppen 1-5 nach Alkoholkonsum - Fett gedruckt Signifikanzen &lt;0,05</i> .....	29
<i>Tabelle 4.4 Vergleich der präoperativen Werte <math>\gamma</math>GT und AP in den Gruppen 1-5 nach Alkoholkonsum - Fett gedruckt Signifikanzen &lt;0,05</i> .....	29
<i>Tabelle 4.5 Vergleich der präoperativen Werte PChE und TBil in den Gruppen 1-5 nach Alkoholkonsum - Fett gedruckt Signifikanzen &lt;0,05</i> .....	29
<i>Tabelle 4.6 Korrelation zwischen Alkoholkonsum Gr. 2-5 und präoperativen Leberwerten</i> .....	30
<i>Tabelle 4.7 Korrelation zwischen Alkoholkonsum Gr. 2-5 und Delta-Leberwerte</i> .....	30
<i>Tabelle 4.8 Prämedikation</i> .....	31
<i>Tabelle 4.9 Narkosedauer und OP-Dauer in Minuten</i> .....	31
<i>Tabelle 4.10 Korrelation BMI / Delta-Leberwerte</i> .....	37
<i>Tabelle 4.11 Deskriptive Statistik BMI</i> .....	37

<i>Tabelle 4.12 Einfluss der Diclofenac-Einnahme vor OP auf die präoperativen Leberwerte</i> .....	39
<i>Tabelle 4.13 Einfluss der Diclofenac-Einnahme vor OP auf den Anstieg der Leberwerte</i> .....	39
<i>Tabelle 4.14 Korrelation zwischen kumulativer Diclofenac-dosis postoperativ und Leberwertanstieg</i> .....	40
<i>Tabelle 4.15 Vergleich zwischen Gruppen ohne Diclofenac und mit Diclofenac postoperativ</i> .....	40
<i>Tabelle 4.16 Vergleich Delta-Leberwerte zwischen den Geschlechtern</i> .....	41
<i>Tabelle 4.17 Piritramid postoperativ ja oder nein</i> .....	42

## 7.2.2. Abbildungen

<i>Abbildung 1.1 menschliche Leber – Portalfeld mit Glisson-Trias</i> .....	4
<i>Abbildung 1.2 Leberlobulus im Schema</i> .....	5
<i>Abbildung 1.3 GOT &amp; GPT – biochemische Reaktionen</i> .....	7
<i>Abbildung 1.4 <math>\gamma</math>GT – biochemische Reaktion</i> .....	7
<i>Abbildung 1.5 Ausschnitt aus der Brustwirbelsäule in der Coronar-Ebene</i> .....	10
<i>Abbildung 1.6 Zwei Wirbel mit Bandscheibe dazwischen</i> .....	10
<i>Abbildung 1.7 Bandscheibe mit Anulus fibrosus und Nucleus pulposus</i> .....	11
<i>Abbildung 1.8 Bandscheibenvorfälle medial /dorsolateral</i> .....	11
<i>Abbildung 1.9 Bauchlage mit Giessener Bock</i> .....	14
<i>Abbildung 1.10 Bauchlage ohne Unterstützung</i> .....	14
<i>Abbildung 1.11 Interlaminäre Fensterung</i> .....	15
<i>Abbildung 1.12 Hemilaminektomie</i> .....	15
<i>Abbildung 1.13 Entfernung des Bandscheibengewebes</i> .....	15
<i>Abbildung 3.1 Veränderung Leberwerte in Prozent des Ausgangswerts im Beobachtungszeitraum</i> .....	22
<i>Abbildung 3.2 Histogramm GPT +7 mit Normalverteilungskurve</i> .....	22
<i>Abbildung 4.1 Alkoholkonsum (anamnestisch) in Kategorien</i> .....	27
<i>Abbildung 4.2 Abweicher vom Normwert in Prozent - präoperative Werte</i> .....	27
<i>Abbildung 4.3 Jacksonstabelle</i> .....	35
<i>Abbildung 4.4 Wilsonframe</i> .....	35
<i>Abbildung 4.5 Andrews-Table mit Georgia-Prone-Position</i> .....	35
<i>Abbildung 4.6 Giessener Bock</i> .....	36
<i>Abbildung 4.7 Punktgrafik BMI / <math>\Delta</math>PCHE</i> .....	37
<i>Abbildung 4.8 Piritramid postoperativ in mg</i> .....	41

## 7.2.3. Bildnachweis

Die in dieser Dissertation verwendeten Abbildungen wurden aus folgenden Publikationen entnommen:

Abbildung 1.1, Abbildung 1.5, Abbildung 1.6, Abbildung 1.7, Abbildung 1.8 aus: Herbert Lippert: Lehrbuch Anatomie, 3. Auflage

Abbildung 1.11, Abbildung 1.12, Abbildung 1.13 aus: Michael Schirmer: Neurochirurgie – Eine Einführung

Abbildung 1.2: Essex Pharma GmbH

Abbildung 4.3, Abbildung 4.4, Abbildung 4.5: OSI Orthopedic Systems, Inc., USA

Eigene Bilder :

Abbildung 1.9, Abbildung 1.10, Abbildung 4.6

## 7.3. Stichwortverzeichnis

### A

Abbildungen und Tabellen 54  
Acetylcholinesterase 7  
Achillessehnenreflexes 13  
Albumin 3, 6  
Allgemeinanästhesie 14  
Analgesie  
    postoperativ 42  
Anästhesie 30  
Anhang 51  
Anulus fibrosus 10, 17  
Areflexie 13  
Arteria hepatica 35

### B

Bandscheibe 34  
Bandscheiben 9  
Bauchlage 34, 46  
Bauchlagerung 34

### C

Calcium 38  
Calciums 6  
Cardiac Index 35  
Cauda equina 12  
Cholangitis 38  
Cholestase  
    intrahepatisch 38  
Cyclooxygenase 38

### D

Datenerhebung 17  
Demographie 17  
Diclofenac 16, 38, 39, 44  
Dipidolor 16, 38  
Diskusprolaps 17  
Diskussion 43  
Drei-Säulen-Modell 9  
Ductus choledochus 5  
Dura mater 9, 10

### E

EDRF 31  
Elektromyographie 13  
Enfluran 31, 32  
Ergebnisse 20  
ERV 35  
Etomidate 32

### F

Fensterung  
    interlaminäre 15  
Foramen intervertebrale 9  
FRC 35

### G

Gallenblase 3  
Georgia Prone Position 34  
Gewebsperfusion 33  
Giessener Bock 14

- Gluconeogenese 6, 7, 8  
 Glukoneogenese 38  
 Glykogen 5, 6  
 GST 33
- H**
- Halothan 31, 32  
 Hemilaminektomie 15, 34  
 Hepatitis  
   chronischer 39  
 Hydroxy-Diclofenac 38  
 Hypästhesie 13  
 Hypoxie 38
- I**
- intraoperative Lagerung und  
   Kreislaufsituation 34  
 IPPV 33  
 Ischialgien 13  
 Isofluran 30, 31, 32, 33, 45  
   Elimination 32  
 IVCP 35
- K**
- Knee-Chest-Position 34, 35  
 Konsum  
   Alkohol 26, 28  
 Kreislauf  
   enterohepatisch 5
- L**
- Laminektomie 34  
 Lasègue 13  
 Leberschaden  
   Definition 25  
 Lendenwirbelsäule 12  
 Liquor 9  
 Liquorraums 14  
 Literaturverzeichnis 51  
 Lordose 12  
 Lumboischialgie 12
- M**
- Mann-Whitney-U-Test 28  
 MAP 35  
 Marcumar 6  
 Material und Methoden 17  
 Metaboliten  
   toxisch 44  
 Methoden 18  
 Mögliche Einflußfaktoren 26  
 Morphin 41  
 Muskelrelaxantien 26  
 Myelographie 14
- N**
- Nebenwirkungen  
   Opioide 42  
 Normalverteilung 22  
 Normbereich 20  
 NSAID 38  
 Nucleus pulposus 10, 17
- P**
- Parameter 1 Tag postoperativ 20  
 Parameter 4 Tage postoperativ 21  
 Patellarsehnenreflexes 13  
 Patientenrekrutierung 17

PEEP 33  
perioperative Schmerztherapie 38  
Phenprocumon 6  
Pia mater 9  
Piritramid 16, 38, 41, 42  
Portalfeld 3  
präoperative Parameter 20  
Problemstellung 16  
Prolaps 11, 12

## **R**

Relton-Hall-Frame 34  
RV 35

## **S**

Schaden  
    hepatozellulär 25  
Seitenlagerung 34  
Sinusoide 4  
Statistische Auswertung 22

## **T**

TFA 32  
Therapie 14  
Thiopental 32  
TLC 35

Trifluoressigsäure 32  
Truncus coeliacus 3

## **Ü**

Überdosierung 42

## **V**

Valleix 13  
Vena cava inferior 35  
Vena portae 35  
Voltaren 16, 38

## **W**

Warfarin 6  
WHO 26  
Wilcoxon-Test 23, 24  
Wirbelbögen 9

## **Z**

Zentralvene 3  
Zirrhose  
    Leber 26  
Zone  
    periportal 8, 9  
    perizentral 8

## 7.4. Dankvermerk

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Trappe für die Überlassung des Themas und Dr. Andreas Frank für die Betreuung der Arbeit. Vor allem bin ich Dr. Frank für den stets unkomplizierten und freundschaftlichen Umgang während der Erstellung der Arbeit dankbar.

Außerdem danke ich Prof. M. Rust für die Betreuung von anästhesiologischer Seite.

Darüber hinaus danke ich den ärztlichen Mitarbeitern der Neurochirurgischen Klinik der Technischen Universität München, ohne deren tatkräftige Hilfe bei den Blutentnahmen die Datensammlung nicht möglich gewesen wäre.

Ferner danke ich allen, die durch ihr stilles Wirken im Hintergrund zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.