

Aus der Medizinischen Universitätsklinik
Abteilung Innere Medizin II
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.

**Effekte von Leberwickeln auf die exkretorische
Leberfunktion
– eine randomisierte Cross-over-Studie bei Gesunden**



INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

vorgelegt 2006

von Sven Weisser

geboren in Rottweil

Dekan	Prof. Dr. med. Christoph Peters
1. Gutachter	Prof. Dr. Drs. h.c. med. Hubert Erich Blum
2. Gutachter	Prof. Dr. med. Franz Daschner
Jahr der Promotion	2006

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	5
1. Einleitung.....	6
1.1 Hintergrund.....	6
1.2 Hydrotherapie: historischer Rückblick.....	7
1.3 Durchführung des Leberwickels.....	9
1.4 Anwendungsgebiete, Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Leberwickeln....	10
1.5 Voruntersuchungen.....	11
2. Methodik.....	15
2.1 Indocyaningrün (ICG)	15
2.1.1 Anwendungsgebiete von ICG.....	15
2.1.2 Pharmakokinetik.....	15
2.1.3 Toxikologie, Nebenwirkungen und Kontraindikationen	18
2.1.4 Zubereitung und Dosierung des Test-Präparates.....	19
2.2 Probandenkollektiv	20
2.2.1 Probandenrekrutierung	20
2.2.2 Einschlusskriterien	20
2.2.3 Ausschlusskriterien.....	20
2.3 Studiendesign	21
2.4 Randomisierung.....	22
2.5 Studienablauf.....	22
2.5.1 Leberwickel	23
2.5.2 Standardisierte Untersuchungsbedingungen	25
2.6 Fallzahlschätzung und Statistik	25
2.6.1 Fallzahlschätzung	25
2.6.2 Analyse der Wirksamkeitsparameter.....	26
2.7 Standards der Durchführung.....	26

3. Ergebnisse.....	27
3.1 Probandenkollektiv	27
3.2 Analyse der Zielparameter.....	27
4. Diskussion.....	33
4.1 Duplexsonographische Voruntersuchungen	33
4.2 ICG-Eliminationstest.....	35
4.2.1 Spezifität.....	35
4.2.2 Klinische Aussagekraft und Sensitivität.....	38
4.2.3 Begründung der Auswahl	42
4.2.4 Mögliche Fehlerquellen bei der Beurteilung	43
4.3 Wirkmechanismen	44
4.3.1 Traditionelle Vorstellungen.....	44
4.3.2 Reflektorische Wirkung über Head-Zonen und konsensuelle Reaktion	46
4.3.3 Psychophysische Entspannung.....	50
4.3.4 Leberwickel als Hilfe zur Selbsthilfe	53
4.4 Mögliche klinische Bedeutung des Leberwickels und weitere Forschung.....	55
5. Zusammenfassung	56
6. Literatur	57
7. Anhang.....	75
Duplexsonographische Voruntersuchungen	75
Danksagung	82
Lebenslauf	83

Abkürzungen

A.	Arterie
ABC-Transporter	ATP-Binding-Cassette-Transporter
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
BMI	Body Mass Index
BSP	Bromsulphthalein
CL	Clearance
cMOAT	canalicular multispecific organic anion transporter
HBF	Hepatischer Blutfluss
HMV	Herz-Minuten-Volumen
HWZ	Halbwertszeit
ICG	Indocyanin-Grün
k	Eliminationskonstante
LD	letale Dosis
max.	maximal
min.	minimal
MRP2	Multidrug Resistance related Protein
PDR	Plasma Disappearance Rate
PI	Peak Index
RI	Resistenz Index
V	Verteilungsvolumen
V.	Vene

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Der Leberwickel ist ein altes Hausmittel und wird in zahlreichen Ratgebern zur unterstützenden Behandlung bei Lebererkrankungen, abdominellen Krämpfen, Dyspepsien, Gallekoliken und Gastroenteritiden erwähnt [BACHMANN 1996; HOHLFELD et al. 1986; MATEJKA 1998; SONN 1998; THÜLER 1998; WALTHER 1996]. Er wird als Begleitbehandlung bei der F.X. Mayr-Kur, einer populären Form des Heilfastens [WERNER 1998], der Fastenkur nach Buchinger [BUCHINGER 1973], sowie in verschiedenen anthroposophischen und naturheilkundlich ausgerichteten Kliniken in Deutschland (z.B. Klinik Öschelbronn, 76223 Öschelbronn; Paracelsus-Krankenhaus, 75378 Bad Liebenzell-Unterlengenhardt; Filderklinik, 70794 Filderstadt; F. Husemann Klinik, 79256 Buchenbach; Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, 58313 Herdecke; Buchinger-Klinik, 88662 Überlingen; Homöopathische Abteilung Krankenhaus Heidenheim, 89522 Heidenheim) angewendet.

Dabei ist unklar, ob der Leberwickel Effekte auf die Leber hat. Eine Literaturrecherche in den Datenbanken Medline und Pubmed lieferte zu den Stichworten „hot pack, wrap, winding, formentation, poultice, roll, hydrotherapy“ in Kombinationen mit „liver“ keine Einträge.

Von Anwendern des Leberwickels werden „leberentstauende, durchblutungsfördernde, stoffwechselfördernde, schmerzlindernde, ausleitende und antispasmodische Effekte“ postuliert [BACHMANN 1996; MATEJKA 1998; SONN 1998; THÜLER 1998; WERNER 1998].

Wir wollten die Frage klären, ob ein Leberwickel tatsächlich messbare physiologische Effekte auf die Leber hat.

1.2 Hydrotherapie: historischer Rückblick

Von den verschiedenen Wickeln ist der Wadenwickel heutzutage noch der bekannteste und wird am häufigsten angewendet. Doch auch der Leberwickel ist schon seit jeher als Hausmittel bekannt [HAHN 1754; KNEIPP 1897; LUTHERITZ 1825]. Wickel stehen in enger Beziehung mit der Wassertherapie (Hydrotherapie) und besitzen eine Jahrtausende lange Tradition. Die Behandlung mit kaltem und heißem Wasser ohne Zusätze gehört zu den ältesten therapeutischen Maßnahmen der Menschheit.

Schon um die Zeit von Hippokrates (ca. 450 v. Chr.) wurden von den Lacedämoniern öffentliche Bäder für heiße Anwendungen geschaffen. Homer beschreibt Anwendungen von Bädern gegen Ermüdung und Verletzungen [FEY et al. 1969]. So wurde das Wasser schon im Altertum für die Erhaltung der Gesundheit und zu Heilzwecken benutzt, wovon heute noch die Überreste der großen Badeanstalten und Thermen des griechischen und römischen Altertums zeugen. Im Mittelalter standen vor allem warme und heiße Wasseranwendungen, wie Dampfbäder und Heißluftanwendungen, im Vordergrund.

Die moderne Wasserbehandlung, die eng mit der Wickeltherapie in Verbindung steht, hat ihren Anfang im 18. Jahrhundert. So propagierten die schlesischen Stadtärzte Dr. Johann Sigmund Hahn (1664-1742) und seine Söhne Johann Gottfried (1694-1753) und Johann Sigmund (1693-1773) aus Schweidnitz die große Wirkung der Hydrotherapie [SCHOTT 1993]. Vor allem das von Johann Sigmund Hahn jun. geschriebene Buch „Unterricht von Krafft und Würkung des frischen Wassers in die Leiber der Menschen, besonders der Krancken, bey dessen innerlichen und äußerlichen Gebrauch“ (4. Auflage 1754) erlangte



Abb. 1: Vincenz Prießnitz
(1799-1851)

große Bedeutung. Im 19. Jahrhundert erweiterte der Bauer Vincenz Prießnitz (1799-1851, Abb. 1) in Gräfenberg bei Freienwaldau in Schlesisch-Böhmen diese Wickelanwendungen auf kalte Ganz- und Teilwickel. Prießnitz kam durch Beobachtungen an Tieren und durch Gespräche mit Heilkundigen auf die Wasseranwendungen und hatte große Erfolge in der Behandlung von Verrenkungen, Quetschungen, Wunden und inneren Erkrankungen [FEY et al. 1969].



Abb. 2: Sebastian Kneipp
(1821-1897)

Unabhängig von Prießnitz verwendete Pfarrer Sebastian Kneipp (1821-1897, Abb. 2) in Wörishofen Wasseranwendungen zu Therapiezwecken. Schon als Knabe beobachtete Kneipp, wie lahrende Kühe nach einem Wasserbad der erkrankten Klaue wieder besser laufen konnten. Überzeugt von der Heilkraft des Wassers wurde Kneipp jedoch aus einer Notlage heraus. Als er im Alter von 24 Jahren anscheinend unheilbar an der Lungentuberkulose erkrankt war, fiel ihm das Buch von Johann Siegmund Hahn über die Wirkung von frischem Wasser in die Hände und er startete einen Selbstversuch, indem er 2-3 Mal pro Woche von Dillingen aus an die Donau wanderte, dort im kalten

Wasser badete und den Weg wieder zurück ging [ENZINGER 1986]. Als Kneipp nach einiger Zeit genesen war, führte er die Heilung auf die Wirkung der Wasseranwendungen zurück und entwickelte fortan die Hydrotherapie weiter. Bis heute spielen die Kneipp'schen Wasseranwendungen in der physikalischen Medizin und Rehabilitation eine große Rolle und werden in zahlreichen Sanatorien und Rehabilitationskliniken eingesetzt.

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Hydrotherapie erfolgte in der 2. Hälfte des

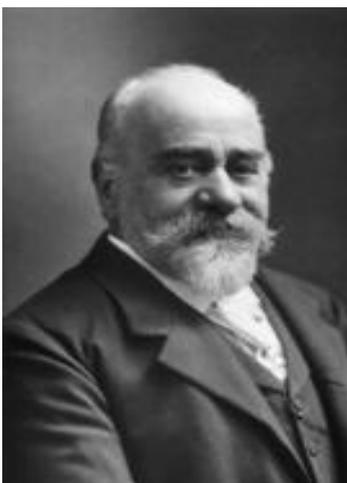


Abb. 3: Wilhelm Winternitz
(1834-1917)

19. Jahrhunderts in Wien durch Wilhelm Winternitz (1834-1917, Abb. 3). Neben seinem 3-bändigen „Lehrbuch der Hydrotherapie auf physiologischer und klinischer Grundlage“ verfasste er über 200 wissenschaftliche Arbeiten über die Hydrotherapie [FEY et al. 1969]. Ihm war es auch zu verdanken, dass die Hydrotherapie Einzug an den Universitäten hielt. Ende des 19. Jahrhundert wurde Winternitz von der Universität Wien auf den ersten Lehrstuhl für Hydrotherapie berufen. Wenig später wurde in München der Lehrstuhl für „Hydro-, Mechano- und Elektrotherapie“ gegründet. Weitere Universitäten wie z.B. Jena (1925) folgten mit der Eröffnung von Instituten für physikalische Medizin.

Heute stellt die Hydrotherapie in der Facharztausbildung „Arzt für Physikalische Medizin“ und bei der Weiterbildung zu den Zusatzbezeichnungen „Arzt für Naturheilverfahren“ und „Physikalische Medizin“ einen wichtigen Bestandteil dar.

1.3 Durchführung des Leberwickels

Definition

Unter einem Wickel versteht man das zirkuläre Anlegen eines oder mehrerer Tücher um den ganzen Körper (=Ganzkörperwickel) oder einen Körperteil (=Teilwickel) [SONN 1998], wobei in der Praxis meistens nicht zwischen einem Wickel und einer Auflage, die nur einer bestimmten Körperstelle aufliegt, unterschieden wird [THÜLER 1998].

Bei einem Leberwickel wird eine feucht-heiße Auflage direkt auf den rechten Oberbauch (Regio hypochondriaca dextra) gelegt, wobei darauf zu achten ist, dass kein isolierendes Luftpolster zwischen dem Wickel und der Haut entsteht. Darüber werden 1 – 2 Lagen trockene Zwischentücher und ein Außentuch gelegt. Durch Wärmflaschen kann die Wärmewirkung noch verstärkt oder verlängert werden.

Eine Wickelbehandlung sollte immer in einem gut gelüfteten und angewärmten Raum stattfinden. Auch sollten während des Wickels äußere Reize ausgeschaltet werden, so dass der Patient Ruhe und Entspannung finden kann. Ein Leberwickel dauert ca. 45-60 Minuten. Nach Entfernung des Leberwickels wird eine Nachruhe von 30 Minuten empfohlen [BLATTGERSTE et al. 1990; SONN 1998; SPRANGER et al. 1993; THÜLER 1998; WALTHER 1990].

Jeder Wickel kann zusätzlich mit verschiedenen Substanzen aus einem Teeauszug oder mit ätherischen Ölen kombiniert werden. Bei einem Leberwickel ist dies meistens ein Teeauszug von Schafgarbenkraut (Herba Achilleae millefolii L.) [SONN 1998; THÜLER 1998]. Durch diese Zusätze soll neben der Wirkung des feuchtheißen Wickels noch eine Substanzwirkung erreicht werden [HERZOG 2000].

1.4 Anwendungsgebiete, Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Leberwickeln

Die traditionellen Anwendungsgebiete für Leberwickel sind sehr vielseitig. Da Leber- und Galleschmerzen in den Hautbereich der rechten Regio hypochondriaca projiziert werden, wird er bei diesen Beschwerden empfohlen. Weitere Empfehlungen für diese feucht-heiße Bauchauflage werden für Magen-Darm-Beschwerden, Obstipation, „Funktionsschwäche von Leber und Nieren“, Unterstützung während des Fastens, Dysmenorrhoe, Schlafstörungen, Nervosität und Stress gegeben [THÜLER 1998].

Leberwickel werden heute außer als Hausmittel vor allem in komplementärmedizinischen Kliniken und Fastenkliniken eingesetzt. Bei Fastenmethoden wie dem Heilfasten nach Otto Buchinger oder F.X. Mayr gehören sie zur Standardtherapie und werden täglich nach den Mahlzeiten zwischen 12-14 Uhr angelegt [BUCHINGER 1973; FAHRNER 1985; WERNER 1998]. Neben der hypothetischen Wirkung auf die Leber selbst, ist damit eine ordnungstherapeutische Funktion intendiert [HOHLFELD et al. 1986]. Durch den Wickel wenden sich die Patienten jeden Tag für 2 Stunden bewusst ihrem Körper zu und können sich ausruhen [BUCHINGER 1973; FAHRNER 1985; WERNER 1998]. Die Ordnungstherapie mit der Wiederherstellung einer natürlichen Lebensordnung stellt das erklärte Ziel der ganzheitlichen Therapie nach Sebastian Kneipp dar [MOERCHEL 1998]: durch Bewegung in Verbindung mit gesunder Ernährung und dem richtigen Maß an Erholung soll der Patient wieder den Einklang mit sich und der Natur erreichen.

Vor jeder Leberwickelanwendung sind mögliche Kontraindikationen wie entzündliche Veränderungen der Haut im Auflagebereich, Bewusstseinsstörungen oder andere Ursachen veränderter Temperaturwahrnehmungsfähigkeit, Hitzeurtikaria, subjektive Unverträglichkeit und Verdacht auf innere Blutungen auszuschließen [SONN 1998].

Eine Wickeltherapie ist im Allgemeinen sehr gut verträglich. Als mögliche Nebenwirkung kommt eine Rötung der Haut in Betracht, die theoretisch bis zur Verbrennung führen kann. Da jedoch die Wickeltemperatur vor jeder Anwendung der jeweiligen Verträglichkeit des Patienten angepasst wird, sind Verbrennungen praktisch ausgeschlossen.

1.5 Voruntersuchungen

Ausgehend von der Theorie, dass durch einen Leberwickel die Durchblutung der Leber



Abb. 4: Speziell angefertigtes Lochtuch für die duplexsonographische Messung der Leberdurchblutung während eines Leberwickels

beeinflusst wird, versuchten wir in ersten eigenen Vorstudien, die Leberdurchblutung mittels farbkodierter Duplex-Sonographie vor und während eines Leberwickels zu erfassen. Hierfür wurde ein spezielles Lochtuch angefertigt (Abb. 4), durch welches es möglich war, den Schallkopf während eines Leberwickels anzulegen.

Nach einer 10 minütigen Ruhepause im Liegen erfolgten die duplexsonographischen Messungen an der A. hepatica und der V. portae zum Zeitpunkt 0 sowie 5, 10 und 15 Minuten nach Anlage des Leberwickels. Die duplexsonographische Messung wurde aufgrund der hohen methodischen Streuung an jedem Gefäß zu jedem Messzeitpunkt viermal wiederholt. Aus den Messwerten wurde ein gewichtetes Mittel berechnet, wobei der größte und kleinste Wert mit 0,1 und die beiden mittleren Werte mit 0,4 gewichtet wurden (getrimmtes Mittel). Es wurde angestrebt, die Flussgeschwindigkeiten immer in Atemmittellage des Probanden zu messen, da die V. portae bei angehaltenem Atem nur geringe zeitliche Schwankungen im Blutfluss aufweist [HAAG 1995].

Gemessen wurden jeweils an der A. hepatica und der V. portae

- die maximale und minimale systolische und diastolische Strömungsgeschwindigkeit in cm/s

und nur an der A. hepatica der

- Resistenz-Index $RI = \frac{\text{max. Systole} - \text{min. Diastole}}{\text{max. Systole}}$
- Peak-Index $PI = \frac{\text{max. Vorflussgeschwindigkeit} + \text{max. Rückflussgeschwindigkeit}}{\text{mittlere Flussgeschwindigkeit}}$

Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 28 Probanden unter folgenden Bedingungen, wobei die Messungen zumindest bei jeweils 3 Probanden durchgeführt wurden:

1. nüchtern
2. postprandial
3. morgens
4. abends
5. gesund
6. chronische Lebererkrankung
7. verschiedene Anordnung von Wärmflaschen
8. adipös
9. schlank
10. Messungen direkt nach Anlage des Leberwickels

Die Untersuchungen unter den Bedingungen 1.-9. wurden mit dem Ultraschallgerät SONOLINE[®] Elegra (Siemens Medical System Inc., Ultrasound Group, Issaquah Washington, USA) bei den Probanden 1-24 durchgeführt. Bei den meisten Untersuchungen zeigten sich unter dem Leberwickel Änderungen der Flussgeschwindigkeiten sowohl in der A. hepatica als auch in der V. portae. Diese Veränderungen waren allerdings bei keiner der unter 1.-9. genannten Bedingungen einheitlich (siehe Anhang: Abb. 24-25; Tab. 3-4c).

Die Messungen nach Bedingung 10. führten wir mit einem tragbaren Duplexgerät (SonoSite[®] 180 PLUS Ultraschallsystem, SonoSite GmbH, Deutschland) bei 4 Patienten (Probanden 25-28) bettseitig durch. Im Unterschied zu den vorherigen Untersuchungen versuchten wir hier, eventuelle Durchblutungsänderungen in der V. portae direkt nach Anlage des Wickels zu messen. Bei allen vier Probanden kam es zu einer initialen Steigerung der portalen Flussgeschwindigkeit, die nur kurze Zeit anhielt und dann wieder auf den Ausgangswert zurückkehrte (siehe Anhang: Abb. 26-28; Tab. 5).

Auch wenn die Ergebnisse unter Bedingung 10. vielversprechend waren, wurden die duplexsonographischen Voruntersuchungen nicht weiter fortgeführt. Die Gründe hierfür waren:

1. Bei den Messungen 5, 10 und 15 Minuten nach Anlage des Wickels kam es zu keinen einheitlichen Veränderungen.
2. Die Messungen waren technisch schwierig und daher störanfällig, insbesondere durch Veränderungen der Atemlage der Probanden und durch nicht exakt identische Einstellwinkel des Schallkopfes.
3. Die Untersuchungsbedingungen waren individuell sehr unterschiedlich und z.T. sehr eingeschränkt bei Probanden mit Adipositas, Aszites etc.
4. Die duplexsonographischen Untersuchungen sind stark vom Untersucher abhängig und können nicht verblindet werden, so dass die Validität der Ergebnisse von vornherein als niedrig einzuschätzen war.
5. Für eine Beurteilung der Leberdurchblutung müssen zahlreiche Zielparameter (PI, minimale, maximale und mittlere diastolische und systolische Flüsse in V. portae und A. hepatica) gemessen werden, was den Ablauf der Untersuchungen, aber auch die Interpretation der Daten erschwert.
6. Auch bei Berücksichtigung der unter 5. genannten Parameter kann der Nettoeffekt auf die Leberdurchblutung mit dieser Methode nicht sicher erfasst werden, vor allem wenn es zwischen A. hepatica und V. portae zu gegensinnigen Veränderungen kommt.
7. Die Untersuchungen fanden unter sehr artifiziellen Bedingungen statt, wie dem lauten Geräusch des Duplexgerätes und der ständigen, für die exakte Messung erforderliche, Konzentration der Probanden auf die Atmung.
8. Durch das Lochtuch kam es zu Wärmeverlusten, die möglicherweise den Effekt eines Wickels beeinträchtigten.

Auch bezüglich der klinischen Relevanz von Leberwickeln schien uns die duplexsonographische Messung der Leberdurchblutung kein optimaler Parameter. Wir suchten daher nach einer besser geeigneten und relevanteren Methode. Die Ergebnisse der Voruntersuchungen sind im Anhang tabellarisch (Tab. 3-5) dargestellt und werden im Abschnitt 4.1 diskutiert.

Um eine relevante Aussage zu möglichen Effekten der Leberwickel zu bekommen, schien uns ein Leberfunktionsparameter besser geeignet als die Leberdurchblutung. Der Test sollte eine möglichst globale Aussage der Leberfunktion erlauben, sollte gut standardisierbar und validiert sein, sollte die Leberdurchblutung erfassen können und für die Probanden möglichst frei von Nebenwirkungen sein.

Wir wählten unter den verschiedenen möglichen Testverfahren die Bestimmung der Eliminationsgeschwindigkeit des Farbstoffes Indocyaningrün (ICG-PULSION[®]) aus dem Blut, da dieser Test unsere Anforderungen erfüllte, vergleichsweise einfach durchführbar war und zudem in der Abteilung Innere Medizin II des Universitätsklinikums Freiburg bereits für wissenschaftliche und klinische Fragestellungen eingesetzt worden war und daher die nötigen Geräte und Auswertungsmerkmale vorhanden waren.

Falls es durch einen Leberwickel zur Verbesserung der Netto-Durchblutung oder der Beeinflussung des Leberstoffwechsels kommen sollte, wäre dies durch diesen Test evaluierbar. Wir führten daher eine Studie durch, um herauszufinden, ob ein Leberwickel die Eliminationsgeschwindigkeit von ICG durch die Leber verändern kann.

2. Methodik

2.1 Indocyaningrün (ICG)

2.1.1 Anwendungsgebiete von ICG

Ursprünglich wurde Indocyaningrün 1955 von den Kodak-Research-Laboratories [BROOKER 1955; FOX et al. 1957] für die kardiale Diagnostik zur Messung partieller Blutvolumina und hämodynamischer Funktionen entwickelt. Dabei stellte sich bald heraus, dass ICG, das von Sauerstoffschwankungen im Blut nicht beeinflusst wird, nur durch die Leber eliminiert werden konnte. Durch diese besonderen pharmakologischen Eigenschaften des ICG erweiterte sich das Anwendungsspektrum auch auf die Leberfunktionsdiagnostik [WHEELER et al. 1958].

Seit seiner Einführung wurden viele verschiedene Partialfunktionen der Leber mit ICG getestet, validiert und in klinischen Studien angewendet:

- Messung der exkretorischen Leberfunktion [CAESAR et al. 1961; HUNTON et al. 1960; ICG-PULSION[®] FACHINFORMATION 1996; LEEVY et al. 1967]
- Erfassung von Partialfunktionen der Leber [HUNTON et al. 1960; ICG-PULSION[®] FACHINFORMATION 1996], wie z.B. Transportmechanismen bei Aufnahme organischer Anionen in die Leber und deren biliäre Ausscheidung [PAUMGARTNER 1975]
- Messung des hepatischen Blutflusses [CAESAR et al. 1961; WIEGAND et al. 1960; WINKLER et al. 1960]
- Messung der flussabhängigen Clearance [KÖTTGEN et al. 1995]

2.1.2 Pharmakokinetik

Strukturformel

Der in ICG-PULSION[®] enthaltene Farbstoff Indocyaningrün ist das Mononatriumsalz des 2-[7-[1,1-Dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-benz[e]indolin-2-ylidene]-1,3,5-heptatrienyl]-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-1H-benz[e]indoliniumhydroxids (Abb. 5). Die chemische Kurzformel lautet $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$; das Molekulargewicht beträgt 774,96 Dalton.

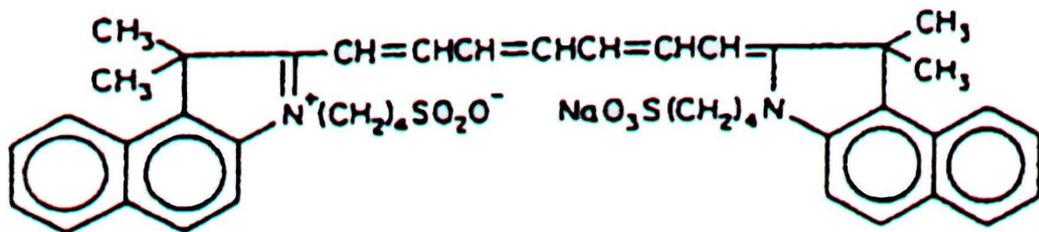


Abb. 5: Strukturformel von Indocyaningrün (ICG) [ICG-PULSION[®]-FACHINFORMATION 1996]

Aufnahme in die Leber

Nach intravenöser Injektion bindet Indocyaningrün innerhalb von 1-2 Sekunden fast vollständig an Globuline, vorzugsweise an α_1 -Lipoproteine [BAKER 1966]. Dadurch ist die Konzentration an freiem ICG im Blut vernachlässigbar gering und eine Aufnahme in peripheres Gewebe, in die Nieren oder Lunge kann nahezu ausgeschlossen werden. Beim Gesunden lässt sich ICG weder im Urin oder Liquor nachweisen, noch kann es die Plazentaschranke überwinden.

Die Aufnahme von ICG in die Sinusoide erfolgt über einen Na⁺-unabhängigen und Carrier-vermittelten Transport. Bei der Na⁺-unabhängigen Aufnahme konnte zum einen ein ATP-abhängiger wie auch ein ATP-unabhängiger Transport nachgewiesen werden [YAMAZAKI et al. 1992; YAMAZAKI et al. 1993], was darauf schließen lässt, dass entweder mehrere Carrier in den Transport involviert sind, oder aber dass ein Carrier gleichzeitig mehrere Funktionen wahrnimmt [OTT 1998]. Die Triebkraft für den Transport konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden [OTT 1998].

Elimination

Die ICG-Ausscheidung erfolgt nur über die Galle [CAESAR et al. 1961; HUNTON et al. 1960; MEIJER et al. 1988; WHEELER et al. 1958] und wird nicht durch renale [CAESAR et al. 1961; HUNTON et al. 1960] oder systemische [CAESAR et al. 1961; HUNTON et al. 1960] Elimination beeinflusst. Ferner kommt es zu keinem entero-hepatischen Kreislauf, da ICG im Darm nicht rückresorbiert wird [CAESAR et al. 1961; HUNTON et al. 1960; LEEVY et al. 1963; WHEELER et al. 1958].

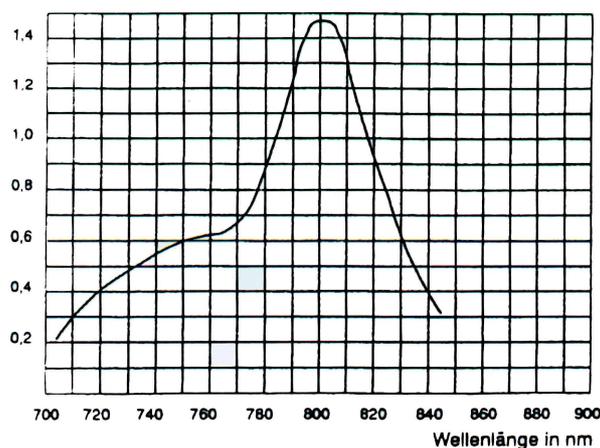
Da ICG während der gesamten Leberpassage chemisch nicht verändert wird, lassen sich mehr als 99% der injizierten Menge in der Galleflüssigkeit wiederfinden [ICG-PULSION® FACHINFORMATION 1996]. Schon 15 Minuten nach intravenöser Injektion des Farbstoffes ist ICG in der Galle nachweisbar; das Konzentrationsmaximum wird – je nach injizierter Menge – nach ca. ½ - 2 Stunden erreicht [ICG-PULSION® FACHINFORMATION 1996].

Die Elimination von ICG aus dem Blut erfolgt nahezu ausschließlich durch die Leber. Beim Lebergesunden geschieht dies in Form einer negativen Exponentialfunktion [ICG-PULSION® FACHINFORMATION 1996].

Durch die Zugehörigkeit von Indocyaningrün zur Gruppe der gallepflichtigen Substanzen teilt es viele gemeinsame pharmakologische Eigenschaften mit anderen Substraten. So wird z.B. die Aufnahme von ICG in die Hepatozyten durch unkonjugiertes [GEROK 2000; GORESKY 1964; SCHARSCHMIDT et al. 1975] und konjugiertes Bilirubin [GEROK 2000; POTTER et al. 1987; STREMMEL et al. 1986] kompetitiv gehemmt, was dafür spricht, dass ICG und Bilirubin gleiche Transportproteine benutzen.

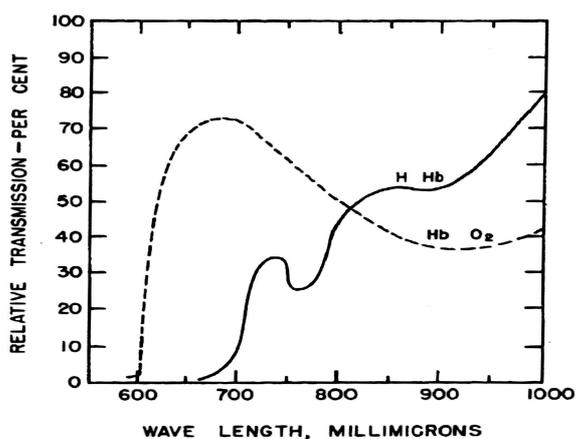
Absorption

In Blut, Plasma oder Serum hat ICG-PULSION® ein Absorptionsmaximum zwischen 795 und 805 nm (Abb. 6) [GATHJE et al. 1970; GENTILE et al. 1985; OWEN 1973; SUTTERER et al. 1966;



TRIPP et al. 1973]. In diesem Bereich liegt gleichzeitig der isosbestische Punkt des Blutes, an dem oxydiertes und reduziertes Hämoglobin dieselbe Extinktion aufweisen, so dass deren Extinktion für die Messung von ICG vernachlässigt werden kann [ICG-PULSION® FACHINFORMATION 1996].

Abb. 6: Absorptionsspektrum von Humanplasma mit 5 mg/l ICG-PULSION® [nach ICG-PULSION® -FACHINFORMATION 1996]



Da Hämoglobin im Bereich von 800 – 805 nm ebenfalls eine bedeutsame Absorption aufweist (Abb. 7), muss während der Blutprobenentnahme zur Extinktionsmessung darauf geachtet werden, dass keine Hämolyse auftritt [FOX et al. 1957; SIMMONS et al. 1971].

Abb. 7: Vergleich der spektralen Transmission von Oxyhämoglobin (Hb O₂) und reduziertem Hämoglobin (H Hb) [nach FOX et al. 1957]

2.1.3 Toxikologie, Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die akute toxikologische Eigenschaft der Reinsubstanz ICG ist sehr gering. Bei der intraperitonealen Injektion fand man bei weißen Mäusen eine LD₅₀ von 650 mg/kg Körpergewicht. Über fetotoxische oder teratogene Wirkungen liegen noch keine ausreichenden Ergebnisse vor, wobei jedoch alles darauf hindeutet, dass ICG-PULSION[®] auch in höheren Dosen nicht über teratogene Wirkungen verfügt [ICG-PULSION[®] FACHINFORMATION 1996].

In äußerst seltenen Fällen kann es im Rahmen einer Injektion von Indocyaninpräparaten zu anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Unverträglichkeiten kommen. Wegen des Jodgehaltes sollte ICG-PULSION[®] bei Patienten, die unter einer Jodallergie leiden und bei Patienten mit latenter oder manifester Hyperthyreose, nicht verwendet werden.

Da ICG Bilirubin aus seiner Eiweißbindung verdrängt, sollte es bei Früh- und Neugeborenen mit einer Hyperbilirubinämie nicht angewendet werden. Bei den anderen Altersgruppen sind keine Anwendungsbeschränkungen bekannt.

2.1.4 Zubereitung und Dosierung des Test-Präparates

Als Testsubstanz wurde ICG-PULSION[®] der Firma PULSION, Medical Systems AG, München verwendet. Eine Stechampulle enthält 50 mg Trockensubstanz ICG, Mononatriumsalz, Natriumjodid (entspricht 41,90 mg ICG, Mononatriumsalz). Als Lösungsmittel wurde stets das mitgelieferte Aqua ad injectabile (10 ml) verwendet. Nach Zugabe des Lösungsmittels enthielt man jeweils eine 0,5%ige Lösung entsprechend 5 mg des Farbstoffes in 1 ml. In der Leberfunktionsdiagnostik beträgt die ICG-PULSION[®]-Dosis 0,3 mg/kg Körpergewicht, die auch in unseren Untersuchungen verwendet wurde.

2.2 Probandenkollektiv

2.2.1 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte durch öffentliche Aushänge am Universitätsklinikum Freiburg und durch mündliche Informationen. Die Probanden erhielten 30 EUR für die Teilnahme an der Studie.

2.2.2 Einschlusskriterien

In die Studie wurden gesunde Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren eingeschlossen.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Probanden wurden beim Vorhandensein eines der folgenden Kriterien ausgeschlossen:

- Jodallergie
- akuter Infekt
- akute, chronische oder chronisch rezidivierende Erkrankungen jeder Genese mit Ausnahme von Allergien (außer Jodallergie)
- pathologische Laborwerte für GPT, GOT, γ -GT, Bilirubin
- Hauterkrankung im Bereich des rechten Oberbauches
- Hitzeurtikaria
- Schwangerschaft, nach Angaben der Probandin
- Alkoholkonsum > 30 g/Tag
- Einnahme von Medikamenten mit Ausnahme von Kontrazeptiva
- Body Mass Index (BMI) > 30 [kg/m²]

2.3 Studiendesign

Die Studie wurde als randomisierte Cross-over-Studie mit 2 Untersuchungen (Wickel, kein Wickel) zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt (Abb. 8).

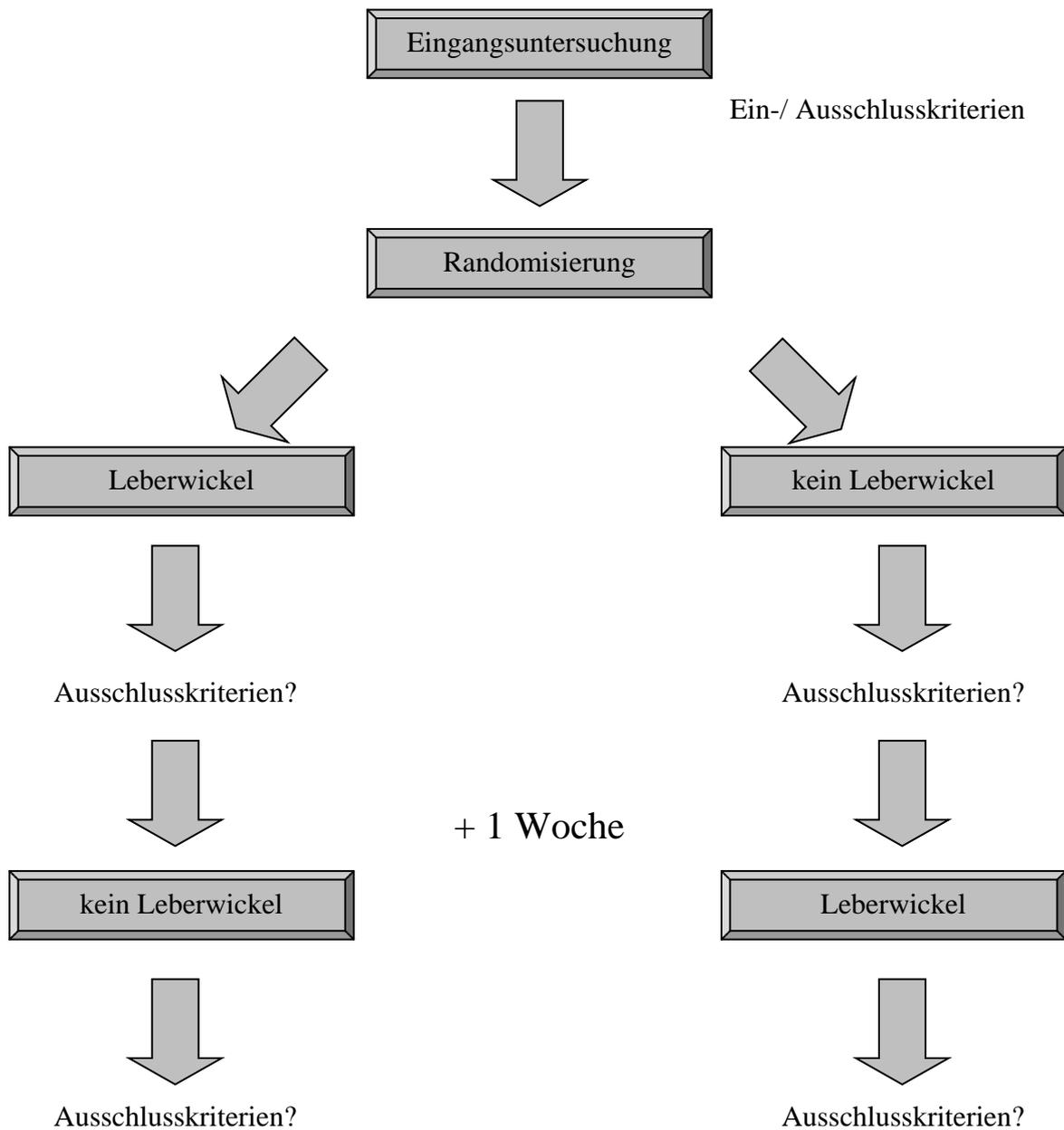


Abb. 8: Studiendesign und Ablauf der Studie

Jeder Proband wurde einmal mit Leberwickel und einmal ohne Leberwickel untersucht, wobei bei beiden Durchgängen jeweils die gleiche Dosis ICG-PUSLION[®] intravenös verabreicht wurde. Einziges Studienzentrum war die Ambulanz für Naturheilverfahren an der Universitätsklinik Freiburg.

Der Leberwickel wurde nicht verblindet, da es hierfür kein bekanntes Placebo gibt.

2.4 Randomisierung

Die Reihenfolge der Untersuchungen wurde durch ein Losverfahren randomisiert. Unmittelbar vor der ersten Untersuchung jedes Probanden wurde vom Prüfarzt ein verschlossener Briefumschlag geöffnet, der die Zuordnung (Wickel / kein Wickel) enthielt.

2.5 Studienablauf

Beim Eingangsgespräch wurden die Studienteilnehmer über den Studienverlauf aufgeklärt und die schriftliche Einwilligung eingeholt. Die Ausgangsuntersuchungen umfassten eine ausführliche Anamnese mit Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Vor jeder Untersuchung bekamen alle Probanden am rechten und linken Arm in die V. cubitalis einen venösen Zugang (20 Gauge, Außendurchmesser 1,1 mm, Länge 30 mm, max. Durchflussgeschwindigkeit 60 ml/min). Hierdurch wurde zunächst Blut für die laborchemische Untersuchung der Leberwerte sowie der basale Wert (Nullwert) für die Extinktionsmessungen abgenommen. Nach einer 10 minütigen Ruhephase im Liegen wurden bei beiden Untersuchungen am linken Arm 0,3 mg/kg Körpergewicht ICG-PULSION[®] in der Konzentration von 5 mg/ml als Bolus und anschließend sofort 10 ml NaCl als Bolus injiziert. Bei beiden Terminen eines Probanden wurde die gleiche Dosis ICG-PULSION[®] verabreicht. Aus dem rechten Arm erfolgten die weiteren Blutabnahmen (jeweils 10 ml in Serumröhrchen S-MONOVETTE[®] der Firma SARSTEDT) für die Extinktionsmessungen exakt in den Zeitabständen 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 30 und 40 Minuten nach der Bolusinjektion.

10 Minuten nach der letzten Blutentnahme wurden alle Blutproben bei 3500 g für 10 Minuten zentrifugiert. Das aus dem Überstand gewonnene Serum wurde zur Bestimmung der ICG-Konzentration benutzt.

Dazu wurde die Extinktion des Serums bei $\lambda=800$ nm im geeichten Beckman DU[®] 640 Spectrophotometer (Beckman Coulter GmbH, USA) gemessen. Aus den gemessenen Werten wurde die Eliminations-Halbwertszeit berechnet und die ermittelten Werte mit und ohne Wickel verglichen. Weiterhin wurden der Verlauf der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Raumtemperatur und der Hauttemperatur (Beckmann + Egle Industrieelektronik GmbH, Deutschland) dokumentiert.

Am Tag nach der Untersuchung wurden die Studienteilnehmer über besondere Vorkommnisse (evtl. Nebenwirkungen) befragt und die Ausschlusskriterien nochmals überprüft. Eine Woche nach der Erstuntersuchung erschienen die Probanden zum 2. Untersuchungsgang. Dabei bekamen Probanden, die in Prüfphase 1 einen Leberwickel bekommen hatten, nun keinen Leberwickel (Abb. 8) und umgekehrt. Die übrigen Untersuchungsbedingungen waren identisch. Am Tag nach der 2. Untersuchung wurden die Probanden erneut über evtl. Nebenwirkungen befragt und die Ausschlusskriterien wiederum überprüft.

2.5.1 Leberwickel

Für den Leberwickel wurde ein doppelt gefaltetes Innentuch (Endgröße 20x30 cm) aus Leinen verwendet, welches in kochend heißem Wasser erwärmt und nach Probe der Temperaturverträglichkeit dem Probanden angelegt wurde. Auf das Innentuch wurde ein Baumwoll-Zwischentuch (40x45 cm) mit 3 Taschen für kleine Wärmflaschen gelegt. Die 3 Wärmflaschen waren mit je 400 ml kochend heißem Wasser gefüllt. Auf dieses Zwischentuch wurde ein dickes Moltontuch von der Größe 50x55 cm gelegt. Danach wurden Oberkörper und Abdomen des Probanden durch ein 180x65 cm großes Biber-Tuch (100% Baumwolle) eingewickelt (Abb. 9-14). Wenn der Wickel als zu heiß empfunden wurde, konnte die Temperatur durch Wegnahme von Wärmflaschen oder Lockerung des Wickels an die Verträglichkeit angepasst werden.



Abb. 9: Innentuch



Abb. 10: Zwischentuch mit 3 Wärmflaschen



Abb. 11: zweites Zwischentuch



Abb. 12: Befestigung mit Außentuch



Abb. 13: Versuchsanordnung
„mit Leberwickel“

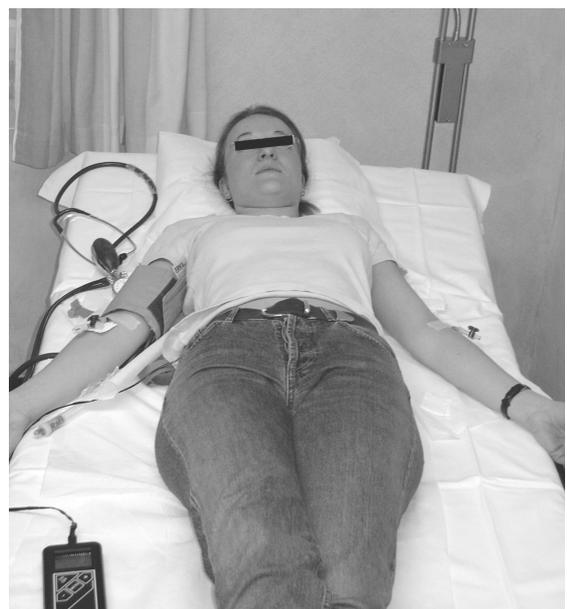


Abb. 14: Versuchsanordnung
„ohne Leberwickel“

2.5.2 Standardisierte Untersuchungsbedingungen

Bei den Untersuchungen wurden weiterhin folgende Faktoren standardisiert:

- Tageszeit: Die Untersuchungen erfolgten immer morgens zwischen 8.00 und 10.00 Uhr. Die 2. Prüfphase fand für jeden Probanden eine Woche später zur exakt gleichen Uhrzeit statt.
- Die Studienteilnehmer mussten für die Untersuchung nüchtern sein (letzte Mahlzeit am Vortag spätestens um 22 Uhr).
- Die Ausgangstemperatur im Untersuchungsraum betrug 21,0 – 22,5 °C.
- Die ICG-Applikation erfolgte immer am linken Arm.
- Die Entnahme der Blutproben erfolgte immer am rechten Arm.
- Die Vorruhezeit betrug mit und ohne Wickel 10 Minuten.

2.6 Fallzahlschätzung und Statistik

2.6.1 Fallzahlschätzung

Mit einem Ein-Stichproben-t-Test sollten auf dem Niveau von 5% Effekte in der Größenordnung einer Standardabweichung mit einer Sicherheit (Power) von 90% nachgewiesen werden [DUPONT et al. 1997]. Hierzu waren mindestens 14 Probanden erforderlich.

Alle Analysen wurden ausschließlich auf der Basis der per-protocol-Population durchgeführt.

Zur per-protocol-Population wurden die Probanden gezählt, bei denen

- die Leberwickel protokollgerecht angelegt wurden,
- die ICG-Injektion zeit- und protokollgerecht erfolgte.

2.6.2 Analyse der Wirksamkeitsparameter

Zur Bestimmung der Halbwertszeit wurden die Konzentrationen logarithmiert und an die Daten eines einfachen linearen Regressionsmodells angelegt. Die geschätzte Halbwertszeit wurde aus dem Quotienten von $\log(2)$ und der geschätzten Geradensteigung ermittelt.

Die geschätzten Halbwertszeiten wurden mit zwei verschiedenen Methoden analysiert; zum einen durch eine nichtparametrische Analyse über geeignete Wilcoxon-Tests und zum anderen durch ein vollständig saturiertes univariates Split-Plot-ANOVA, in dem die Behandlungsgruppe als Whole-Plot-Faktoren und die Perioden als Within-Plot-Faktoren behandelt werden. Zunächst wurde ein F-Test auf Carry-Over-Effekte durchgeführt, indem auf Gleichheit der Behandlungsgruppen innerhalb des obigen Split-Plot-Modells geprüft wurde. Falls der zugehörige p-Wert dieses Tests größer als 0.1 war, wurde innerhalb des Modells auf einen Behandlungseffekt getestet. Hierzu wurde ein geeigneter F-Test zum Niveau 5% für die Wechselwirkung von Behandlungsgruppe und Prüfphase durchgeführt. Falls der p-Wert des Tests auf Carry-Over-Effekte kleiner als 0.1 war, sollten lediglich die Werte der ersten Prüfphase verwendet werden. Die Behandlungen wurden dann mittels eines zweiseitigen Zwei-Stichproben-t-Tests zum Niveau 5% verglichen. Diese Vorgehensweise entspricht dem derzeitigen wissenschaftlichen Standard zur Analyse von 2x2-Cross-over-Studien [JONES et al. 1989].

2.7 Standards der Durchführung

Alle ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen an klinische Prüfungen wurden erfüllt und die Normen nach der Deklaration von Helsinki eingehalten. Vor der Teilnahme an der Studie wurde jeder Proband ausführlich über den Untersuchungsablauf, rechtliche Grundlagen, ethische Voraussetzungen, Vertraulichkeit der Daten, Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt. Jeder Proband gab sein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Studie war vor Beginn von der Ethik-Kommission der Universität Freiburg genehmigt worden.

3. Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv

Für die Studie wurden 14 Probanden (7 Frauen, 7 Männer, mittleres Alter: $25,8 \pm 4,6$ Jahre) rekrutiert. Ein Proband musste von der Studie ausgeschlossen werden, da sein Bilirubinwert im Blut mehr als 1,4 mg/dl betrug. Für die Auswertung wurden also nur die Ergebnisse von 13 Probanden verwendet (7 Frauen, 6 Männer, mittleres Alter: $25,8 \pm 4,7$ Jahre).

3.2 Analyse der Zielparameter

Alle 13 Probanden gaben nach der Wickelanwendung an, sich während des Wickels sehr wohl und entspannt gefühlt zu haben.

Bezüglich Puls und Blutdruck bestanden während beider Untersuchungssituationen keine signifikanten Unterschiede mit und ohne Wickel. Während der Untersuchungen mit Leberwickel war die mittlere Raumtemperatur aufgrund der Wärmeentwicklung des Wickels etwas höher (Tab. 1; Abb. 15; Abb. 16).

Tab. 1: Vergleich von Raumtemperatur, Hauttemperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck (Mittelwerte \pm Standardabweichung) über 40 Minuten während der Untersuchungen „ohne Wickel“ und „mit Wickel“ (n = 13)

	ohne Wickel	mit Wickel
Raumtemperatur [°C]	$21,2 \pm 0,8$	$22,1 \pm 0,6$
Hauttemperatur rechter Oberbauch [°C]	$32,8 \pm 0,9$	$40,6 \pm 1,6$
Pulsfrequenz [1/min]	$68,0 \pm 8,4$	$68,0 \pm 11,0$
Systolischer Blutdruck [mmHg]	132 ± 18	132 ± 21
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	86 ± 11	87 ± 16

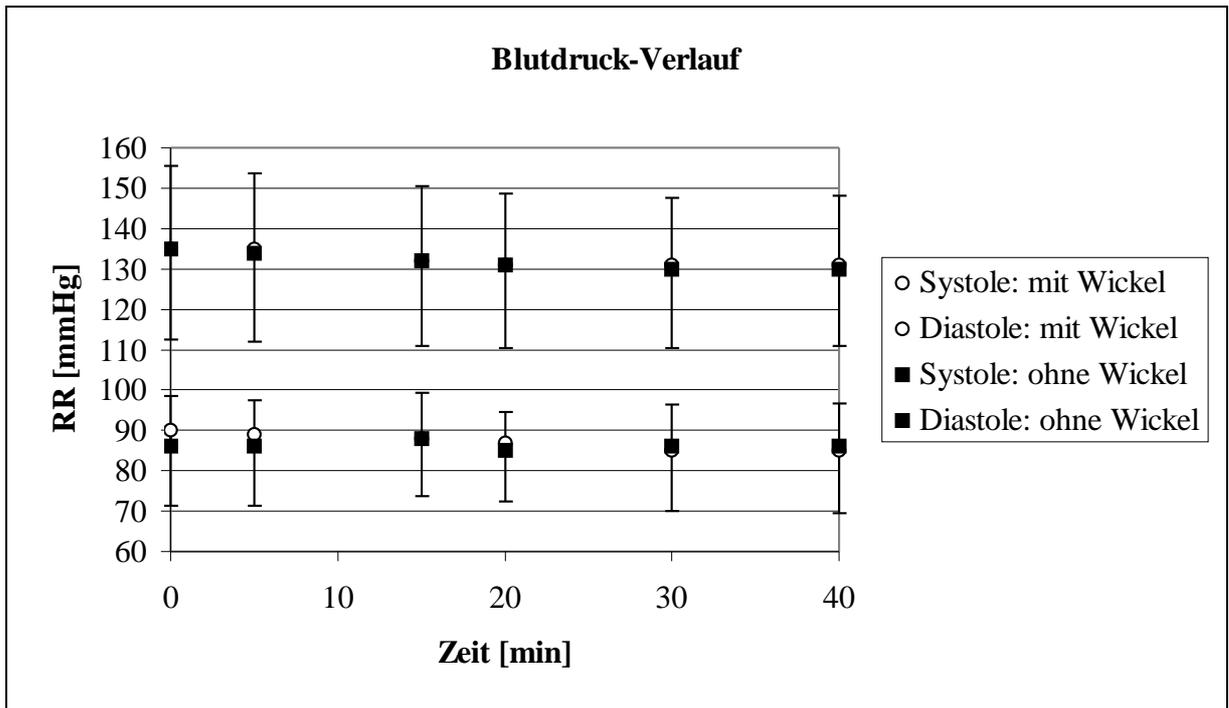


Abb. 15: Vergleich der mittleren Blutdruckverläufe (Mittelwerte \pm Standardabweichung) während der Untersuchungen „ohne Wickel“ und „mit Wickel“ (n=13). „ohne Wickel“: Standardabweichung nach oben; „mit Wickel“: Standardabweichung nach unten

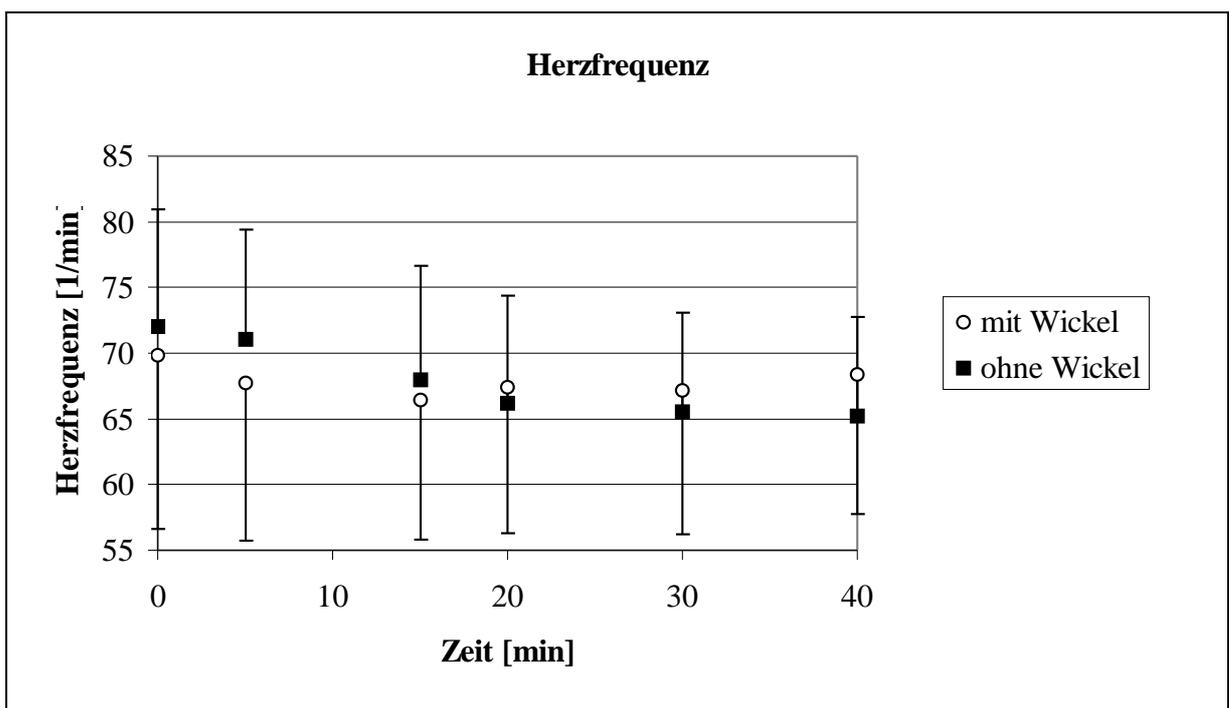


Abb. 16: Vergleich der Herzfrequenz (Mittelwerte \pm Standardabweichung) während der Untersuchungen „ohne Wickel“ und „mit Wickel“ (n=13). „ohne Wickel“: Standardabweichung nach oben; „mit Wickel“: Standardabweichung nach unten

Halbwertszeit

Unter dem Leberwickel war die Halbwertszeit der Elimination von Indocyaningrün signifikant kürzer als ohne Wickel. Dies zeigte sich sowohl bei der nicht-parametrischen Analyse ($p = 0,0264$) als auch bei der parametrischen Analyse ($p = 0,0168$). In Tabelle 2 sind die Halbwertszeiten der Elimination von ICG bei den einzelnen Probanden sowie deren Randomisierung aufgelistet. Abb. 17 zeigt die Differenzen der Halbwertszeiten der Elimination bei den einzelnen Probanden. In Abb. 18 sind die mittleren Halbwertszeiten aller Probanden dargestellt. Die Darstellung der Mittelwerte der Extinktion von ICG zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (Abb. 19) zeigt, dass insbesondere zu den Untersuchungszeitpunkten 30 und 40 Minuten die Elimination von ICG mit Wickel schneller war. In den ersten 21 Minuten bestanden dagegen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungen.

Tab. 2: Vergleich der Halbwertszeit (HWZ) der ICG-Elimination der einzelnen Probanden während der Untersuchungen „ohne Wickel“ und „mit Wickel“ (n = 13)

Proband	Geschlecht, Alter (Jahre)	HWZ [min]		1. Termin	
		mit Wickel	ohne Wickel	mit Wickel	ohne Wickel
1	m, 25	4,9	5,9	x	
2	m, 41	5,4	6,2		X
3	w, 22	4,8	5,9	x	
4	w, 23	6,3	5,7	x	
5	w, 25	4,9	6,4	x	
6	w, 24	5,3	6,4		X
7	w, 23	5,8	6,0	x	
8	m, 27	5,3	5,0		X
9	m, 26	5,0	4,9	x	
10	w, 23	5,4	5,7	x	
11	w, 24	6,1	6,2		X
12	m, 30	4,6	5,7		X
13	m, 24	5,9	6,4		X

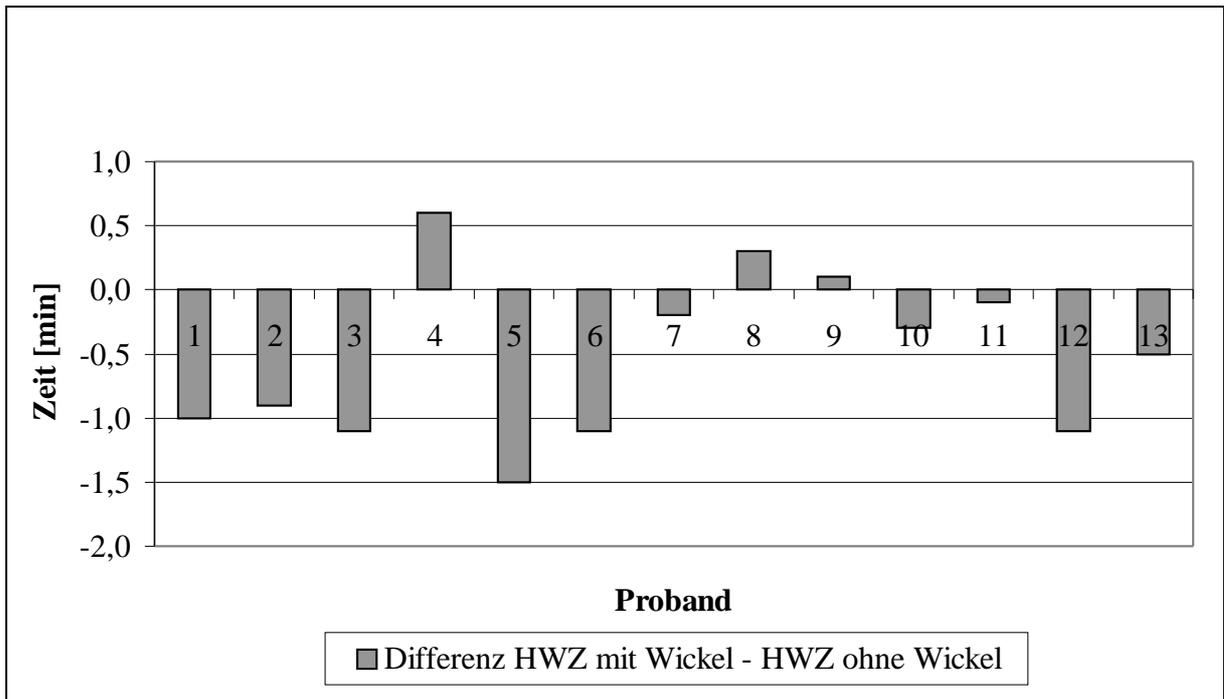


Abb. 17: Differenz der ICG-Halbwertszeiten während der Untersuchungen „mit Wickel“ und „ohne Wickel“ für jeden einzelnen Probanden (Zeit in [min], n=13)

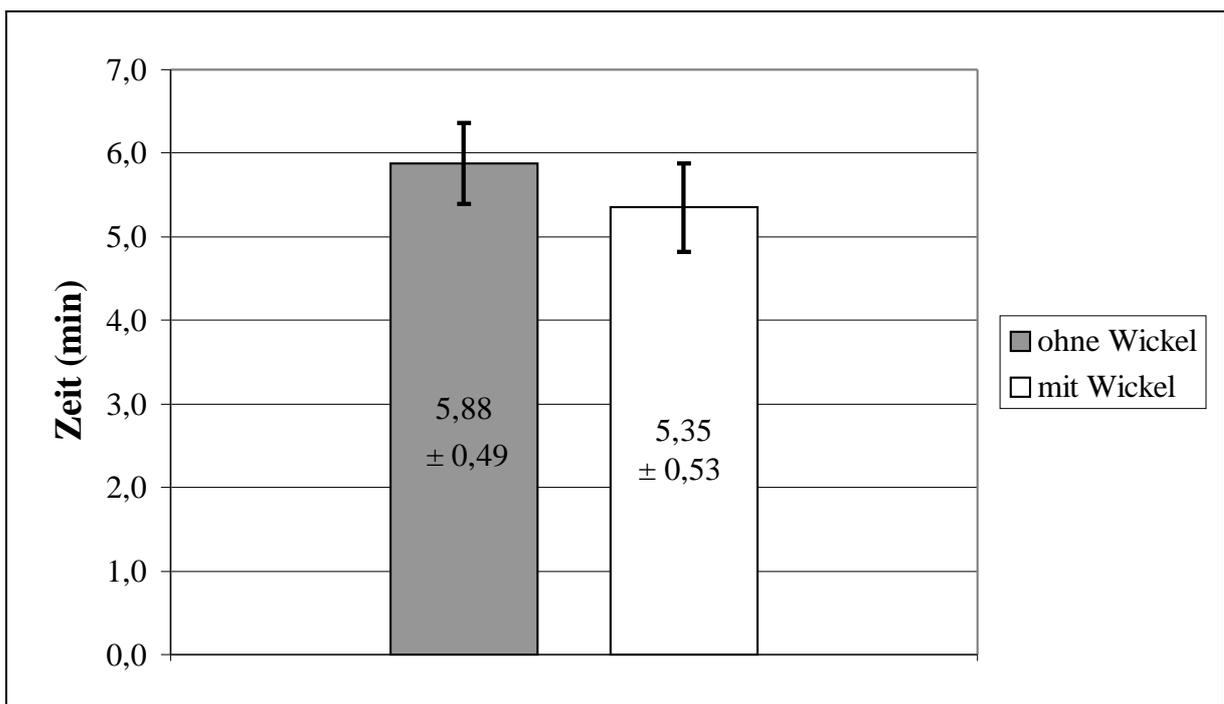


Abb. 18: Halbwertszeiten (Mittelwerte \pm Standardabweichung) der Elimination von ICG-PULSION® während der Untersuchungen „mit Wickel“ und „ohne Wickel“ (n=13)

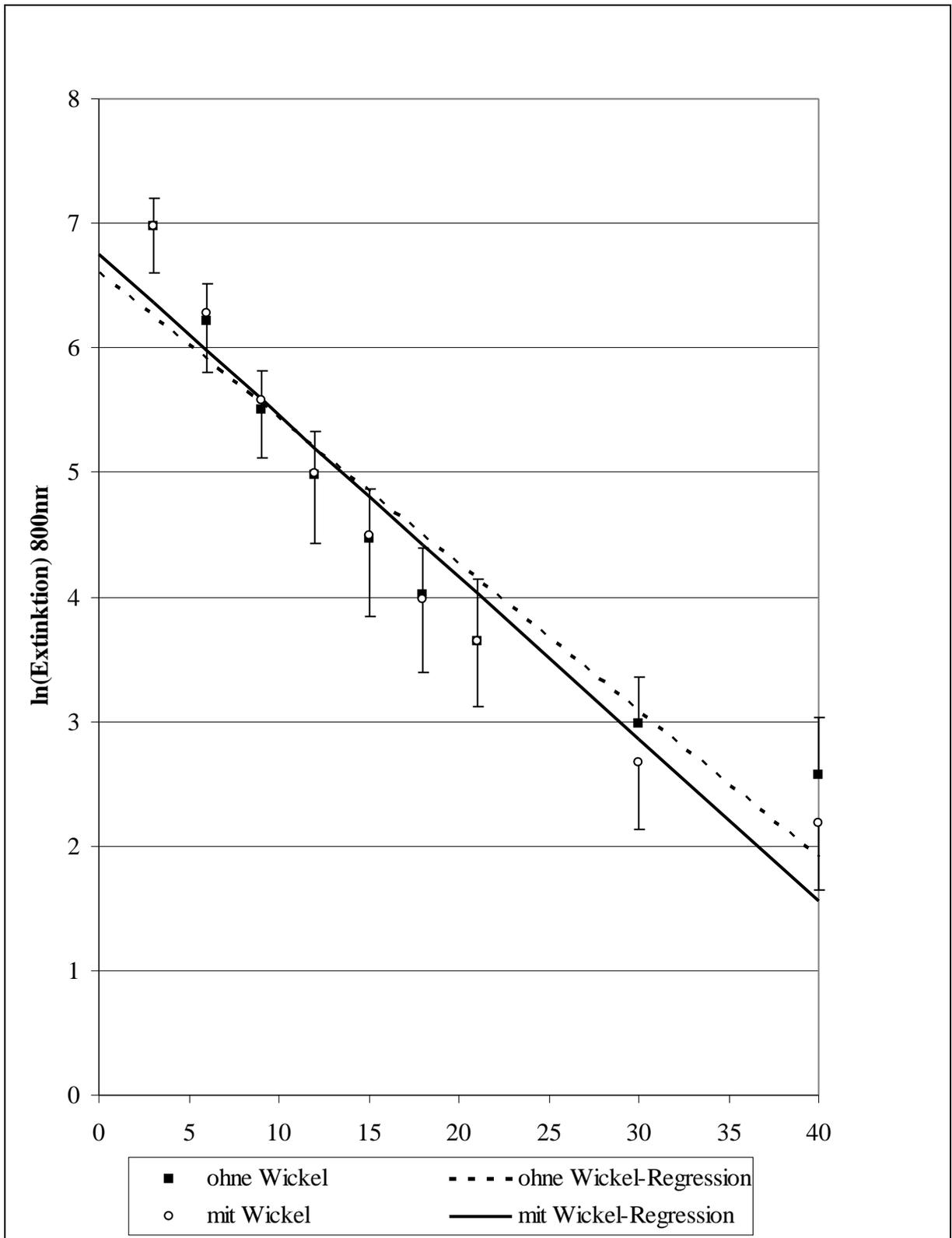


Abb. 19: Darstellung der Extinktionen (Mittelwert \pm Standardabweichung) pro Untersuchungszeitpunkt im Vergleich der Untersuchungen „mit Wickel“ und „ohne Wickel“ sowie deren Regressionsgeraden

ICG-PDR

Die ICG-Eliminationsrate aus dem Plasma (Plasma Disappearance Rate, $PDR = \ln(2)/HWZ$) in %/min war sowohl in der nicht-parametrischen ($p=0,0455$) und auch in der parametrischen ($p=0,0185$) Analyse unter dem Wickel beschleunigt (siehe Abb. 20).

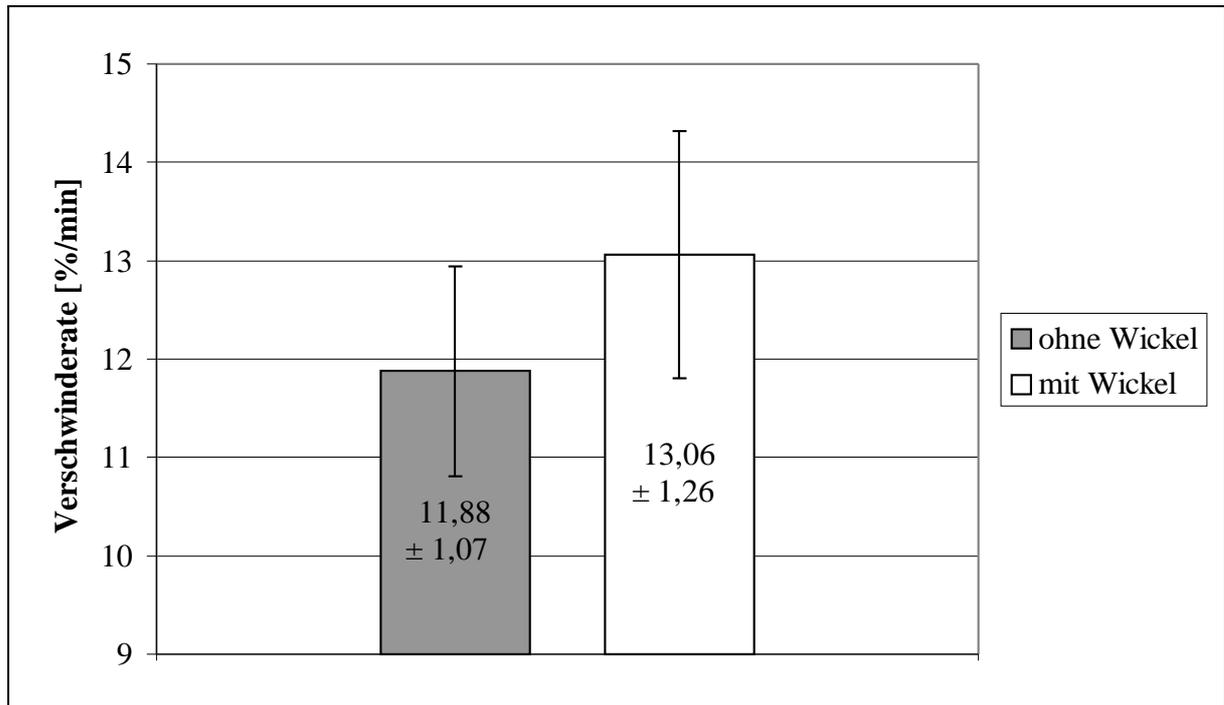


Abb. 20: Mittlere ICG-PDR \pm Standardabweichung bei den Untersuchungen „mit Wickel“ und „ohne Wickel“ (n=13)

Carry-over-Effekte

Ein Einfluss der ersten Untersuchung auf die zweite ließ sich nicht nachweisen. Die p-Werte für die Tests auf Carry-Over-Effekte betragen bei der nicht-parametrischen Analyse $p=0,4738$ und bei der parametrischen Analyse $p=0,4986$.

Periodeneffekte

Ein Einfluss des Zeitpunkts der Untersuchung auf die Eliminationsgeschwindigkeit von Indocyaningrün bestand nicht. Die p-Werte für Periodeneffekte betragen bei der nicht-parametrischen Analyse $p=0,8858$, und bei der parametrischen Analyse $p=0,8545$.

4. Diskussion

4.1 Duplexsonographische Voruntersuchungen

Um Auswirkungen von Leberwickeln auf die Leber zu erfassen, führten wir zunächst duplexsonographische Voruntersuchungen während eines Leberwickels durch. Durch die duplexsonographischen Messungen der hepatischen Gefäße (A. hepatica und V. portae) erhofften wir, eventuelle Blutflussänderungen in der Leber erfassen zu können, da diese Untersuchung hierfür eine sensitive Methode darstellt [ALMOND et al. 1992; ARVIDSSON et al. 1988]. Auffällig bei den Untersuchungen war, dass es fast immer zu Veränderungen der Leberdurchblutung kam. Dabei erwiesen sich diese Veränderungen jedoch bei keiner der in der Einleitung unter 1.-9. genannten Bedingungen einheitlich, und zwar weder für die A. hepatica noch die V. portae (siehe Anhang: Tab. 3-4c).

Mögliche Ursachen hierfür liegen darin, dass die Änderungen der Flussgeschwindigkeiten durch einen Wickel nur gering sind oder zu Zeitpunkten stattfinden, die durch die Messungen nicht erfasst werden.

Im menschlichen Organismus ist die Leber das größte Blutspeicherorgan [NOBLE et al. 1998], wobei ihr Blutvolumen anteilig 10-15% des Gesamtkörperblutes beträgt. Dieses intrahepatischen Blutvolumen kann durch viele Mechanismen reguliert werden. So sind an den Einmündungsstellen der Arteriolen in die Sinusoide Sphinkteren vorhanden [GEROK 1995], die den arteriellen Druck drosseln und die Leberdurchblutung somit beeinflussen können. Des weiteren sind die Lebersinusoide in der Lage, auf verschiedene Reize ihre Größe zu ändern [KOO 1979], da die Poren der Sinusendothelzellen von Aktin- und Myosinfasern umgeben sind [GEROK 2000]. Falls es durch einen Leberwickel zur Beeinflussung dieser Regulationsmechanismen kommen sollte, wie etwa der Dilatation der Sinusoide oder der Öffnung der Sphinkteren, so würde sich der Blutpool der Leber verändern, aber nicht unbedingt einer duplexsonographischen Messung zugänglich sein, wodurch eine Beurteilung über die Auswirkungen eines Leberwickels auf die Leberfunktion nicht mehr möglich wäre.

Die meisten Messungen erfolgten am nüchternen Probanden, da die portalvenöse Flussgeschwindigkeit durch die Nahrungsaufnahme innerhalb von wenigen Stunden bis zu 100% zu- und wieder abnehmen kann, was die Reproduzierbarkeit der Messungen erschwert

[MONETA et al. 1988; TAYLOR 1990]. Andererseits erfolgten Untersuchungen auch nach Nahrungsaufnahme, da Leberwickel zumeist postprandial angewendet werden. Auch bei unseren Probanden, die postprandial untersucht wurden, nahm während des Untersuchungszeitraums die diastolische Blutflussgeschwindigkeit in der V. portae tendentiell zu.

Die duplexsonographischen Untersuchungen wurden sowohl bei Lebergesunden wie auch bei Patienten mit chronischen, fortgeschrittenen Lebererkrankungen durchgeführt. Dabei fanden wir keine einheitlichen Veränderungen hinsichtlich der Flussgeschwindigkeiten unter einem Leberwickel.

In der Modifikation der duplexsonographischen Voruntersuchungen mit der bettseitigen Messung der Durchblutungsgeschwindigkeit in der V. portae direkt nach Anlage des Leberwickels (siehe S. 12, Bedingung 10.) war eine initiale Durchblutungssteigerung erkennbar, die jedoch nur kurze Zeit anhielt. Dies könnte dafür sprechen, dass es durch einen Leberwickel initial zu einer Erhöhung des Blutpools in der Leber kommt, der dann, wenn sich ein neues Gleichgewicht einstellt, keinen beschleunigten Einstrom in die Leber mehr erfordert und sich deshalb im zeitlichen Verlauf der duplexsonographischen Untersuchung entzieht. Die Fallzahl von 4 Probanden ist allerdings zu gering, um nähere Aussagen zu erlauben. Leider stand uns das Sonosite® Duplexgerät, das die bettseitige Untersuchung ermöglichte, kurz zur Verfügung, so dass wir diese Untersuchungen nicht fortsetzen konnten.

4.2 ICG-Eliminationstest

Für die Untersuchung der Auswirkungen des Leberwickels auf die Leberfunktion suchten wir einen Test, der

1. leberspezifisch ist
2. sensitiv für Änderungen der exkretorischen Leberfunktion und der Leberdurchblutung ist.

4.2.1 Spezifität

Um eine Aussage über die geforderte Spezifität des ICG-Eliminationstests zu machen, ist es erforderlich, den Weg des ICG durch den Körper darzustellen:

ICG-Transport vom Blut zur Galle

Die Elimination von ICG aus dem Körper ist in vier Teilschritte unterteilt: 1. die Aufnahme von ICG aus dem Blut in die Leber, 2. der transhepatische Transport, 3. die Exkretion in die Galle und 4. die Ausscheidung mit den Faeces.

Die Aufnahme von ICG in die Leber erfolgt nach heutiger Ansicht Na^+ -unabhängig und durch aktive Carriersysteme, wobei die treibende Kraft für die Aufnahme noch ungeklärt ist. Es scheinen mehrere Carrier für die Aufnahme in den Hepatocyten verantwortlich zu sein [OTT 1998].

Nach Aufnahme von ICG in die Leberparenchymzelle wird es durch Akzeptorproteine gebunden. Es gibt Hinweise, dass ICG nicht in konjugierter Form in die Galle ausgeschieden [LEEVEY et al. 1967] und auch nicht durch das Cytochrom P450-System beeinflusst wird [ANDREE et al. 1984; OELLERICH et al. 1991]. Welchen metabolischen Vorgängen das ICG in der Leber unterworfen ist, ist bis heute noch nicht abschließend geklärt. Der transhepatozytäre Transport von ICG kann durch Colchizin, einem Alkaloid der Herbstzeitlose, das an Tubulindimere bindet und so deren Polymerisierung verhindert, gehemmt werden, was darauf schließen lässt, dass Mikrofilamente und Vesikel in den ICG-Transportprozess involviert sind [MORI et al. 1987].

Die Ausscheidung von ICG in die Galle erfolgt über zwei verschiedene Mechanismen: zum einen über spezifische organische Anionen-Transporter und zum anderen über Exozytose [OTT 1998].

Für die Exkretion organischer Anionen in die Galle sind zumeist Transporter verantwortlich, die über eine ATP-bindende Kassette verfügen und deswegen zur Familie der ABC-Transporter gehören (ATP-Binding-Cassette-Transporter) [GEROK 2000; LÖFFLER et al. 2003; LOMRI et al. 1996]. Es wird angenommen, dass auch ICG über diesen Weg ausgeschieden wird [OTT 1998], wobei der hierfür verantwortliche ABC-Transporter der cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter) ist, der das MRP (multidrug resistance related protein) 2 enthält. Um die Aufnahme von ICG in die Hepatocyten konkurrieren einige gallepflichtige Substanzen. So besteht eine kompetitive Hemmung (cis-Hemmung) der ICG-Aufnahme durch unkonjugiertes Bilirubin [GOESKY 1964; SCHARSCHMIDT et al. 1975; STREMMEL et al. 1993], konjugiertes Bilirubin [POTTER et al. 1987; STREMMEL et al. 1986], Rifamycin SV [ACOCELLA & BILLING 1965; ACOCELLA et al. 1965], Bromsulphthalein (BSP) [SCHARSCHMIDT et al. 1975; WHEELER et al. 1958] und Gifte wie Phalloidin, Amanitin [OTT 1998; STREMMEL et al. 1993] und Hepatotoxin der Blau-Grün-Alge *Microcystis aeruginosa* [RUNNEGAR et al. 1981].

Bei Mutationen des cMOAT kann man trotzdem noch eine ICG-Exkretion in die Galle beobachten, demzufolge noch eine weitere Exkretionsform vorhanden sein muss. Es wird angenommen, dass Exozytose diesen alternativen Exkretionsweg darstellt [OTT 1998]. Dies wird dadurch bestärkt, dass Dubin-Johnson-Patienten mit einer Mutation des cMOAT normale Eliminationskurven von ICG aufweisen [MÜLLER et al. 1996].

ICG wird ausschließlich über die Leber aus dem Blut in die Galle ausgeschieden und wird während der gesamten Leberpassage chemisch nicht verändert [CAESAR et al. 1961; HUNTON et al. 1960; MEIJER et al. 1988; WHEELER et al. 1958]. Ferner wird ICG im Darm nicht rückresorbiert, und unterliegt deswegen keinem entero-hepatischen Kreislauf [CAESAR et al. 1961; HUNTON et al. 1960; LEEVY et al. 1963; WHEELER et al. 1958]. Von anderen leberdiagnostischen Farbstoffen unterscheidet sich ICG darin, dass die Elimination von ICG nicht ausschließlich flussabhängig, sondern auch von der metabolischen Kapazität der Leber abhängig ist [KÖTTGEN et al. 1995; PREISIG 1985].

Modellvorstellungen zur Elimination von ICG

In der Literatur wird ein nicht-linearer Verlauf der ICG-Elimination beschrieben. So war schon frühzeitig klar, dass das Ein-Kompartiment-Modell nicht exakt die ICG-Kinetik widerspiegelt, da die Eliminationsgerade in der halblogarithmischen Darstellung sich nicht monoexponential darstellt [HUNTON et al. 1960], sondern teilweise den Anschein einer bi- oder triexponentialen Funktion aufweist [OTT 1998].

Diesen nicht-monoexponentialen Verlauf der Elimination konnten auch wir in unseren Untersuchungen beobachten. Dabei zeigte sich, dass die größten Abweichungen von der Gerade in der halblogarithmischen Darstellung zwischen den Zeitpunkten 20-30 min lagen. Für diese Abweichung der Kurve gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Paumgartner interpretierte diese Abweichung so, dass es bei der ICG-Elimination zwei unterschiedliche Transportmechanismen mit unterschiedlichen Kapazitäten gebe. Dabei sei die initiale Aufnahmekapazität der Leber beträchtlich größer als die exkretorische Kapazität. Durch eine Bolus-Injektion von ICG würde die exkretorische Kapazität der Leber schneller gesättigt als deren Aufnahmekapazität, wodurch es zu einer Akkumulation von ICG in der Leber käme [PAUMGARTNER 1975].

Als weitere Erklärungsmöglichkeiten wurden Zwei- oder Mehrkompartiment-Modelle herangezogen, bei denen die ICG-Verteilung mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten erfolgen sollte. Zum einen wurde ein Rückfluss von ICG von der Leber ins Plasma beschrieben, zum anderen eine zeitweise Umverteilung von ICG in extrahepatische, extravaskuläre Räume [OTT 1998]. Bis heute ist jedoch kein kinetisches Modell verfügbar, das alle diese Ansätze enthält.

Bei unserer Ermittlung der ICG-Eliminations-Halbwertszeit verwendeten wir ausschließlich die in der Fachinformation von ICG-PULSION[®] beschriebene negative Exponentialfunktion [ICG-PULSION[®] FACHINFORMATION 1996]. Bei beiden Anwendungen (mit und ohne Wickel) wurden die Halbwertszeiten nach dem gleichen Schema ermittelt, wodurch die beiden ermittelten Halbwertszeiten eines Probanden direkt miteinander verglichen werden konnten.

Nach den geforderten Kriterien zur Erfassung der Auswirkungen von Leberwickeln (siehe Kapitel 1.4, Seite 14) erweist sich der ICG-Eliminationstest als geeignet, da er für die Leber spezifisch ist und eine globale Aussage über die Leberfunktion ermöglicht, sowie die verschiedensten Teilaspekte wie den Blutfluss, aktive Transportvorgänge, die metabolische Kapazität und die Exkretion in die Galle berücksichtigt.

4.2.2 Klinische Aussagekraft und Sensitivität

Um Auswirkungen von Leberwickeln auf die Leberfunktionen zu erfassen, ist neben der Spezifität auch die Sensitivität des Testes von Bedeutung. In der Klinik gilt der ICG-Eliminationstest als wichtiges Diagnostikum bei Fragestellungen hinsichtlich des hepatischen Blutflusses und als Prognosefaktor für verschiedene Lebererkrankungen [FIGG et al. 1995; SAKKA et al. 2001; STREMMEL et al. 1992].

Mit dem ICG-Eliminationstest lassen sich verschiedene Parameter wie die Halbwertszeit (HWZ), die fraktionierte Indocyanin-Plasma-Eliminations-Rate (ICG-PDR) und die Clearance des Serums bestimmen. Im Gegensatz zur ICG-Clearance werden die Halbwertszeit und die ICG-PDR von Veränderungen des Verteilungsvolumens beeinflusst [FORKER et al. 1978]. Unter Berücksichtigung dieser Abhängigkeit ist die ICG-PDR-Messung in der Klinik jedoch ebenso aussagekräftig wie die Bestimmung der ICG-Clearance [VON SPIEGEL et al. 2002].

ICG-Halbwertszeit (ICG-HWZ)

Die Messung der ICG-HWZ kann als Hinweis auf eine Funktionseinschränkung der Leber benutzt werden. Bei Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen fand sich generell im Vergleich zu Gesunden eine signifikant längere ICG-HWZ [WIEGAND et al. 1960].

Bei der aktiven chronischen Hepatitis und bei Leberzirrhose wurde eine signifikante Verlängerung der ICG-HWZ festgestellt [GILMORE et al. 1982]. Im Vergleich zu im Mittel 3,5 min in der Kontrollgruppe betrug sie bei Patienten mit aktiver chronischer Hepatitis 7,9 min, bei Patienten mit Leberzirrhose und akutem Bilirubinanstieg 5,8 min, bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose 13,3 min und bei Patienten mit biliärer Zirrhose 6,5 min. Eine

akute Hepatitis dagegen führte zu keiner signifikanten Veränderung der ICG-HWZ [GILMORE et al. 1982].

Eine weitere Bedeutung kommt ihr als Prognosefaktor für das 120-Tage-Überleben nach Lebertransplantation zu, wobei sich die ICG-HWZ gegenüber anderen klinischen Parameter wie Serum-Bilirubin-Spiegel, Albumin oder Cholinesterase überlegen erwies und sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eingesetzt werden kann [OELLERICH et al. 1991].

Mit der raschen Erkennung einer Leberinsuffizienz und der Erfassung eines Leberperfusions-Defizites bei Kreislaufschock ist der ICG-Eliminationstest ein wichtiges intensivmedizinisches Diagnostikum [RITZ et al. 1973].

ICG-PDR

Die ICG-PDR wird häufig im Rahmen der Überprüfung der Transplantatfunktion nach Lebertransplantationen eingesetzt. So korreliert eine geringere ICG-PDR mit einer schlechteren Transplantatfunktion und häufigeren Organabstoßungen [WESSLAU et al. 1994].

Ein weiteres Einsatzgebiet stellt die Abschätzung einer Leberinsuffizienz dar. So konnte gezeigt werden, dass eine Verringerung der ICG-PDR einem Bilirubin-Anstieg im Serum vorausgeht und deshalb sensitiver in der Erkennung einer sich anbahnenden hepatischen Funktionsstörung ist [GOTTLIEB et al. 1984].

Bei mehreren Untersuchungen über die Überlebenschance nach Trauma oder Schock zeigte sich, dass die ICG-PDR bei den Überlebenden signifikant höher war als bei den Nicht-Überlebenden. Hierbei erwies sich die ICG-PDR aussagekräftiger als die Verlaufskontrolle des Bilirubin [KRABLER et al. 1996; POLLACK et al. 1979]. Sie betrug bei den Überlebenden $11,1 \pm 7,1\%/min$ wohingegen sie bei den Nicht-Überlebenden bei $4,8 \pm 4,3\%/min$ lag ($p < 0,001$) [KHOLOUSSY et al. 1984].

Bei einem Kollektiv lebensbedrohlich erkrankter Patienten betrug die ICG-PDR bei Überlebenden $16,5\%/min$, wogegen sie beim tödlichen Verlauf auf $6,4\%/min$ erniedrigt war ($p < 0,001$) [SAKKA et al. 2002]. Im septischen Schock kann durch die ICG-PDR frühzeitig ein Leberschaden erkannt werden. So war die ICG-PDR bei überlebenden Patienten signifikant höher als bei verstorbenen Patienten [KIMURA et al. 2001].

Bei Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen war beim Auftreten von Aszites und/oder Enzephalopathie die ICG-Elimination vermindert. Des weiteren fanden sich

signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Zirrhose ($p < 0,001$). Die ICG-PDR zeigte eine Korrelation mit Albumin ($p < 0,01$, $r = 0,45$), Quick-Wert ($p < 0,0001$, $r = 0,53$) und Bilirubin ($p < 0,001$, $r = -0,42$) [ALBERS et al. 1988].

ICG-Clearance

Die vom Verteilungsvolumen unabhängige ICG-Clearance wird ebenfalls als Indikator der Graft-Funktion nach Lebertransplantation verwendet [HOEFT 1995; JALAN et al. 1994].

Im Rahmen der Lebertransplantation korreliert die ICG-Clearance signifikant mit der Zeitspanne bis zur Normalisierung der Prothrombinzeit PT ($p < 0,02$) und der Korrektur einer Azidose ($p < 0,05$) [JALAN et al. 1994]. Zudem korreliert die ICG-Clearance 24 Stunden nach einer Lebertransplantation signifikant mit der Alanin-Aminotransferase (ALT) ($p < 0,02$, $r = -0,35$) und der Prothrombinzeit (PT) ($p < 0,0077$, $r = -0,4$) [PLEVRIS et al. 1999].

Im Falle einer Leberresektion bei Patienten mit einer Leberzirrhose gilt die ICG-Clearance als guter Prognosefaktor für die Überlebensrate. So hatten Patienten mit einer höheren Clearance eine signifikant niedrigere ($p < 0,0001$) 30-Tage-Sterberate [HEMMING et al. 1992].

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen der ICG-Eliminationsrate und dem Laktat-Anstieg und -Abfall während ischämischer und postischämischer Phasen nach Leberresektion festgestellt werden [ORII et al. 2001].

Zur klinischen Abschätzung des Schweregrades einer Leberfibrose bzw. Leberzirrhose wurde das Verhältnis der Serum-Aspartat-Aminotransferase zur Alanin-Aminotransferase (AST/ALT-Ratio) vorgeschlagen. Die AST/ALT-Ratio soll in der Lage sein, Patienten mit milder Fibrose von denen mit schwerer Fibrose und Zirrhose zu unterscheiden. In einer Studie korrelierte die AST/ALT-Ratio signifikant mit der ICG-Clearance und der ICG-HWZ [GIANNINI et al. 1999]. Insgesamt fand sich bei Patienten mit einer Leberzirrhose eine signifikant niedrigere ICG-Eliminationsrate als bei Patienten ohne Zirrhose [ZOEDLER et al. 1995]. Um den Schweregrad und die Prognose einer Leberzirrhose einzuschätzen, wurden verschiedene Verfahren entwickelt, wobei sich vor allem die Child-Pugh-Klassifikation [PUGH et al. 1973] klinisch bewährt hat. Zwischen dem Schweregrad der Child-Pugh-Klassifikation und der ICG-Clearance konnte eine signifikante Korrelation ($p = 0,0001$, $r = 0,86$) gefunden werden [FIGG et al. 1995; STREMMEL et al. 1992]. Im Vergleich zu gesunden

Personen ist die ICG-Clearance bei Leberzirrhose mit einem Child-Pugh-Index B oder C aufgrund einer chronischen Hepatitis C signifikant reduziert [HEROLD et al. 2001].

Der ICG-Eliminationstest wird als sehr zuverlässig und reproduzierbar eingestuft [HE et al. 1998; STREMMEL et al. 1992]. Die Reproduzierbarkeit lag bei einem älteren Artikel je nach verwendetem Präparat bei 2-16% [BRÜHL et al. 1971]. Zu ICG-PULSION[®] liegen allerdings keine eigenen Untersuchungen über die Reproduzierbarkeit bei Gesunden vor.

Obwohl die klinische Bedeutung des ICG-Eliminationstestes vor allem in der frühen Erfassung schwerer Leberfunktionsstörungen liegt, ist zu erwarten, dass seine Sensitivität auch für Schwankungen der exkretorischen Leberfunktion bei Gesunden besteht, da in ihm Parameter wie die Leberdurchblutung eingehen [BOLOGNESI et al. 1995; BURCZYNSKI et al. 1987; HE et al. 1998], die auch bei Gesunden deutlichen Schwankungen unterworfen sein kann (siehe Kapitel 4.3).

Bei Lebergesunden scheinen die Leberdurchblutung und die ICG-Clearance im Gegensatz zu Patienten mit Leberzirrhose vom Herzzeitvolumen abhängig zu sein [HASHIMOTO et al. 2000; MIZUSHIMA et al. 2003]. Die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden daher als Kreislaufparameter bei unseren Untersuchungen mit erfasst.

Da der ICG-Eliminationstest von uns als ein Globaltest angewendet wurde, kann retrospektiv nicht mehr differenziert werden, welche der verschiedenen mit diesem Test erfassten Partialfunktionen durch den Wickel verändert wurden. Da alle Probanden gesund waren, war allerdings nicht zu erwarten, dass die aktive Aufnahme von ICG und die Exkretion in die Galle durch einen Leberwickel erheblich beeinflusst werden, da diese Vorgänge bei Gesunden eine große Reservekapazität haben [PAUMGARTNER 1975]. Vielmehr gingen wir davon aus, dass, falls Änderungen unter dem Wickel auftreten, diese im Wesentlichen auf eine Änderung der Leberdurchblutung zurückzuführen sind.

Unter diesen Voraussetzungen konnten wir davon ausgehen, dass der ICG-Eliminationstest auch von der zu erwartenden Sensitivität her für die Evaluation von Effekten durch Leberwickel geeignet war.

4.2.3 Begründung der Auswahl

Für die Studie wurde der ICG-Test von uns insbesondere im Vergleich zur Duplexsonographie gewählt, da er

1. unabhängig vom Untersucher ist und die Ergebnisse daher eine höhere Validität besitzen;
2. als Globaltest nur einen Zielparameter, die ICG-Elimination, umfasst, und daher methodisch einfach zu handhaben ist;
3. als Globaltest verschiedene Leberpartialfunktionen integriert und daher als Screening, ob Leberwikel überhaupt eine Wirkung auf die Leber haben, besser geeignet ist als eine einzelne Partialfunktion;
4. unter Bedingungen durchgeführt werden kann, die die Entspannung des Probanden besser ermöglichen als die Duplexsonographie;
5. die Probanden ebenso wie die Duplexsonographie keinem gesundheitlichen Risiko aussetzt.

4.2.4 Mögliche Fehlerquellen bei der Beurteilung

In beiden Durchgängen wurden den Probanden die gleiche Dosis von ICG intravenös verabreicht. Für die Berechnung der Halbwertszeit jedoch spielt die genaue Dosis bei ein und demselben Probanden keine Rolle. Die pro Zeiteinheit aus dem Körper eliminierte Menge eines Pharmakons ist proportional zur Plasmakonzentration c , der Proportionalitätsfaktor stellt dabei die (totale) Clearance CL dar.

Für die Menge M eines Pharmakons im Organismus gilt:

$$-dM/dt = CL \cdot c$$

Des Weiteren kann die Menge M als Produkt aus Plasmakonzentration und (scheinbarem) Verteilungsvolumen (V) ausgedrückt werden:

$$-V \cdot dc/dt = CL \cdot c$$

Durch Umformung erhält man

$$-dc/dt = CL/V \cdot c = k \cdot c$$

wobei $k = CL/V$ als Eliminationskonstante bezeichnet wird.

Durch Integration erhält man:

$$c = c_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

Die Halbwertszeit ist definiert als die Zeitspanne, in der die Konzentration um die Hälfte abnimmt. Daher gilt

$$c_0/2 = c_0 \cdot e^{-k \cdot t_{1/2}} \text{ bzw. } 1/2 = e^{-k \cdot t_{1/2}}$$

Durch Logarithmieren erhält man:

$$t_{1/2} = \ln 2/k \text{ bzw. } t_{1/2} = \ln 2 \cdot V/CL$$

[FICHTL 2001]. Wie man folglich sehen kann, ist die HWZ nur vom Verteilungsvolumen (V) und von der Clearance (CL) abhängig, bleibt also dementsprechend von der verabreichten Dosis unbeeinflusst. Eine Fehlerquelle durch nicht exakte identische Dosen ICG-PULSION® ist somit ausgeschlossen. Bei unseren Untersuchungen konnten wir davon ausgehen, dass sich das Verteilungsvolumen (V) eines Probanden innerhalb einer Woche nicht verändert hatte. Das Gewicht der Probanden war bei den beiden Durchgängen nicht verschieden.

Eine direkte Beeinflussung des heißen Wickels auf die ICG-Clearance kann auch ausgeschlossen werden, da die Temperatur keine Rolle für die ICG-Aufnahme und Elimination der Leber besitzt [OTT 1998].

Ferner wurde bei den Blutproben-Entnahmen darauf geachtet, dass diese schonend durchgeführt wurden, um eine Hämolyse des abgenommenen Blutes zu vermeiden. Makroskopisch fand sich in den abzentrifugierten Sera keine Hämolyse. Des Weiteren wurde der Venenkatheter regelmäßig mit 0,9% NaCl-Lösung durchgespült, um dessen Thrombosierung zu vermeiden.

Um auszuschließen, dass bei der Extinktionsmessung eventuelle Reste von ICG noch im Kathetersystem von der vorherigen Messung vorhanden waren, die zu falsch-hohen Extinktionsmessungen führen würden, wurde vor jeder Blutentnahme für die Messungen 1 ml Blut abgenommen und verworfen.

Da alle diese möglichen Fehlerquellen ausgeschlossen wurden und standardisierte Untersuchungsbedingungen eingehalten wurden, ist davon auszugehen, dass das erzielte Ergebnis valide ist und durch den Leberwickel tatsächlich die Elimination von ICG bei Gesunden beschleunigt werden kann.

4.3 Wirkmechanismen

In unseren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass es durch Leberwickel zu einer Steigerung der exkretorischen Leberfunktion kommt. Über welche Wirkmechanismen dies genau geschieht, wurde von uns nicht untersucht. Im Folgenden werden die Hypothesen zur Wirkungsweise eines Leberwickels dargestellt und in Bezug auf unsere Ergebnisse diskutiert.

4.3.1 Traditionelle Vorstellungen

Eine weit verbreitete Hypothese über die Wirkung von Leberwickeln auf den Körper ist die „Anregung der Entgiftungsfunktion“ durch eine Verbesserung der Stoffwechselaktivität in der Leber.

Sebastian Kneipp schreibt in seinem Buch „Meine Wasserkur“: „Wie jeder Wickel seinen eigenen Namen trägt, so hat er auch seine eigene Wirkung, und wie die Wickel ganz verschieden voneinander sind, so sind auch ihre Wirkungen verschieden. Doch darin stimmen alle überein, dass sie auflösen, die kranken Stoffe selber aufnehmen, ausleiten und so die Natur verbessern. Wie die Wickel kranke Stoffe auflösen und aufsaugen, so nehmen sie auch

die Hitze in sich auf und entfernen das Übermaß derselben, oder geben umgekehrt der Natur eine künstliche Hitze, wie es eben ihr Zustand erfordert.“ [KAISER 1998].

Diese Hypothesen, dass Wickel ausleiten, die Hauttätigkeit anregen und die kranken Stoffe aufnehmen, lassen sich in vielen Ratgebern und Büchern wiederfinden. So sieht Kaiser die Hauptwirkungen eines Wickels in der „Anregung der Hauttätigkeit“ und der Wirkungen auf den Wärmehaushalt, den Blutumlauf und das Nervensystem. Weiterhin sollen Wickel im Krankheitsfall zu einer erhöhten Ausscheidung von Krankheitsstoffen führen [KAISER 1998].

Neben der gesteigerten Entgiftungsfunktion der Leber wird in nicht-wissenschaftlichen Ratgebern auch die Anregung der Ausscheidungsfunktion der Haut aufgrund der erhöhten Schweißproduktion mit Ausscheidung zahlreicher Stoffwechselabbauprodukte beschrieben [THÜLER 1998].

Bei Betrachtung dieser Hypothesen erscheinen manche teilweise nachvollziehbar zu sein, wohingegen andere sich nicht halten lassen.

Mit der ausleitenden Wirkung wird möglicherweise angenommen, dass exkretionspflichtige Substanzen durch einen Wickel schneller eliminiert werden können, was teilweise durch unser Ergebnis einer beschleunigten ICG-Exkretion bestätigt wäre.

Als Hinweis für eine vermehrte Hautdurchblutung fand sich auch in unserer Untersuchung nach Abnahme des Wickels eine Hyperämie an der Auflagestelle. Durch die lokale Hauterwärmung ist eine vermehrte Schweißabgabe in diesem Bereich denkbar. Ob und welche Stoffwechselabbauprodukte in diesem Schweiß enthalten waren, wurde nicht untersucht.

Die Vorstellung, dass vom Wickel „krankmachende Stoffe“ aufgenommen werden, erscheint aus heutiger Sicht nicht plausibel. Da die Wärme des Leberwickels durch Konvektion mit dem Blutstrom abtransportiert wird und eine maximale Eindringtiefe von weniger als 2 cm hat [DIRNAGL 1977], kommt auch eine direkte Erwärmung der Leber nicht in Frage.

In der Physiotherapie stellen entzündliche und funktionelle Lebererkrankungen ein traditionelles Indikationsgebiet für Wärmeanwendungen in Form einer heißen Rolle dar. Durch die Erwärmung der Haut soll es mittels konsensueller Reaktion zu einer vermehrten Durchblutung der Leber kommen [KOHLRAUSCH et al. 1958].

Auf dieser Hypothese wurde auch das Konzept der Bindegewebsmassage aufgebaut, die bis heute in der Physiotherapie eine große Rolle spielt und nach dem Heilmittelverzeichnis 2003, das auch Grundlage der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenkassen ist, bei verschiedenen Schmerzsyndromen eingesetzt werden kann. Untersuchungen, ob hierdurch die Leberfunktion beeinflusst wird, finden sich allerdings nicht.

4.3.2 Reflektorische Wirkung über Head-Zonen und konsensuelle Reaktion

Head-Zonen

Seit langem ist bekannt, dass es reflektorische Beziehungen zwischen Hautarealen und inneren Organen gibt. Der britische Neurologe Henry Head (1861-1940) publizierte erstmals

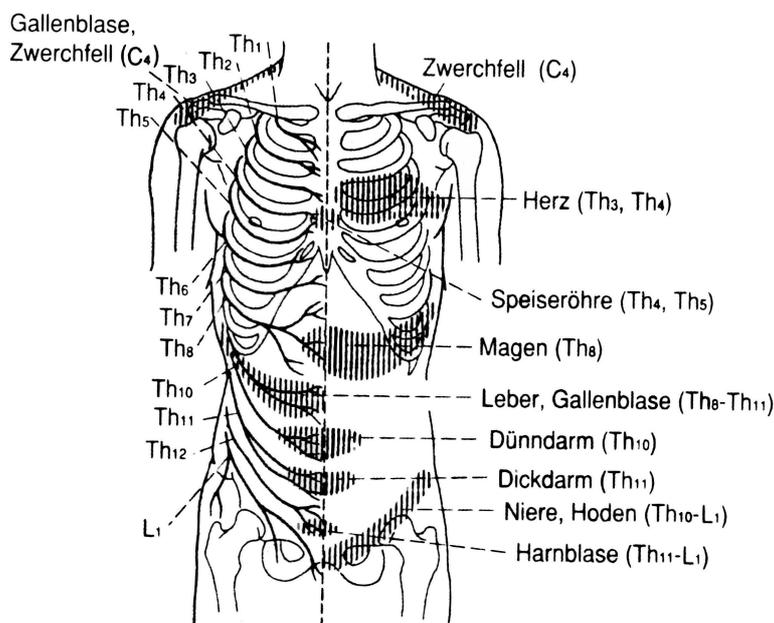


Abb. 21: Head Zonen. Auf der rechten Körperseite sind die segmentalen Interkostalnerven dargestellt [aus Trepel 1999].

1893 seine Entdeckungen über gegenseitige Beziehungen zwischen bestimmten Hautpartien und inneren Organen [HEAD 1893]. Schmerzen, die von inneren Organen ausgehen, werden von den Kranken oft in einem bestimmten Hautareal, der sog. Head-Zone (Abb. 21) empfunden.

Dies ist darauf zurückzuführen, dass das betroffene Hautgebiet der Head-Zone seine sensiblen Fasern aus demselben

Rückenmarkssegment bezieht wie das zugehörige innere Organ. Die von den inneren Organen kommenden viszerale Afferenzen treten ebenso wie die von der Haut kommenden somatischen Nervenfasern über das Spinalganglion durch die hinteren Wurzeln ins Rückenmark ein. Ein Teil der gemeinsamen viszerale somatischen Fasern endet im

Seitenhorn des Rückenmarks, in dem auch die Neurone des vegetativen Nervensystems (Parasympathikus und Sympathikus) lokalisiert sind, wogegen ein anderer Teil weiter nach dorsal bis ins Hinterhorn zieht. Erregungen, die von Afferenzen innerer Organe und der Head-Zone stammen, werden gemeinsam im Tractus spinothalamicus lateralis zum somatosensiblen Cortex weitergeleitet und gelangen somit ins Bewusstsein (Abb. 22). Normalerweise interpretiert das Gehirn diese Impulse als somatische und nicht als viszerale Reize, so dass die Schmerzen innerer Organe als Schmerzen der Hautregion fehlgedeutet werden können („Referred Pain“).

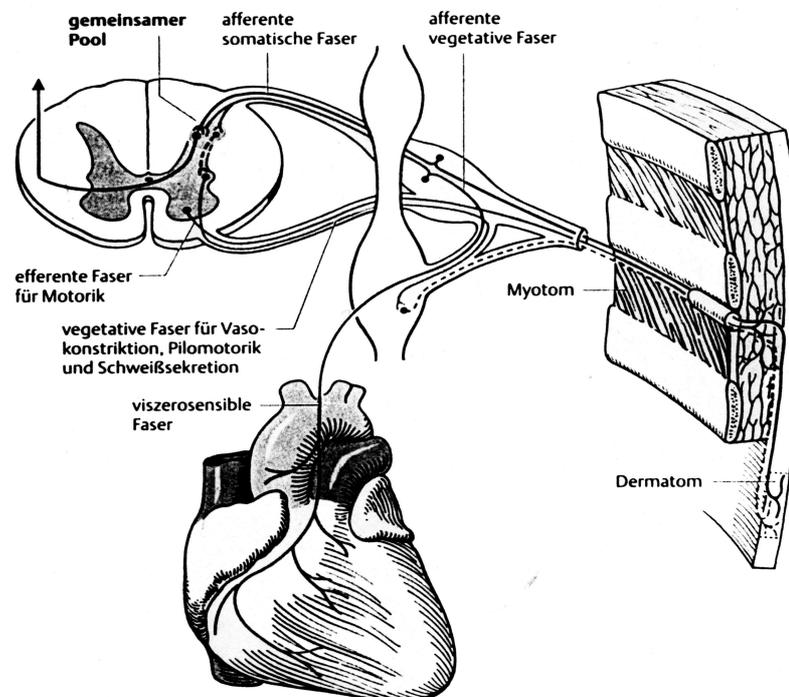


Abb. 22: Viszerokutaner Reflexbogen. Viszerosensible und somatosensible Impulse konvergieren im Bereich des Hinterhorns auf ein gemeinsames Neuron, die entsprechenden Impulse werden über die gleiche Bahn zentralwärts geleitet. [nach BÄHR et al. 2003]

Bekanntestes Beispiel hierfür ist der Angina-pectoris-Schmerz bei einer Mangeldurchblutung des Herzens, der auf die linke Brustwand und in den linken Arm ausstrahlend empfunden wird. Schmerzen im Bereich der Leber und Gallenblase werden in den Hautbereich Th₈ – Th₁₁ projiziert [BÄHR et al. 2003; BROCK 1998; TREPEL 1999].

Umgekehrt beeinflussen auch lokale Anwendungen auf der Haut innere Organe über spinale Reflexbahnen. Im präganglionären Neuron des Seitenhorns des Rückenmarks besteht eine Konvergenz somatischer und viszeraler Impulse. Neben den viszeralen Afferenzen enden hier zahlreiche somatische Afferenzen aus der Haut und Unterhaut. Durch Manipulation auf der Haut durch Wärme, Druck und Maßnahmen der physikalischen Therapie wie Wickel, Packungen, Bäder und Massagen, wird durch kutiviszzerale Reflexe eine Wirkung auf innere Organe vermutet [TREPEL 1999], die auch die entkrampfende Wirkung örtlicher Wärmeanwendung, z.B. bei abdominellen Krämpfen, erklären soll [LIPPERT 2000].

Die Beeinflussung innerer Organe durch Manipulationen der zugehörigen Head-Zonen im Sinne eines kutiviszzeralen Reflexes dient in den meisten Übersichtsarbeiten als Erklärungsmodell für die Wirkungsweise von Wickeln und Auflagen [BACHMANN 1996; BROCK 1998; WALTHER 1990].

In Tierversuchen wurden Reaktionen des Gastrointestinaltraktes [KAMETANI et al. 1979; KAMETANI et al. 1991; KOIZUMI et al. 1980], der Harnblase [SATO et al. 1977], des Nebennierenmarks [ARAKI et al. 1984], des Herzens [KAUFMAN et al. 1977; KIMURA et al. 1995] und der Hirngefäße [ADACHI et al. 1990] auf schmerzhafte und nicht-schmerzhafte Hautreizung nachgewiesen. Sämtliche Studien wurden dabei an anästhesierten Tieren durchgeführt, um emotionale Antworten auf die sensorische somatische Stimulation ausschließen zu können. Die Reizungen wurden dabei vergleichend an mehreren Körperarealen durchgeführt. Ein wesentliches Ergebnis dieser Arbeiten ist, dass die Regulation der Organfunktionen von somatischen afferenten Stimulationen abhängig ist [SATO 1995].

Die wechselseitige Beziehung zwischen der Haut und inneren Organe wurde in einem eindrucksvollen Versuch beschrieben: unter laparoskopischer Kontrolle wurde feuchte

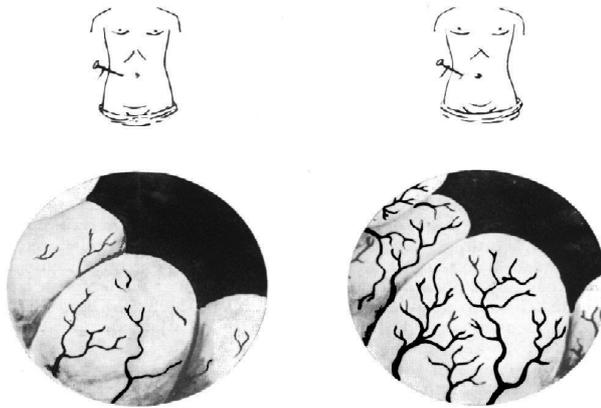


Abb. 23: Laparoskopisches Bild vor und 8 – 10 sec nach Aufbringen feuchter Wärme auf die Bauchhaut [KRAUB 1990]

Wärme auf die Bauchhaut gebracht. Schon 8-10 Sekunden nach dem Aufbringen konnte eine Durchblutungssteigerung in den Gefäßen des Darmes beobachtet werden (Abb.23) [KRAUB 1990].

In dieser Einzelfallbeschreibung erscheint die rasche Durchblutungsänderung der Darmzotten nur durch einen kutiviszeralen Reflex erklärbar zu sein.

Konsensuelle Reflexe

Neben der reflektorischen Wirkung über Head'sche Zonen spielen auch konsensuelle Reflexe eine Rolle. Konsensuelle Reflexe sind Wirkungen, die durch physikalische Reize auf der Hautoberfläche ausgelöst und durch vegetative Fasern vermittelt werden. Sie wirken wahrscheinlich generalisiert. Nachgewiesen worden sind z.B. ein Anstieg der Durchblutung der Unterschenkel nach einem ansteigenden Armbad [DORSTEWITZ 1972; HENTSCHEL 1973; KERLISCH et al. 1988], eine Steigerung der Durchblutung der Hände nach einem kalten Knieguss [BRÜGGEMANN 1986] sowie die Zunahme der Hauttemperatur am rechten Arm nach Anlegen eines Essigwickels am linken Arm [BRÜGGEMANN 1986].

Insgesamt bestehen somit Hinweise, dass durch lokale Hautreize die Leberfunktion reflektorisch beeinflusst werden kann. So könnte ein Leberwickel, der auf der Head'schen Zone der Leber appliziert wird, die Leberdurchblutung verändern. Dies vermuteten wir bei unseren duplexsonographischen Voruntersuchungen, bei denen es direkt nach der Anlage des Wickels zu einer Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit in der V. portae kam. Die zeitliche Kinetik der Elimination von ICG (siehe Abb. 19) spricht allerdings nicht dafür, dass

reflektorische Wirkungen eine wesentliche Rolle spielen. In diesem Fall wäre zu erwarten, dass es bereits in den ersten Minuten nach ICG-Injektion zu einem Unterschied mit und ohne Wickel kommt. Wie aus Abb. 19 ersichtlich ist, wird der Unterschied aber erst nach >20 Minuten manifest. Somit müssen andere Mechanismen für die Interpretation der Ergebnisse herangezogen werden.

4.3.3 Psychophysische Entspannung

Neben der Beeinflussung innerer Organe durch Wärmeapplikation auf die Haut kommt als möglicher Wirkmechanismus auch eine allgemeine psychophysische Entspannung mit Dämpfung des Sympathikotonus in Frage. Wickelanwendungen besitzen eine beruhigende und entspannende Wirkung [THÜLER 1998], was man oft an einer vertieften Atmung während eines Wickels beobachten kann.

Der hepatische Blutfluss wird sowohl durch hormonelle Einflüsse wie auch durch das vegetative Nervensystem reguliert [GREENWAY et al. 1971; GREENWAY et al. 1989; MCCUSKEY et al. 1993], wobei deren Überträgerstoffe (Noradrenalin, Acetylcholin und Peptidneurotransmitter wie VIP, Neurotensin, Substanz P) sowohl in die Hämodynamik als auch in den Stoffwechsel der Leber steuernd eingreifen können [FRIEDMANN 1988; JUNGERMANN et al. 1987; LAUTT 1983].

Die Innervation der Leber erfolgt sowohl parasymphatisch als auch sympathisch. Die Nervenfasern des Sympathikus kommen aus dem Ganglion coeliacum und bilden den Plexus hepaticus, welcher die A. hepatica umgibt [DRENCKHAHN et al. 2003]. Die parasymphatischen Nervenfasern stammen überwiegend aus dem Truncus vagalis anterior und verlaufen in einem Ramus hepaticus entlang der A. hepatica [DRENCKHAHN et al. 2003]. Der Plexus hepaticus scheint auch afferente Fasern zu enthalten, wie physiologische Befunde von Rezeptoren in den Wänden der V. portae und der A. hepatica und der Nachweis von Vater-Pacinischen Körperchen und anderen sensiblen Endigungen im interlobulären Bindegewebe beweisen [DRENCKHAHN et al. 2003].

Die Fasern des autonomen Nervensystems treten durch die Leberpforte in die Leber ein und gelangen in den Portalfeldern der Leber ins Parenchym, wobei sich ihre Nervenendigungen in den Dissé-Räumen befinden. Neben dem engen Kontakt der autonomen Nerven zu den

Hepatozyten konnten auch enge Verbindungen mit Sinusendothelzellen und Kupffer-Zellen nachgewiesen werden [GEROK 1995].

Die autonomen Nervenfasern üben einen großen Einfluss auf die Hämodynamik der Leber aus. Bei der Reizung sympathischer Fasern kann eine Konstriktion arterieller und portovenöser Gefäße sowie eine Verengung der Sinusoide beobachtet werden [GEROK 1995; NISHIDA et al. 2000]. Ferner wird durch Sympathikus-Stimulation eine Abnahme des Blutvolumens der Leber sowie eine Erhöhung des hepatischen Strömungswiderstandes festgestellt, wogegen durch vagale Stimulation bzw. α -adrenerge Blockade eine Dilatation der Sinusoide ausgelöst wird [GEROK 1995; KOO et al. 1979]. Der Einfluss des Sympathikus auf die Leberdurchblutung und den Blutpool der Leber wurde in vielen tierexperimentellen Studien nachgewiesen. So wurde durch Messung von hepatischen und systemischen Druck und Flussgeschwindigkeiten in Schweinen gezeigt, dass sich das hepatische Blutvolumen durch eine α -adrenerge Stimulation mittels Noradrenalin um ca. 35% reduzierte, während es unter dem Vasodilatator Nitroprussid um ca. 15% anstieg. Die Leber stellt somit nicht nur ein passives Blutreservoir dar, sondern kann aktiv und in relevanter Größenordnung auf sympathische Stimulationen und pharmakologische Interventionen reagieren [KJEKSHUS et al. 1997].

Das vegetative Nervensystem trägt auch zur Regulation von Stoffwechselfvorgängen in der Leber bei. Unter Sympathikusreizung wird z.B. die Glukoseabgabe der Leber aufgrund der gesteigerten hepatischen Glykogenolyse erhöht, wogegen unter parasympathischer Reizung die Glucoseabgabe sistiert und dagegen die Glucoseaufnahme zunimmt. Ferner nimmt unter Sympathikolyse die hepatische Cholesterinsynthese ab. Auch der Gallefluss ist vegetativ mitreguliert und nimmt unter Stimulation sympathischer Nerven ab [GEROK 1995].

Weitere komplexe Interaktionen bestehen zwischen der Leber und dem endokrinen System, da die Leber auf der einen Seite durch Hormone beeinflusst wird, sie zum anderen aber auch den Plasmaspiegel zahlreicher Hormone durch deren Transformation und Abbau beeinflusst.

Es ist gut vorstellbar, dass es durch die Ruhe und die warme Auflage bei einem Leberwickel zur allgemeinen Entspannung mit Dämpfung des Sympathikotonus kommt. So berichteten alle Probanden, dass sie sich nach dem Leberwickel sehr entspannt fühlten. Wir konnten auch

beobachten, dass einige Probanden während des Leberwickels in einen zeitweiligen Kurzschlaf fielen. Aufgrund dieser Sympathikusdämpfung kann es zu einer Dilatation der arteriellen und portalen Gefäße sowie der Sinusoide kommen, was zur Folge hätte, dass mehr Blut in den Leberstoffwechsel mit einbezogen wird. Durch den Anstieg des Blutpools in der Leber kann ihre Exkretionsleistung und Stoffwechselaktivität zunehmen, und es können mehr Abbauprodukte durch die Leber eliminiert werden.

Die Hypothesen, dass eine psychovegetative Entspannung für die Effekte des Leberwickels verantwortlich ist, passt gut zu der Beobachtung, dass dieser Effekt erst nach >20 Minuten in Erscheinung trat.

Im Unterschied zu reflektorischen Effekten, die eine Immediatwirkung erwarten lassen, stellt sich die Entspannung, auch nach den Berichten der Probanden, erst mit einer zeitlichen Verzögerung ein.

Zu dieser Hypothese passt auch, dass der diastolische Blutdruck mit Wickel nach 30 und 40 Minuten im Vergleich zum Ausgangswert etwas niedriger liegt als ohne Wickel. So fiel der mittlere diastolische Blutdruck mit Wickel nicht signifikant von anfänglichen 90 mmHg auf 85 mmHg ab, wohingegen er bei der Untersuchung ohne Wickel sowohl am Anfang wie auch am Ende bei 86 mmHg lag (siehe Abb. 15).

Die Pulsfrequenz fällt dagegen nach 30 und 40 Minuten mit Wickel weniger ab als ohne Wickel (siehe Abb. 16, Unterschiede nicht signifikant). Die Ursache hierfür könnte sein, dass durch die Vasodilatation an der Auflagestelle des Wickels, aber auch durch die vegetativ bedingte Vasodilatation, das Herzminutenvolumen etwas erhöht ist. Dadurch könnte erklärt werden, dass trotz geringerem Sympathikotonus und damit nachlassender chronotroper Stimulierung am Herzen die Herzfrequenz nicht absinkt. Die mögliche Steigerung des Herzminutenvolumens (HMV) dürfte allerdings nicht hinreichen, die vermehrte Leberdurchblutung zu erklären. Zum einen waren die Veränderungen von Puls und Blutdruck im Unterschied zur Eliminations-HWZ von ICG nicht signifikant. Zum anderen wäre eine Veränderung des HMV eine Folge der lokalen bzw. vegetativ bedingten Wirkung des Wickels und kann von daher nicht deren Ursache darstellen. Bei Betrachtung der Subgruppe der Leberwickel-Responder (n=9) sind die mittleren Veränderungen von Blutdruck und Puls noch geringer als bei dem gesamten Kollektiv. So kam es bei jeweils 3 dieser 9 Probanden zu einem Anstieg, einem Abfall und keiner Veränderung des Blutdrucks. Die hypothetischen

geringen Veränderung des HMV können daher nicht als ausschlaggebender Faktor für die schnellere ICG-Elimination angesehen werden.

Insgesamt lassen sich somit die gefundenen Ergebnisse mit einer vermehrten psychovegetativen Entspannung plausibel erklären. Sie sprechen dafür, dass es durch den Wickel nicht nur zu einer relativen, sondern einer absoluten Mehrdurchblutung der Leber gekommen ist.

4.3.4 Leberwickel als Hilfe zur Selbsthilfe

Leberwickel können vom Patienten oder dessen Angehörigen selbst angewendet werden und sind bei Beachtung der Kontraindikationen (vgl. S. 10) frei von Nebenwirkungen.

Jede Wickelanwendung stellt auch eine Form der persönlichen Zuwendung dar, indem der behandelten Person Zeit und Aufmerksamkeit geschenkt wird. Als kranker Mensch das Gefühl zu erfahren, dass andere sich um einen kümmern und unterstützende Maßnahmen ergreifen, kann Entspannung, Geborgenheit, Dankbarkeit und Wohlbefinden auslösen [HERZOG 2000]. Somit ist die Anwendung von Wickeln nicht nur eine rein körperliche Behandlung.

Leberwickel sind außerdem eine Form der Hilfe zur Selbsthilfe. Patienten versuchen auf unterschiedliche Art und Weise mit ihrer Krankheit fertig zu werden. Diese Versuche, belastende Situationen zu verarbeiten, werden als Coping bezeichnet [SCHEER 1994]. Die Coping-Strategien lassen sich grob in die Bereiche Handeln, kognitiver Prozess und intrapsychischer Vorgang einteilen [HEIM et al. 1983]. Die aktive Selbsthilfe stellt hierbei eine sehr wichtige Bewältigungsform dar [BÜCHI et al. 2004].

Es wird als hilfreich angesehen, die Patienten in die Therapie mit einzubeziehen, da ein günstiger Verlauf des Heilungsprozesses auch die Mitarbeit des Patienten erfordert [BRÜGGEMANN 1986]. Patienten erhalten durch diese Möglichkeit der Selbsttherapie das Gefühl, nicht hilflos der Medizin ausgeliefert zu sein, sondern aktiv etwas zur Gesundheit oder Linderung beitragen zu können [HERZOG 2000].

Der positive Effekt von aktivem Coping auf die Lebensqualität wurde in zahlreichen Untersuchungen gezeigt. So bewirkte eine Förderung von Maßnahmen zur Selbst-Therapie

z.B. einen signifikanten Anstieg der Lebensqualität bei Frauen mit der Diagnose Brustkrebs [LEV et al. 2000] und eine bessere Zufriedenheit der Patienten in der postoperativen Schmerztherapie [CHAPMAN 1992].

Neben dem Coping spielt die Kontrollüberzeugung (Self-efficacy) eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von Krankheiten. Bei der internalen Kontrollüberzeugung ist der Patient der Meinung, selbst wichtige Ereignisse im Leben beeinflussen zu können. Bei der externalen Kontrollüberzeugung dagegen fühlt sich der Patient seinem Schicksal oder der Bestimmung wichtiger Ereignisse durch andere Personen (z.B. Ärzte) ausgesetzt [BISCHOFF 1994; BÜCHI et al. 2004]. Patienten mit starker internaler Kontrollüberzeugung gehen zumeist aktiver und erfolgreicher mit Belastungen um als external kontrollierte Personen [SOLOMON et al. 1988; TERRY 1992]; so zeigen z.B. stationär behandelte Unfallpatienten mit guter Prognose einen günstigeren Genesungsverlauf, wenn sie davon überzeugt waren, positiv am Gesundheitsverlauf mitwirken zu können [ROGNER et al. 1987]. Aus diesem Grunde wird proklamiert, dass die internale Kontrollüberzeugung einen wesentlichen Bestandteil des aktiven Coping darstellt [GERIN et al. 1996]. Bei der häuslichen Anwendung von Leberwickeln spielt die internale Kontrollüberzeugung sicher eine große Rolle, da die Patienten überzeugt sind, durch ihr eigenes Handeln die Krankheit bzw. das Befinden beeinflussen zu können.

Die Anwendung eines feucht-heißen Wickels auf die Leberregion hat auch eine ordnungstherapeutische Funktion [HOHLFELD et al. 1986]. Die tägliche Wickelbehandlung stellt im Tagesablauf ein strukturgebendes Element dar, in dem die Patienten zur Ruhe und Entspannung gelangen. Wenn ein Leberwickel als wohltuend erlebt wird, kann sich die tägliche Anwendung zu einem emotional positiv besetzten Ritual entwickeln.

Unter diesen psychosozialen Aspekten ist der Leberwickel ein Mittel, durch welches Patienten selbst therapieunterstützende Maßnahmen ergreifen können. Die meisten Patienten sind ihrem Arzt dankbar, wenn er ihnen solche naturheilkundlichen Ratschläge geben kann, die einfach durchzuführen sind und eine unterstützende Wirkung gegen die Erkrankung haben könnten.

4.4 Mögliche klinische Bedeutung des Leberwickels und weitere Forschung

In der Studie konnten wir zeigen, dass durch einen Leberwickel die Elimination von ICG bei Gesunden beschleunigt wird.

Unsere Hypothese ist, dass, wie unter 4.3.3. aufgeführt, dieser Effekt am ehesten durch eine psychovegetative Entspannung, d.h. nachlassende Sympathikus-Stimulation, bedingt war, die eine Steigerung der Leberdurchblutung bewirkte. Dies könnte eine Relevanz für Patienten mit Leberzirrhose haben. Es ist bekannt, dass bei Patienten mit Leberzirrhose die Serumspiegel der Katecholamine erhöht sind, und dass sich dies negativ auf den Verlauf der Erkrankung auswirkt [MONTE et al. 1997; RING-LARSEN et al. 1982; TAGE-JENSON et al. 1988].

Hier könnten weitere Untersuchungen ansetzen, um einen möglichen Benefit von seriellen Leberwickeln für Patienten mit Leberzirrhose mittels Messung sowohl der ICG-Elimination als auch der Katecholamine zu evaluieren.

Neben der Katecholaminkonzentration wäre für weitere Untersuchungen am Patienten auch das Bilirubin ein interessanter Verlaufsparemeter für mögliche Effekte des Leberwickels, da zumindest dessen Aufnahme in die Leber mit denselben Transportmechanismen wie für ICG geschieht. Von daher stellt sich die Frage, ob durch die Anwendung von Leberwickeln bei Patienten mit einem erhöhten indirekten Bilirubin dessen Aufnahme in die Leber beschleunigt werden kann. Insgesamt ergeben sich aus den Ergebnissen der Studie interessante und relevante Fragestellungen für weitere Untersuchungen an Patienten mit Lebererkrankungen.

5. Zusammenfassung

Der Leberwickel ist ein altes Hausmittel und wird zur unterstützenden Behandlung bei Lebererkrankungen eingesetzt, wobei die Wirkungsweise und eventuelle Effekte auf die Leber bislang noch nicht untersucht wurden.

Zunächst wurde an 28 Probanden mittels duplexsonographischer Messung von V. portae und A. hepatica die Effekte eines Leberwickels auf die Leberdurchblutung untersucht. Wegen methodischer Schwierigkeiten, aber auch weil sich keine einheitlichen Ergebnisse zeigten, wurden diese Untersuchungen beendet und stattdessen der Indocyaningrün (ICG)-Eliminationstest eingesetzt. Die Eliminations-Halbwertszeit (HWZ) des leberspezifischen Farbstoffes ICG, die mittels Extinktion gemessen wurde, gilt als globales Maß für die Leberdurchblutung und die exkretorische Leberfunktion.

In einer kontrollierten, randomisierten Cross-over-Studie wurde nach vorheriger Fallzahlschätzung an 13 Probanden (7 weiblich, 6 männlich, mittleres Alter 26 ± 5 Jahre) im intraindividuellen Vergleich untersucht, ob ein Leberwickel die Eliminations-HWZ von ICG beeinflusst. Die Untersuchungen fanden im Abstand von einer Woche nüchtern, jeweils zur selben Tageszeit und unter streng standardisierten Bedingungen statt.

Zwischen der mittleren Halbwertszeit „mit Wickel“ ($5,4 \pm 0,5$ min) und „ohne Wickel“ ($5,9 \pm 0,5$ min) bestand ein signifikanter Unterschied ($p=0,0168$).

Bei der Analyse der Ergebnisse konnten Carry-over- und Periodeneffekte als systematische Fehlerquellen ausgeschlossen werden.

Von der zeitlichen Kinetik her werden die Ergebnisse am ehesten durch eine psychovegetative Entspannung erklärt, die über einen herabgesetzten Sympathikotonus zu einer vermehrten Durchblutung und damit einer besseren Exkretionsleistung der Leber führt.

Die Frage, ob sich auch bei Patienten mit Leberzirrhose eine gesteigerte exkretorische Leberfunktion durch einen Leberwickel findet und ob diese bei serieller Anwendung klinische Relevanz besitzt, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

6. Literatur

1. **Acocella G, Billing BH** (1965) The effect of rifamycin SV on pigment excretion in rats. *Gastroenterol* 49: 526-530
2. **Acocella G, Nicolis FB, Tenconi LT** (1965) The effect of an intravenous infusion of rifamycin SV on the excretion of bilirubin, bromsulphalein and indocyanine green in man. *Gastroenterol* 49: 521-525
3. **Adachi T, Meguro K, Sato A, Sato Y** (1990) Cutaneous stimulation regulates blood flow in cerebral cortex in anesthetized rats. *Neuroreport* 1(1): 41-44
4. **Albers I, Hartmann H, Creutzfeldt W** (1988) Vergleich quantitativer Leberfunktionsprüfungen zu klinischen, laborchemischen und bioptrischen Befunden bei Patienten mit Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol.* 26(2): 130-136
5. **Almond NE, Wheatley AM** (1992) Measurement of hepatic perfusion in rats by laser Doppler flowmetry. *Am J Physiol* 262(2Pt1): G203-209.
6. **Andree H, Berndt H** (1984) Vergleichende Bewertung der Farbstoffe Bromsophthalein (BSP) und Indocyaningrün (ICG) zur Leberfunktionsdiagnostik. *Z. ärztliche Fortbild.* 78: 931-936
7. **Araki T, Ito K, Kurosawa M, Sato A** (1984) Responses of adrenal sympathetic nerve activity and catecholamine secretion to cutaneous stimulation in anesthetized rats. *Neuroscience* 12(1): 289-299
8. **Arvidsson D, Svensson H, Haglund U** (1988) Laser-Doppler flowmetry for estimating liver blood flow. *Am J Physiol* 254(4Pt1): G471-476.

9. **Bachmann RM** (1996) Methoden: Kneipp-Wassermanwendungen und Balneo-Therapie. In: Bachmann RM (Hg.) Praxis Service Naturheilverfahren: Klassische Methoden in Bild und Text. Hippokrates, Stuttgart, S.73-117
10. **Bähr M, Frotscher M, Krüker W** (2003) Peripheres vegetatives (autonomes) Nervensystem. In: Bähr M, Frotscher M, Krüker W. (Hg.) Duus' Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Funktion, Klinik. Begründet von Duus P. 8. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, S.289-310
11. **Baker KJ** (1966) Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma alpha-1 lipoproteins. Proc Soc Exp Biol Med 122(4): 957-963
12. **Bischoff C** (1994) Hilflosigkeit, Resignation und Krankheit. In: Wilker FW, Bischoff C, Novak P (Hg.) Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie. 2. Aufl. Urban & Fischer, München, Wien, Baltimore, S.95-101
13. **Blattgerste M, Walther J** (1990) Hydrotherapie –Anwendungstechnik. In: Drexel H, Hildebrandt G, Schlegel KF, Weimann G (Hg.) Physikalische Medizin, Band 1, Physiologische Grundlagen, Thermo- und Hydrotherapie, Balneologie und medizinische Klimatologie. Herausgegeben von Hildebrandt G, Hippokrates, Stuttgart, S.117-133
14. **Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Gatta A** (1995) Relationship between portal blood flow measured by image-directed Doppler ultrasonography and hepatic blood flow measured by indocyanine green constant infusion in patients with cirrhosis. J Clin Ultrasound 23(5): 297-303
15. **Brock FE** (1998) Hydrotherapie. In: Brock FE (Hg.) Handbuch der Naturheilkundlichen Medizin: Ausbildung, Klinik, Praxis. ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg, II-1.4: S.1-21

16. **Brooker LGS** (1955) Some recent developments in the chemistry of photographic sensitizing dyes. *Experientia Suppl* 2: 229-257
17. **Brüggemann W** (1986) Die Kneipptherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 83, Heft 47: 3288-3293
18. **Brühl W, Schmid E, Wagner A, Ritter U** (1971) Untersuchungen über einen neuen ICG-Farbstoff (Verdi-Test[®]) für die Chromodiagnostik der Leber. *Z Gastroenterologie* 9: 166-170
19. **Buchinger O** (1973) Das Heilfasten und seine Hilfsmethoden. 15 Aufl. Hippokrates, Stuttgart
20. **Büchi S, Buddeberg C** (2004) Subjektive Krankheitskonzepte – Krankheitsbewältigung. In: Buddeberg (Hg.) *Psychosoziale Medizin*. 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio, S.409-430
21. **Burczynski FJ, Pushka KL, Sitar DS, Greenway CV** (1987) Hepatic plasma flow: accuracy of estimation from bolus injections of indocyanine green. *Am J Physiol* 252(5 Pt 2): H953-963
22. **Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S** (1961) The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci* 21: 43-57
23. **Chapman CR** (1992) Psychological aspects of postoperative pain control. *Acta Anaesthesiol Belg* 43(1): 41-52

24. **Deutsch JC, Iwahashi MM, Sutherland EM, Mapoles J, Simon FR** (1992) Characterization of the transport of a synthetic bile salt, iodinated cholyl-glycyl-tyrosine, in isolated cultured rat hepatocytes. *Hepatology* 15(5): 917-922
25. **Dirnagl K** (1977) Physikalische Grundlagen der lokalen Wärme- und Kältetherapie. *Z Phys Med* 6: 164-171
26. **Dorstewitz H** (1972) Konsensuelle Reaktion mit der Venenverschluß-Rheographie. *Z f angewandte Bäder- und Klimakunde* 19: 427
27. **Drenckhahn D, Fahimi HD** (2003) Leber und Gallenblase. In: Benninghoff, Drenckhahn (Hg.) *Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. Band 1. 16. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, S.697-720
28. **Dupont WD, Plummer WD** (1997) PS power and sample size program available for free on the Internet. *Controlled Clin Trials* 18:274
29. **Enzinger H** (1986) Sebastian Kneipp – eine biographische Skizze. In: Brüggemann W (Hg.) *Kneipptherapie – ein bewährtes Naturheilverfahren*. 2. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, S.5-7
30. **Fahrner H** (1985) *Fasten als Therapie*. Hippokrates-Verlag, Stuttgart
31. **Fey C, Lampert H** (1969) Geschichte der Hydrotherapie. In: Fey C, Lampert H (Hg.) *Hydrotherapie*. 2. Aufl. Verlag für physikalische Medizin, Heidelberg, S.11-13
32. **Fichtl M** (2001) Arzneistoffkonzentration im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit: Pharmakokinetik im engeren Sinn. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hg.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 8. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, S.56-76

33. **Figg WD, Dukes GE, Lesesne HR, Carson SW, Songer SS, Pritchard JF, Hermann DJ, Powell JR, Hak LJ** (1995) Comparison of quantitative methods to assess hepatic function: Pugh's classification, indocyanine green, antipyrine, and dextromethorphan. *Pharmacotherapy* 15(6): 693-700
34. **Forker EL, Luxon B** (1978) Hepatic transport kinetics and plasma disappearance curves: distributed modeling versus conventional approach. *Am J Physiol* 235(6): E648-660
35. **Fox IJ, Brooker LG, Heseltine DW, Essex HE, Wood EH** (1957) A tricarboyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. *Mayo Clin Proc* 32(18): 478-484
36. **Friedmann MI** (1988) Hepatic nerve function. In: Arias IM, Jacoby WB, Popper H, Schachter D, Shafritz DA (eds.): *The Liver: Biology and Pathobiology*, Raven Press, New York, pp.949-959.
37. **Gathje J, Steuer RR, Nicholes RK** (1970) Stability studies on indocyanine green dye. *J Appl Physiol* 29(2): 181-185
38. **Gentile S, Bajema BL, Baldini G, Lunazzi G, Groothuis GM, Tiribelli C, Meijer DK, Sottocasa GL** (1985) Measurement of the association of cholephylic organic anions with different binding proteins. *Biochem Pharmacol* 34(14): 2439-2444
39. **Gerin W, Litt MD, Deich J, Pickering TG** (1996) Self-efficacy as a component of active coping: effects on cardiovascular reactivity. *J Psychosom Res* 40(5): 485-493
40. **Gerok W** (1995) Funktion und Struktur der Leber. Grundlagen zum Verständnis der Leberkrankheiten. In: Gerok W, Blum HE (Hg.): *Hepatology*. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, S.3-41

41. **Gerok W** (2000) Krankheiten der Leber und des biliären Systems. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H. (Hg.) Die Innere Medizin. 10. Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, S.663-742
42. **Giannini E, Botta F, Fasoli A, Ceppa P, Risso D, Lantieri PB, Celle G, Testa R** (1999) Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 44(6): 1249-1253
43. **Gilmore IT, Marigold JH, Thompson RP** (1982) Half-life time or clearance of indocyanine green in patients with liver disease. *Hepatogastroenterology* 29(2): 55-57
44. **Goresky CA** (1964) Initial distribution and rate of uptake of sulphobromophthalein in the liver. *Am J Physiol* 207: 13-26
45. **Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC, Shah DM** (1984) Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg* 119(3): 264-268
46. **Greenway CV, Stark RD** (1971) Hepatic vascular bed. *Physiol Rev* 51(1): 23–65
47. **Greenway CV, Lutt WW** (1989) Hepatic circulation. In: Bethesda MD (eds.) *Handbook of Physiology. The Gastrointestinal System Motility and Circulation.* Am Physiol Soc sect. 6, vol. I, pt. 2, chapt. 41, pp.1519–1564.
48. **Haag K** (1995) Duplexsonographie. In: Gerok W, Blum HE (Hg.) *Hepatology.* 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, S.179-184
49. **Hahn JS** (1754) Unterricht von Krafft und Würkung des frischen Wassers in die Leiber der Menschen, besonders der Krancken, bey dessen innerlichen und äußerlichen Gebrauch. 4. Aufl. Verlegts Daniel Pietsch, Breßlau, Leipzig

50. **Hashimoto W, Watanabe G** (2000) Simultaneous measurement of effective hepatic blood flow and systemic circulation. *Hepatogastroenterology* 47(36): 1669-1674
51. **He YL, Tanigami H, Ueyama H, Mashimo T, Yoshiya I** (1998) Measurement of blood volume using indocyanine green measured with pulse-spectrophotometry: its reproducibility and reliability. *Crit Care Med.* 26(8): 1446-1451
52. **Head H** (1893) On Disturbances of Sensation with Especial Reference to the Pain of Visceral Disease. London. *Brain* 16
53. **Heim E, Augustiny K, Blaser A** (1983) Krankheitsbewältigung (Coping) – ein integriertes Modell. *Z Psychother Psychosom Med Psychol* 33: 35-40
54. **Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR** (1992) Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 163(5): 515-518
55. **Hentschel HD** (1973) Therapeutische Wirkungen temperaturansteigender Armbäder. *Physiother* 63: 1-17
56. **Herold C, Heinz R, Radespiel-Troger M, Schneider HT, Schuppan D, Hahn EG** (2001) Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity. *Liver* 21(1): 26-30
57. **Herzog S** (2000) ATL Körpertemperatur regulieren. In: Kellnhauser E, Schewior-Popp S, Sitzmann F, Geißner U, Gümmer M, Ullrich L (Hg.), begründet von Juchli L. *Thiemes Pflege: entdecken – erleben – verstehen – professionell handeln*, 9. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York.

58. **Hoefl A** (1995) Transpulmonary indicator dilution: an alternative approach for hemodynamic monitoring. In: Vincent JL (eds.) Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Heidelberg, pp.593-605
59. **Hohlfeld R, Prolingheuer G** (1986) Kneipptherapie bei gastroenterologischen Erkrankungen. In: Brüggemann W (Hrsg.) Kneipptherapie – ein bewährtes Naturheilverfahren. 2. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, S.316-338
60. **Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN** (1960) Studies of hepatic function with indocyanine green. Gastroenterol 39: 713-724
61. **ICG-PULSION® Fachinformation** (1996) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Aulendorf
62. **Jalan RJ, Plevris JN, Jalan AR, Finlayson NDC, Hayes PC** (1994) A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. Transplantation 58(2): 196-200
63. **Jones B, Kenward MG** (1989) Design and Analysis of Cross-over-Trials. Chapman & Hall: London, New York.
64. **Jungermann K, Gardemann A, Beuers U, Balle C, Sannemann J, Beckh K, Hartmann H** (1987) Regulation of liver metabolism by the hepatic nerves. Adv Enzyme Regul 26: 63-88
65. **Kaiser J** (1998) Praktische Gesundheitslehre. In: Kaiser J (Hg.) Das große Kneippbuch: Handbuch der naturgemässen Lebens- und Heilweise. 12. Aufl. Ehrenwirth, München, S.147-227

66. **Kametani H, Sato A, Sato Y, Simpson A** (1979) Neural mechanisms of reflex facilitation and inhibition of gastric motility to stimulation of various skin areas in rats. *J Physiol* 294: 407-418
67. **Kametani H, Sato A, Sato Y, Ueki K** (1991) Reflex facilitation and inhibition of gastric motility from various skin areas in rats. In: Ito M (eds.) *Integrative Control Functions of the Brain, Band I*, Kodansha Scientific, Tokyo, pp.285-287
68. **Kaufman A, Sato A, Sato Y, Sugimoto H** (1977) Reflex changes in heart rate after mechanical and thermal stimulation of the skin at various segmental levels in cats. *Neuroscience* 2: 103-109
69. **Kerlisch A, Demuth F** (1988) Zeitliche Wirkungsunterschiede temperaturanstiegender Armbäder. *Z Phys Med* 17: 366
70. **Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T** (1984) Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 12(2): 115-116
71. **Kimura A, Ohsaea H, Sato A, Sato Y** (1995) Somatocardiovascular reflexes in anesthetized rats with the central nervous system intact or acutely spinalized at the cervical level. *Neurosci Res* 22(3): 297-305
72. **Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S** (2001) Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 29(6): 1159-1163
73. **Kjekshus H, Risoe C, Scholz T, Smiseth OA** (1997) Regulation of hepatic vascular volume: contributions from active and passive mechanisms during catecholamine and sodium nitroprussid infusion. *Circulation* 96(12): 4415-4423

74. **Kneipp S** (1897) Meine Wasserkur. Verlag der Jos. Kösel'schen Buchhandlung. Kempten
75. **Köttgen E, Tauber R** (1995) Prüfung der metabolischen Kapazität der Leber. In: Gerok W, Blum HE (Hg.) Hepatologie. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, S.125-145
76. **Kohlrausch W, Teirich-Leube H** (1958) Lehrbuch der Krankengymnastik bei inneren Erkrankungen. 5. Aufl. Gustav-Fischer, Stuttgart
77. **Koizumi K, Sato A, Terui N** (1980) Role of somatic afferents in autonomic system control of the intestinal motility. Brain Res 182: 85-97
78. **Koo A, Liang IY** (1979) Stimulation and blockade of cholinergic receptors in terminal liver microcirculation in rats. Am J Physiol 236(6): E728-732
79. **Kraßler J, Meier-Hellmann A, Bloos F, Reinhart K** (1996) Monitoring of the plasma disappearance rate (PDR) by indocyanine green (ICG) as a prognostic marker in critically ill patients? Intensive Care Med 22(Suppl 3): S361
80. **Krauß H** (1990) Wirkungsphysiologie hydrotherapeutischer Anwendungen. In: Krauß H (Hg) Hydrotherapie. 5. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart, New York, S.11-33
81. **Lautt WW** (1983) Afferent and efferent neural roles in liver function. Prog Neurobiol 21(4): 323-348
82. **Leevy CM, Bender J** (1963) Physiology of dye extraction by the liver: Comparative studies of sulfobromophthalein and indocyanine green. Ann NY Acad Sci 111: 161-176

83. **Leevy CM, Smith F, Longueville J, Paumgartner G, Howard MM** (1967) Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry. *JAMA* 200(3): 236-240
84. **Lev EL, Owen SV** (2000) Counseling women with breast cancer using principles developed by Albert Bandura. *Perspect Psychiatr Care* 36(4): 131-138
85. **Lippert H** (2000) Bauchwand. In: Lippert H (Hg.) *Lehrbuch Anatomie*. 5. Aufl. Urban & Fischer München, Jena, S.155-169
86. **Löffler G, Hasilik A** (2003) Zelluläre Organellen und Strukturen: Ein Überblick über die Zellbiologie. In: Löffler G, Petrides PE (Hg.) *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio, S.169-206
87. **Lomri N, Fitz GF, Scharschmidt BF** (1996) Hepatocellular transport: role of ATP-binding cassette proteins. *Semin Liver Dis* 16(2): 201-210
88. **Lutheritz KF** (1825) Hausapotheke oder medicinisches Noth- und Hilfsbüchlein für Nichtärzte: zur Kenntnis, Wahl und Anwendungsart der wichtigsten Hausmittel. Meißen
89. **McCuskey RS, Reilly FD** (1993) Hepatic microvasculature: dynamic structure and its regulation. *Semin Liver Dis* 13(1): 1-12
90. **Meijer DK, Weert B, Vermeer GA** (1988) Pharmacokinetics of biliary excretion in man. VI Indocyanine green. *Eur J Clin Pharmacol* 35(3): 295-303
91. **Matejka R** (1998) Verfahren traditioneller Medizin - Ausleitende Verfahren. In: Brock FE (Hg.) *Handbuch der Naturheilkundlichen Medizin: Ausbildung, Klinik, Praxis*. ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg, II-2.1: S.22-23

92. **Mizushima Y, Tohira H, Mizobata Y, Matsuoka T, Yokota J** (2003) Assessment of effective hepatic blood flow in critically ill patients by noninvasive pulse-densitometry. *Surg Today* 33(2): 101-105
93. **Moerchel J** (1998) Ordnungstherapie – Basis ganzheitlich-therapeutischen Handelns. In: Brock FE (Hg.) *Handbuch der Naturheilkundlichen Medizin: Ausbildung, Klinik, Praxis*. ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg, II-1.1: S.1-36
94. **Moneta GL, Taylor DC, Helton WS, Mulholland MW, Strandness DE Jr.** (1988) Duplex ultrasound measurements of postprandial intestinal blood flow: effect of meal composition. *Gastroenterology* 95(5): 1294-1301
95. **Monte JC, Casarini D, Parise E, Schor N, dos Santos OF** (1997) Neurohumoral systems in patients with cirrhosis. *Ren Fail.* 19(2): 335-342
96. **Mori M, Oyamada M, Sakauchi F, Ogawa K** (1987) Effects of colchicine on the hepatocellular transport of indocyanine green in the rat. *Virchow Archiv B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 53(1): 37-43
97. **Müller H, Roelofsen H, Jansen PL** (1996) Secretion of organic anions by hepatocytes: involvement of homologues of the multidrug resistance protein. *Semin Liver Dis* 16(2): 211-220
98. **Nishida T, Ueshima S, Kazuo H, Ito T, Seiyama A, Matsuda H** (2000) Vagus nerve is involved in lack of blood reflow into sinusoids after rat hepatic ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278(5): H1565-1570
99. **Noble BJ, Drinkhill MJ, Myers DS, Hainsworth R** (1998) Blood mobilization from the liver of the anaesthetized dog. *Exp Physiol* 83(4): 513-522

100. **Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Rodeck B, Duewel J, Schulz M, Schmidt FW; Brodehl J, Pichlmayr R** (1991) Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation* 51(4): 801-806
101. **Orii R, Sugawara Y, Hayashida M, Uchida K, Yamada Y, Takayama T, Makuuchi M, Hanaoka K** (2001) Lactate is correlated with the indocyanine green elimination rate in liver resection for cirrhotic patients. *Anesth Analg* 92(4): 1064-1070
102. **Ott P** (1998) Hepatic elimination of indocyanine green with special reference to distribution kinetics and the influence of plasma protein binding. *Pharmacol Toxicol* 83 (Suppl.2): 1-48
103. **Owen VM** (1973) Estimation of indocyanine green concentrations. *Clin Biochem* 6(2): 132-135
104. **Paumgartner G** (1975) The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr* 105(Suppl. 17): 1-30
105. **Plevris JN, Jalan R, Bzeizi KI, Dollinger MM, Lee A, Garden OJ, Hayes PC** (1999) Indocyanine green clearance reflects reperfusion injury following liver transplantation and is an early predictor of graft function. *J Hepatol* 30(1): 142-148
106. **Pollack DS, Sufian S, Matsumoto T** (1979) Indocyanine green clearance in critically ill patients. *Surg Gynecol Obstet* 149(6): 852-854
107. **Potter BJ, Blades BF, Shepard MD, Thung SM, Berk PD** (1987) The kinetics of sulfobromophthalein uptake by liver sinusoidal vesicles. *Biochem Biophys Acta* 898(2): 159-171

108. **Preisig R** (1985) Fremdsubstanzen als Indikatoren der Leberfunktion. Schweiz med Wschr 115(Suppl. 19): 36-42
109. **Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R** (1973) Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 60(8): 646-649
110. **Ring-Larsen H, Hesse B, Henriksen JH, Christensen NJ** (1982) Sympathetic nervous activity and renal systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and renal release. Hepatology 2(3): 304-310
111. **Ritz R, Cavanilles J, Michaels S, Shubin H, Weil MH** (1973) Disappearance of indocyanine green during circulatory shock. Surg Gynecol Obstet 136(1): 57-62
112. **Rogner O, Frey D, Havemann D** (1987) Der Genesungsverlauf von Unfallpatienten aus kognitionspsychologischer Sicht. Z f klinische Psychologie 16: 11-28
113. **Runnegar MT, Falconer IR, Silver J** (1981) Deformation of isolated rat hepatocytes by a peptide hepatotoxin from the blue-green alga microcystis aeruginosa. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 317(3): 268-272
114. **Sakka SG, Meier-Hellmann A** (2001) Indocyanine Green for the Assessment of Liver Function in Critically Ill Patients. Vincent IL (Hg.) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp.611-618
115. **Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A** (2002) Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. Chest 122(5): 1715-1720

116. **Sato A, Sato Y, Sugimoto H, Tervi N** (1977) Reflex changes in the urinary bladder after mechanical and thermal stimulation of the skin at various segmental levels in cats. *Neuroscience* 2(1): 111-117
117. **Sato A** (1995) Somatovisceral reflexes. *J Manipulative Physiol Ther* 18(9): 597-602.
118. **Scharschmidt BF, Waggoner JG, Berk PD** (1975) Hepatic organic anion uptake in the rat. *J Clin Invest* 56(5): 1280-1292
119. **Scheer JW** (1994) Psychische Verarbeitung von Krankenhausaufenthalten. In: Wilker, Bischoff Novak (Hg.) *Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie*. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, S.220-228
120. **Schott H** (1993) Zur Geschichte der Hydrotherapie 03.03 Hydro- und Wärmetherapie. In: Bühring M, Kemper FH (Hg.) *Naturheilverfahren und Unkonventionelle Medizinische Richtungen*. Springer LosblattSysteme, Heidelberg, 03.03
121. **Simmons R, Shephard RJ** (1971) Does Indocyanine green obey Beer's law? *J Appl Physiol* 30(4): 502-507
122. **Solomon Z, Mikulincer M, Avitzur E** (1988) Coping, locus of control, social support, and combat-related posttraumatic stress disorder: a prospective study. *J Pers Soc Psychol* 55(2): 279-285
123. **Sonn A** (1998) *Pflegethema: Wickel und Auflagen*. Thieme-Verlag, Stuttgart New York
124. **Spranger C, Uhlmann B** (1993) Äußere Anwendungen. In: Sitzmann F (Hg.) *Pflegehandbuch Herdecke*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, HongKong, Barcelona, Budapest, S.107-146

125. **Stremmel W, Berk PD** (1986) Hepatocellular uptake of sulfobromophthalein and bilirubin is selectively inhibited by an antibody to the liver plasma membrane sulfobromophthalein/bilirubin binding protein. *J Clin Invest* 78(3): 822-826
126. **Stremmel W, Wojdat R, Groteguth R, Zoedler M, Ebener T, Niederau C, Becker H, Strohmeyer G** (1992) Leberfunktionstests im klinischen Vergleich. *Z Gastroenterol.* 30(11): 784-790
127. **Stremmel W, Tiribelli C, Vyska K** (1993) The multiplicity of sinusoidal membrane carrier systems of organic anions. In: Tavoloni N, Berk PD (eds.) *Hepatic transport and bile secretion*, Raven Press, New York, pp.225-234
128. **Sutterer WF, Hardin SE, Benson RW, Krovetz LJ, Schiebler GL** (1966) Optical behaviour of indocyanine green dye in blood and in aqueous solution. *Am Heart J* 72(3): 345-350
129. **Tage-Jensen U, Henriksen JH, Christensen E, Widding A, Ring-Larsen H, Christensen NJ** (1988) Plasma Catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 6(3): 350-358
130. **Taylor GA** (1990) Blood flow in the superior mesenteric artery: estimation with Doppler US. *Radiology* 174(1): 15-16
131. **Terry DJ** (1992) Stress, coping and coping resources as correlates of adaptation in myocardial infarction patients. *Br J Clin Psychol* 31(Pt 2): 215-225
132. **Thüler M** (1998) Wohltuende Wickel: Wickel und Kompressen in der Kranken- und Gesundheitspflege. 8. Aufl. Maya-Thüler-Verlag, Worb.
133. **Trepel M** (1999) *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 2. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena, S.274-275

134. **Tripp MR, Cohen GM, Gerasch DA, Fox IJ** (1973) Effect of protein and electrolyte on the spectral stabilization of concentrated solutions of indocyanine green. *Proc Soc Exp Biol Med* 143(4): 879-883
135. **von Spiegel T, Scholz M, Wietasch G, Hering R, Allen SJ, Wood P, Hoeft A** (2002) Perioperative monitoring of indocyanine green clearance and plasma disappearance rate in patients undergoing liver transplantation. *Anaesthesist* 51(5): 359-366
136. **Walther J** (1990) Hydrotherapie – Klinische Wirkungen. In: Drexel H, Hildebrandt G, Schlegel KF, Weimann G (Hg.) *Physikalische Medizin, Band 1, Physiologische Grundlagen, Thermo- und Hydrotherapie, Balneologie und medizinische Klimatologie*. Herausgegeben von Hildebrandt G., Hippokrates, Stuttgart, S.108-115
137. **Walther J** (1996) Die Kneippsche Hydrotherapie In: Hentschel HD (Hg.) *Naturheilverfahren in der ärztlichen Praxis, 2. Aufl.* Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S.43-69
138. **Werner B** (1998) *Vital und schön durch die F.X. Mayr-Kur und ergänzende Naturheilverfahren. 2. Aufl.* Karl F. Haug Verlag, Heidelberg
139. **Wesslau C, Krüger R, May G** (1994) Clinical investigations using indocyanine green clearance for evaluation of liver function in organ donors. *Transplantation* 5: 1-3
140. **Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JI** (1958) Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 99(1): 11-14
141. **Wiegand BD, Ketterer SG, Rapaport E** (1960) The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man. *Am J Dig Dis* 5: 427-436

142. **Winkler K, Tygstrup N** (1960) Determination of hepatic blood flow in man by cardio green. Scand J Clin Lab Invest 12: 353-356

143. **Yamazaki M, Suzuki H, Sugiyama Y, Iga T, Hanano M** (1992) Uptake of organic anions by isolated rat hepatocytes. A classification in terms of ATP-dependency. J Hepatol 14(1): 41-47

144. **Yamazaki M, Suzuki H, Hanano M, Tokui T, Komai T, Sugiyama Y** (1993) Na(+) -independent multispecific anion transporter mediates active transport of pravastatin into rat liver. Am J Physiol 264(1Pt1): G36-44

145. **Zoedler T, Ebener C, Becker H, Roehrer HD** (1995) Evaluation of liver function tests to predict operative risk in liver surgery. HPB Surg 9(1): 13-18

7. Anhang

Duplexsonographische Voruntersuchungen

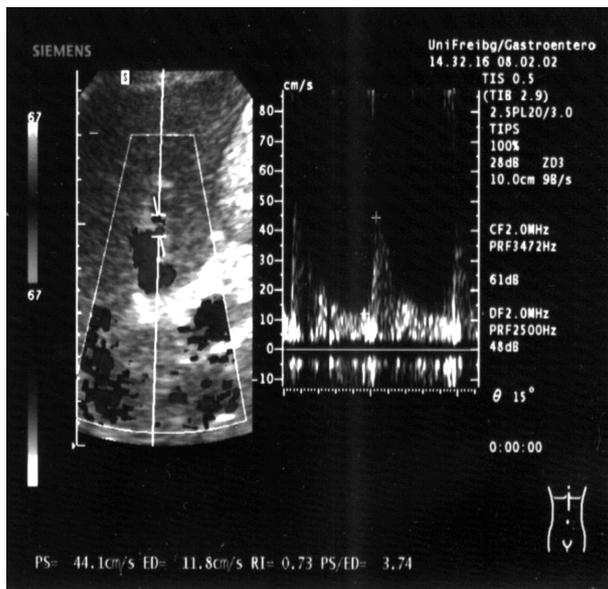


Abb. 24: Darstellung der Blutflussgeschwindigkeit [cm/sec] in der A. hepatica vor der Anlage eines Leberwickels am Beispiel von Proband 9 aus Tabelle 3.

- Peak Systole: 44,1 cm/sec
- End-Diastole: 11,8 cm/sec

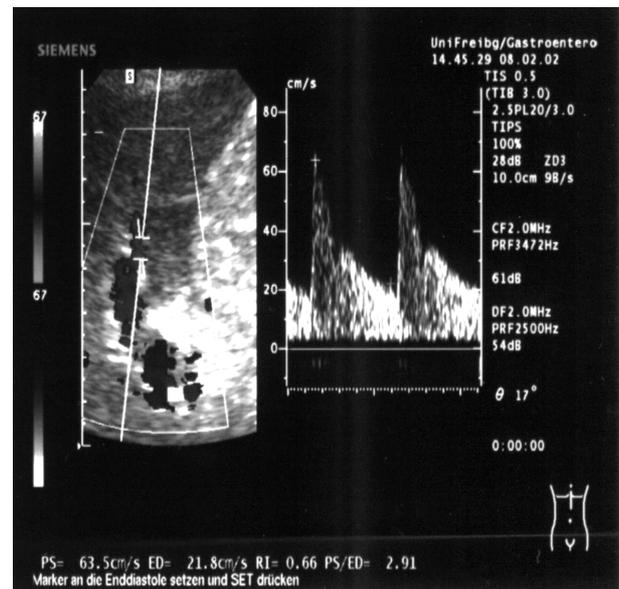


Abb. 25: Darstellung der Blutflussgeschwindigkeit [cm/sec] in der A. hepatica 13 Minuten nach der Anlage eines Leberwickels am Beispiel von Proband 9 aus Tab. 3.

- Peak Systole 63,5 cm/sec
- End-Diastole 21,8 cm/sec

Es findet sich ein deutlicher Anstieg sowohl der systolischen wie auch der diastolischen Flussgeschwindigkeit.

Tab. 3: Übersicht über das Probandenkollektiv der duplexsonographischen Vorversuche

Proband	Bezug zu Mahlzeiten	Geschlecht	Leberstatus	Alter	Beginn (Tageszeit)	BMI (kg/m ²)
1	nücht.	m	gesund	23	16:50	21,5
2	nücht.	m	gesund	22	16:45	23,3
3	nücht.	m	gesund	29	16:45	20,1
4	nücht.	w	gesund	20	16:30	17,5
5	nücht.	w	krank	39	17:00	30,0
6	nücht.	m	krank	58	17:10	28,6
7	nücht.	m	gesund	29	18:00	20,1
8	nücht.	m	gesund	80	17:00	15,0
9	postpr.	m	gesund	29	14:30	20,1
10	postpr.	m	gesund	79	14:30	21,2
11	postpr.	m	gesund	51	15:30	28,4
12	postpr.	m	krank	39	14:00	24,8
13	postpr.	w	gesund	65	14:45	25,8
14	nücht.	m	gesund	22	07:45	24,6
15	nücht.	m	gesund	42	07:45	22,3
16	nücht.	m	gesund	42	07:45	22,3
17	postpr.	m	gesund	42	14:30	22,3
18	postpr.	m	gesund	42	14:30	22,3
19	nücht.	w	krank	55	07:45	27,3
20	nücht.	m	krank	60	07:45	28,1
21	nücht.	w	krank	55	07:45	27,3
22	nücht.	m	krank	60	16:30	28,1
23	nücht.	m	krank	60	07:45	28,1
24	nücht.	m	krank	54	12:45	25,8
25	nücht.	m	gesund	72	15:00	22,1
26	nücht.	m	gesund	59	15:45	23,7
27	nücht.	m	gesund	47	16:15	19,5
28	nücht.	m	gesund	25	17:00	26,1

nücht. = nüchtern; postpr. = postprandial; m = männlich; w = weiblich

gesund = keine Lebererkrankung, krank = chronische, fortgeschrittene Lebererkrankung

BMI = Body Mass Index [kg/m²]

Tab. 4b: Ergebnisse der duplexsonographischen Voruntersuchung. Dargestellt sind die Blutflussgeschwindigkeiten [cm/sec] in der A. hepatica und V. portae zu den Zeitpunkten: vor dem Wickel (0') und 5, 10, 15 Minuten nach Anlage eines Leberwickels der Probanden 13-24. (siehe S. 13, Bedingung 1.-9.)

Proband	Flussgeschwindigkeit A. hepatica [cm/sec]						Flussgeschwindigkeit V. portae [cm/sec]						Peak Index (PI)							
	Systole			Diastole			Systole			Diastole			0'	5'	10'	15'				
	0'	5'	10'	15'	0'	5'	10'	15'	0'	5'	10'	15'	0'	5'	10'	15'				
13	36,7	32,3	31,5	31,9	6,5	7,6	7,0	7,5	25,4	28,1	28,1	26,2	19,0	21,2	22,0	20,9	nd	nd	nd	nd
14	41,1	36,1	37,3	36,0	15,5	13,8	13,6	14,2	29,0	29,7	29,1	32,9	23,9	21,9	19,4	23,3	nd	nd	nd	nd
15	71,3	70,7	72,4	68,6	37,2	37,2	37,3	35,6	16,4	17,0	19,3	18,9	11,9	9,9	13,0	13,8	0,69	0,69	0,69	0,70
16	51,0	50,9	47,3	47,5	24,6	23,4	21,0	22,3	16,5	16,0	15,6	18,5	11,6	6,5	7,0	8,1	0,76	0,79	0,86	0,80
17	40,6	47,1	46,6	46,4	12,0	11,7	11,9	15,4	18,5	19,3	25,5	22,5	15,8	15,5	18,5	18,9	1,40	1,70	3,00	1,30
18	44,3	42,9	45,0	41,0	7,1	7,5	8,7	8,3	22,9	22,8	21,8	16,1	16,7	16,8	16,7	13,0	2,57	2,10	2,10	1,90
19	51,0	49,2	48,0	45,3	18,3	17,3	17,4	15,5	18,0	19,1	21,7	17,6	15,9	17,1	17,2	16,2	1,13	1,09	1,16	1,12
20	27,6	31,5	31,7	33,7	9,8	10,5	10,1	11,9	20,0	17,9	16,0	16,4	16,3	14,0	15,0	12,2	1,22	1,23	1,22	1,14
21	51,0	49,2	48,0	45,3	18,3	17,3	17,4	15,5	18,0	19,1	21,7	17,6	15,9	17,1	17,2	16,2	1,13	1,09	1,16	1,12
22	50,5	54,0	53,6	54,6	19,2	21,0	20,5	22,2	12,5	12,1	13,1	14,0	11,0	9,5	10,5	11,7	1,05	0,98	1,00	0,97
23	63,1	nd	55,6	49,1	23,6	nd	24,1	18,1	16,3	nd	15,5	14,9	13,7	nd	14,3	14,1	1,05	0,98	1,00	0,97
24	29,0	34,9	34,7	32,8	14,0	16,2	15,9	14,8	14,2	14,6	14,8	13,8	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

nd = nicht durchgeführt

Tab. 4c: Zusammenfassung der duplexsonographischen Ergebnissen nach bestimmten Subgruppen (A-D) geordnet. Dargestellt sind die mittleren Blutflussgeschwindigkeiten [cm/sec] und deren Standardabweichung in der A. hepatica und V. portae zu den Zeitpunkten: vor dem Wickel (0') und 5, 10 und 15 Minuten nach Anlage eines Leberwickels. (siehe S. 13, Bedingung 1.-9.)

Subgruppe	Flussgeschwindigkeit A. hepatica [cm/sec]												Flussgeschwindigkeit V. portae [cm/sec]												Peak Index (PI)		
	Systole				Diastole				Systole				Diastole														
	0'	5'	10'	15'	0'	5'	10'	15'	0'	5'	10'	15'	0'	5'	10'	15'	0'	5'	10'	15'							
A M	47,7	48,7	48,8	49,2	18,1	19,1	17,9	18,5	19,2	19,8	20,1	21,2	11,8	11,5	11,4	12,4	1,1	1,0	1,0	1,0							
S	18,8	18,8	22,9	23,0	9,0	8,0	8,2	7,6	4,2	4,0	3,7	5,2	5,5	5,0	4,3	5,8	0,6	0,5	0,4	0,4							
B M	68,8	74,8	71,9	70,3	22,8	23,9	23,5	24,3	11,1	9,5	10,5	10,4	13,1	12,3	13,0	12,6	1,2	1,2	1,2	1,1							
S	44,4	51,1	47,4	47,2	12,4	16,4	12,9	18,0	12,0	14,3	13,0	11,7	3,2	3,9	3,7	2,7	0,3	0,3	0,3	0,3							
C M	58,0	60,6	60,5	59,9	20,0	21,0	20,5	21,1	15,5	15,5	15,7	15,3	12,3	12,3	12,5	13,0	1,2	1,1	1,1	1,1							
S	33,7	37,1	37,0	36,6	10,6	12,0	10,6	13,3	9,2	10,5	9,9	10,3	4,7	4,5	4,0	4,6	0,4	0,4	0,4	0,4							
D M	53,8	54,8	55,1	53,6	18,2	18,3	18,3	18,4	17,7	18,0	18,4	18,2	13,9	14,0	14,4	14,8	1,2	1,2	1,3	1,2							
S	27,7	30,2	30,5	30,4	10,0	10,8	9,8	11,7	8,4	9,3	9,0	9,0	4,4	4,7	4,7	4,7	0,5	0,4	0,6	0,4							

A = nüchtern, gesund: Probanden 1, 2, 3, 4, 7, 8, 14, 15, 16 (n=9)

B = nüchtern, chronisch, fortgeschrittene Lebererkrankung: Probanden 5, 6, 20, 21, 22, 23, 24 (n=7)

C = alle nüchternen Probanden (Subgruppe A+B, n=16)

D = alle Probanden 1-24 (n=24)

M = Mittelwert

S = Standardabweichung

Tab. 5: Vergleich des duplexsonographisch gemessenen Blutflusses [in cm/sec] in der V. portae vor und direkt nach der Anlage eines Leberwickels (n = 4) (siehe S. 13, Bedingung 10.)

Proband	Flussgeschwindigkeiten der V. portae [cm/sec]	
	vor Wickel-Applikation	nach Wickel-Applikation
Nr. 25	28,8	32,0
Nr. 26	17,0	20,6
Nr. 27	17,0	19,5
Nr. 28	21,0	21,7

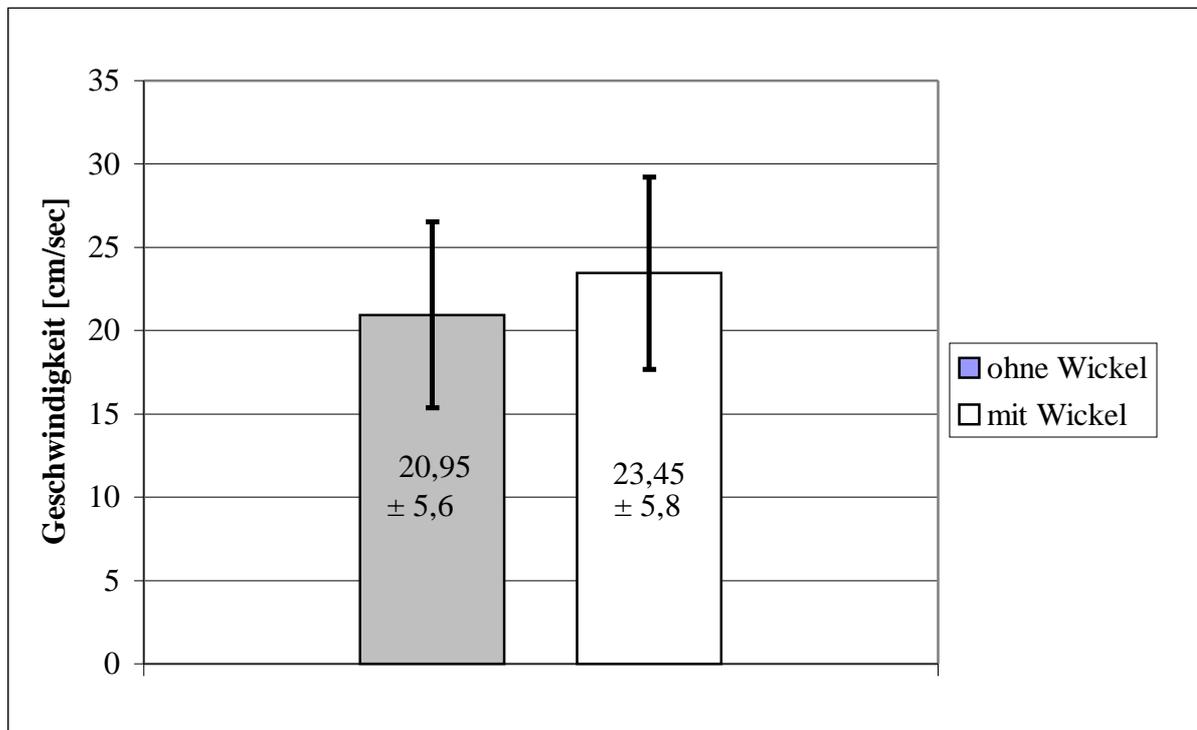


Abb. 26: Darstellung des duplexsonographisch gemessenen mittleren Blutflusses in der V. portae direkt nach der Anlage eines Leberwickels der Probanden 25-28 (n=4) (siehe S. 13, Bedingung 10.).

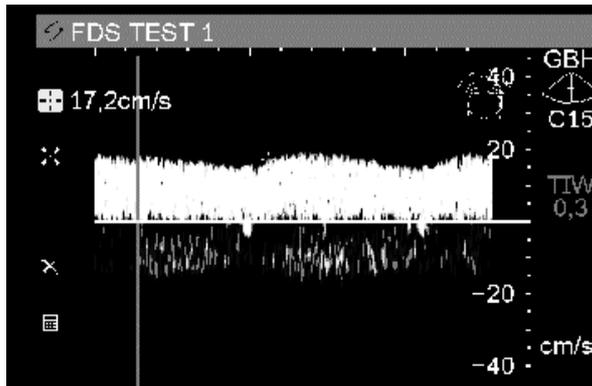


Abb. 27: Darstellung der Blutfluss-
geschwindigkeit [cm/sec] in der V. portae vor der
Anlage eines Leberwickels am Beispiel des
Probanden 26.

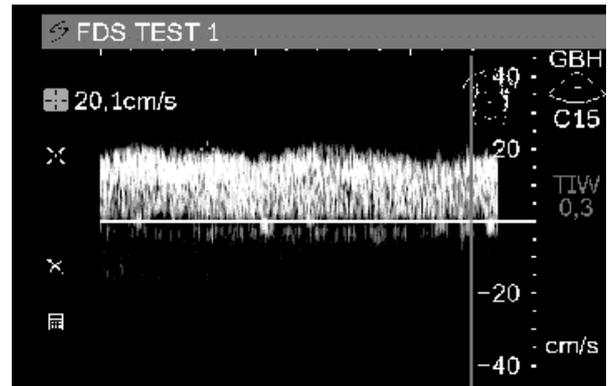


Abb. 28: Darstellung der Blutfluss-
geschwindigkeit [cm/sec] in der V. portae direkt
nach der Anlage eines Leberwickels am Beispiel
des Probanden. 26.

Danksagung

Für die Durchführung einer solchen Arbeit bedarf es der Unterstützung und Zusammenarbeit vieler Personen. So gilt mein Dank Prof. Dr. Drs. h.c. Blum für seine wissenschaftlichen Ratschläge und die Übernahme des Erstgutachtens sowie Prof. Dr. Daschner für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ganz herzlich möchte ich meinem Betreuer Dr. Roman Huber für seine sehr gute Betreuung danken. Die Zusammenarbeit mit ihm in den letzten Jahren machte viel Spaß und ich lernte von ihm, mich kritisch mit Studien auseinandersetzen zu können.

Ein ganz besonderer Dank gilt der Karl und Veronica Carstens-Stiftung, Essen, mit ihrer Vorsitzenden Fr. Dr. Veronica Carstens. Ohne die unermüdliche Hilfe der Carstens-Stiftung, und hier seien insbesondere Fr. Beate Stock-Schröer, die immer ein offenes Ohr für meine Probleme hatte, und Herrn Rainer Lüttke, der die statistische Auswertung übernommen hatte, erwähnt, wäre diese Studie sicherlich nicht in dieser Art und Weise durchführbar gewesen.

Eine Studie ist auch oft nicht ohne Probanden durchführbar. So möchte ich allen Probanden, die sich bereit erklärt haben, mich in dieser Studie zu unterstützen, meinen aufrichtigsten Dank aussprechen.

Dem Labor B4 der Inneren Medizin II und Fr. Berger möchte ich für die praktischen Ratschläge und die Bereitstellung der Geräte danken.

Viele Personen haben mich auf meinem bisherigen Lebensweg und meinem Studium unterstützt. Die bedeutendste Rolle kommt hierbei sicherlich meiner Familie zu. So danke ich meinen Eltern und meinem Bruder von ganzen Herzen für ihre Unterstützung und ihren Beistand.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Corinna Baldauf, meiner Verwandtschaft, Gertrud Hug, Francesco Forgione und all denen, die hier jetzt nicht namentlich genannt sind und mich trotzdem unterstützen.

Allen gilt ein herzliches „Vergelt's Gott“ wie man in meiner Heimat so schön sagt.

Lebenslauf

Name: Sven Weisser

Geburtsdatum/-ort 29. November 1977 in Rottweil

Eltern: Vater: Paul Weisser, Techniker
Mutter: Rosita Weisser, geb. Stifel, Angestellte

Geschwister: Thorsten Weisser, 30 Jahre, Realschullehrer

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulzeit

1984 – 1988 Grundschule Aldingen – Aixheim

1988 – 1997 Gymnasium Trossingen

weiterer Werdegang

07/1997 – 07/1998 Zivildienst, DRK KV Rottweil, Rettungsdienst

10/1998 – 09/2000 Studium Biologie-Diplom an der Uni Tübingen

10/2000 Vordiplom Biologie

10/2000 Beginn Medizin-Studium an der Uni Freiburg

03/2002 Ärztliche Vorprüfung

03/2003 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

02/2004 vorläufiges A-Diplom Akupunktur (DÄGfA)

03/2005 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

05/2006 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung