

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Universität Rostock
(Direktorin: Frau Prof. Nöldge-Schomburg)**

**Einfluss der Kombination von ITBV-gesteuerter
Volumengabe und niedrigdosiertem Dobutamin auf die
Oxygenierung und Perfusion von Leber und Dünndarm
unter PEEP-Beatmung**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0082-7

vorgelegt von
Sophie Christine Eckardt,
geboren am 12.02.1979 in Itzehoe
aus Hamburg

Rostock, den 22.10.2007

1. Gutachter: PD Dr. med. habil. Dierk A. Vagts

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan Stange

Klinik für Innere Medizin
Forschungslabor Detoxikation
Universität Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Albert Benzing

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen GmbH

Verteidigung am 05.08.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	3
2.1. Experimentelles Modell	3
2.1.1. Einführung.....	3
2.1.2. Versuchstiere.....	3
2.1.3. Untersuchungsgruppen.....	3
2.1.4. Anästhesie	4
2.1.4.1. Prämedikation und Narkose	4
2.1.4.2. Beatmung	4
2.1.4.3. Basisflüssigkeitstherapie	5
2.1.5. Präparation	5
2.1.5.1. Punktion einer Arteria femoralis.....	6
2.1.5.2. Präparation der Vena jugularis interna.....	7
2.1.5.3. Präparation des Abdomens.....	7
a) Präparation der Arteria hepatica propria.....	8
b) Präparation der Vena portae	8
c) Präparation der Vena mesenterica cranialis.....	9
d) Präparation der Arteria mesenterica cranialis.....	9
e) Präparation der Vena hepatica sinistra.....	9
2.1.6. Stabilisation.....	10
2.2. Messmethoden	10
2.2.1. Hämodynamik	10
2.2.1.1. Herzfrequenz	10
2.2.1.2. Herzzeitvolumen	10
2.2.1.3. Messung des Blutflusses in Pfortader, Leber- und Mesenterialarterie.....	10
2.2.1.4. Intravasale Druckmessung	12
2.2.1.5. Berrechnete hämodynamische Parameter	12
2.2.2. Blutgasanalyse.....	13
2.2.3. Sauerstoffangebot und -verbrauch	13
2.2.4. Messung des Gewebesauerstoff- und Gewebekohlendioxidpartialdruckes	14

2.2.4.1. Messung des Gewebesauerstoffpartialdruckes mit der Mehrdraht- oberflächenelektrode	14
2.2.4.2. Messung des intestinalen Kohlendioxidpartialdruckes und pH-Wertes	16
2.2.5. Messverfahren mit dem COLD [®] -Katheter	18
2.2.5.1. Farbstoffmessung	18
2.2.5.2. Kältemessung	18
2.2.5.3. Berechnete Parameter des COLD [®] - Katheters	19
2.2.6. Klinische Chemie	20
2.3. Versuchsablauf	20
2.3.1. Untersuchungsprotokoll	20
2.3.1.1. Übersicht des Versuchsablauf	21
2.3.1.2. Ablauf eines Messstatus	21
2.3.1.3. Datenverarbeitung	22
2.3.1.4. Statistische Methoden	22
2.3.2. ITBV-gesteuerte Volumengabe	22
2.3.3. Dobutamingabe	22
3. Ergebnisse	24
3.1. Hämodynamik	24
3.1.1. Systemische Hämodynamik	24
3.1.1.1. Herzfrequenz	25
3.1.1.2. Mittlerer arterieller Blutdruck	26
3.1.1.3. Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck	26
3.1.1.4. Zentralvenöser Druck	26
3.1.1.5. Pulmonalkapillärer Verschlussdruck	26
3.1.1.6. Herzzeitvolumen-Index	26
3.1.1.7. Totales Blutvolumen	27
3.1.1.8. Intrathorakales Blutvolumen	27
3.1.1.9. Hämoglobin	28
3.1.1.10. Schlagvolumen	29
3.1.2. Regionale Hämodynamik	30
3.1.2.1. Leber	30
3.1.2.1.1. Blutfluss in der Arteria hepatica	30
3.1.2.1.2. Blutfluss in der Vena portae	30
3.1.2.1.3. Gesamtdurchblutung der Leber	30

3.1.2.1.4. Leberdurchblutung in % des Herzzeitvolumens	31
3.1.2.1.5. Portalvenöser Druck	31
3.1.2.1.6. Lebervenöser Druck.....	32
3.1.2.2. Dünndarm.....	32
3.1.2.2.1. Blutfluss in der Arteria mesenterica cranialis.....	32
3.1.2.2.2. Blutdruck in der Vena mesenterica cranialis	32
3.1.2.2.3. Dünndarmdurchblutung in % des Herzzeitvolumens	32
3.2. Sauerstoffbilanz	33
3.2.1. Systemische Sauerstoffbilanz.....	33
3.2.1.1. Systemisches Sauerstoffangebot	33
3.2.1.2. Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus.....	33
3.2.1.3. Sauerstoffextraktion des Gesamtorganismus	33
3.2.2. Regionale Sauerstoffbilanz	34
3.2.2.1. Leber.....	34
3.2.2.1.1. Sauerstoffangebot	34
3.2.2.1.2. Sauerstoffaufnahme	34
3.2.2.1.3. Sauerstoffextraktion.....	34
3.2.2.1.4. Hepatovenöse Sauerstoffsättigung.....	34
3.2.2.2. Dünndarm.....	35
3.2.2.2.1. Sauerstoffangebot	35
3.2.2.2.2. Sauerstoffaufnahme	35
3.2.2.2.3. Sauerstoffextraktion.....	35
3.2.3. Gewebeoxygenierung.....	36
3.2.3.1. Oberflächensauerstoffpartialdruck der Leber.....	36
3.2.3.2. Gewebeoxygenierung des Dünndarms	36
3.2.3.2.1. Oberflächensauerstoffpartialdruck der Dünndarmserosa	36
3.2.3.2.2. Oberflächensauerstoffpartialdruck der Dünndarmmukosa.....	37
3.2.3.2.3. Kohlendioxidpartialdruck	37
3.2.3.2.4. Differenz von $p_i\text{CO}_2$ und $p_a\text{CO}_2$	37
3.2.4. Metabolismus	37
3.2.4.1. Glukoseabgabe der Leber	37
3.2.4.2. Laktataufnahme der Leber	38
3.2.4.3. ICG-Plasmadisappearance rate	38
3.3. Ergebnisse der Kontrolltiere	39

4.	Physiologie der Durchblutung von Leber und Dünndarm.....	43
4.1.	Physiologie der Leber	43
4.2.	Physiologie der Dünndarmdurchblutung	44
5.	Diskussion	47
5.1.	Diskussion der Methode	47
5.1.1.	Experimentelles Modell	47
5.1.1.1.	Versuchstiere.....	47
5.1.1.2.	Anästhesie	47
5.1.1.3.	Präparation	51
5.1.2.	Messmethoden.....	52
5.1.2.1.	Blutflussmessung	52
5.1.2.2.	Messung des Oberflächenkohlendioxidpartialdruckes.....	54
5.1.2.3.	Messung des Oberflächensauerstoffpartialdruckes.....	54
5.1.2.4.	Blutgasanalysen.....	56
5.1.3.	Statistische Methoden	56
5.1.4.	Experimenteller Ablauf.....	56
5.1.5.	Stabilität des experimentellen Modells	58
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	58
5.2.1.	Systemische Hämodynamik	58
5.2.2.	Regionale Hämodynamik.....	61
5.2.3.	Systemische Sauerstoffbilanz.....	65
5.2.4.	Regionale Sauerstoffbilanz	65
5.2.5.	Gewebeoxygenierung.....	66
6.	Zusammenfassung	68
7.	Literaturverzeichnis	70
8.	Anhang.....	84
8.1.	Abkürzungsverzeichnis.....	84
8.2.	Formeln	87
8.3.	Tabellenverzeichnis	88
8.4.	Abbildungsverzeichnis.....	89
8.5.	Lebenslauf.....	90
8.6.	Selbständigkeitserklärung	90
8.7.	Thesen	91
9.	Danksagung	93

1. Einleitung

Die Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) stellt heute die wesentliche Komponente der Therapie des Akuten Lungenversagen dar.

Schon vor dem zweiten Weltkrieg wurde ein positiver Atemwegsdruck während der In- und Expiration bei der Therapie des Lungenödems angewendet (Barach 1944). Es dauerte jedoch noch einige Jahre, bis der Gebrauch von PEEP in Verbindung mit maschineller Beatmung weiter untersucht und die Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik, die Lungenfunktion sowie den Sauerstoffhaushalt genauer betrachtet wurden.

Bei den Auswirkungen auf die systemische Hämodynamik wurde deutlich, dass die PEEP-Beatmung zu einem Abfall des Herzzeitvolumens (Cardiac output, CO) als Folge des verminderten venösen Rückflusses zum Herzen führt (Cournand 1948). Die Ermittlung des besten PEEP mit verbesserter Oxygenierung und geringer Beeinflussung des Herzzeitvolumens stellt also eine besondere Herausforderung dar (Suter 1975, Punt 1998).

Neben den zentralen hämodynamischen Effekten kommt es unter PEEP-Beatmung auch zu regionalen Veränderungen. Gerade das Splanchnikusgebiet ist besonders empfindlich und deswegen auch häufig Gegenstand von experimentellen Studien. Sowohl das verminderte Herzzeitvolumen, die Umverteilung des Blutes aber auch der Rückstau bei einem erhöhten zentralvenösen Druck sind hierbei von Bedeutung.

In zahlreichen experimentellen Studien wurde deutlich, dass das Herzzeitvolumen durch die Gabe von Flüssigkeit oder inotropen Pharmaka erhöht und dadurch auch den negativen Effekten entgegengewirkt werden konnte.

Katecholamine werden in der Intensivmedizin zur Steigerung des Herzzeitvolumens z.B. bei kardialer Dekompensation erfolgreich eingesetzt. Bei Dobutamin steht die positiv inotrope Wirkung im Vordergrund. Im Vergleich zu Adrenalin tritt eine geringere Frequenzsteigerung auf.

In Bezug auf die Flüssigkeitsgabe stellte die Bestimmung der adäquaten zu applizierenden Menge ein Problem dar. Denn die Gabe von Flüssigkeit könnte zu einer Verschlechterung des Lungenödems führen.

Lichtwarck-Aschoff et al. fanden heraus, dass das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) einen besseren Parameter zur Beurteilung des zirkulierenden Blutvolumens und auch des Herzzeitvolumens präsentiert als der zentralvenöse, der Wedge-Druck oder das

rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (Lichtwarck-Aschoff 1996).

Die ITBV-gesteuerte Volumengabe erwies sich als sinnvolles Konzept für die sichere Beatmung mit PEEP. Vorausgegangene Studien haben im Hinblick auf die regionale Perfusion und Oxygenierung des Splanchnikusgebietes gezeigt, dass sich die negativen Effekte von PEEP durch eine ITBV-gesteuerte Volumengabe annähernd vermeiden lassen.

Die Auswirkungen der Kombination der Gabe von Flüssigkeit mit einem inotropen Pharmakon ist bis jetzt nur wenig in Studien untersucht worden und stellt einen interessanten Ansatzpunkt dar, um die regionale Perfusion und Oxygenierung eventuell noch weiter verbessern zu können.

Ob jedoch bei hohen intrathorakalen Drücken, hervorgerufen durch hohe endexpiratorische Drücke, und einem optimalem Flüssigkeitshaushalt eine Anhebung des Herzzeitvolumens durch die Steigerung der Inotropie möglich ist oder ob die Nebenwirkungen der inotropen Substanzen im Vordergrund stehen, sollte untersucht werden.

Mit der vorliegenden Studie sollte herausgefunden werden, ob bei der Beatmung mit hohen PEEP-Werten und bei einem optimalen Volumenhaushalt durch ITBV-gesteuerte Volumentherapie die zusätzliche Gabe des Katecholamins Dobutamin zu einer Steigerung der Perfusion sowie des Sauerstoffangebotes im Splanchnikusgebiet führt.

Unsere Kernfragen waren:

- Hat die niedrigdosierte Gabe von Dobutamin bei optimalem Volumenhaushalt durch ITBV-gesteuerte Volumengabe einen zusätzlichen positiven Effekt auf die Oxygenierung und Perfusion von Leber und Dünndarm bei der Beatmung mit hohen positiven endexpiratorischen Drücken?
- Lässt sich eine Steigerung des Sauerstoffangebotes erreichen?
- Ist die Dosierung von Dobutamin begrenzt durch kardiale Nebenwirkungen?

2. Material und Methoden

2.1. Experimentelles Modell

2.1.1. Einführung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, tierexperimentelle Studie. Das Untersuchungsprotokoll wurde gemäß § 8 Absatz 1-6 des Tierschutzgesetzes von der Ethikkommission der Universität Rostock geprüft und vom Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Forsten und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern unter dem Aktenzeichen VI 522a-7221.31-1-024/99 genehmigt.

2.1.2. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an Schweinen der Gattung „Deutsches veredeltes Landschwein“ durchgeführt, die im Alter zwischen drei und vier Monaten waren und deren Gewicht ca. 30 kg betrug. In der Woche vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in der Großtierhaltung des Instituts untergebracht.

Ab vierundzwanzig Stunden vor dem Versuchsbeginn erhielten die Tiere keine Nahrung, jedoch Wasser ad libitum. Am Morgen des Untersuchungstages wurden die Tiere in den Großtier-OP des Instituts für Experimentelle Chirurgie (Leiterin Frau Prof. Vollmar) der Universität Rostock gebracht.

2.1.3. Untersuchungsgruppen

Die Untersuchung umfaßte 28 Tiere, die anhand einer Randomisierungsliste wie folgt aufgeteilt wurden:

Gruppe 1: Tiere mit aufsteigender PEEP-Beatmung, Basisinfusion von 10-12 ml/kg KG/h und ITBV-gesteuerter Volumentherapie
(11 Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 32 (28-33) kg)

Gruppe 2: Tiere mit aufsteigender PEEP-Beatmung, Basisinfusion von 10-12 ml/kg KG/h, ITBV-gesteuerter Volumentherapie und niedrigdosiertem Dobutamin (3 µg/ kg KG/ min) ab PEEP 10 cm H₂O
(12 Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 32 (30-33) kg)

Gruppe 3: Kontrollgruppe (5 Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 34 (29-36) kg)

2.1.4. Anästhesie

2.1.4.1. Prämedikation und Narkose

Die Prämedikation der Tiere erfolgte intramuskulär mit 0,5 mg/kg KG Midazolam (Dormicum[®], Hoffmann la Roche, Basel, Schweiz) und 5 mg/kg KG Ketamin (Ketanest[®], Parke & Davis Co., Berlin, Deutschland). Nach 10 bis 20 Minuten waren die Tiere soweit sediert, dass der Transport in den Operationsaal möglich war, und eine Ohrvene mit einer Braunüle (Vasofix 20 G, BRAUN Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) punktiert werden konnte.

Die Narkoseeinleitung erfolgte über diesen Zugang mit 0,02 mg/kg Flunitrazepam, 3 mg/kg Ketamin, 0,02 mg/kg Fentanyl (Fentanyl-Janssen, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) und 0,3 mg/kg Rocuronium (Esmeron[®], Organon GmbH, München, Deutschland) intravenös. Die Intubation erfolgte mit einem Endotrachealtubus (ID 7,5 mm). Im Anschluss wurde noch eine Magensonde geschoben und beides mit Pflastertape befestigt. Über Perfusoren (BRAUN Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) wurde die Narkose mit 0,7-1 mg/kg/h Flunitrazepam, 0,5-0,7 mg/kg/h Rocuronium und 7-10 mg/kg/h Ketamin aufrechterhalten.

2.1.4.2. Beatmung

Zur Beatmung wurde ein Respirator (Servo 900 C, Siemens, Deutschland) unter Druckkontrolle verwendet und mit einer Atemfrequenz von 16-18/min beatmet. Das Atemzugvolumen wurde durch Variation des P_{insp} mit 10 ml/kg voreingestellt und nach der Zielvorgabe von 4,6-6,0 kPa für den arteriellen CO_2 -Partialdruck und 12,5-15 kPa für den arteriellen O_2 -Partialdruck angeglichen.

Die expiratorische Kohlendioxidkonzentration wurde kontinuierlich über ein Kapnometer (Normocap, Fa. Datex, Helsinki, Finnland) gemessen. Zur Messung der Sauerstoffsättigung wurde ein Oxisensor (Oxisensor II N-25, O_2 Transducer, Nellcor Mallincrodt) am Schwanz angebracht und mittels Monitor (Baxter Explorer, Edwards critical care Explorer[™], Baxter GmbH, Deutschland) überwacht. Eine Anfeuchtung und Erwärmung der Atemgase erfolgte über eine Bennett-Kaskade (Cascade II, Bennett, Puritain Corporation, Los Angeles, USA). Um die Körpertemperatur möglichst konstant zu halten, lagen die Tiere zusätzlich auf einer Wärmematte. Die Körpertemperatur unterlag der kontinuierlichen Kontrolle durch den Thermistor eines flussgerichteten Thermodilutionskatheters (Model 93A-131-7F, Swan-Ganz Thermodilutions Catheder, American Edwards Laboratoires, Irvine, CA, USA), der über die

rechte Vena jugularis interna eingeschwenkt wurde (siehe 2.1.5.2. Präparation der Vena jugularis interna).

Die Blutgase wurden zusammen mit den Elektrolyt-, Glukose- und Laktatkonzentrationen regelmässig mittels eines ABL 600 Autoanalyser (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) kontrolliert.

Nach einem jeden Messstatus wurde der positive endexpiratorische Druck um 5 cm H₂O erhöht.

Desweiteren wurden der inspiratorische Druck (P_{insp}), der Spitzendruck (P_{peak}), der Mitteldruck (P_{mean}) und die Atemfrequenz dokumentiert.

2.1.4.3. Basisflüssigkeitstherapie

Zur Aufrechterhaltung der Isovolemie wurde auf 37 °C vorgewärmte, kristalloide Vollelektrolytlösung (Jonosteril, Fresenius Kabi, Bad-Homburg, Deutschland) in einer Dosierung von 10-12 ml/kg/h bzw. 15-20 ml/kg/h während der Laparotomie intravenös infundiert. Die Volumenzufuhr wurde so bemessen, dass der initial gemessene zentralvenöse Druck sowie der initial bestimmte pulmonalkapilläre Druck konstant blieben.

Mittels COLD[®]-Katheter (Cardiac Output, Lung- and Liverfunction Diagnosis; Pulsion Medical Systems München, Deutschland) wurde bei den Tieren der Untersuchungsgruppen 1 und 2 das ITBV gemessen und entsprechend Hydroxyethylstärke (HAES-steril 6%, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) mit 7-9 ml/ kg/ h infundiert.

2.1.5. Präparation

Die Präparation unterteilte sich in drei Bereiche:

1. Punktion der Arteria femoralis
2. Präparation der Vena jugularis interna mit Anlage der entsprechenden Katheter
3. Präparation des Abdomens mit Anlage eines Katheters in die Vena portae, in die linke Vena hepatica, in die Vena mesenterica superior sowie Anbringen von Ultraschallflussmessköpfen um die Arteria mesenterica superior, Arteria hepatica und die Vena portae.

Sämtliche Präparationen fanden unter sorgfältigster Beachtung von Sterilität und Anwendung von sterilen Techniken, Kathetern und Instrumenten statt.

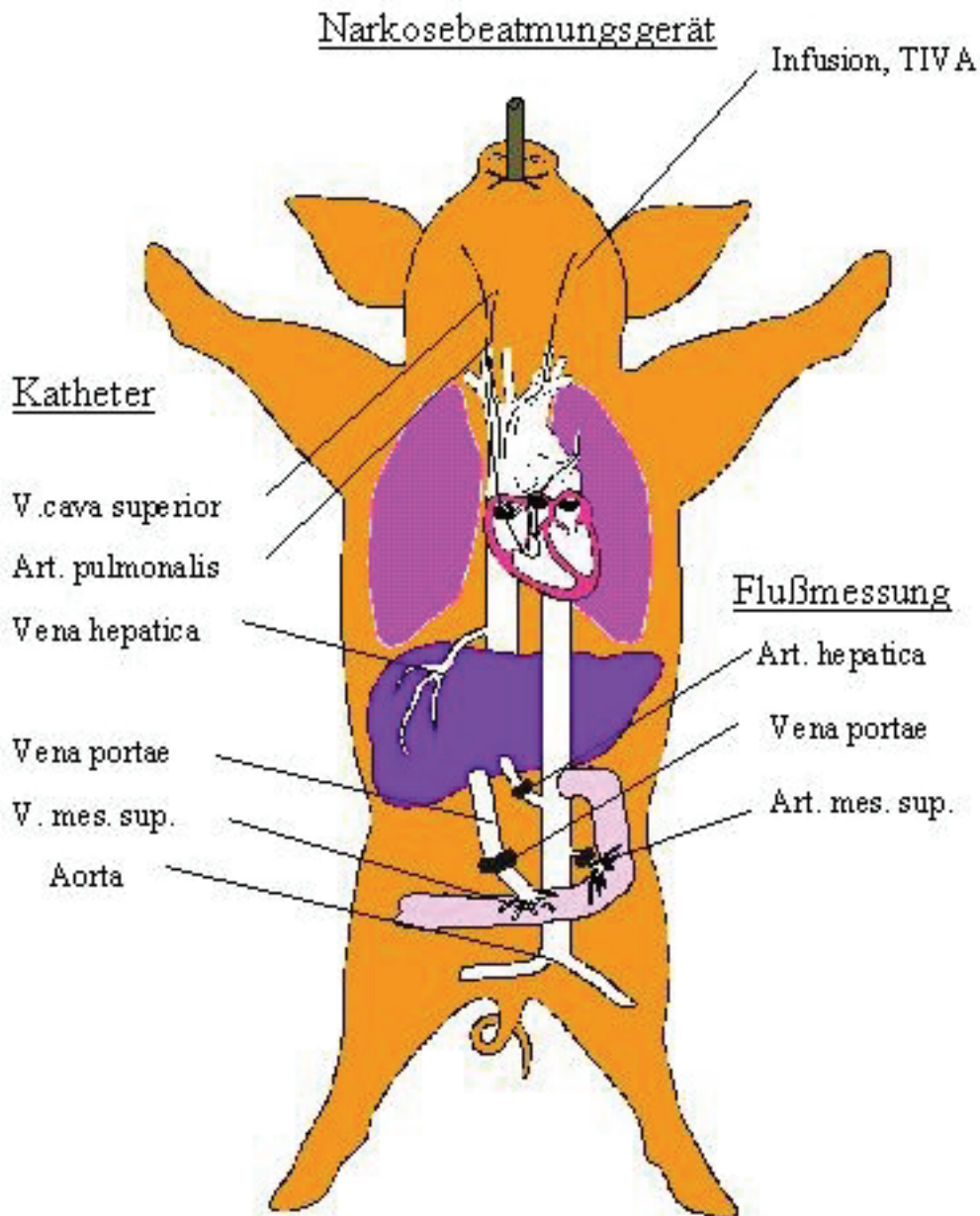


Abb. 2.1: Modellskizze der Versuchsanordnung

2.1.5.1. Punktion einer Arteria femoralis

Nach der Palpation der Arteria femoralis in der rechten bzw. linken Inguinalbeuge wurde diese punktiert und eine Schleuse (Super Arrow Flex 5 F, Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) in Seldinger-Technik eingeführt. Es erfolgte die Katheterisierung mit einem COLD[®]-Katheter (Pulsioath, Oxymetrie-Therma Dilutionskatheter, 4F, Pulsion Medical System, München, Deutschland), welcher 30 cm bis in die Aorta abdominalis vorgeschoben wurde. Dieser Katheter diente der Messung der Indocyaningrün (ICG)-

Clearance, der ICG-Plasma-Disappearance-Rate, des extravasalen Lungenwasserindex (EVLWI) und des intrathorakalen Blutvolumenindex (ITBVI).

2.1.5.2. Präparation der Vena jugularis interna

Zunächst erfolgte nach Hautdesinfektion und sterilem Abdecken die Präparation der Vena jugularis interna rechts in der ventrolateralen Halsregion über einen 6-8 cm langen Hautschnitt und vorwiegend stumpfe Präparation. Das Gefäß wurde nach kranial ligiert und nach kaudal lose umschlungen. Anschließend wurde das Gefäß zwischen kranialer und kaudaler Umschlingung mit Hilfe einer 18 G Braunüle (Vasocan[®], BRAUN Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) punktiert und eine Schleuse in Seldinger-Technik ca. 6 cm intraluminal vorgeschoben. Durch erneute Punktion kranial der Einstichstelle wurde ein zentraler Venenkatheter (Certofix, 3-Lumen, trio V720, 7F, BRAUN Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) ebenfalls in Seldinger-Technik in der rechten Vena jugularis interna platziert und ca. 12 cm bis zum Einmündungsbereich des rechten Herzvorhofs vorgeschoben. Dieser Katheter diente der ZVD-Messung sowie der Volumensubstitution. Schleuse und Katheter wurden durch Festziehen und Verknoten der kaudalen Ligatur fixiert. Danach wurde ein Pulmonalkatheter (Thermodilutionkatheter, 4-Lumen, 7F, nicht-heparinisiert, ABBOTT critical care systems, USA) über die Schleuse in die Vena jugularis interna eingebracht und von dort mit aufgeblasenem Ballon über die Vena cava superior, den rechten Herzvorhof und die rechte Herzkammer in die Lungenstrombahn eingeschwenkt. Die korrekte Lage wurde durch das Erscheinen der „Wedge-Druckkurve“ auf dem Monitor bestätigt. Über diesen Katheter wurden das Herzzeitvolumen, die Körpertemperatur, der pulmonalarterielle Druck (PAP) sowie der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) gemessen. An dieser Stelle wurde die Narkosemittelzufuhr von der Ohrvene an die Schleuse umgehängt, um eine sicherere Verteilung der Anästhetika zu gewährleisten. Es folgte die Fixation der Katheter und der Verschluss der Wunde durch Naht.

Vor Beginn der Präparation des Abdomens wurden die arteriellen Blutgase bestimmt und die Beatmung gegebenenfalls korrigiert.

2.1.5.3. Präparation des Abdomens

Der Zugang zum Abdomen wurde über eine mediane Laparotomie vom Processus xiphoideus bis ca. 5 cm oberhalb der Symphyse nach Enthaarung und Desinfektion geschaffen.

Es erfolgte die Lagekontrolle der Magensonde sowie die mechanische Entleerung der Luft und des Nüchternsekretes.

Der Dünndarm wurde mit feuchten, warmen Bauchtüchern abgedeckt und eventeriert. Die Präparation wurde unter größtmöglicher Schonung durchgeführt, wobei im Besonderen auf die Vermeidung einer Torquierung und einer daraus resultierenden Durchblutungsstörung des Darms geachtet wurde. Des Weiteren stand die Schonung des perivaskulären Nervenplexus im Vordergrund, um nicht schon im Vorfeld eine Veränderung des Gefäßmuskeltonus hervorzurufen.

a) Präparation der Arteria hepatica propria

Zu diesem Zweck wurde das Ligamentum hepatoduodenale aufgesucht und in diesem die Arteria hepatica communis. Dem Verlauf der Arterie folgend, gelangte man nach Abgang der Arteria gastrica dextra unter Anheben des linken Leberlappens zur Aufzweigung der Arteria hepatica propria in die linke und rechte Leberarterie. Unter sorgfältiger Schonung der naheliegenden Gefäße wurde die Arterie auf einer Länge von 2 cm dargestellt und mit einem roten Gummizügel angeschlossen. Ein der Größe des Gefäßes angemessener Ultraschallflussmesskopf (Transonic[®] Flowprobe, Transonic Systems Inc., NY, USA) wurde um das Gefäß herum platziert und, um eine bessere Leitfähigkeit zu gewähren, mit Kontaktgel zwischen Messflächen und Gefäßwand versehen. Durch Einnähen in das Bindegewebe wurde ein Lösen des Messkopfes und eine Torquierung oder versehentliche Traumatisierung des Gefäßes durch Zug vermieden. Die korrekte Lage und Funktion des Flussmesskopfes wurde durch eine Probemessung überprüft. Dieses Prozedere galt auch für die Flussmessköpfe um die Vena portae sowie die Arteria mesenterica cranialis.

b) Präparation der Vena portae

Als nächstes wurde am dorsalen Rand des Ligamentum hepatoduodenale die Vena portae aufgesucht und ca. 2 cm vor ihrem Eintritt in die Leberpforte freipräpariert. Die Portalvene wurde punktiert und in Seldinger-Technik ein Vygon Einlumenkatheter (Vygon 20G leader cath 115, Ecouen, Frankreich) durch die Vene bis zur Leberpforte vorgeschoben und durch eine Naht an der Pankreakapsel gesichert. Der Katheter war vorher mit Seitenlöchern versehen worden. Der Pfortaderkatheter diente der Entnahme von portalvenösen Blutproben und zur Druckmessung in der Portalvene.

Des Weiteren wurde auch die Vena portae mit einem Ultraschallflussmesskopf (Transonic[®] Flowprobe, Transonic Systems Inc., NY, USA), hier mit einem Innendurchmesser von 7 oder 8 mm, versehen.

c) Präparation der Vena mesenterica cranialis

Die Vena mesenterica cranialis, welche der Vena mesenterica superior beim Menschen entspricht, wurde kaudal ihres Zusammenflusses mit der Vena lienalis zur Pfortader aufgesucht und mit einem Einlumenkatheter (Vygon Leadercath, 20G, Ecouen, Frankreich) kanüliert. Der Katheter wird durch Annaht im umliegenden Bindegewebe fixiert. Dieser diente der Entnahme von Blutproben und zur Druckmessung in der Vena mesenterica superior.

d) Präparation der Arteria mesenterica cranialis

Es wurde weiter die Arteria mesenterica cranialis (superior) aufgesucht, angeschlungen und ein Flussmesskopf (Transonic[®] Flowprobe, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) mit einem Innendurchmesser von 5 oder 6 mm um das Gefäß herum platziert.

e) Präparation der Vena hepatica sinistra

Nach transparenchymaler Punktion der linken Lebervene (Paschen 1986) wurde ein Einlumenkatheter (16G-Central Venous Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) in die Vene eingeführt und an der Leberkapsel fixiert. Daraufhin erfolgte die Verifizierung der korrekten Lage des Lebervenen-Katheters durch Messung eines Sättigungsgradienten zwischen Blutproben aus Leber- und Portalvene. Der Katheter in der Lebervene diente ebenfalls zur Blutprobenentnahme und kontinuierlichen Druckmessung.

Zur Harnableitung wurde ein großlumiger suprapubischer Blasen Katheter (Cystofix[®], 5,6 mm Kanüle, BRAUN Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) gelegt.

Zuletzt wurde der Dünndarm im Bereich des Jejunum auf einer Länge von ca. 0,5 cm inzidiert und ein Tonocap-Katheter (TRIP[®]-Tonometrikatheter, 14F, Tonometrics, Finnland) in das Darmlumen vorgeschoben und fixiert. Der Tonocap-Katheter diente der Messung des Kohlendioxidpartialdruckes an der Oberfläche der Mukosa im Jejunum.

Um Flüssigkeits- und Wärmeverluste zu reduzieren, wurde die Laparotomiewunde bis auf 10 cm durch eine Naht verschlossen. Diese verbleibende Öffnung diente während der Messzeitpunkte der Oberflächensauerstoffpartialdruckmessung auf der Leber, Dünndarmserosa und -mucosa. Zwischen den Messzeiten wurde diese Öffnung mit Backhaus-

Klemmen geschlossen und mit einem feuchten Bauchtuch bedeckt.

2.1.6. Stabilisation

An die Präparationsphase schloß sich eine ca. zweistündige Stabilisationsphase an, um eine Stabilisation aller hämodynamischen Parameter zu erreichen und um mögliche Interferenzen durch die vorangegangene Präparation auszuschließen.

2.2. Messmethoden

2.2.1. Hämodynamik

2.2.1.1. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde über die Pulsoxymetrie (Oxisensor[®] und Edwards critical care Explorer[™], BAXTER GmbH, Deutschland) und über den Katheter in der Arteria femoralis kontrolliert.

2.2.1.2. Herzzeitvolumen

Die Messung des Herzzeitvolumens erfolgte nach der Thermodilutionsmethode (Fegler 1954, Ganz 1972) mit zehn Millilitern einer eisgekühlten 0,9 %igen NaCl-Lösung, die über den Swan-Ganz-Katheter in die rechte Vena cava superior injiziert wurde. Ein in der Spitze des Pulmonalis-Katheters sitzender Thermistor registrierte die auftretende Temperaturdifferenz und deren zeitlichen Verlauf, ein Computer (Edwards critical care Explorer[™], BAXTER GmbH, Deutschland) errechnete daraus das Herzzeitvolumen. Aus drei Messungen wurde der Mittelwert gebildet. Messwerte, die mehr als +/- 5 % vom errechneten Mittelwert abwichen, wurden nicht verwendet.

2.2.1.3. Messung des Blutflusses in Pfortader, Leber- und Mesenterialarterie

Mittels der an den genannten Gefäßen angebrachten Ultraschallflussmessköpfe (Perivascular Flowprobe, R&S-Series, Transonic Systems Inc., NY, USA) wurde die Blutflussrate in Millilitern pro Minute gemessen. Die Größe der angebrachten Messköpfe wurde entsprechend des Kalibers der Gefäße gewählt. Der Flussmesskopf sollte das Gefäß nicht einengen. Auch bei einem im Vergleich zum Gefäßdurchmesser bis zu 20 % größeren Flussmesskopf kann es nicht zu Messfehlern kommen. Um die Leitfähigkeit zu verbessern, wurde

Ultraschallkontaktgel auf die Messflächen aufgetragen. Die Blutflussmessung wurde durch das Flussmessgerät Flow Meter T 208 (Transonic Systems Inc., NY, USA) registriert und mittels PO-NE MAH (Digital Acquisition Analysis and Archive Systems, Plugsys, Simsbury, USA) kontinuierlich oszilloskopisch dargestellt und aufgezeichnet. Die Nulleinstellung und Stabilitätskontrolle erfolgte nach der Aufwärmung des Messgerätes während der Präparationsphase.

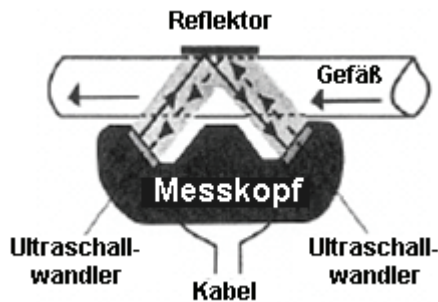


Abb. 2.2: Flussmesskopf

Die Flussmessköpfe bestehen aus zwei Ultraschallwandlern und einem Reflektor, wobei sich die Ultraschallwandler auf der einen Seite und der Reflektor auf der Gegenseite (zwischen den beiden Ultraschallwandlern) des Gefäßes befinden (siehe Abb. 2.2).

Durch ein elektrisches Signal entsendet der flussaufwärts gelegene Ultraschallwandler eine Ultraschallwelle, die das Gefäß in Flussrichtung durchquert, am Reflektor reflektiert und von dem flussabwärts gelegenen Ultraschallwandler aufgenommen wird. Hier erfolgt die Umwandlung in elektrische Signale, welche mit Hilfe eines Blutflussmessgerätes eine genaue Betrachtung der Durchquerungszeit (transit time) ermöglichen.

Anschließend wird das Aussenden und Empfangen der Ultraschallwelle in umgekehrter Richtung – flussaufwärts – wiederholt. Dabei verlängert sich die Durchquerungszeit. Im Blutflussmessgerät wird die Differenz der beiden Durchquerungszeiten gebildet, die ein Maß des Volumenflusses darstellt.

Folgende Blutflüsse wurden gemessen:

- leberarterieller (HABF)
- portalvenöser (PVBF)
- mesenterialarterieller (SMABF)

2.2.1.4. Intravasale Druckmessung

Alle intravasalen Katheter wurden über Spülsysteme mit kalibrierten Druckwandlern (Dreifach Druckmesssystem, Medex Medical Ltd., Grossbritannien) verbunden, die über einen Personalcomputer und das Datenerfassungsprogramm (PO-ME-MAH Digital Acquisition Analysis und Archive Systems, Plugsys, Simsbury, USA) für die kontinuierliche Registrierung der Daten am Bildschirm (Hugo Sachs, March Hugstetten, Deutschland) sowie digital auf Festplatte (HSE, March Hugstetten, Deutschland) sorgten. Die Nullpunktkalibration erfolgte nach Aufwärmen des Gerätes und ein weiteres Mal direkt vor den jeweiligen Messzeitpunkten. Referenzpunkt aller Druckmessungen war der rechte Herzvorhof.

Als Spüllösung diente 500 ml 0,9 %ige NaCL-Lösung mit 5000 IE Heparin (Hoffmann la Roche, Basel, Schweiz), mit der die Spülsysteme mit 3 ml/h gepült wurden.

Folgende Blutdrücke wurden gemessen:

- Hochdrucksystem:
 - systolischer, diastolischer und Mitteldruck
→ Katheter in der Arteria femoralis
- Niederdrucksystem:
 - zentralvenöser Druck (ZVD),
 - pulmonalarterieller Druck (PAP),
 - pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP)
→ Katheter über rechte Vena jugularis interna
 - portalvenöser Druck (PVP)
 - lebervenöser Druck (HVP)
 - mesenterialvenöser Druck (SMVP)

2.2.1.5. Berrechnete hämodynamische Parameter

Aus den erhobenen Messwerten ließen sich folgende weitere Parameter berechnen (die Formeln sind im Anhang beigefügt):

- Schlagvolumen (SV)
- Gefäßwiderstände (systemisch, hepato-arteriell, portalvenös, mesenterialvenös)
- Lebergesamtdurchblutung (THBF)

2.2.2. Blutgasanalyse

Bei jedem Messzeitpunkt wurden die Blutgase bestimmt. Hierzu wurden mit heparinisierten 2 ml-Blutgasspritzen Proben aus den gelegten Kathetern entnommen, die entweder unmittelbar nach der Entnahme in einem Blutgasanalysegerät (Acid Base Analyser 3, Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) bearbeitet wurden oder, bei nicht vermeidbaren Wartezeiten durch Messung vorhergehender Blutproben, nach Lagerung der gefüllten Blutgasspritzen auf Eis und kontinuierlicher Homogenisierung. Das Gerät ermittelte die Hämoglobinkonzentration, pH-Werte, pCO₂ und pO₂ durch Messung; berechnet wurden Bicarbonat, Standardabweichung und Sauerstoffsättigung. Außerdem wurden Laktat und Glukose bestimmt.

2.2.3. Sauerstoffangebot und -verbrauch

Anhand der Blutgasanalyse, des Hämoglobingehaltes und der hämodynamischen Messwerte wurden nachfolgende Parameter der Sauerstoffbilanz berechnet (die Formeln zur Berechnung finden sich im Anhang):

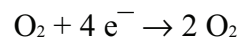
- | | |
|-----------------------|--------------------|
| Sauerstoffgehalt: | - arteriell |
| | - gemischtvenös |
| | - portalvenös |
| | - lebervenös |
| | - mesenterialvenös |
| Sauerstoffangebot: | - systemisch |
| | - Leber |
| | - Dünndarm |
| Sauerstoffverbrauch: | - systemisch |
| | - Leber |
| | - Dünndarm |
| Sauerstoffextraktion: | - systemisch |
| | - Leber |
| | - Dünndarm |

2.2.4. Messung des Gewebesauerstoff- und Gewebekohlendioxidpartialdruckes

2.2.4.1. Messung des Gewebesauerstoffpartialdruckes mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode

Die Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes der Leberoberfläche sowie der Serosa bzw. Mukosa des Darmes wurden mit einer Mehrdrahtoberflächenelektrode (Sauerstoff-8-Kanalelektrode, Fa. Eschweiler, Kiel, Deutschland) zu den Zeiten der einzelnen Messstatus registriert. Die Methode ist gut evaluiert worden und gilt unverändert als Goldstandard für die Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck-Messung (Kessler 1976, Lübbers 1977, Spiegel 1985, Spiegel 1987).

Das Prinzip, nach dem die Mehrdrahtoberflächenelektrode den Sauerstoffpartialdruck registriert, beruht auf einer polarographischen Messung mittels Reduktion von Sauerstoff an einer Edelmetallelektrode unter Anlegen einer negativen Spannung:



Der Aufbau der Mehrdrahtoberflächenelektrode besteht aus acht Platindrähten mit einem Durchmesser von 15 μm , die in einen Glaskörper eingeschmolzen sind. Um den Glaszylinder, der die Drähte hochohmig voneinander isoliert, befindet sich ein Silberchloridring als Bezugsanode. Die einsatzfähige Elektrode verfügt außerdem über einen Elektrolytraum, der durch Anlegen einer in 0,2 molarer KCL-Lösung getränkter 12 μm starken Cuprophanfolie und einer sich darüber befindlichen 20 μm starken Teflonfolie geschaffen wurde. Dieser Teil der Mehrdrahtoberflächenelektrode wurde an jedem Versuchstag neu hergestellt.

Durch dieses Bauprinzip (Clark 1953) befinden sich sowohl die Messelektrode als auch die Bezugselektrode in einem geschlossenen System mit einem gemeinsamen Elektrolytraum, der durch eine sauerstoffpermeable Membran vom Messmedium getrennt ist, die die Elektrode vor Verunreinigungen durch Proteinablagerungen schützt. Bei Anlegen der fertigen Elektrode auf dem Messmedium, in diesem Fall der Leberoberfläche sowie Mukosa und Serosa des Darmes, diffundiert Sauerstoff durch die Teflonmembran in den Elektrolytraum, wo dieser nach der oben genannten Formel reduziert wird. Der gemessene Reduktionsstrom entspricht bei konstanten Diffusionsbedingungen dem Sauerstoffpartialdruck auf der Mediumoberfläche. Voraussetzung hierfür ist eine Polarisationsspannung von -700 mV, bei der die vom

jeweiligen Elektrodentyp abhängige Stromspannungskurve ein Plateau erreicht. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen dem Reduktionsstrom und dem Sauerstoffpartialdruck.

Die Überprüfung auf Messstabilität wurde vor jeder Messung durch längeres Eintauchen der Elektrode in ein auf 37° Celsius erwärmtes Wasserbad (Aquadest), welches mit Luft (FiO_2 20,8 %) durchperlt wurde, durchgeführt. Direkt vor jeder Messung erfolgte eine Zweipunkt-Kalibration mit einer Nulllösung als zweiter Eichlösung (Na-Dithionit-Lösung mit einem pO_2 von 0 cm H_2O , Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) mit einem pO_2 von 0 cm H_2O .

Zur Messung des Leberoberflächengewebepartialdruckes wurde die Elektrode in einem mit einem sterilen Gummiplättchen versehenen Plexiglashütchen (zur Verbesserung und Stabilisierung der Haftung und um zu verhindern, dass Luftsauerstoff unter die Elektrode gelangte) auf den rechten Leberlappen gesetzt. Bei der Serosa-Messung bedurfte es keiner weiteren Hilfsmittel, bei der Messung des Mukosagewebepartialdruckes wurde die Öffnung des Darmes mit einem weiteren Plastikhütchen offengehalten. Verbliebene Darminhalte wurden vor der Messung vorsichtig abgesaugt, um Fehlerquellen auszuschliessen. Nach einigen Sekunden zeigten sich konstante Diffusionsbedingungen durch Auftreten von Linearität der einzelnen Messungen der acht Platinelektroden, was den Zeitpunkt zum Messbeginn signalisierte.

Um lokale Unterschiede des O_2 -Partialdruckes im Messmedium auszugleichen, die durch den Abfall des Sauerstoffgehaltes von dem arteriellen zum venösen Schenkel innerhalb des Krogh'schen Zylinders entstehen, müssen mehrere Messungen durchgeführt werden. Dazu wird die Elektrode leicht gedreht. Bei dem Krogh'schen Zylinder handelt es sich um einen gedachten Gewebszylinder, der von einer einzelnen Kapillare mit Sauerstoff versorgt wird und innerhalb dessen der O_2 -Partialdruck vom arteriellen zum venösen Schenkel und von der Mittellinie, auf der die Kapillare verläuft, zur Peripherie des Zylinders abfällt (Grote 1995). Im vorliegenden Versuch wurden jeweils ungefähr 200 Messungen pro Messstatus durchgeführt.

Die Erfassung und Speicherung der Messwerte erfolgte durch ein Mikroprozessor unterstütztes System (Ingenieurbüro für Mess- und Datentechnik, Dipl. Ing. K. Mussler, Aachen, Deutschland).

Die Ergebnisse der Gewebeoberflächen- pO_2 -Messwerte wurden als summarische Histogramme dargestellt. Auf der Abszisse sind die in gleich große Klassen eingeteilten pO_2 -Werte dargestellt, auf der Ordinate die prozentuale Häufigkeit der gemessenen Messwerte. Das „normale“ pO_2 -Histogramm weist eine Glockenform auf. Die Lage des

Häufigkeitsmaximums, die Position auf der X-Achse sowie die Gesamtform des Histogramms werden als Kriterien zur Beurteilung der Gewebeoxygenierung herangezogen (Kessler 1976, Lübbers 1977).

Eine Verschlechterung der Sauerstoffversorgung manifestiert sich in einer Linksverschiebung der pO_2 -Verteilungskurve (mit einer Vermehrung niedriger pO_2 -Werte). Eine Störung der Mikrozirkulation kann sich als Ausbreitung der Glockenform an der Basis zusammen mit der Ausbildung mehrerer Gipfel zeigen.

2.2.4.2. Messung des intestinalen Kohlendioxidpartialdruckes und pH-Wertes

Der $piCO_2$ und pHi wurden tonometrisch mit Hilfe eines Tonocap-Systems bestimmt. Es besteht aus einem Tonometrikatheter (TRIP[®]-Tonometrikatheter, 14F, Tonometrics, Finnland), der intraluminal in das Jejunum gelegt wurde und über einen Biofilter an den zugehörigen Kapnographen (TONOCAP TC-200, Datex, Helsinki, Finnland) angeschlossen wurde.

Die Sonde besteht aus einem gasundurchlässigen Kunststoffkatheter, an dessen Ende sich ein semipermeabler Ballon befindet, der gasgefüllt ist. Direkt nach dem Einbringen wurde dieser an den kalibrierten Tonocap angeschlossen, um die Äquilibrierungsphase zu beginnen. Der $piCO_2$ wird photometrisch in der aus dem Ballon in einem automatisierten Vorgang aspirierten Luft bestimmt. Das Gasgemisch wird anschließend wieder in den Ballon zurückgegeben.

Das Prinzip der Messung beruht auf dem tonometrischem Messprinzip, wonach sich die Partialdrücke von O_2 und CO_2 in der Füllflüssigkeit von Hohlorganen mit den Gasspannungen im umgebenden Gewebe äquilibrieren (Bergofsky 1964, Dawson 1965). Das CO_2 in den Darmwandzellen diffundiert durch die Zellmembranen und äquilibriert sich mit der Luft im Ballon des Katheters, sodass der intraluminale Kohlendioxidpartialdruck dem der oberflächlichen Mukosaschicht entspricht. Voraussetzung dafür ist, dass der Ballon der Mukosa dicht anliegt.

Kohlendioxid wird bei einer Fülle von katabolen Reaktionen freigesetzt, und zwar vorwiegend bei der dehydrierenden Decarboxylierung von α -Ketosäuren und der nicht-dehydrierenden Decarboxylierung von β -Ketosäuren. Neben einem geringen Teil, der in Carboxylierungsreaktionen wieder fixiert werden kann, wird der überwiegende Teil, etwa 24000 mmol pro Tag beim gesunden, nicht ruhenden Erwachsenen, wieder über die Lunge abgeatmet (Löffler/ Petrides 1988).

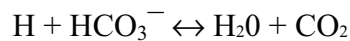
Unter ischämischen Bedingungen kann über zwei pathophysiologische Mechanismen eine Erhöhung des Kohlendioxidpartialdruckes hervorgerufen werden:

1. CO₂-Akkumulation

Durch einen reduzierten Blutfluss kommt es zu einer verminderten Auswaschung des CO₂ aus dem Gewebe.

2. CO₂-Produktion durch anaerobe Energiegewinnung

Unter Hypoxie führt ein erhöhtes Aufkommen von Protonen zur vermehrten Bildung von CO₂:



Für den Anstieg der Protonenkonzentration unter einer Hypoxie ist die anaerobe Energiegewinnung durch anaerobe Glykolyse und die Adenylatkinasereaktion verantwortlich. Protonen entstehen zwar auch unter aeroben Bedingungen während des Abbaus von Glukose zu 3-Phosphoglycerinsäure, welche als schwache Säure ihr Proton abgibt (und dadurch zu 3-Phosphoglycerat wird). Dieses Proton wird jedoch bei der nicht-dehydrierenden Decarboxylierung von Isocitrat im Citratcyklus, in dem 3-Phosphoglycerat über Pyruvat oxidiert wird, wieder verbraucht, sodass die Bilanz ausgeglichen wird.

Bei der anaeroben Energiegewinnung ist die Reoxidation von NADH durch die Atmungskette eingeschränkt. Daher muss die Regeneration von NAD nun über die Hydrierung von Pyruvat zu Laktat erfolgen, wobei durch die Erhaltung der Carboxylgruppe auch ein Proton übrig bleibt (Löffler/Petrides 1988).

Der zweite Weg der Energiegewinnung unter anaeroben Bedingungen ist die Adenylatkinasereaktion bei der ebenfalls ein Proton übrig bleibt, das nicht zur Resynthese von ATP genutzt werden kann.

Ein Anstieg des pCO_2 kann somit auf folgende pathophysiologischen Situationen hinweisen:

1. verminderter Blutfluss
2. anaerobe Energiegewinnung
3. eine Kombination aus 1. und 2.

2.2.5. Messverfahren mit dem COLD[®]-Katheter

Das COLD[®]-System (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) ist ein invasives Diagnose- und Therapiesteuerungssystem, das für intensivmedizinische Zwecke entwickelt wurde. Durch die Platzierung einer arteriellen, fiberoptischen Messsonde in der Arteria femoralis können durch die Kombination von Reflexionsphotometrie und Temperaturmessung gleichzeitig die Verdünnung sowie die Thermodilution eines zentralvenös injizierten, gekühlten Farbstoffes Indocyaningrün gemessen werden. Somit können Aussagen über Herz-Kreislauf-Status, extravasales Lungenwasser und die Leberfunktion gemacht werden. Der fiberoptische Katheter wird mit einer dazugehörigen Recheneinheit verbunden, welche die zur Erhaltung der genannten Parameter nötigen Kalkulationen durchführt.

2.2.5.1. Farbstoffmessung

Die Messung der Indocyaningrün-Plasmakonzentration erfolgt mittels der Reflexionsphotometrie. Hierbei wird ICG-Glukose-Lösung (Glukose 5 %), welche zur gleichzeitigen Messung verschiedener Kreislaufparameter eisgekühlt wurde, in einen zentralvenösen Katheter als Bolus injiziert, wodurch sie sich zuerst im Blutvolumen des Herzens und der Lunge verteilt. Da der Farbstoff sich intravasal schnell an Albumin bindet, das sich auch bei schweren Lungenschäden zu 99,9 % intravasal befindet, kann auf diese Weise der intravasale Lungenraum markiert werden, welcher dem intrathorakalen Blutvolumen entspricht (McLuckie 1996). Der ICG-Farbstoff verteilt sich mit dem Blutstrom im großen Kreislauf und wird selektiv von der Leber extrahiert. Dies führt dazu, dass man über die Messung der Blut-Clearance von ICG und die ICG-Plasma-Disappearance-Rate eine Aussage über die Leberfunktion machen kann, was sich insbesondere auch als wertvolle Methode bei der Funktionsprüfung von Organen nach Transplantationen erwiesen hat (Wesslau 1994, Lichtwarck-Aschoff 1992).

2.2.5.2. Kältemessung

Nach Bolus-Injektion der gekühlten Farbstofflösung durchmischt sich der Indikator Kälte mit den enddiastolischen Volumina der Herzvorhöfe und -ventrikel sowie dem pulmonalen Blutvolumen. Die Kälte verteilt sich direkt über Konvektion und indirekt mittels Teilchendiffusion auch im extravasalen Lungenwasser. Das gesamte von der Kälte

durchströmte Volumen wird als intrathorakales Thermovolumen bezeichnet.

Der Unterschied zu der Messung der Thermodilution mit einem normalen Pulmonalarterienkatheter liegt darin, dass der COLD[®]-Katheter die Temperaturdilution in der Femoralarterie anstatt der Pulmonalarterie misst, wodurch sich Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen und Klappenschäden vermeiden lassen (McLuckie 1996).

2.2.5.3. Berechnete Parameter des COLD[®] - Katheters

Das Herzzeitvolumen wird nach der Stuart-Hamilton-Gleichung über die Fläche unter der Thermodilutionskurve berechnet (Boeck 1989).

Stuart-Hamilton-Gleichung zur Berechnung des Herzzeitvolumens (Cardiac output):

$$\text{HZV} = (T_b - T_i) \times V \times K / \int \Delta T_b(t) dt$$

V: injizierte Volumengabe

T_b: Bluttemperatur

T_i: Temperatur der Injektion

$\int \Delta T_b(t) dt$: Fläche unter der Thermodilutionskurve

K: Korrekturkonstanten, welche sich aus Spezifischen Gewichten und Wärmen von Blut und Injektat zusammensetzen

Das intrathorakale Blutvolumen errechnet sich aus dem Produkt von HZV und der mittleren Farb-Transit-Zeit (mean transit time, MTT_D). Die MTT_D gibt die mittlere Durchgangszeit von Indocyaningrün vom Injektionsort bis zum Ort der arteriellen Messung an. Der Indocyaningrün-Farbstoff bleibt, wie oben beschrieben, aufgrund seiner Proteinbindung intravaskulär. Man erhält das intravaskuläre Farbvolumen IVV_{MTT}, welches dem ITBV entspricht. Der ITBV-Index erlaubt eine verlässlichere Aussage über den myokardialen Preload als ZVD und PCWP (Lichtwark-Aschoff 1992, Hoeft 1994, Luecke 2004).

Berechnung des ITBV:

$$\text{IVV}_{\text{MTT}} = \text{HZV} \times \text{MTT}_{\text{D}} = \text{ITBV}$$

IVV_{MTT}: intravaskuläres Farbvolumen

MTT_D: mittels Faseroptik gemessene mittlere Durchgangszeit des ICG vom Ort der zentralvenösen Injektion bis zum Ort der arteriellen Messung

Die Plasma-Disappearance-Rate von ICG (in %/min) entspricht der Halbwertszeit des ICG.

Nach Injektion, Bindung an Beta-Lipoproteine und Durchmischung mit dem intravaskulären Blutvolumen erfolgt die selektive Extraktion und Exkretion durch die Leber. Die Fähigkeit der Leber zur Extraktion ist eng gekoppelt mit der Leberperfusion und -funktion. Die ICG-Clearance ist normalerweise ein rascher Prozess, bei dem bereits bei der ersten Passage der Leber 50 % des injizierten Farbindikators aus dem Blut herausgefiltert werden. Der COLD[®]-Katheter misst die Rate, mit welcher ICG aus dem Plasma zwischen dem Zeitpunkt der Injektion und 240 Sekunden danach entfernt wird. Dadurch lässt sich die Halbwertszeit von ICG im Plasma ermitteln, welche – bei bekannter Injektionsmenge und Übertragung auf eine Minute – in Prozent angegeben werden kann (Pollack 1979, Kuntz 1990, Wesslau 1994, McLuckie 1996).

2.2.6. Klinische Chemie

Zusätzlich zu den mittels Blutgasanalyse bestimmten Parametern (Hb, Hkt, Glukose, Laktat, Elektrolyte, pH, Basenabweichung) wurden nach den optimierten Standardmethoden der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie die Aspartataminotransferase (AST), die Alaninaminotransferase (ALT) sowie Laktat bestimmt.

Hierzu wurden während jedes Messzyklus arteriell, portalvenös, lebervenös und mesenterialvenös 4,5 ml Blut entnommen, 10 Minuten bei 4.000 U/min zentrifugiert, das Serum pipettiert und die Proben bei -70 °C tiefgefroren.

2.3. Versuchsablauf

Ziel der Versuche war es, den Einfluss der Kombination von ITBV-gesteuerter Volumengabe und niedrigdosiertem Dobutamin auf die Oxygenierung und Perfusion von Leber und Dünndarm unter der Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Druck zu ermitteln.

2.3.1. Untersuchungsprotokoll

Nachdem die Präparationsphase abgeschlossen war, begann eine Stabilisationsphase von ungefähr zwei Stunden. In dieser Zeit wurden die inspiratorische O₂-Fraktion, das Atemminutenvolumen und die Infusionsrate den Bezugswerten der Blutgase und der hämodynamischen Parameter angepasst und danach nicht mehr verändert. Die Versuchstiere wurden in die unten aufgeführten Gruppen vor Beginn der Untersuchungsphase aufgeteilt und der Versuchsablauf geplant.

Der erste Messstatus wurde bei allen Versuchen nach Ende der Stabilisierungsphase als

Ausgangstatus durchgeführt, danach war der weitere Verlauf abhängig von der Gruppenzugehörigkeit der Versuchstiere.

Gruppe 1: PEEP 5, 10, 15, 20 mit ITBV- gesteuerter Volumengabe

Gruppe 2: PEEP 5, 10, 15, 20 mit ITBV- gesteuerter Volumengabe und
Dobutamingabe ab PEEP 10

Gruppe 3: Kontrollgruppe

2.3.1.1. Übersicht des Versuchsablauf

1. Prämedikation und Narkose
2. Präparation
3. Stabilisierungsphase (ca. 2 Stunden)
4. Ausgangsstatus
5. PEEP-Erhöhung um 5 cm H₂O mit anschließender Stabilisation und ITBV-Messung
6. ITBV-gesteuerte Volumengabe
7. Messstatus PEEP 5
8. PEEP-Erhöhung um 5 cm H₂O mit anschließender Stabilisation und ITBV-Messung
9. ITBV-gesteuerte Volumengabe
10. Messstatus PEEP 10
11. PEEP-Erhöhung um 5 cm H₂O mit anschließender Stabilisation und ITBV-Messung
12. ITBV-gesteuerte Volumengabe bzw. zusätzlich niedrigdosiertes Dobutamin
13. Messstatus PEEP 15
14. PEEP-Erhöhung um 5 cm H₂O mit anschließender Stabilisation und ITBV-Messung
15. ITBV-gesteuerte Volumengabe bzw. zusätzlich niedrigdosiertes Dobutamin
16. Messstatus PEEP 20
17. Abbau

2.3.1.2. Ablauf eines Messstatus

1. Ablesen der hämodynamischen und respiratorischen Parameter, Eintragen der Werte in ein vorgefertigtes Versuchsprotokoll
2. Messung des Herzzeitvolumens mittels Injektion eisgekühlter NaCl-Lösung
3. Abnehmen von fünf Blutproben (Arteria femoralis, Arteria pulmonalis, Vena portae, Vena

hepatica sinistra, Vena mesenterica) aus den entsprechenden Kathetern, sofortige Bearbeitung derselben oder Kühlung auf Eis

4. Messung des Gewebe-pO₂ der Leberoberfläche sowie der Dünndarmserosa und -mucosa
5. Injektion von 10 ml Indocyaningrün-Lösung (2 mg/ml)
6. Eintragen der BGA-Werte und der Messwerte des COLD[®]-Katheters in das Versuchsprotokoll

2.3.1.3. Datenverarbeitung

Die gemessenen Werte und die errechneten Parameter wurden auf einem Apple Macintosh mittels eines Statistikprogrammes (JMP 4.0, SAS, Software) bearbeitet und gespeichert. Die Erstellung der Texte erfolgte mit der Software Microsoft Word und Excel. Der verwendete Schrifttyp ist Times New Roman.

2.3.1.4. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels JMP[®]-Software (JMP 4.0, SAS Inc. Cary, NC, USA).

Die Untersuchung erfolgte gemäß eines Randomisierungsplanes.

Die Darstellung in den Tabellen erfolgte als Median mit in Klammern gesetztem Interquartil-Bereich (25 %-75 %).

Unterschiede zwischen verschiedenen Untersuchungsabschnitten einer Versuchsgruppe wurden zunächst mit dem Friedman Test gefolgt vom Tukey-Kramer HSD Test für abhängige Stichproben ermittelt. Die Unterschiede zwischen Untersuchungsabschnitten beider Versuchsgruppen wurden durch die Wilcoxon's -Varianzanalyse geprüft.

Allen statistischen Ergebnissen liegt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zugrunde.

2.3.2. ITBV-gesteuerte Volumengabe

Neben der Basisflüssigkeitstherapie mit 10 ml/kg/h Ringer-Lösung bzw. während der Präparationsphase mit 15 - 20 ml/kg/h erhielten alle Versuchstiere der Gruppen 1 und 2 zusätzlich kontinuierlich eine kolloidale Lösung in einer Dosierung, die das intrathorakale Blutvolumen auf dem Ausgangslevel halten sollte. Bestimmt wurde das ITBV mittels COLD[®]-Katheter. Die durchschnittliche Infusionsrate lag bei 7 - 9 ml/kg/h.

2.3.3. Dobutamingabe

Die Tiere der Gruppe 2 erhielten zusätzlich zu der Basisflüssigkeitstherapie und der ITBV-

gesteuerten Volumengabe ab einem PEEP von 10 cm H₂O das synthetische Katecholamin Dobutamin in einer Dosierung von 3 µg/kg/min mit dem Ziel, das Herzzeitvolumen durch positive Inotropie zu steigern. Dobutamin wirkt vorwiegend auf β₁-Rezeptoren und damit positiv inotrop. Ein Blutdruckabfall und eine Tachykardie treten in der Regel nur bei Hypovolämie auf.

3. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie beschrieben. Zunächst werden die Auswirkungen der Untersuchungen auf die systemische sowie regionale Hämodynamik dargestellt. Des Weiteren sollen dann die ermittelten Ergebnisse der Sauerstoffbilanz und des Stoffwechsels von Leber und Dünndarm vorgestellt werden.

3.1. Hämodynamik

3.1.1. Systemische Hämodynamik

Tab. 1: systemische Hämodynamik

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

PEEP	ITBV					DOBU				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
HR (beats/min)	105 (94-118)	105 (102-112)	104 (94-112)	103 (95-110)	106 (97-110)	103 (95-111)	97 (94-103)	105 (92-115)	112 # § (104-123)	120 # § (109-132)
MAP (mmHg)	96 (81-112)	97 (80-107)	103 (83-107)	109 (91-119)	104 (88-131)	101 (94-104)	103 (97-109)	103 (96-114)	110 (101-116)	112 (110-121)
PAP mean (mmHg)	20 (18-23)	23 (21-2)	25 # (22-26)	27 # (26-30)	30 # (28-33)	20 (17-22)	22 (20-25)	24 # (22-25)	26 # (25-28)	28 # (26-32)
ZVD (mmHg)	6 (4-9)	8 (5-10)	11 # (9-13)	13 # (11-14)	15 # (14-18)	5 (3-7)	9 (6-9)	10 # (9-11)	12 # (11-14)	14 # (12-16)
PCWP (mmHg)	8 (5-9)	9 (7-10)	11 # (9-12)	14 # (11-15)	16 # (14-17)	6 (5-9)	8 (7-9)	11 # (10-12)	12 # (10-13)	14 # (12-16)
CI (ml/min/kg)	168 (121-196)	162 (129-192)	163 (132-178)	154 (134-196)	142 (126-158)	153 (108-162)	141 (107-160)	156 (107-168)	152 (122-173)	147 (124-166)
TBV (mmHg)	93 (82-103)	97 (80-113)	103 (84-110)	110 # (99-125)	110 # (91-132)	85 (71-98)	93 (81-97)	103 (88-105)	103 # (94-110)	111 # (86-132)
ITBV (mmHg)	33 (29-36)	33 (29-37)	31 (28-35)	31 (28-36)	32 (30-38)	31 (27-34)	30 (26-34)	30 (25-36)	31 (26-33)	30 (26-35)
Hb (mg/dl)	7,9 (6,5-8,6)	7,6 (6,7-8,1)	6,9 (6,2-7,7)	6,8 (6,2-7,3)	6,7 # (5,8-6,9)	8,9 (8,2-9,8)	8,4 (7,7-8,5)	7,4 (6,3-8,0)	7,1 # (6,0-7,7)	6,9 # (5,8-8,1)
SV (ml)	46 (41 - 63)	45 (38-59)	47 (39-54)	50 (39-58)	41 (36-46)	39 (34-46)	41 (36-45)	41 (35-48)	37 (34-45)	36 (33-41)

3.1.1.1. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz ist in Gruppe 1 (ITBV) über die gesamte Versuchsdauer konstant. In Gruppe 2 (Dobu) kommt es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Herzfrequenz unter der Gabe von Dobutamin bei PEEP 15 und PEEP 20 (siehe Abb. 3.1).

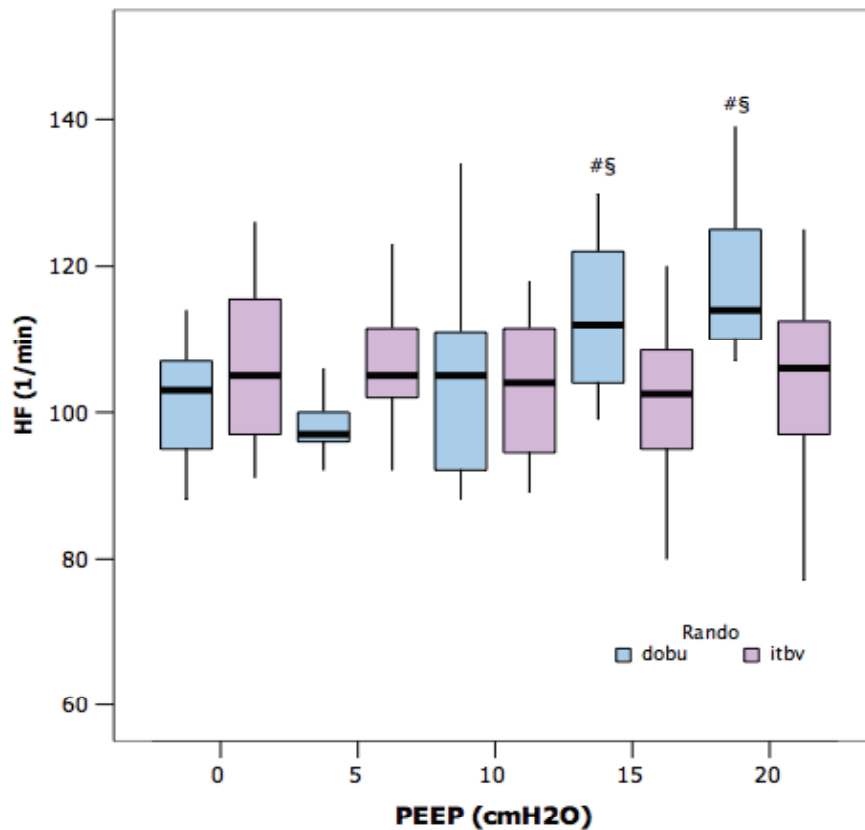


Abb. 3.1: Herzfrequenz

(ITBV = Gruppe 1, Dobu = Gruppe 2)

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

3.1.1.2. Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck ist in beiden Gruppen über den Versuchsverlauf konstant (siehe Tab. 1).

3.1.1.3. Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck

Der mittlere pulmonalarterielle Druck zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Innerhalb beider Gruppen tritt aber eine signifikante Erhöhung des PAP mit steigendem PEEP auf (siehe Tab. 1).

3.1.1.4. Zentralvenöser Druck

Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 steigt der zentralvenöse Druck im Verlauf der PEEP-Erhöpfung signifikant an. Zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 1).

3.1.1.5. Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Auch der pulmonalkapilläre Verschlussdruck zeigt eine innerhalb beider Gruppen signifikante Steigerung bei PEEP-Erhöpfung. Zwischen den Gruppen 1 und 2 gibt es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 1).

3.1.1.6. Herzzeitvolumen-Index

Der Herzzeitvolumen-Index ist in beiden Gruppen über die gesamte Untersuchungsdauer konstant. Es fällt eine breite Streuung der Werte auf (siehe Abb. 3.2).

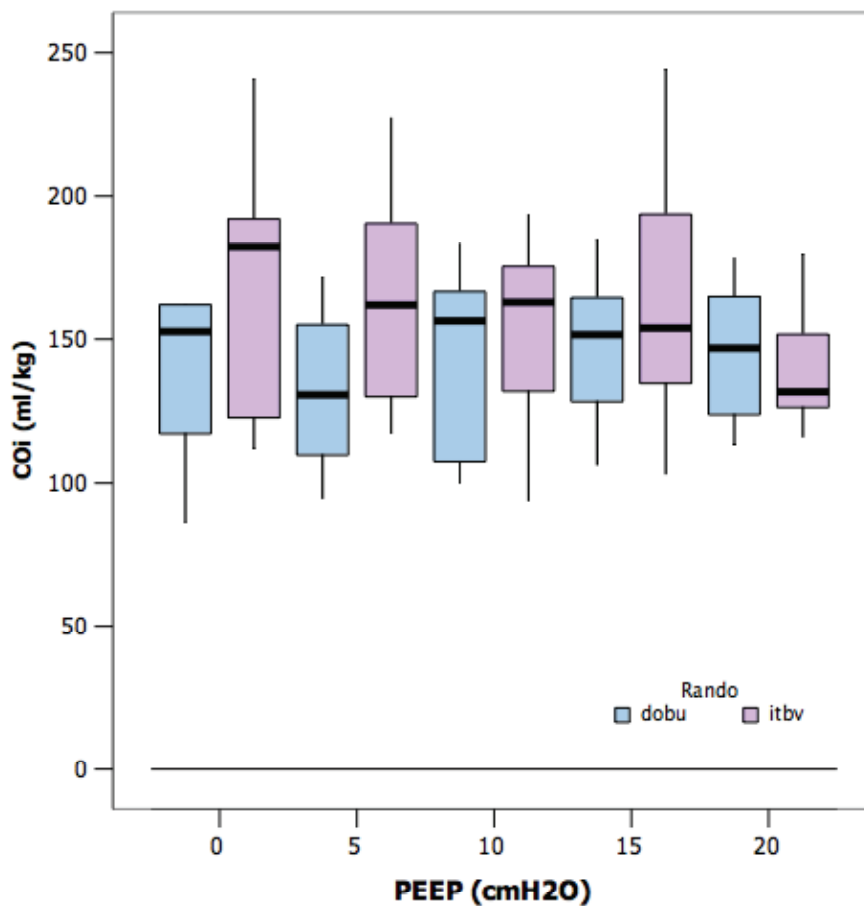


Abb. 3.2: Herzzeitvolumen-Index

(Gruppe 1 = ITBV, Gruppe 2 = Dobu)

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

3.1.1.7. Totales Blutvolumen

Das totale Blutvolumen nimmt über die Untersuchungsdauer bei ITBV-gesteuerter Volumengabe bei PEEP 15 und PEEP 20 innerhalb beider Gruppen signifikant zu. Zwischen den beiden Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 1).

3.1.1.8. Intrathorakales Blutvolumen

Das intrathorakale Blutvolumen wird nach den Versuchsbedingungen über die gesamte Untersuchungsdauer konstant gehalten (siehe Abb. 3.3).

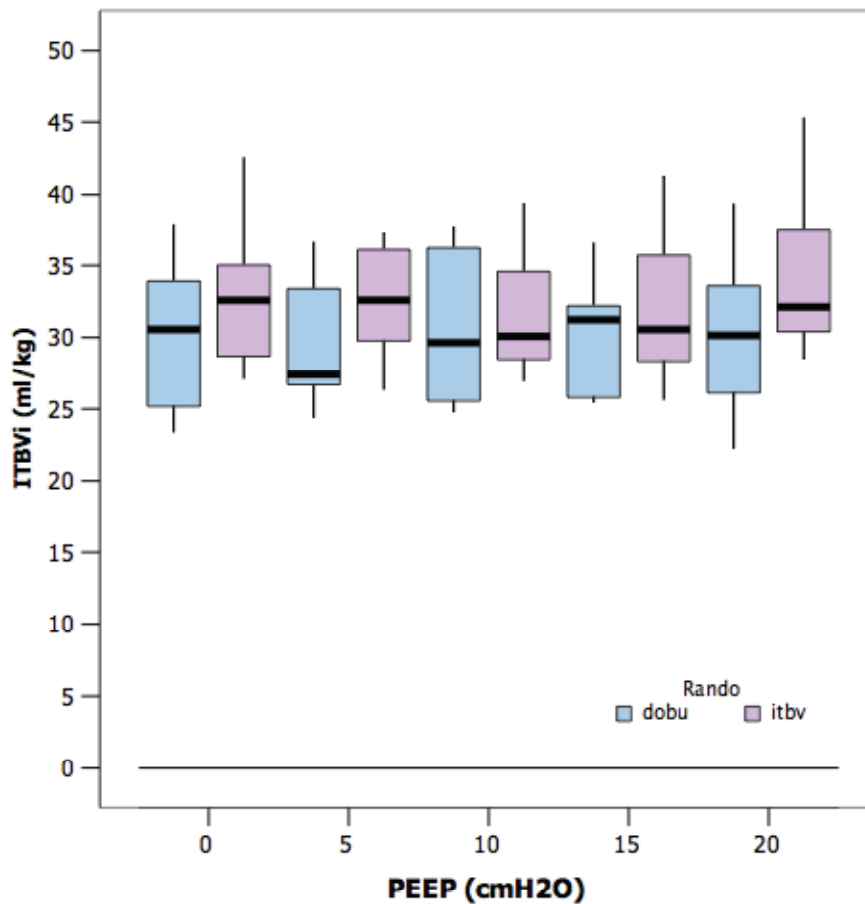


Abb. 3.3: Intrathorakales Blutvolumen

(Gruppe 1 = ITBV, Gruppe 2 = Dobu)

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

3.1.1.9. Hämoglobin

Die Hämoglobinwerte der Tiere in Gruppe 1 (ITBV) sind bei PEEP 20 signifikant zu denen bei PEEP 0 vermindert. In Gruppe 2 (Dobu) tritt die signifikante Abnahme schon bei PEEP 15 auf (siehe Abb. 3.4).

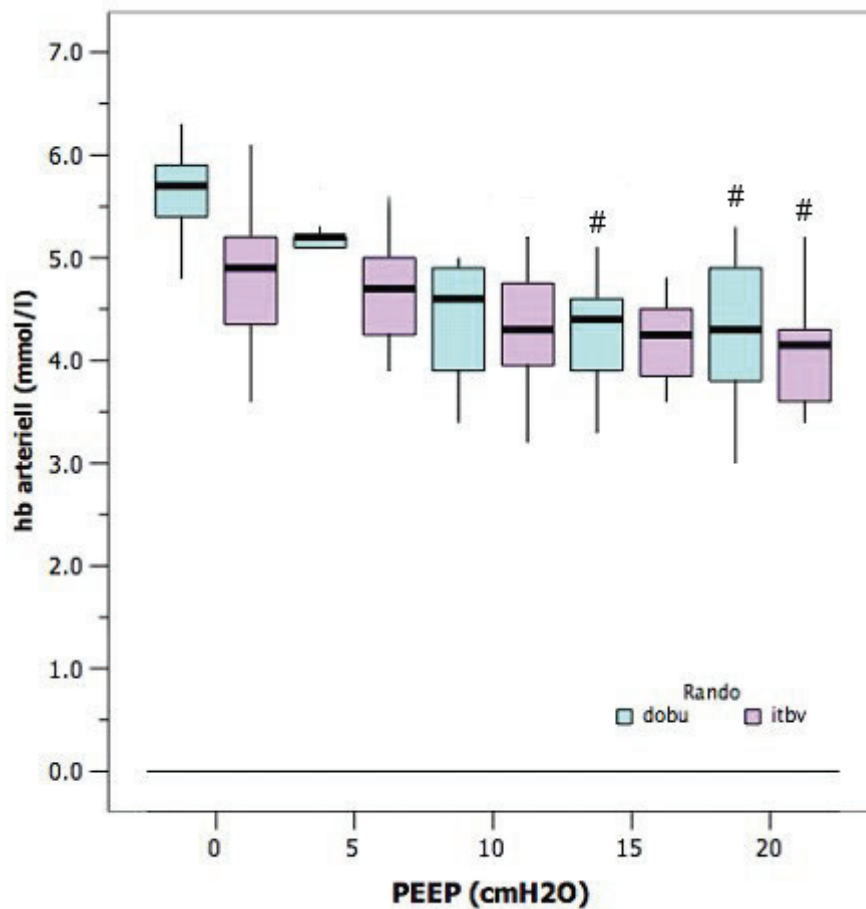


Abb. 3.4: Hämoglobin

(Gruppe 1 = ITBV, Gruppe 2 = Dobu)

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

3.1.1.10. Schlagvolumen

Das Schlagvolumen weist in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bei ansteigenden PEEP-Werten auf, jedoch ist in der Gruppe 2 (Dobu) bei PEEP 15 und PEEP 20 das Schlagvolumen im Vergleich zum Ausgangsstatus vermindert. In Gruppe 1 (ITBV) nimmt das Schlagvolumen bis PEEP 15 langsam zu und ist bei PEEP 20 geringer als bei PEEP 0 (siehe Tab. 1).

3.1.2. Regionale Hämodynamik

3.1.2.1. Leber

Tab. 2: regionale Hämodynamik Leber

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

PEEP	ITBV					DOBU				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
HABF (ml/min/kg)	5,4 (3,5-7,3)	5,4 (4,0-7,0)	4,7 (3,6-6,7)	4,7 (3,5-7,5)	4,5 (3,0-7,4)	6,3 (5,9-7,8)	5,6 (5,0-7,5)	6,2 (3,6-7,9)	5,1 (3,9-7,2)	4,8 (3,6-7,3)
PVBF (ml/min/kg)	29 (25-32)	28 (26-29)	29 (26-34)	28 (25-38)	28 (23-36)	25 (19-31)	27 (19-30)	26 (23-34)	29 (26-36)	24 (23-35)
THBF (ml/min/kg)	34 (32-37)	33 (31-35)	33 (31-40)	33 (29-44)	33 (27-43)	32 (26-37)	32 (27-36)	35 (30-37)	35 (33-39)	33 (29-38)
PVP (mmHg)	6 (5,0-7,5)	7 (6,1-8,0)	7,8# (7,1-8,9)	10# (9,1-10,9)	11,9# (10,4-12,8)	5 (4,6-5,7)	6 (5,5-7,3)	8,2# (7,5-8,9)	9,7# (9,3-10,1)	10,6# (10,1-11,9)
HVP (mmHg)	4,2 (3,3-5,0)	4,7 (4,4-5,5)	6,0# (5,2-6,5)	7,1# (6,8-8,0)	8,9# (7,9-9,6)	3,6 (3,0-4,0)	4,3 (4,0-5,6)	6,0# (5,4-6,9)	7,3# (7,1-7,9)	9,0# (8,5-9,8)

3.1.2.1.1. Blutfluss in der Arteria hepatica

In beiden Gruppen zeigt der Blutfluss in der Arteria hepatica keine signifikanten Veränderungen (siehe Tab. 2).

3.1.2.1.2. Blutfluss in der Vena portae

Der Blutfluss in der Vena portae ist in beiden Gruppen über die Untersuchungsdauer konstant (siehe Tab. 2).

3.1.2.1.3. Gesamtdurchblutung der Leber

Auch die Gesamtdurchblutung der Leber bleibt über den Versuchsablauf sowohl in Gruppe 1 (ITBV) als auch in Gruppe 2 (Dobu) konstant (siehe Abb. 3.5).

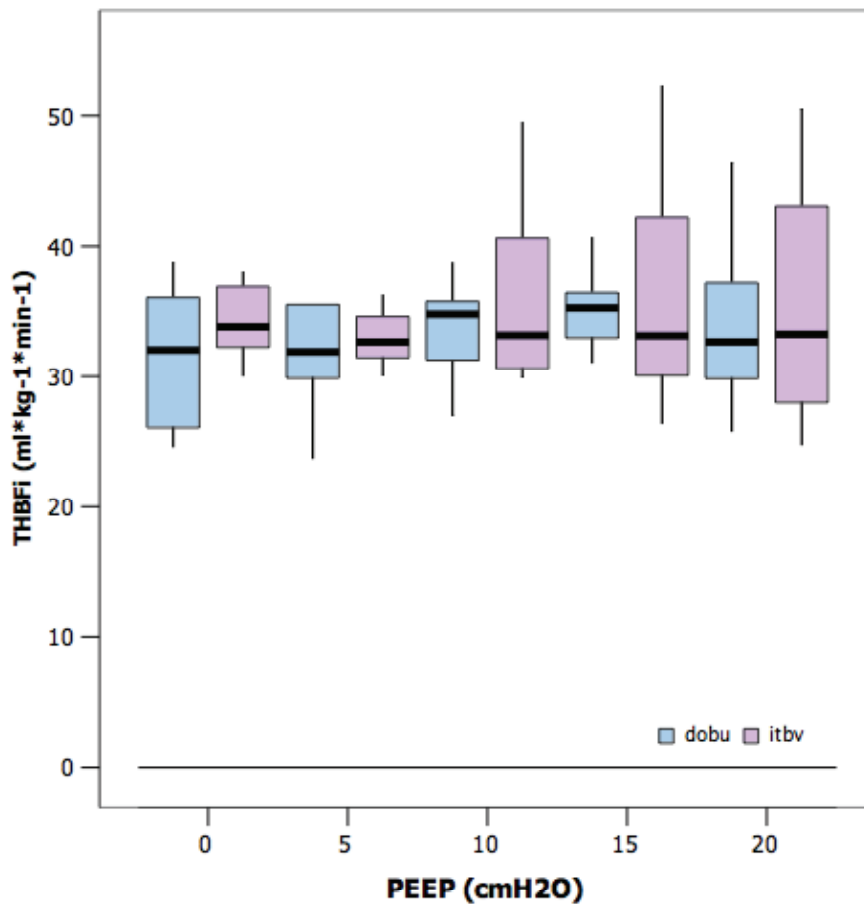


Abb. 3.5: Gesamtdurchblutung der Leber

(Gruppe 1 = ITBV, Gruppe 2 = Dobu)

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

3.1.2.1.4. Leberdurchblutung in % des Herzzeitvolumens

Die Leberdurchblutung beträgt ca. 20 % des Herzzeitvolumens. Da sowohl das Herzzeitvolumen als auch die Gesamtdurchblutung der Leber keine signifikanten Veränderungen in beiden Gruppen aufweisen, bleibt auch die Relation beider Werte zueinander über den Beobachtungszeitraum konstant.

3.1.2.1.5. Portalvenöser Druck

Mit steigendem PEEP hat der portalvenöse Druck signifikant erhöhte Werte im Vergleich zum Ausgangswert. Zwischen Gruppe 1 (ITBV) und 2 (Dobu) gibt es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 2).

3.1.2.1.6. Lebervenöser Druck

Beim lebervenösen Druck liegt der gleiche Sachverhalt vor wie beim portalvenösen Druck. Die Gruppen 1 (ITBV) und 2 (Dobu) bieten keine signifikanten Unterschiede zueinander. Ab PEEP 10 besteht allerdings eine signifikante Erhöhung innerhalb der Gruppen (siehe Tab. 2).

3.1.2.2. Dünndarm

Tab. 3: regionale Hämodynamik Dünndarm

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

PEEP	ITBV					DOBU				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
SMABF (ml/min/kg)	19 (18-21)	18 (16-23)	20 (15-25)	20 (18-24)	20 (18-21)	17 (13-19)	19 (13-21)	21 (17-22)	21 (17-25)	19 (15-23)
SMVP (mmHg)	10 (8-11)	11 (10-13)	13# (12-15)	16# (15-18)	18# (17-20)	8 (7-10)	11 (9-12)	13# (11-15)	15# (14-19)	17# (13-20)

3.1.2.2.1. Blutfluss in der Arteria mesenterica cranialis

Der mesenterialarterielle Blutfluss bleibt sowohl in Gruppe 1 (ITBV) als auch in Gruppe 2 (Dobu) über den Untersuchungszeitraum bei ansteigenden PEEP-Werten und ITBV-gesteuerter Volumengabe bzw. zusätzlicher Dobutamin-Gabe konstant. Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf (siehe Tab. 3).

3.1.2.2.2. Blutdruck in der Vena mesenterica cranialis

Wie der portalvenöse und der lebervenöse Druck zeigt auch der mesenterialvenöse Druck ein steigendes Verhalten, bei dem ab PEEP 10 in beiden Gruppen die Signifikanz gegeben ist (siehe Tab. 3).

3.1.2.2.3. Dünndarmdurchblutung in % des Herzzeitvolumens

Bei konstantem Herzzeitvolumen und unverändertem Blutfluss bleibt der Anteil des Blutflusses in der Arteria mesenterica cranialis am Herzzeitvolumen konstant.

3.2. Sauerstoffbilanz

Der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck blieben über die gesamte Versuchsdauer konstant, wie in den Zielvorgaben vereinbart. Auch die inspiratorische Sauerstoffkonzentration blieb unverändert.

3.2.1. Systemische Sauerstoffbilanz

Tab. 4: systemische Sauerstoffbilanz

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

PEEP	ITBV					DOBU				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
DO2tot (ml/min)	533 (429-604)	487 (390-622)	450 (326-540)	426 (361-569)	378# (332-439)	496 (376-589)	445 (350-504)	404 (343-449)	416 (353-454)	402 (351-448)
UO2tot (ml/min)	134 (107-171)	132 (114-154)	136 (128-160)	148 (134-165)	133 (117-154)	135 (116-145)	134 (119-148)	128 (115-139)	132 (116-150)	133 (127-152)
EO2tot (%)	25	27	30	35	35	27	30	32	32	33

3.2.1.1. Systemisches Sauerstoffangebot

Das systemische Sauerstoffangebot ist in Gruppe 1 (ITBV) bei PEEP 20 signifikant zum Ausgangswert (PEEP 0) vermindert. In Gruppe 2 (Dobu) treten keine signifikanten Unterschiede auf. In Gruppe 1 (ITBV) fällt das Sauerstoffangebot bei PEEP 20 auf 70 % des Ausgangswertes ab, in Gruppe 2 (Dobu) auf 81 % (siehe Tab. 4).

3.2.1.2. Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus

In beiden Untersuchungsgruppen ist die systemische Sauerstoffaufnahme über die Dauer des Versuches konstant. Auch zwischen Gruppe 1 (ITBV) und 2 (Dobu) treten keine signifikanten Unterschiede auf.

3.2.1.3. Sauerstoffextraktion des Gesamtorganismus

Die Sauerstoffextraktion stellt das Verhältnis von Sauerstoffaufnahme zu Sauerstoffangebot dar. Mit steigenden PEEP-Werten nimmt aufgrund des verminderten Angebotes an Sauerstoff die prozentuale Sauerstoffextraktion in Gruppe 1 (ITBV) von 25 % (PEEP 0) auf 35 % (PEEP 20) zu. In Gruppe 2 (Dobu) steigt die Extraktionsrate von 27 % (PEEP 0) auf 33 % (PEEP 20) (siehe Tab. 4).

3.2.2. Regionale Sauerstoffbilanz

3.2.2.1. Leber

Tab. 5: regionale Sauerstoffbilanz Leber

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

PEEP	ITBV					DOBU				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
DO2th (ml/min)	89 (75-115)	86 (71-102)	83 (65-91)	81 (57-101)	77 (62-110)	93 (76-103)	83 (71-94)	79 (69-86)	81 (71-97)	76 (61-92)
UO2th (ml/min)	23 (18-30)	27 (22-31)	26 (25-34)	30 (27-35)	27 (26-36)	23 (21-30)	26 (24-33)	28 (27-31)	29 (25-35)	28 (21-34)
EO2th (%)	26	31	31	37	35	25	31	35	36	37
SO_hv2 (%)	58 (51-71)	54 (46-61)	46 (44-58)	51 (39-56)	47 (33-54)	59 (53-64)	54 (44-58)	51 (41-59)	51 (47-61)	50 (41-59)

3.2.2.1.1. Sauerstoffangebot

Das Sauerstoffangebot an die Leber zeigt sowohl in Gruppe 1 (ITBV) als auch in Gruppe 2 (Dobu) keine signifikanten Veränderungen unter PEEP-Erhöhung.

3.2.2.1.2. Sauerstoffaufnahme

Die Sauerstoffaufnahme der Leber ist in beiden Gruppen über die Versuchsdauer konstant. Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (siehe Tab. 5).

3.2.2.1.3. Sauerstoffextraktion

Die hepatische Sauerstoffextraktion steigt in Gruppe 1 (ITBV) von 26 % (PEEP 0) auf 35 % (PEEP 20). In Gruppe 2 (Dobu) von 25 % (PEEP 0) auf 37 % (PEEP 20). Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (siehe Tab. 5).

3.2.2.1.4. Hepatovenöse Sauerstoffsättigung

Auch hier treten wie in Tab. 5 aufgeführt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1 (ITBV) und 2 (Dobu) auf.

3.2.2.2. Dünndarm

Tab. 6: regionale Sauerstoffbilanz Dünndarm

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

PEEP	ITBV					DOBU				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
DO2si (ml/min)	65 (52-67)	61 (45-72)	57 (45-69)	62 (41-72)	55 (42-60)	58 (50-71)	66 (43-68)	63 (46-72)	67 (44-77)	59 (39-69)
UO2si (ml/min)	18 (13-22)	17 (14-21)	18 (12-17)	17 (12-23)	16 (14-21)	21 (12-23)	19 (14-27)	20 (12-22)	15 (13-17)	17 (13-19)
EO2si (%)	27,7	27,9	31,6	27,4	29,1	36,2	28,8	31,7	22,4	28,8
piCO2 (kPa)	6,6 (6,5-7,5)	7 (6,4-7,8)	6,5 (6,0-7,8)	6,7 (6,2-7,8)	6,4 (6,0-7,6)	6,3 (5,9-6,7)	6,2 (5,7-6,6)	6,2 (5,9-6,5)	6,1 (5,7-6,6)	6,4 (5,7-6,7)
paCO2-piCO2 (kPa)	1,9 (0,7-2,5)	2,1 (1,0-2,9)	1,9 (1,2-3,2)	2,2 (1,4-3,0)	1,5 (1,2-3,0)	1,5 (0,9-2,0)	1,3 (0,6-1,9)	1,7 (1,0-1,8)	1,3 (0,8-1,9)	1,4 (0,9-2,0)

3.2.2.2.1. Sauerstoffangebot

Bei dem intestinalen Sauerstoffangebot treten über die Versuchsdauer in beiden Gruppen keine signifikanten Abweichungen vom Ausgangswert auf. Dieses trifft auch für den Vergleich zwischen den beiden Gruppen zu. Gegebenenfalls kann man von einer leicht fallenden Tendenz sprechen (siehe Tab. 6).

3.2.2.2.2. Sauerstoffaufnahme

Auch die Sauerstoffaufnahme des Dünndarms bleibt bei PEEP-Erhöhung und ITBV-gesteuerter Volumengabe bzw. zusätzlichem niedrigdosierten Dobutamin konstant im Rahmen des Signifikanzanalyse (siehe Tab. 6).

3.2.2.2.3. Sauerstoffextraktion

Die Sauerstoffextraktion ist in beiden Versuchsgruppen über die Versuchsdauer konstant (siehe Tab. 6).

3.2.3. Gewebeoxygenierung

3.2.3.1. Oberflächensauerstoffpartialdruck der Leber

Tab. 7: Gewebeoxygenierung Leber

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

PEEP	ITBV					DOBU				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
TpO2 Leber (mmHg)	79 (61-88)	71 (61-78)	70 (56-81)	71 (65-78)	66 (59-73)	64 (56-72)	66 (56-67)	68 (58-73)	61 (58-70)	61 (55-77)

Der Oberflächensauerstoffpartialdruck weist über die Versuchsdauer keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Auch innerhalb der Gruppe besteht keine signifikante Abnahme der Gewebeoxygenierung in der Leber bei ansteigenden PEEP-Werten (siehe Tab. 7).

3.2.3.2. Gewebeoxygenierung des Dünndarms

Tab. 8: Gewebeoxygenierung Dünndarm

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

PEEP	ITBV					DOBU				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
TpO2 Serosa (mmHg)	61 (52-78)	53 (47-68)	53 (50-69)	56 (49-66)	56 (52-60)	58 (56-63)	56 (49-57)	51 (45-56)	45 (42-52)	51 (50-64)
TpO2 Mukosa (mmHg)	36 (27-40)	24 (19-31)	27 (26-36)	22 (10-29)	21 # (12-30)	28 (23-33)	23 (20-30)	25 (19-31)	22 (18-28)	19 # (12-26)

3.2.3.2.1. Oberflächensauerstoffpartialdruck der Dünndarmserosa

Der Oberflächensauerstoffpartialdruck in der Dünndarmserosa bleibt in beiden Versuchsgruppen bei steigenden PEEP-Werten ohne signifikante Änderung. Zwischen beiden Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 8).

3.2.3.2.2. Oberflächensauerstoffpartialdruck der Dünndarmmukosa

In der Mukosa des Dünndarms ist der Oberflächensauerstoffpartialdruck unter PEEP-Erhöpfung trotz der ITBV-gesteuerten Volumengabe bzw. der zusätzlichen niedrigdosierten Dobutamingabe bei PEEP 20 gegenüber dem Ausgangswert in beiden Gruppen signifikant vermindert.

Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 gibt es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 8).

3.2.3.2.3. Kohlendioxidpartialdruck

Der mittels Tonocap ermittelte Kohlendioxidpartialdruck der Dünndarmmukosa weist keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen und zwischen den beiden Gruppen auf. Über die gesamte Versuchsdauer treten konstante Werte auf (siehe Tab. 6).

3.2.3.2.4. Differenz von $piCO_2$ und $paCO_2$

Die Differenz zwischen arteriellem und intestinalem Kohlendioxidpartialdruck bleibt über den beobachteten Zeitraum sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 konstant (siehe Tab. 6).

3.2.4. Metabolismus

Tab. 9: Metabolismus

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = $p < 0,05$ gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleichen PEEP

PEEP	ITBV					DOBU				
	0	5	10	15	20	0	5	10	15	20
Glucose Flux ($\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$)	260 (189-445)	206 (94-369)	261 (178-307)	257 (94-350)	309 (178-371)	321 (231-481)	251 (176-286)	245 (131-407)	179 (102-255)	224 (196-344)
Laktat Uptake ($\mu\text{mol}/\text{kg}\cdot\text{min}$)	196 (84-411)	227 (124-438)	317 (213-418)	360 (257-489)	333 (229-402)	193 (48-186)	177 (33-210)	343 (108-422)	383 (301-456)	339 (233-432)
PDR-ICG (%)	18 (15-21)	20 (18-21)	23 (17-26)	24 (20-29)	26 (19-29)	19 (15-24)	19 (16-21)	21 (18-22)	22 (19-26)	23 (19-28)

3.2.4.1. Glukoseabgabe der Leber

Die Glukoseabgabe der Leber ist über die Dauer des Versuches konstant. Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 erkennbar (siehe Tab. 9).

3.2.4.2. Laktataufnahme der Leber

Die Laktataufnahme der Leber hat innerhalb einer Gruppe zwischen den Tieren eine hohe Streuung um den Mittelwert, sodass es zu keinen signifikanten Unterschieden in den beiden Gruppen, aber auch nicht zwischen Gruppe 1 und 2 kommt (siehe Tab. 9).

3.2.4.3. ICG-Plasmadisappearance rate

In beiden Gruppen treten keine signifikanten Veränderungen auf. Auch zwischen Gruppe 1 (ITBV) und Gruppe 2 (Dobu) gibt es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 9).

3.3. Ergebnisse der Kontrolltiere

Der Stabilitätsnachweis des Versuchs erfolgte an 5 Tieren mit einem Gewicht von 34 kg (29 - 36 kg). Die Kontrolltiere wurden dem gleichen Untersuchungsablauf wie die Tiere der Gruppen 1 und 2 unterzogen, ohne dass die Beatmung mit positiv endexpiratorischen Drücken sowie die Gabe von Haes oder Dobutamin erfolgte.

Die Messdaten wurden nach 60, 180 sowie 300 Minuten erfasst (in den nachfolgenden Tabellen als Status 1, Status 3, und Status 5 bezeichnet)

Die Ergebnisse zeigen, dass es zu keinen Veränderungen über die Versuchsdauer kam, sodass damit ein stabiles experimentelles Modell vorlag.

Tab. 10: Systemische Hämodynamik der Kontrollgruppe

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Baseline-Wert

Status	1	3	5
MAP (mmHg)	98 (83-109)	95 (81-109)	104 (86-109)
CI (ml/kg *min)	167 (137-170)	149 (135-159)	149 (133-158)
HR (beats/min)	120 (101-124)	113 (92-126)	117 (98-123)
PAP mean (mmHg)	18 (15-21)	19 (16-21)	19 (17-21)
ZVD (mmHg)	4,7 (3,8-5,8)	4,8 (3,2-5,5)	4,6 (3,9-5,4)
PCWP (mmHg)	6,5 (3,9-7,2)	5,2 (3,3-6,3)	5,0 (3,8-6,2)
TBV (ml/kg)	97 (79-114)	96 (80-104)	97 (75-106)
ITBV (ml/kg)	32 (28-37)	33 (27-36)	31 (27-34)
Hb (mg/dl)	8,7 (6,6-9,6)	7,9 (5,9-9,6)	8,9 (7,3-10,7)
DO ₂ tot (ml/kg*min)	16,4 (14,8-19,6)	15,8 (12,6-19,2)	17,4 (13,9-19,5)
UO ₂ tot (ml/kg*min)	4,8 (4,3-5,4)	4,9 (4,5-6,5)	5,4 (5,1-6,7)

Tab. 11: Hepatische regionale Hämodynamik und Oxygenierung der Kontrollgruppe

Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = p < 0,05 gegenüber dem Baseline-Wert

Status	1	3	5
HABF (ml/min/kg)	6,1 (4,9-8,5)	6,9 (4,6-9,0)	5,9 (4,7-8,2)
PVBF (ml/min/kg)	30 (25-34)	30 (24-36)	37 (26-38)
THBF (ml/min/kg)	36 (33-40)	37 (33-41)	40 (33-42)
THBF/CO (%)	24 (22-25)	25 (24-26)	26 (25-28)
PVP (mmHg)	4,2 (3,8-4,6)	4,1 (3,3-4,3)	3,8 (3,4-5,1)
HVP (mmHg)	3,3 (2,5-3,6)	3 (2,3-4,1)	2,8 (2,3-3,7)
DO₂th (ml/min)	108 (81-122)	104 (85-135)	129 (97-142)
UO₂th (ml/min)	28 (22-32)	30 (29-37)	30 (22-36)
ShvO₂ (%)	64 (41-69)	59 (42-67)	58 (45-70)
Laktat Uptake Leber (μmol/kg*min)	16 (10,2-23,9)	13,1 (7,7-15,1)	15,2 (13,1-22,8)
Glukose Flux Leber (μmol/kg*min)	14,8 (9,0-20,1)	12,4 (11,7-20,6)	17,8 (9,7-21,6)
PDR – ICG (%)	11 (8,5-23)	9,4 (6,2-15,7)	10,4 (9,6-23)
AST (U/l)	27 (25-41)	28 (24-41)	33 (29-42)
ALT (U/l)	46 (37-58)	45 (32-62)	49 (36-62)
TpO₂ Leber (mmHg)	67 (57-89)	70 (58-101)	58 (56-76)

Tab. 12: Intestinale regionale Hämodynamik und Oxygenierung der KontrollgruppeMedian mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Baseline-Wert

Status	1	3	5
SMABF (ml*min* kg ⁻¹)	19,1 (12,0-23,1)	16,2 (12,0-22,1)	19,7 (12,1-25,9)
SMABF/CO (%)	11 (9-14)	11 (9-14)	14 (9-16)
SMVP (mmHg)	9,0 (7,9-12,0)	10,0 (7,9-14,2)	9,4 (8,3-13,2)
DO₂ si (ml/min)	59 (48-77)	57 (45-78)	62 (53-93)
UO₂ si (ml/min)	22 (12-28)	19 (12-29)	20 (15-22)
SmvO₂ (%)	68 (52-75)	65 (56-81)	74 (66-78)
tpO₂ Serosa (mmHg)	55 (43-80)	67 (47-91)	51 (45-61)
tpO₂ Mukosa (mmHg)	29 (23-30)	29 (26-36)	24 (21-25)
Lactate flux (μmol/kg*min)	2,0 (1,3-2,5)	3,3 (1,4-5,8)	2,2 (1,3-2,4)
pi CO₂ (kPa)	7,7 (7,4-8,3)	7,3 (7,1-8,8)	7,0 (6,5-8,1)
paCO₂ -piCO₂ (kPa)	2,9 (2,3-3,1)	2,3 (2,2-3,2)	2,1 (1,7-2,9)

Tab. 13: Atemmechanik und funktionelle Parameter der KontrollgruppeMedian mit 25 %-75 % Konfidenzintervall; # = $p < 0,05$ gegenüber dem Baseline Wert

Status	1	3	5
Tidal volume (ml/kg)	10,2 (9,8-11,8)	9,8 (9,7-10,1)	10,1 (9,6-11,0)
Pinsp (cm H₂O)	16,5 (15,6-21,9)	16,9 (15,4-20,8)	16,2 (15,2-21,7)
Pmean (cm H₂O)	8,4 (7,9-9,3)	8,4 (7,9-9,1)	7,9 (7,8-9,8)
FiO₂ (%)	24 (22-25)	24 (22-26)	24 (22-26)
Static compliance (ml/cm H₂O)	21,9 (16,5-23,5)	20,8 (16,9-21,8)	21,7 (16,2-22,2)
AF (1/min)	21 (20-21)	21 (20-22)	21 (20-21)
PaO₂ (mmHg)	96 (90-99)	94 (89-96)	86 (83-98)
PaCO₂ (mmHg)	37 (35-40)	38 (36-42)	37 (35-40)
PaO₂/ pa CO₂ (mmHg)	412 (387-420)	376 (371-435)	379 (358-407)

4. Physiologie der Durchblutung von Leber und Dünndarm

Die Durchblutung des Splanchnikusgebietes wird von drei großen Arterienstämmen der Aorta aufrechterhalten: Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und Arteria mesenterica inferior. Die Organe mit ihren unterschiedlichen Funktionen erfordern von der Zirkulation spezielle Mechanismen, um sich den Situationen anpassen zu können. Diese sollen im folgenden Abschnitt für die von uns untersuchten Organe Leber und Dünndarm genauer dargestellt werden.

4.1. Physiologie der Leber

Die Leber besitzt im Gegensatz zu anderen Organen eine duale Blutversorgung. Die Gesamtdurchblutung beträgt 20 - 25 % des Herzzeitvolumens und repräsentiert den gesamten Blutfluss des Splanchnikusgebietes. Die Durchblutung verteilt sich zu 70 - 80 % auf die Vena portae und zu 20 - 30 % auf die Arteria hepatica. Das Blut der Vena portae ist sauerstoffarm aber nährstoffreich, das der Arterie sauerstoffreich und nährstoffarm. Deshalb wird die Leber zu 50 % aus der Arteria hepatica und zu ebenfalls 50 % aus der Vena portae mit Sauerstoff versorgt (Richardson 1981, Lauth 1987, Greenway 1981).

Die mikrovaskuläre Funktionseinheit ist der Leberazinus. Dieser besteht sowohl aus einer zentralen Achse, die die Endaufzweigungen der Leberarterie, Portalvene und des Gallengangs sowie Lymphgefäße und Nerven enthält, als auch aus den sich um die Achse gruppierenden Hepatozyten (Rappaport 1973). In den Lebersinusoiden, die die Zusammenflüsse der Endaufzweigungen darstellen, durchmischen sich der Sauerstoffgehalt von Leberarterie und Portalvene. Das Blut fließt vom Zentrum des Leberazinus entlang der Hepatozyten zur Peripherie, in der sich die Vena centralis befindet. Rappaport teilte den Leberazinus in drei Zonen ein, wobei Zone 1 dem Azinuszentrum, Zone 3 der Azinusperipherie mit der Vena centralis und die Zone 2 einer Übergangszone entspricht. Eine hohe Oxygenierung und eine hohe Aktivität von Enzymen der Zellatmung befindet sich in der Zone 1. Zone 3 weist hingegen eine hohe Aktivität von mikrosomalen Enzymen auf, da diese Zone sauerstoffarmes Blut, welches schon Zone 1 und 2 passiert hat, erhält. Der Übergang zwischen den Zonen ist fließend und in Abhängigkeit von Sauerstoffangebot und -aufnahme sind Verschiebungen möglich. Bei der Verteilung der Stoffe in den Hepatozyten der einzelnen Zonen spielt nicht nur die aufeinanderfolgende Durchblutung der Zonen eine Rolle, sondern auch noch die

Konzentration der Rezeptoren, chemische Gruppen der Stoffe und die Plasmaproteinbindung (Gumucio 1983).

Die Regulation der Leberdurchblutung erfolgt nur durch die Arteria hepatica, weil die Leber selbst nicht in der Lage ist, den portalvenösen Blutfluss zu regulieren. Neben dem Einfluss durch sympathische und parasympathische Nerven kann eine intrinsische Regulation nachgewiesen werden, die durch den Begriff „hepatic arterial buffer response“ geprägt wurde. Hierbei besteht ein Zusammenhang zwischen der Leberarterie und der Pfortader. Wird der portalvenöse Blutfluss verdoppelt, so kommt es zu einer maximalen Konstriktion der Leberarterie, während ein niedriger Fluss in der Vena portae zu einer starken Dilatation der Arteria hepatica führt.

Der Mechanismus basiert auf dem „adenosine washout“. Man geht davon aus, dass Adenosin unabhängig von der Sauerstoffversorgung produziert und in einen Bereich, der die kleinen Leberwiderstandsgefäße umgibt, sezerniert wird. Sinkt nun der portalvenöse Blutfluss, wird weniger Adenosin ausgewaschen und die Konzentration steigt. Dadurch kommt es zu einer Dilatation der Leberarterie. Durch diesen Regulationsmechanismus soll der totale hepatische Blutfluss konstant gehalten werden (Lautt 1996).

4.2. Physiologie der Dünndarmdurchblutung

Die arterielle Blutversorgung des Dünndarms, die etwa 10 % des Herzzeitvolumens und die Hälfte des Splanchnikusblutes umfasst, erfolgt zum größten Teil aus der Arteria mesenterica superior. Das venöse Blut wird über die gleichnamigen Venen drainiert und fließt dann über die Vena portae zur Leber und anschließend zurück zum Herzen.

Die Mikrozirkulation des Gastrointestinaltraktes besteht aus Gefäßbausteinen, die in Reihe oder parallel geschaltet sein können. Die Elemente, die in Reihe geschaltet sind, wie es auch in anderen Mikrozirkulationen vorkommt, sind die Arteriolen, die präkapillären Sphinkteren, die Kapillaren sowie die Kapazitätsgefäße, die Venolen. Da die Wand des Dünndarms aus parallel liegenden Schichten aufgebaut ist, liegt es nahe, dass auch die Perfusion der einzelnen Schichten parallel geschaltet abläuft. Jede vaskuläre Einheit entspringt als Arteriole 1. Ordnung aus einer kleinen Mesenterialarterie. Auffällig ist die Arkadenbildung zwischen den Arteriolen, welche die Blutversorgung trotz der Darmmotorik stets gewährleistet (Graumann 1994). Die Arteriole durchbricht zunächst die Längs- und Ringmuskelschicht und verläuft anschließend entlang der Submukosa. Dort gibt sie Arteriolen 2. Ordnung ab, welche ein weit verzweigtes Netzwerk bilden, aus dem dann die Arteriolen 3. Ordnung hervorgehen. Die

Arteriolen 4. Ordnung sind Äste zur Versorgung der Muskularis, bilden aber auch das Kapillarnetz der Villi. Bei den Menschen verläuft diese Arteriole durch Submukosa und Mukosa exzentrisch zur Villusspitze und geht dort in das Kapillarnetz über (Parks 1987, Davison 1996). Unterhalb der Villusspitze vereinigen sich die Kapillaren zu einer großen, zentral gelegenen Venole, über die das Blut zur Mesenterialvene transportiert wird. Die Venole steht nur an der Villusspitze mit den Kapillaren in Verbindung (Granger 1987). Die Gefäßarchitektur führt dazu, dass die Strömungsrichtung der Arteriole der von Venole und Kapillaren entgegengesetzt ist und es zu einem Austausch nach dem Gegenstromprinzip kommen kann (Hallback 1978). Möglicherweise ist dieses für das O_2 -Partialdruckgefälle entlang des Villus mit der Folge einer geringeren Oxygenierung der Zottenspitze verantwortlich (Parks 1987, Germann 1994). Ein Faktor, der dieses Gefälle vielleicht noch verstärkt, ist die Abgabe von Sauerstoff aus den Arteriolen an das umgebende Gewebe noch vor Erreichen des Kapillarsystems (Parks 1987, Germann 1994).

Eine weitere Verminderung des Sauerstoffangebotes kann auf der Reduktion des Hämatokrits in den Arteriolen beruhen, da diese rechtwinklig aus den Arterien abgehen. Durch die Axialmigration der Erythrozyten kann es zu einem Plasmaskimming kommen (Fink 1991).

Etwa 70 % des Blutes verteilt sich in das Epithel der Villi und Krypten, wobei dieser Prozentsatz durch Dilatation, z.B. bei Nahrungsaufnahme, auf bis zu 90 % ansteigen kann.

Der wohl potenteste Stimulus für die Steigerung der Perfusion liegt in der Nahrungsaufnahme, sodass die Stoffwechselprozesse des Epithels zur Verdauung und Nährstoffabsorption erhöht werden. Verantwortlich ist die cephalische Phase der Verdauung als Ergebnis von Aussehen, Geruch und Geschmack der Nahrung. Dieser Effekt wird über das zentrale Nervensystem, im Speziellen über den Hirnstamm und den Hypothalamus, gesteuert, der zu einer erhöhten vagalen Aktivität führt. Der genaue Mechanismus wie eine Vasodilatation bewirkt wird, ist nicht geklärt, da bis jetzt keine parasympathischen vasodilatierenden Nervenfasern im Darmbereich nachgewiesen werden konnten. Aus diesem Grund geht man eher davon aus, dass Stoffwechselfaktoren und/oder gastrointestinale Hormone als Reaktion auf parasympathische Einflüsse die Dilatation vermitteln.

Auch die digestive Phase mit dem Eintritt der Nahrung sowie der Sekretion von Verdauungssäften ist an der Regulation beteiligt. Die Perfusionssteigerung ist stark von der Zusammensetzung des Chymus abhängig.

Die Regulierung der Dünndarmdurchblutung auf autonomer Ebene erfolgt durch die reichlich vorhandenen sympathischen Fasern, die eine Vasokonstriktion insbesondere in Stresssituationen wie Schock oder sonstiger Anstrengung vermitteln.

Bei den metabolischen Faktoren stehen Adenosin und die Sauerstoffsättigung des Gewebes im Vordergrund. Adenosin ist ein starker Vasodilatator im Splanchnikusgebiet und während der reaktiven postprandialen Hyperämie konnten erhöhte Werte im Dünndarm nachgewiesen werden.

Der Einfluss durch die Sauerstoffsättigung ist noch nicht ganz geklärt, da gleichzeitig auch andere vasodilatierende Faktoren bei vermindertem Angebot bzw. vermehrtem Verbrauch von Sauerstoff vorhanden sind. Für Hormone wie Cholezystokinin, Sekretin, Gastrin und Neurotensin konnte in physiologischer Dosierung bei Injektion in die Nähe der Arterien keine Vasodilatation nachgewiesen werden. Das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) dagegen scheint auch in physiologischer Konzentration ein wichtiger Faktor für die postprandiale Hyperämie zu sein und die Arterien dilatieren zu können.

Weitere mögliche lokale Regulatoren sind Histamin, Prostaglandine, Serotonin, Purin sowie Angiotensin. Eine besondere Rolle spielen wahrscheinlich die Prostaglandine in der mikrozirkulatorischen Regulation (Davison 1996).

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methode

5.1.1. Experimentelles Modell

5.1.1.1. Versuchstiere

Bei der Auswahl der Tierspezies, mit der ein Experiment durchgeführt werden soll, ist auf eine größtmögliche Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen zu achten. Die vorliegende Untersuchung wurde am deutschen Hausschwein durchgeführt. Bei der Entscheidung waren folgende Gründe wesentlich:

- Die anatomischen und physiologischen Übereinstimmungen zwischen der Spezies Schwein und dem menschlichem Organismus (Becker 1979, Dodds 1982), insbesondere im Herz-Kreislaufsystem (Beglinger 1975, Weiskopf 1989) und Gastrointestinaltrakt (Lundgren 1984).
- Die gleichartige Enzymausstattung der Leber, die den Rückschluss auf eine weitgehend identische Leberfunktion zulässt (Short 1973).
- Andere Tierspezies (Hund, Katze) bieten aufgrund venösen Blutpoolings im Leber-Milzbereich (Messmer 1966) insbesondere für hämodynamische Untersuchungen im Splanchnikusgebiet keine geeigneten Voraussetzungen.
- Ein Kleintiermodell (Ratte) kann aufgrund von technischen Unzulänglichkeiten (großer Volumenverlust durch häufige Blutentnahmen; Unmöglichkeit der Platzierung von geeigneten Kathetern) sowie der anatomischen und physiologischen Unterschiede als nicht sinnvoll für die hier zu beantwortende Fragestellung betrachtet werden.

5.1.1.2. Anästhesie

Prämedikation und Narkose

Schweine reagieren äußerst sensibel auf Stresssituationen. Schon geringe Schmerzreize wie das Legen einer Venenverweilkanüle führen über die Erhöhung des Sympathikotonus und damit über eine vermehrte Ausschüttung von endogenen Katecholaminen zu Veränderungen der systemischen und regionalen Hämodynamik sowie des Stoffwechsels (Young 1977). Im extremsten Fall kann das schwer beherrschbare „porcine stress syndrome“ (Britt 1987) ausgelöst werden. Dabei handelt es sich um ein Krankheitsbild, das der malignen

Hyperthermie beim Menschen ähnelt und bei dessen Auftreten das Tier aus der Studie ausgeschlossen werden müsste.

Die adäquate Prämedikation ist aus diesem Grund besonders wichtig und erfolgte im vorliegenden Fall mit Ketamin und Midazolam intramuskulär. Während der Sedierung konnte eine Ohrvene punktiert und die Narkoseeinleitung begonnen werden. Diese erfolgte mit Ketamin, Fentanyl, Midazolam und dem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans Rocuronium. Die weitere Narkose wurde durch eine kontinuierliche Infusion von Ketamin, Flunitrazepam und Rocuronium über Perfusoren aufrechtgehalten.

Bei der Auswahl der Pharmaka war die möglichst geringe Beeinflussung der regionalen Hämodynamik von Leber und Dünndarm entscheidend.

Ketamin lässt die Splanchnikusperfusion im Gegensatz zu anderen Narkotika weitgehend unbeeinflusst. Gegenüber den klassischen Hypnotika wie Barbituraten steht die deutliche analgetische Komponente im Vordergrund. Es wurde allerdings auch eine zentrale, etwa 30 Minuten anhaltende Stimulierung des kardiovaskulären Systems unter Ketamin beschrieben, wodurch es zu einer 15 - 30 %igen Steigerung des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens kommt (Idvall 1979, Tokics 1983, Tweed 1972, White 1982). In diesem Fall gehen wir davon aus, dass sich die hämodynamische Veränderungen auf die frühe Präparationsphase beschränken und somit keinen Einfluss auf die Messwerte hatten.

Für eine ausreichende Narkosetiefe bedarf es bei Ketamin einer sehr hohen Dosierung, wodurch bei Schweinen eine Tachykardie, aber auch Muskelzittern und ein Temperaturanstieg als Folge der Sympathikusaktivierung ausgelöst werden können (Nöldge 1992(a)). Deshalb ist Ketamin als Monoanästhetikum bei Schweinen ungeeignet. Durch die zusätzliche Gabe von Midazolam konnte die Ketamindosis reduziert werden. Neben der narkotischen Wirkung werden durch Midazolam die unerwünschten hämodynamischen Nebenwirkungen des Ketamin abgeschwächt (Tarnow 1979).

In verschiedenen Studien ist der Einfluss von anderen intravenös verabreichten Narkotika auf die Hämodynamik untersucht worden. Unter Thiopentalnarkose kommt es zum Absinken des HZV und parallel dazu zur Vasodilatation, zum peripheren Blutpooling und zum verminderten venösen Rückfluss mit erhöhtem, peripheren Widerstand (Ahlgren 1978, Conway 1969, Fieldman 1955, Thomson 1986). Unter Opiaten kommt es einerseits zu einer Abnahme des vaskulären Widerstandes und einem verminderten Blutfluss im Splanchnikusgebiet (Kien 1986, Leaman 1978, Tversjoy 1985(b)), andererseits auch zu einem verminderten Sauerstoffpartialdruck durch die Atemdepression, die bei maschineller Beatmung jedoch irrelevant ist (Dhasmana 1982). Fentanyl wurde in unserer Untersuchung

nur zur Narkoseeinleitung verwendet, um die Stresssituation während der Präparation des Abdomens einzudämmen.

Etomidat führt neben systemischen Nebenwirkungen zu dosisabhängigen Veränderungen der Splanchnikusarterien sowie zu einer Abnahme des hepatischen Sauerstoffangebotes (Prakash 1981, Thomson 1986).

Propofol ist ein relativ teures Präparat, welches einen systolischen und diastolischen Blutdruckabfall durch verminderten peripheren Widerstand verursacht und dadurch möglicherweise auch einen reduzierten Splanchnikusdruck zur Folge haben kann (Zwijsen 1996).

Volatile Anästhetika beeinflussen ebenfalls die regionale Hämodynamik und sind dadurch bei dieser Untersuchung nicht geeignet. Durch eine Lachgasnarkose wird der intestinale Gefäßwiderstand erhöht und der intestinale Blutfluss nimmt ab (Thomson 1982, Tverskoy 1985(a)). Unter Isofluran verhalten sich intestinaler Blutfluss und Gefäßwiderstand genauso, zusätzlich kommt es aber noch zu einer Abnahme des Oberflächensauerstoffpartialdruckes des Dünndarms und der Leber (Lundeen 1983, Nöldge 1990, Tverskoy 1985(a)).

Auch Enfluran bewirkt einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes, des HZV sowie von Blutfluss und Sauerstoffaufnahme im Splanchnikusbereich (Irestedt 1979, Nöldge 1990, Tverskoy 1985).

Eine Anästhesie mit Halothan erscheint ungeeignet durch eine Verminderung des HZV und der systemischen Sauerstoffaufnahme (Brismar 1982) sowie durch den Abfall des intestinalen Blutflusses (Tranquilli 1982).

Desflurane reduziert neben systemischen Veränderungen der Hämodynamik den Blutfluss im Splanchnikusgebiet und somit auch das Sauerstoffangebot, was sich auf den Oberflächensauerstoffpartialdruck auswirkt und eine Verschlechterung der Sauerstoffreservekapazität bewirkt (Armbruster 1997).

Das neueste volatile Anästhetikum ist Sevofluran, welches ebenfalls zu hämodynamischen Veränderungen führt, ohne jedoch die Sauerstoffversorgung zu beeinträchtigen. So wird der portalvenöse Blutfluss zwar verringert, gleichermaßen aber wird der leberarterielle Fluss gesteigert, was einen gleichbleibenden gesamtheptischen Blutfluss zur Folge hat (Crawford 1992, Bernhard 1992). In Bezug auf die Splanchnikusdurchblutung fanden sich ähnliche hämodynamische Bedingungen wie unter Isoflurannarkose (Nöldge 1990, Schindler 1996).

Die Muskelrelaxation erfolgte mit Rocuronium. Es ist Vecuronium analog, hat jedoch einen noch schnelleren Wirkungseintritt. Wichtig ist die Relaxation, da der Tonus der Skelettmuskulatur den systemischen Sauerstoffverbrauch steigert und somit das intestinale

und hepatische Sauerstoffangebot vermindern würde. Für Vecuronium wurde gezeigt, dass es keine Veränderungen der systemischen und regionalen Hämodynamik bewirkt (Saxena 1983). Auch Pancuronium ruft kontinuierlich infundiert keine hämodynamischen Veränderungen hervor, als Bolus gegeben kann es jedoch zu einem Blutdruckanstieg und einer Tachykardie kommen (Stoelting 1972).

Für d-Tubocurarin wurde eine Verminderung des Blutflusses im Splanchnikusgebiet nachgewiesen (Saxena 1983), sodass dieses ungeeignet für die vorliegende Studie gewesen wäre.

Die gewählte Basisanästhesie gewährleistete somit eine ausreichende Narkosetiefe bei gleichzeitig minimaler Interferenz mit der systemischen und regionalen Hämodynamik.

Beatmung

Bei der Beatmung wurde besonders darauf geachtet, dass sich die arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke im angegebenen Zielbereich befanden. Es ist bekannt, dass Veränderungen die Durchblutung der Splanchnikusregion beeinflussen können. Eine Hypokapnie würde die Durchblutung reduzieren (Gelman 1985, Hughes 1979(a)), eine Hyperkapnie dagegen eher steigern (Hughes 1979(b), Winsö 1985). Ebenso wirken sich die Hypoxie (Mathie 1983) und die Hyperoxie (Hughes 1979(c), Koehler 1985) störend auf die Splanchnikusperfusion aus.

In unserer Untersuchung, bei der die Auswirkungen des PEEP auf die Oxygenierung und Perfusion von Leber und Dünndarm und die Möglichkeiten der Gegensteuerung im Vordergrund standen, war es besonders wichtig, andere Ursachen für eine mögliche Reduktion auszuschließen. Auch die kontrollierte Beatmung war eine Voraussetzung für die Durchführbarkeit des Versuchs. Die Ergebnisse der Kontrolltiere belegen, dass über die zeitlich lange Dauer des Versuches keine Veränderungen auftraten.

Basisflüssigkeitstherapie

Eine Basisflüssigkeitstherapie ist bei chirurgischen Eingriffen notwendig, da es zu Flüssigkeitsverlusten kommt. Eine Hypovolämie würde Auswirkungen auf die Messwerte haben, sodass das Flüssigkeitsdefizit ausgeglichen werden muss. Ursachen für diese Flüssigkeitsverluste sind die Verdunstung aus der Wundfläche, Blutverluste durch Präparation und Blutentnahmen, die Urinproduktion sowie auch der Flüssigkeitsübertritt aus den Gefäßen ins Interstitium. Des Weiteren kommt es zu einem Wärme- und Feuchtigkeitsverlust über die Atemwege, der über den BeatmungsfILTER reduziert wurde.

Bei der Dosierung orientierten wir uns an den Füllungsdrücken (ZVD, PCWP) und – nach Anlage – am ITBV sowie an in früheren Experimenten erfolgreich eingesetzten Volumengaben (Nöldge 1990, 1991, 1992(b), 1996).

5.1.1.3. Präparation

Um die Auswirkungen des positiven endexpiratorischen Druckes und der Gegenregulierung mit ITBV gesteuerter Volumengabe bzw. zusätzlicher Dobutamingabe, wie in unserer Untersuchung durchgeführt, auf die regionale Hämodynamik von Leber und Dünndarm direkt bestimmen zu können, war eine mediane Laparotomie sowie eine ausgedehnte abdominelle Präparation zur Platzierung der Katheter sowie Flussmeßköpfe notwendig. Trotz vorsichtigen Arbeitens läßt sich eine Beeinflussung der Splanchnikusperfusion nicht vermeiden (Bohrer 1981, Gelman 1976 und 1981, Granger 1980, Seitzer 1985). Grundlage hierfür ist die Ausschüttung von verschiedenen Hormonen, aber auch die mechanische Irritation der glatten Muskulatur des Darms durch Traktionen.

Durch eine zweistündige Stabilisationsphase nach abgeschlossener Präparation wurde versucht, einen „steady state“ zu erreichen, also eine Konstanthaltung der Messwerte. Denn bei deren Beurteilung stehen nicht die absoluten Daten im Vordergrund sondern die Relation der Werte zueinander.

Des Weiteren sollte bedacht werden, dass im klinischen Bereich, in dem eine Beatmung mit PEEP durchgeführt wird, häufig auch eine Laparotomie oder aber ein Krankheitszustand vorliegt, in dem Perfusionsveränderungen des Splanchnikusgebietes auftreten. Dieses würde die klinische Situationen besser simulieren.

Ein weiteres Problem eines großen intraabdominellen Eingriffes stellt die Auskühlung des Tieres dar. Da auch eine Hypothermie Veränderungen der hepatischen und intestinalen Durchblutung hervorrufen kann, wurden einige Maßnahmen zur Konstanthaltung der Körpertemperatur unternommen:

- Erwärmen des Operationssaales auf 25 °C
- Lagerung des Tieres auf einer Wärmematte
- Infusion körperwarmer Lösungen
- Anwärmung und Anfeuchtung der Atemgase
- Abdeckung der eventerierten Bauchorgane mit feuchtwarmen Tüchern
- Abdeckung des Versuchstieres während der Stabilisationsphase
- Wärmegabe durch Lichtquelle

Durch diese Maßnahmen konnten Temperaturschwankungen größer $\Delta 1 \text{ }^\circ\text{C}$ verhindert werden.

5.1.2. Messmethoden

5.1.2.1. Blutflussmessung

Die Messung der Blutflüsse in der Arteria hepatica, der Vena portae und der Arteria mesenterica cranialis erfolgte mit Hilfe einer nicht gefäßinvasiven, direkten Messmethode nach dem Prinzip der Doppler-Ultraschallmessung. Hierbei wird die Strömungsgeschwindigkeit bei bekanntem Gefäßdurchmesser gemessen und durch folgende Gleichung der Blutfluss in Leber und Splanchnikusgebiet berechnet:

$$Q = V \times (D/2)^2 \times \pi$$

Bei der Präparation war darauf zu achten, dass die Gefäße unter Schonung der Nervenplexus sauber abpräpariert waren, um den Durchmesser möglichst genau abschätzen zu können (Brinkmann 1998). Der Begriff Schätzung zeigt schon, dass hier eine Fehlerquelle liegen könnte. Diese fällt jedoch nicht ins Gewicht, da es sich um einen systematischen Fehler handelt. Er ist in sämtlichen Messungen enthalten und verursacht absolute Messungenauigkeiten, die relativ gesehen jedoch zu vernachlässigen sind. Außerdem wurde darauf geachtet, dass das Gefäß intakt war, es also während der Präparation nicht zu einer Verletzung gekommen war. Als weitere Fehlerquelle stellt sich der mangelnde Kontakt des Messkopfes zur Gefäßwand dar. Diesem wurde versucht, durch das Anwenden von Ultraschallkontaktgel und das achsengerechte Einnähen in das umgebende Gewebe entgegen zu wirken. Es ist erwiesen, dass die Flussmessköpfe bis zu 20 % größer als das Gefäß sein können, ohne dass Messfehler auftreten. Das Gel verbessert den Kontakt, da es Aszitesflüssigkeit von dem Flussmesskopf fern hält. Des Weiteren müssen die Flussmessköpfe nicht vor jedem Versuch kalibriert werden.

Schon in früheren Studien wurde diese Methode zur Blutflussmessung erfolgreich angewendet (Okazaki 1986, Burggraaf 1996, Armbruster 1997, Zülke 1997).

Bei der beschriebenen Messmethode handelt es sich um eine nicht-gefäßinvasive, trotzdem aber invasive Methode, bei der zur Platzierung der Messköpfe eine ausgedehnte abdominelle Präparation durchgeführt werden musste. Da in unserer Untersuchung auch noch weitere Katheter zur Druckmessung und zur Abnahme von Blutproben notwendig waren, die die abdominale Präparation rechtfertigten, konnte diese invasive Blutflussmessung gut durchgeführt werden. Im Weiteren sollen dennoch andere Methoden dargestellt werden.

Ein weiteres Ultraschallverfahren ist das Laufzeitverfahren, das über Laufzeitunterschiede die Blutgeschwindigkeit ermittelt. Es können nur sehr kleine Laufzeitunterschiede (ca. 0,1 ns) gemessen werden, sodass eine größere Ungenauigkeit in Kauf genommen werden muss. Aus diesem Grund wird dieses Verfahren im Vergleich zu dem Doppler-Ultraschallverfahren seltener angewandt (Eichmeier 1983).

Die elektromagnetische Flussmessung, eine weitere invasive Methode, die dem Faraday'schen Prinzip unterliegt, erfasst die gesamte Organdurchblutung, bietet aber auch die Möglichkeit, z.B. die Leberdurchblutung differenziert zu erfassen. Messungenauigkeiten können – zusätzlich zu den Fehlerquellen der Ultraschallflussmessung – auch durch metallische Gegenstände im Bereich des Flussmesskopfes entstehen. Darüber hinaus ist die Kalibration bei diesem Verfahren sehr aufwändig.

Eine nicht-invasive Methode ist die Mikrosphären-Technik, die in zahlreichen tierexperimentellen Studien der vergangenen Jahre angewendet wurde (Rudolph 1967, Heymann 1977). Sie erfasst die regionale Durchblutung von mehreren Organen gleichzeitig, ebenso aber die Blutverteilung innerhalb eines Organes. Außerdem ist die Messung am wachen Tier ohne Beeinflussung durch Präparation und Anästhesie durchführbar. Problematisch sind jedoch der große apparative Aufwand sowie die Beeinflussung der Messwerte durch eine Vielzahl von Faktoren, wie z.B. die inhomogene Durchmischung der Mikrosphären mit dem Blut, Größe und Zahl der verwendeten Mikrosphären sowie die exakte Bestimmung der Radioaktivität in den Organen (Heymann 1977, Fan 1979, Messmer 1979, Gelman 1981). Darüber hinaus ergeben sich beim Einsatz zur Messung der Splanchnikus- und Leberdurchblutung weitere Probleme. Die Injektion der Mikrosphären führt zur partiellen Embolisation der mikrozirkulären Endstrombahn und damit zu einer Beeinflussung der zu untersuchenden Messgröße (Messmer 1970). Da in unserem Versuch kontinuierlich der Blutfluss gemessen wurde, erweist sich diese Methode als ungeeignet. Bei wiederholter Messung sind bereits Kapillaren partiell embolisiert, sodass durch die Messung das Zielgebiet bereits verändert ist.

Außerdem lässt sich lediglich die arterielle Zufuhr des Organs bestimmen, was bei der Leberdurchblutung das Fehlen der portalvenösen Komponente bedeuten würde. Diese müsste also noch durch Addition der einzelnen Splanchnikusorgane ermittelt werden, was eine weitere Fehlerquelle bieten würde.

Um den Blutfluss in der Leber zu messen, steht uns noch die Indikatorverdünnungsmethode zur Verfügung, die in unserer Untersuchung auch Anwendung fand, jedoch primär zur

Messung des Herzzeitvolumens und der Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens. Es sei darauf hingewiesen, dass eine korrekte Messung der Leberdurchblutung mit ICG unmöglich ist, da die Extraktionsrate der Leber für ICG (ca. 17 %) sowohl die Perfusion als auch die Extraktion des ICG durch die Hepatozyten reflektiert.

5.1.2.2. Messung des Oberflächenkohlendioxidpartialdruckes

Die Messung des Oberflächenkohlendioxidpartialdruckes nach dem tonometrischen Messprinzip wurde bereits 1964 von Bergofsky an der Harn- sowie der Gallenblase durchgeführt, in dem er NaCl- Lösung direkt in die Hohlgane füllte (Bergofsky 1964). Dawson wendete sie 1965 zur Messung an der Dünndarmmukosa an (Dawson 1965). Kivisaari et al. (1973) benutzten als erste einen mit NaCl-Lösung gefüllten Schlauch, welcher aus einem für O₂ und CO₂ durchlässigen Material bestand. Daraus entwickelte sich die Tonometrie mittels Kochsalz gefülltem Ballon, bei der durch Aspiration der Lösung nach einer Äquilibrationszeit mit einem Blutgasanalysegerät der Kohlendioxidpartialdruck ermittelt wird. Die starke Abweichung des pH-Wertes in Abhängigkeit vom verwendeten Blutgasgerät (Knichwitz 1995, Takala 1994), die verschiedenen Messmedien im Katheter, die individuellen Schwankungen verschiedener Tonometriesonden, die unterschiedlichen Transportzeiten und die sehr langen Äquilibrationszeit von ca. 90 Minuten stellen hierbei methodische Probleme dar (Fiddian-Green 1992).

Heute steht dieser Methode die Gas-Tonometrie gegenüber, die sich in den letzten Jahren entwickelte und eine kontinuierliche Messung durch ein geschlossenes Kreislaufsystem sowie kurze Äquilibrationszeiten bietet. Auch hier lief die Entwicklung zunächst über die ballonlose Gasgewinnung direkt aus dem Gastrointestinaltrakt (Salzman 1994) hin zu einer Magensonde, die der Mukosawand anliegen sollte (Guzman 1996). Das Tonocap-System kam schon in vielen Studien mit kurzen Äquilibrationszeiten von 5 - 15 Minuten zur Anwendung (Creteur 1997, Heinonen 1997).

Eine weitere Methode, die zur Bestimmung des pCO₂ und des pH genutzt werden könnte, ist die Messung mit einem Paratrend-Katheter. Diese Sonde wurde ursprünglich für das intravaskuläre Blutgasmonitoring entwickelt, kann jedoch auch für Bestimmung mukosaler Werte zuverlässig eingesetzt werden (Knichwitz 1996, 1998).

5.1.2.3. Messung des Oberflächensauerstoffpartialdruckes

Die Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes auf der Oberfläche der Leber sowie der

Mukosa und Serosa des Jejunums erfolgte unter Verwendung der von Kessler und Lübbers entwickelten Mehrdrahtoberflächenelektrode (Kessler 1976, Lübbers 1977). Durch diese Elektrode ist es möglich, die Sauerstoffversorgung im Bereich der Mikrozirkulation zu messen (Glauser 1953, Kessler 1976, Lübbers 1977, Spiegel 1987) und auch einzelne Areale mit vermindertem Sauerstoffpartialdruck zu erfassen. Die Sauerstoffbilanzierung zwischen arteriellem und venösem Schenkel kann Gewebehypoxien sowie Mikrozirkulationsstörungen nicht erfassen. So kann man mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode schon Frühstadien registrieren, auch wenn sich die systemischen hämodynamischen Parameter noch im Normbereich befinden (Sinagowitz 1973, Kessler 1984).

Die Stabilität der Messung wurde durch eine konstante Polarisationsspannung von 700 mV und eine einstündige Vorlaufzeit gesichert. Des Weiteren wurde die Mehrdrahtoberflächenelektrode vor jedem Messzeitpunkt geeicht und während der Messung darauf geachtet, dass sich kein Luftsauerstoff, Darminhalt oder Blut an der Elektrodenoberfläche befanden, die die Messgenauigkeit einschränken könnten.

Die Messung erfolgte in etwa 200 Einzelmessungen, wobei die Sonde mehrmals leicht gedreht wurde. Dieses diente der möglichst genauen Erfassung des Sauerstoffpartialdruckes in dem Messbereich und eventueller lokaler Unterschiede. Nach der Messung wurde die Elektrodenoberfläche gereinigt.

Um eine Beeinflussung der Messung durch das an den Elektroden entstehende Sauerstoffdiffusionsfeld zu vermindern, sind kleine Platinelektroden und dicke Membranen notwendig (Kessler 1976). Der Radius der verwendeten Kathoden betrug 7,5 μm , was als hinreichend klein anzunehmen ist. Der Einzugsbereich lag damit bei 20 - 25 μm .

Im Vergleich zu anderen Methoden der Gewebesauerstoffpartialdruckmessung bietet die Mehrdrahtoberflächenelektrode einige Vorteile. So führt das geringe Eigengewicht der Sonde (0,7 g/cm²) und das Vermeiden von Druck durch leichtes Aufsetzen dazu, dass druckbedingte Gewebeischämien verhindert werden können (Kopp 1982, Conzen 1988). Des Weiteren stellen Hämatome oder Mikrotraumen, wie sie bei den Nadel- oder Mikrostichelektroden auftreten und zu Ergebnisverfälschungen führen können, bei der Mehrdrahtoberflächenelektrode keine Fehlerquelle dar (Baumgärtl 1985, Conzen 1988).

Die Darstellung der Messwerte erfolgte in Form von Histogrammen. Die Darstellungsform ist deswegen besonders geeignet, da so unterschiedlich oxygenierte Gewebereiche gleichzeitig dargestellt werden können (Kessler 1976, Spiegel 1987). Physiologisch hat das Histogramm die Form einer Gauß'schen Glockenkurve und ist sowohl durch das Fehlen anoxischer Regionen, als auch durch eine homogene Verteilung um einen Mittelwert gekennzeichnet.

Eine Linksverschiebung der Kurve würde auf eine schlechte Oxygenierung der untersuchten Region, eine Verbreiterung der Basis sowie die Ausbildung mehrerer Gipfel auf eine Mikrozirkulationsstörung hindeuten (Kessler 1976, Lübbers 1977, Schönleben 1979, Spiegel 1987).

5.1.2.4. Blutgasanalysen

Die Blutgasanalysen erfolgten mit dem Blutgasautomat ABL 600. Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck sowie pH-Wert, Hb, Laktat, Glukose, Bikarbonat und die Basenabweichung wurden direkt gemessen. Die Sauerstoffsättigung dagegen wurde mit Hilfe der Siggard-Anderson-Formel berechnet, in welche der pO_2 eingeht.

5.1.3. Statistische Methoden

Bei einer tierexperimentellen Studie stellt sich immer wieder die Frage, wie die statistischen Ansprüchen nach Datenqualität - trotz möglichst geringer Fallzahlen und somit dem begrenzten Einsatz von Tieren - gesichert werden können. Für den Untersucher ist es dabei wichtig, möglichst viele Fragen mit ausreichenden Fallzahlen für die valide, statistische Analyse zu klären. Vor Beginn des Experimentes müssen also klar formulierte Fragestellungen erarbeitet werden. Die Fallzahlen sollten sich auf das statistische Minimum beschränken.

In Abschnitt 2.1.3. sind die in unserer Untersuchung gebildeten drei Gruppen dargestellt. Die Fallzahlen von $n = 11$ bzw. $n = 12$ sind für die Beantwortung der gestellten Fragen ausreichend. Die gebildete Kontrollgruppe darf auf die Fallzahl von $n = 5$ beschränkt werden, da sie nur zum Nachweis der Stabilität des experimentellen Modells diene.

Alle untersuchten Parameter sind normalverteilt, sodass sie in den Tabellen als Median mit Konfidenzintervall von 25 %-75 % ausgegeben werden.

5.1.4. Experimenteller Ablauf

Untersuchungsprotokoll

Die Studie gliederte sich in vier Abschnitte (Narkoseeinleitung, Präparation, Stabilisation, Untersuchungsphase). Es wurden insgesamt drei Gruppen gebildet. Die Narkoseeinleitung, Präparation und Stabilisation waren in allen drei Gruppen identisch, in der Untersuchungsphase wurde der Gruppenzugehörigkeit entsprechend unterschiedlich verfahren. Gruppe 1 und 2 waren die eigentlichen Untersuchungsgruppen, zwischen denen der Einfluss der reinen ITBV-gesteuerten Volumengabe (Gruppe 1) und der zusätzlichen

niedrigdosierten Dobutamingabe (Gruppe 2) auf die Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusregion untersucht und verglichen werden sollte.

Die Messzeitpunkte erfolgten in allen Gruppen entsprechend, nur dass in den Gruppen mit ITBV-gesteuerter Volumengabe regelmäßig das ITBV nach PEEP-Erhöhung gemessen wurde, um auf Veränderungen direkt reagieren zu können.

ITBV-gesteuerte Volumengabe

Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 wurde versucht, dem durch die PEEP-Beatmung verminderten Herzzeitvolumen mit der ITBV-gesteuerten Volumengabe entgegen zu wirken. Das ITBV sollte auf dem Ausgangsniveau gehalten werden. Die Volumengabe erfolgte mit Hydroxyäthylstärke 6 % (HAES-steril® 6 %, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland). Hydroxyäthylstärke ist ein aus hydrolisierten Glukosemolekülen aufgebautes Polymer, das eine enge Strukturverwandschaft mit dem Glykogen aufweist. Die Hauptketten bestehen aus α -1-4 glykosidisch verknüpften Glukoseeinheiten und sind über α -1-6-glykosidische Bindungen verzweigt.

Nachfolgend werden die physiko-chemischen Eigenschaften von Hydroxyäthylstärke tabellarisch aufgelistet:

- | | | |
|------------------------------------|------------------|-----------------|
| - mittleres Molekulargewicht | 450000 D | |
| - Substitutionsgrad | 0,7 | |
| - Wasserbindungskapazität | 14 -21 ml/g HAES | |
| - Volumeneffekt | 100 % | |
| - intravasale Halbwertszeit | 12 h | |
| - intravasale Volumenhalbwertszeit | 6 - 8 h | (Metacalf 1970) |

Dobutamingabe

In der Gruppe 2 erhielten die Versuchstiere zusätzlich zu der ITBV-gesteuerten Volumengabe ab einem PEEP von 10 cm H₂O intravenös Dobutamin in einer Dosierung von 3 μ g/kg/min.

Dobutamin (C₁₈H₂₃NO₃) ist ein synthetischer, positiv inotroper und positiv chronotroper Wirkstoff. Für den klinischen Gebrauch steht Dobutamin als Racematmischung zur Verfügung. Das (+)Enantiomer von Dobutamin bindet ohne Stimulierung an beta-adrenerge Rezeptoren, das (-)Enantiomer mit Stimulierung. Die β 1-Stimulierung am Herzen steht im Vordergrund neben der stimulierenden Wirkung auf α 1- und β 2-Rezeptoren. Dobutamin hat keine Wirkung auf Dopamin-Rezeptoren.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1-2 Minuten, sodass eine kontinuierliche Infusion zur Aufrechterhaltung des Wirkspiegels notwendig ist. Dobutamin besitzt ein Molekulargewicht von 301,38 g/mol. (Kelly 1996, Plumb 1999)

5.1.5. Stabilität des experimentellen Modells

Um die Stabilität des experimentellen Modells sicherzustellen, war eine Kontrollgruppe notwendig, in der die Auswirkungen von Anästhesie, Präparation, Beatmung und Zeit auf das Modell untersucht werden konnten. Die Ergebnisse zeigen, dass keine signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf auftraten und es sich so um ein stabiles tierexperimentelles Modell handelte.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Systemische Hämodynamik

Bei der niedrigdosierten Gabe von Dobutamin in Gruppe 2 kam es bei optimalem Volumenhaushalt durch ITBV-gesteuerte Volumetherapie zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz ab PEEP 15, während in Gruppe 1 die Herzfrequenz über den gesamten Versuch konstant blieb. Die Signifikanz besteht sowohl innerhalb der Gruppe als auch im Vergleich zu Gruppe 1 (siehe Abb. 3.1).

Das Herzzeitvolumen ist in beiden Gruppen über die gesamte Versuchsdauer konstant (siehe Abb. 3.2). Durch Zuführen von Volumen wurde in beiden Gruppen das ITBV konstant gehalten (siehe Abb. 3.3), sodass das totale Blutvolumen über die Versuchsdauer zunimmt und ab PEEP 15 signifikant wird (siehe Tab. 1).

Das Schlagvolumen nimmt in Gruppe 1 bis PEEP 15 zu und fällt bei PEEP 20 unter das Ausgangsniveau ab. Es wird kein Signifikanzniveau erreicht. In Gruppe 2 kommt es bereits ab PEEP 15 zu einer nicht signifikanten Abnahme des Schlagvolumens während die Herzfrequenz signifikant ansteigt (siehe Tab. 1). Die Tendenzen könnten bei einer größeren Anzahl an Tieren pro Gruppe signifikant werden.

Der MAP zeigt in beiden Gruppen über die Versuchsdauer keine signifikanten Veränderungen.

Bei ZVD, MPAP und PCWP kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg (siehe Tab. 1).

Das arterielle Hämoglobin erreicht in Gruppe 1 bei PEEP 20 ein signifikant niedrigeres Niveau im Vergleich zum Ausgangswert, in Gruppe 2 bereits bei PEEP 15 (siehe Abb. 3.4).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die ITBV-gesteuerte Volumengabe ein geeignetes Verfahren darstellt, den hämodynamischen Veränderungen, die unter der Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Druck auftreten, zu begegnen.

Die Hämodynamik unter PEEP und die Auswirkungen auf die Perfusion des Splanchnikusgebietes sind von vielen Autoren in experimentellen und klinischen Studien untersucht worden (Bredenberg 1983, Dorinsky 1987, Matuschak 1987, Beyer 1982, Johnson 1991, Steinberg 1996, Sha 1987, Brienza 1995, Fujita 1993). Konsens ist hierbei, dass die mechanische Ventilation mit PEEP das Herzzeitvolumen durch den erhöhten intrathorakalen Druck reduziert und dadurch auch der Blutfluss sowie die Sauerstoffversorgung des Splanchnikusgebietes vermindert ist. Diese systemischen und regionalen Veränderungen sind durch die Gabe von Flüssigkeit oder Katecholamine teils bis voll reversibel.

Das ITBV wurde von Lichtwarck-Aschoff et al. (1992) als ein Parameter zur Beurteilung des zirkulierenden Blutvolumens bei schwer kranken Patienten entwickelt. Die Gruppe um Lichtwarck-Aschoff wies sowohl eine gute Korrelation zwischen ITBV und Herzzeitvolumenindex ($r = 0,488$), als auch eine gute Korrelation zwischen ITBV dem Sauerstoffangebot ($r = 0,46$) nach. Zu beachten ist, dass sich diese Korrelation lediglich auf den Anteil der kardialen Vorlast am Herzzeitvolumen bezieht. Die myokardialen sowie nachlastbedingten Faktoren werden dagegen außer Acht gelassen.

Der Zusammenhang zwischen verändertem HZV durch Faktoren, die nicht die Vorlast beeinflussen, und ITBV, wurde von Buhre et al. (2001) genauer untersucht. Das HZV wurde durch eine β -Blockade um 33 % vermindert und es zeigte sich, dass damit keine Änderung des ITBV assoziiert ist.

Das ITBV ist demnach besser als der ZVD oder der PCWP zur Beurteilung der kardialen Vorlast und folglich des Herzzeitvolumens geeignet.

Diese Ergebnisse wurden von Wiesenack et al. (2001) ähnlich mit einer signifikanten Korrelation zwischen ITBV und CI ($r = 0,55$) erreicht. Während Lichtwarck-Aschoff und Wiesenack direkt durch Infusion den Volumenstatus veränderten und so eine Hypovolämie erreichten, führten Luecke et al. (2004) auch Untersuchungen unter PEEP-Beatmung zu diesem Thema durch. Auch sie konnten eine gute Korrelation zwischen CI und ITBV ($r = 0,64$) nachweisen. Allerdings stellten sie keine Änderungen der Funktionen des rechten

Ventrikels und nur bei dem höchsten PEEP-Wert von 21 cm H₂O eine Änderung der linksventrikulären Funktion fest. Dieses steht im Widerspruch zu anderen Autoren (Groeneveld 2000).

Gründe für das widersprüchliche Ergebnis können die liberale Flüssigkeitsgabe mit 5 ml/kg pro Stunde, der nur gering erhöhte mittlere pulmonalarterielle Widerstand – durch „saline washout“ induziertes Lungenversagen – und die hohe Elastizität der Lunge sein. Außerdem wurden die Messungen der ventrikulären Volumina in endexpiratorischem Zustand durchgeführt.

Ein weiterer Parameter, der oft im Zusammenhang mit dem ITBV genannt wird und auch zur Beurteilung der kardialen Vorlast herangezogen werden kann, ist das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV). Lichtwarck-Ashoff bezeichnete es als ungeeignet zur Beurteilung des zirkulierenden Blutvolumens. Durham et al. (1995) untersuchten 38 schwer kranke Patienten mit einem Thermodilutionskatheter, der die Messung des RVEDV erlaubte. Während die Korrelation zwischen dem Herzzeitvolumenindex und dem PCWP mit $r = 0,1$ schlecht war, konnte eine gute Korrelation zu dem RVEDV nachgewiesen werden ($r = 0,61$). Ein ähnliches Ergebnis erbrachte die Gruppe um Diebel (1992) bei 29 Patienten ($r = 0,61$).

In unserer tierexperimentellen Studie nutzten wir das ITBV, gemessen mit dem COLD[®]-Katheter, als Steuerungsmechanismus der Volumengabe. Wir konnten damit das Herzzeitvolumen unter PEEP-Beatmung aufrechterhalten und dadurch auch die Perfusion und Oxygenierung des Splanchnikusgebietes verbessern.

Auch wir konnten bestätigen, dass das ITBV besser als ZVD bzw. PCWP zur Beurteilung des Volumenstatus geeignet ist. In unserer Studie kam es in beiden Untersuchungsgruppen ab einem PEEP von 10 cm H₂O zu einem signifikanten Anstieg des ZVD und des PCWP bei konstantem ITBV, sodass es zu einer Fehleinschätzung des Volumenstatus gekommen wäre, hätte man diesen nur nach dem ZVD bzw. PCWP beurteilt.

Das TBV nahm in beiden Gruppen signifikant ab PEEP 15 zu, da ITBV-kontrolliert der Volumenstatus verändert wurde.

Der Mechanismus, der die Aufrechterhaltung des HZV begründet, ist der Frank-Starling-Mechanismus, auch Kraft-Spannungs-Beziehung genannt. Durch die Volumengabe mit Kolloiden steigt die Vorlast, die Ventrikelspannung und die diastolische Vordehnung des Herzmuskels werden erhöht und das Schlagvolumen nimmt innerhalb der physiologischen Grenzen zu. Ursache ist eine Empfindlichkeitserhöhung der Proteine für Kalzium.

Ein weiterer Mechanismus ist der Abfall des peripher-systemischen Widerstandes, der aus der

Abnahme der Blutviskosität durch Hämodilution hervorgeht. Dass es in unserem Versuch zu einer Hämodilution in signifikantem Maße kam, zeigte der Abfall des Hämoglobins im Versuchsverlauf.

In Gruppe 1 erreichte das Hämoglobin bei PEEP 20 Signifikanzniveau, in Gruppe 2 schon bei PEEP 15.

Der Bowditch-Effekt beschreibt die Beziehung zwischen Kraft und Frequenz und muss bei der Beurteilung der HZV-Entwicklung unter Katecholamingabe ebenfalls beachtet werden. Eine zunehmende Herzfrequenz soll hierbei auch zu einem Anstieg der Kontraktionskraft führen.

Die Ergebnisse des Herzzeitvolumens bei kombinierter ITBV-gesteuerter Volumengabe und niedrigdosiertem Dobutamin bei PEEP 15 und 20 zeigten keine signifikante Zunahme im Versuchsverlauf, obwohl die Herzfrequenz mit steigender Dobutamindosierung signifikant anstieg.

Im Vordergrund stand die Kontraktionskraftsteigerung durch die Volumengabe, die unter der Belastung durch PEEP voll beansprucht wurde und keine weitere Steigerung durch Dobutamin zuließ. Bei PEEP-Werten von 15 und 20 cm H₂O, bei denen zusätzlich Dobutamin gegeben wurde, war der intrathorakale Druck so stark erhöht, dass keine vermehrte Ventrikelfüllung mehr möglich ist. Die Analyse des Schlagvolumens macht zusätzlich deutlich, dass ohne Dobutamin-Gabe das Schlagvolumen bis PEEP 15 zunahm und bei PEEP 20 aufgrund des enddiastolischen Druckes vermindert war. Bei der Gabe von niedrigdosiertem Dobutamin fiel unter steigender Herzfrequenz das Schlagvolumen bereits ab einem PEEP von 15 cm H₂O ab. Bei der signifikant gesteigerten Herzfrequenz ist die diastolische Herzfunktion und somit die optimale Füllung des linken Ventrikels beeinträchtigt, sodass die Kontraktionskraftsteigerung begrenzt ist.

In unserem Versuch sind nur kardial gesunde Tiere untersucht worden. Bei kardial vorgeschädigten Tieren kann sich die systemische Hämodynamik durchaus anders verhalten. Dieses könnte in weiteren Versuchsreihen untersucht werden.

5.2.2. Regionale Hämodynamik

Die regionale Hämodynamik des Splanchnikusgebietes wurde anhand der Blutflüsse der Arteria mesenterica superior, der Arteria hepatica und der Vena portae sowie der Blutdrücke in der Vena mesenterica superior, der Vena hepatica und der Vena portae beurteilt.

Regionale Hämodynamik der Leber

In unseren Ergebnissen waren sowohl bei der ITBV-gesteuerten Volumengabe als auch bei der Kombination mit niedrigdosiertem Dobutamin die Blutflüsse in der Arteria hepatica und der Vena portae über die gesamte Versuchsdauer konstant. Die Blutdrücke der hepatischen Gefäße stiegen im Verlauf an und erreichten in beiden Gruppen bei PEEP 10 das Signifikanzniveau (siehe Tab. 2).

In vorausgegangenen Versuchsreihen sind die Auswirkungen der PEEP-Erhöhung auf die regionale Hämodynamik dargestellt worden. In Bezug auf die Leberperfusion fielen die Blutflüsse in der Arteria hepatica und der Vena portae bei den Untersuchungen unter PEEP-Beatmung ohne Volumengabe signifikant ab.

Zu diesem Ergebnis kamen auch einige andere tierexperimentelle Untersuchungsgruppen (Bredenberg 1983, Matuschak 1987, Fujita 1993, Brienza 1995, Sha 1987, Bonnet 1982). Sie zeigten, dass durch Volumengabe das HZV auf Ausgangsniveau gehalten werden kann (Matuschak 1987, Fujita 1993). Des Weiteren wurde gezeigt, dass die portal- und hepatovenösen Drücke durch die Beatmung mit PEEP ansteigen (Risøe 1991) und eine vermehrte Blutfüllung der Leber verursacht wird (Fujita 1993). Der dazugehörige Mechanismus ist noch nicht geklärt. Spekuliert wird über den transmuralen Druck, der zu einem größeren Teil den lebervenösen als den portalvenösen Druck beeinträchtigt. Die Verminderung des portalvenösen Blutflusses wird durch den zunehmenden Rückstaudruck aus dem rechten Vorhof (Bredenberg 1983, Beyer 1982), durch den steigenden hepatischen sinusoidalen Widerstand - hervorgerufen durch die mechanische Kompression der Leber durch das herabsinkende Zwerchfell (Matuschak 1987, Brienza 1995) - und durch den verminderten arteriellen Zufluss in die Darmregion vermittelt (Bredenberg 1983). Der Blutfluss der Arteria hepatica wird zum Teil durch den zunehmenden Rückstauungsdruck verändert (Brienza 1995). Die Rolle des „hepatic arterial puffer response“ im Zusammenhang mit der mechanischen Ventilation mit PEEP wird diskutiert. Eigentlich müsste auf den steigenden Widerstand unter PEEP-Beatmung eine Vasodilatation folgen, um den verminderten Blutfluss in der Pfortader zu kompensieren.

Regionale Hämodynamik des Dünndarms

Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 bleibt der mesenteriale Blutfluss über den Verlauf konstant. Der SMVP erreicht in beiden Gruppen bei PEEP 10 das Signifikanzniveau (siehe Tab. 3).

Die mesenteriale Durchblutung ist auch unter PEEP-Beatmung ohne Volumengabe untersucht worden. Bei den Ergebnissen stellte sich eine signifikante Abnahme des mesenterialarteriellen Blutflusses erst ab PEEP-Werten von 15 cm H₂O dar. Love et al. (1995) beobachteten bei Ratten schon bei einem PEEP-Wert von 10 cm H₂O eine Verminderung des HZV mit konsequenter Reduktion des mesenterialarteriellen Blutflusses. Durch die intravenöse Flüssigkeitsgabe konnte zwar das HZV gesteigert werden, der Blutfluss in der Arteria mesenterica superior jedoch nur teilweise (von 75 % Einschränkung auf 45 %) verbessert werden. Love et al. fanden verminderte Gefäßdurchmesser und stellten die Hypothese einer reflektorischen Vasokonstriktion auf, die die Möglichkeit der Verbesserung durch potente Katecholamine aufwerfen könnte. Für Dopexamin, einen β 2-Rezeptor und Dopaminrezeptor-Agonisten konnte eine selektive Verbesserung des mesenterialen Blutflusses gezeigt werden (Steinberg 1996, Maynard 1995). Azar et al. (1996) untersuchten an Ratten, ob mit Dopamin oder Dobutamin den durch PEEP-Beatmung hervorgerufenen Perfusionsveränderungen entgegengewirkt werden könnte. Als Ergebnis stellten sie heraus, dass inotrope Pharmaka nicht die adäquate Flüssigkeitsgabe ersetzen können. Niedrigdosiertes Dopamin sei als Kombinationspartner zum Volumenersatz geeignet, um den mesenterialen Blutfluss zu verbessern. Dobutamin dagegen, sowohl niedrig- als auch hochdosiert, hatte auch mit der kombinierten Gabe von Flüssigkeit keinen positiven Effekt.

In unserem Versuch konnte durch die ITBV-gesteuerte Volumengabe die Durchblutung des Dünndarmes deutlich verbessert werden. Im Verlauf der steigenden PEEP-Werte blieben die Blutflüsse konstant. Der Anstieg der mesenterialvenösen Drücke kann auf den steigenden Rückstaudruck aufgrund des hohen intrathorakalen Druckes zurückgeführt werden.

Die Kombination der ITBV-gesteuerten Volumentherapie mit der niedrigdosierten Gabe des Katecholamins Dobutamin bringt dabei keine weitere Verbesserung der Blutflüsse sowie der Sauerstoffbilanz mit sich. Bei hohen PEEP-Werten und höheren Dosen des Dobutamins stieg die Herzfrequenz so stark an, dass bei einigen Versuchstieren die Gabe von Dobutamin eingeschränkt werden musste (1,5 μ g/kg/h). Gerade bei der mechanischen Beatmung mit PEEP bei schwer kranken Patienten ist eine Herzfrequenzsteigerung nicht wünschenswert. Dass Dobutamin bei höheren Dosierungen nicht nur die Kontraktilität und das Herzzeitvolumen, sondern auch die Herzfrequenz stimuliert, ist bekannt. Der Angriff von anderen Katecholaminen direkt im Splanchnikusgebiet, wie z.B. Dopamin oder Norepinephrin, die durch α 1, α 2 sowie β 2-Rezeptoren Agonismus an der Steuerung der

Splanchnikusdurchblutung aktiv beteiligt sind, stand bei unserem Versuch nicht im Vordergrund. Jedoch ist dies ein interessanter Ansatzpunkt. Gelman et al. (2004) stellten sehr detailliert die Katecholamin-induzierten Veränderungen im Bereich des Splanchnikusgebietes und die dadurch ausgelösten hämodynamischen Umverteilungen dar. Es wird deutlich, dass sowohl die arteriellen als auch die venösen Gefäßsysteme durch sympathische Aktivität reguliert werden können. Die Kapazität ist allerdings von einigen Faktoren abhängig wie der Rezeptordichte, der Affinität und der Konzentration der Katecholamine, dem Tonus der splanchnischen Gefäße als auch dem Blutvolumen im Splanchnikusgebiet. Durch die Regulierung können große Blutmengen aus dem Gebiet des Magen-Darm-Traktes und der Leber dem systemischen Kreislauf zugeführt werden bzw. der venöse Rückfluss zum Herzen erhöht werden. Ob nun das von uns eingesetzte niedrigdosierte Dobutamin, welches hauptsächlich β_1 -Rezeptoren und nur zu geringem bis sehr geringem Maße β_2 - bzw. α -Rezeptoren angreift, auch auf diesem Wege das Herzzeitvolumen erhöht, bleibt offen. Gerade im Zusammenhang mit der PEEP-Beatmung, die den venösen Rückfluss einschränkt und so dem verminderten hepatovenösen Widerstand mit stärkerem Rückfluss direkt entgegenwirkt, ist dieser Mechanismus fraglich. Hinzu kommt, dass wir nicht die alleinige Dobutamingabe untersucht haben, sondern nur die Kombination von ITBV-gesteuerter Volumentherapie mit niedrigdosiertem Dobutamin.

Im Hinblick auf die sympathische Beteiligung an regionalen hämodynamischen Veränderungen im Splanchnikusgebiet beobachteten Aneman et al. (1999), dass es bei Patienten, die mit einem PEEP von 10 cm H₂O beatmet wurden, zwar zu einer veränderten mesenterialen und hepatischen Perfusion gekommen ist, jedoch unabhängig von der sympathischen Aktivität. Der totale hepatische Blutfluss wurde durch die gegenläufigen Veränderungen von portalvenösem und hepatoarteriellem Blutfluss während der PEEP-Beatmung aufrechterhalten und entspricht dem reziproken Zusammenhang zwischen Pfortader und Leberarterie. Dieser Zusammenhang ist als hepatic arterial buffer response bekannt und ist im Abschnitt zur Leberphysiologie ausführlich beschrieben worden. Es wird davon ausgegangen, dass Adenosin und nicht die sympathische Aktivität das verantwortliche Moment ist (Lautt 1996).

Demgegenüber fanden Chernow et al. (1986) – in Abhängigkeit vom PEEP-Level – eine erhöhte Konzentration von Noradrenalin im Plasma und formulierten eine Abhängigkeit zur veränderten regionalen Hämodynamik. Sie führten ihre Untersuchungen allerdings auch im Rahmen eines Tierexperimentes durch und wendeten PEEP Werte von 5 - 20 cm H₂O an.

5.2.3. Systemische Sauerstoffbilanz

Die Sauerstoffbilanz zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen, jedoch erreicht das systemische Sauerstoffangebot bei dem positiven Ausatemungsdruck von 20 cm H₂O trotz ITBV-gesteuerter Volumengabe in Gruppe 1 ein signifikant niedrigeres Niveau. In Gruppe 2 kommt es zu keiner signifikanten Abnahme des Sauerstoffangebotes. Die Sauerstoffextraktion nimmt in beiden Gruppen zu, sodass die Sauerstoffaufnahme konstant bleibt (siehe Tab. 4).

Der Zusammenhang zwischen dem Herzzeitvolumen und dem Sauerstoffangebot ist auch von anderen untersucht worden (Arvidsson 1991, Germann 1997). Unter anderem zeigten Akinci et al. (2003) an Patienten mit ARDS, dass die Konstanthaltung des HZV eine Aufrechterhaltung des Sauerstoffangebotes bewirkt. Im Gegensatz zu unserem Versuch, in dem bei PEEP 20 das Sauerstoffangebot trotz annähernd konstantem HZV in Gruppe 1 nur 71 % und in Gruppe 2 81 % des Ausgangswertes besitzt, handelte es sich um Lungenkranke und nicht um Lungengesunde und um eine andere Spezie (Mensch vs. Schwein). Der Zustand der Lunge ist für die hämodynamischen Auswirkungen von PEEP bedeutsam. Je schlechter der Zustand der Lunge, desto geringer sind die hämodynamischen Auswirkungen. Das entspricht einer niedrigeren Compliance.

Pathophysiologisch stehen Sauerstoffgehalt und Durchblutung in einem Gleichgewicht. Kann im Rahmen eines O₂-Mangels die Durchblutung nicht gesteigert werden, kommt es zu einem Anstieg der Sauerstoffaufnahme und damit zu einer Zunahme des Sauerstoffextraktion (Schmidt/Thews 1997).

5.2.4. Regionale Sauerstoffbilanz

In der regionalen Sauerstoffbilanz zeigen sich bei ansteigenden PEEP-Werten keine signifikanten Unterschiede. Auch zwischen der reinen ITBV-gesteuerten Volumengabe und der kombinierten Dobutamingabe treten keine signifikanten Unterschiede auf (siehe Tab. 5 und 6).

Als Gründe für eine abnehmende Tendenz, die sich eventuell bei einem größeren Studienumfang als signifikant darstellen würde, können der leichte Rückgang der Blutflüsse in den zuführenden Arterien und die Abnahme des Sauerstoffgehaltes derselben Arterien sowie der Vena portae angenommen werden. In die Berechnung fließt auch der arterielle Hb-Wert ein, der im Laufe der ITBV-gesteuerten Volumengabe abnimmt und so weniger Sauerstoffmoleküle binden kann. Im Bereich der Leber spielt sicherlich auch die vermehrte

präportale Sauerstoffextraktion eine Rolle für das verminderte Sauerstoffangebot.

5.2.5. Gewebeoxygenierung

Die Messungen mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode auf der Leberoberfläche, der Serosa und der Mukosa des Dünndarms geben Auskunft über die Oxygenierung auf Mikrozirkulationsebene und sollen so frühzeitig auf eine Minderperfusion hinweisen können. Die Dünndarmoxygenierung wurde noch durch die Messung mit dem Tonocap, der den Kohlendioxidpartialdruck ermittelt, beurteilt. Hinsichtlich der mukosalen Perfusion und Oxygenierung ist die $piCO_2$ - $paCO_2$ -Differenz das zuverlässigste Hinweiszeichen. Dieses zeigten einige Autoren, die sich mit möglichen Parametern zur Beurteilung der Oxygenierung befassten. Der intestinale pH-Wert könnte aus den gemessenen $piCO_2$ -Werten und den arteriellen Bikarbonatwerten mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung berechnet werden, liefert aber einen weniger präzisen Wert als die $piCO_2$ - $paCO_2$ -Differenz (Groeneveld 1994, Boyd 1993, Brinkmann 1998).

In unserer Versuchsreihe wurden durch die Tonometrie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen ermittelt. Auch im Verlauf der Erhöhung der PEEP-Werte kam es zu keiner signifikanten Veränderung innerhalb einer Gruppe. Die $piCO_2$ - $paCO_2$ -Differenz war über die Zeit des Versuches konstant (siehe Tab. 6).

Die Ergebnisse der Mehrdrahtoberflächenelektrode zeigten fast keine Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen und innerhalb der beiden Gruppen. Lediglich der mukosale O_2 -Partialdruck fällt in beiden Gruppen signifikant bei PEEP 20 gegenüber dem Ausgangswert ab (siehe Tab. 8).

Einige Autoren versuchten mit Hilfe von Laktat- oder pH- Bestimmung die intestinale Ischämie zu erfassen (Berendes 1996, Kiefer 2000), jedoch wurde von anderen Untersuchern gezeigt, dass der Oberflächenpartialdruck Ischämien aufdeckte, die mit anderen Parametern übersehen worden wären. Jedlinska et al. konnten in ihrer Studie an Schweinen zeigen, dass es zu einem signifikanten Abfall des Serosa- O_2 -Partialdruckes bei einem PEEP von 20 cm H_2O kam. Mit dem intramucosalen pH im Colon fand sich dabei nur eine geringe Korrelation (Jedlinska 2001). Auch Germann et al. beobachteten einen konstanten pH, während der mukosale Sauerstoffpartialdruck signifikant abfiel (Germann 1997).

Somit stellt die Ermittlung des Oberflächensauerstoffpartialdrucks ein geeignetes Verfahren dar, um Veränderungen auf Mikrozirkulationsebene aufzudecken.

Die regionale Oxygenierung der Leber und des Dünndarms ist abhängig vom regionalen

Sauerstoffangebot, das sich aus der regionalen Perfusion und dem vorhandenen Hämoglobin ergibt. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl durch die ITBV-gesteuerte Volumengabe als auch durch die Kombination mit einem niedrigdosierten Katecholamin die regionalen Blutflüsse aufrechterhalten werden konnten. Das arterielle Hämoglobin ist bei PEEP 20 signifikant abgefallen.

Die Gewebeoxygenierung der Leber und der Dünndarmserosa konnte trotzdem aufrecht erhalten werden, wohingegen es bei der Mukosa bei PEEP 20 in beiden Gruppen zu einem signifikanten Abfall der Oxygenierung kam.

Abschließend läßt sich sagen, dass die Kombination von niedrigdosiertem Dobutamin mit der ITBV-gesteuerten Volumentherapie zu keiner Verbesserung der Gewebeoxygenierung bei steigenden PEEP- Werten führte.

6. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war, zu untersuchen, ob durch die Kombination von ITBV-gesteuerter Volumengabe und niedrigdosiertem Dobutamin die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm unter PEEP-Beatmung weiter verbessert werden können.

Hierzu führten wir nach dem Einholen einer Genehmigung der Ethikkommission eine tierexperimentelle Studie durch. 28 Tiere der Gattung Deutsches Hausschwein wurden intubiert, kontrolliert beatmet und mit einer Basisanästhesie bestehend aus Ketamin, Midazolam und Rocuronium narkotisiert. Zur Entnahme von Blutproben, zur Gabe von Infusionslösungen und zur Messung verschiedener hämodynamischer Parameter wurde die rechte Vena jugularis, eine Arteria femoralis, die Vena mesenterica cranialis, die Vena hepatica sinistra sowie die Vena portae mit Kathetern versorgt. Zusätzlich wurde ein Pulmonalkatheter in den Truncus pulmonalis vorgeschoben und über eine Schleuse ein COLD[®]-Katheter in die Arteria femoralis gelegt. Zur Erfassung der Perfusion des Dünndarms und der Leber wurde nach medianer Laparotomie um die Arteria mesenterica cranialis, die Arteria hepatica und die Vena portae je ein Ultraschallflussmesskopf platziert.

Gemäß eines Randomisationsplanes wurden drei Gruppen gebildet (Gruppe 1, n = 11, ITBV-gesteuerte Volumengabe unter PEEP 0, 5, 10, 15, 20; Gruppe 2, n = 12, Kombination von ITBV-gesteuerter Volumengabe und niedrigdosiertem Dobutamin unter PEEP 15, 20; Gruppe 3, n = 5, Kontrollgruppe). Der Versuchsablauf sah nach zuvor erfolgter zweistündiger Stabilisationsphase und Dokumentation eines Ausgangs-Status die Erhöhung der PEEP-Werte, die Erhebung der Messparameter sowie für Gruppe 1 die alleinige ITBV-gesteuerte Volumengabe, für Gruppe 2 die kombinierte Gabe von ITBV-gesteuertem Volumen und niedrigdosiertem Dobutamin (Dosierung 3 µg/kg KG/ min) ab einem PEEP von 10 cm H₂O vor. Die Parameter, die zu jedem Messstatus erhoben wurden, gehören zu der systemischen Hämodynamik, der regionalen Hämodynamik, dem Metabolismus und zu der Oxygenierung. Des Weiteren wurden noch Daten berechnet, insbesondere die der Sauerstoffbilanz.

Die Messung des ITBV stellt ein geeignetes Verfahren zur Beurteilung der kardialen Vorlast dar und ist besser als der ZVD und der PCWP geeignet. Unter PEEP-Beatmung kommt es zu einer Erhöhung des intrathorakalen Druckes, zu einer Verminderung des venösen Rückflusses und somit zu einer reduzierten Vorlast des linken Ventrikels. Dieses führt zu einer Einschränkung des HZV und beeinflusst die Perfusion und Oxygenierung des

Splanchnikusgebietes. Mit Hilfe der ITBV-gesteuerten Volumengabe kann sowohl das Herzzeitvolumen als auch die Perfusion von Leber und Dünndarm aufrechterhalten werden. Das verminderte Sauerstoffangebot wird sowohl auf systemischer als auch auf regionaler Ebene durch eine vermehrte Extraktion ausgeglichen.

Die Kombination mit der Gabe von niedrigdosiertem Dobutamin führt zu keiner weiteren Verbesserung der Hämodynamik, der Oxygenierung und der Sauerstoffbilanz im Bereich der Leber und des Dünndarms. Es treten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen auf, bis auf den signifikanten Anstieg der Herzfrequenz unter Dobutamininfusion.

Inwieweit diese Ergebnisse auch auf pathologisch verändertes Lungengewebe übertragbar sind, muss in weiteren Studien untersucht werden, z.B durch die künstliche Induktion eines Lungenversagens. Denn die mechanische Ventilation mit einem positiven endexpiratorischen Druck ist ein anerkanntes Verfahren zur Behandlung des akuten Lungenversagens (ARDS).

7. Literaturverzeichnis

Ahlgren I, Aronson Björkman I, Wetterlin S. *Hemodynamic during superficial thiopental anesthesia in dog*. Acta Anaesthesiol Scand 1978; 22: 76-82.

Aneman A, Eisenhofer G, Fändriks L, Olbe L, Dalenbäck J, Nitescu P, Firberg P. *Splanchnic circulation and regional sympathetic outflow during peroperative PEEP ventilation in humans*. Brit J of Anaesth 1999; 82: 838-842.

Armbruster K, Nöldge-Schomburg GFE, Dressler IM, Fittkau AJ, Haberstroh J, Geiger. *The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig*. Anesth Analg 1997; 84: 271-7.

Azar G, Love R, Choe E, et al.. *Neither dopamine nor dobutamine reverses the depression in mesenteric blood flow depression caused by positive end-expiratory pressure*. J Trauma 1996; 40: 679-685.

Barach et al.. *Principles and practices of inhalation therapy*. Philadelphia, J. B: Lippincot Company, 1944; 52-57.

Becker M, Beglinger R. *Beitrag zur Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln beim Göttinger Miniaturschwein*. Anaesthesist 1979; 28: 334-338.

Beglinger R, Becker M, Eggenberger E, Lombard C. *Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 1. Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter*. Res Exp Med 1975; 165: 251-263.

Berendes E, Lippert G, Loick HM, Brussel T. *Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on splanchnic oxygenation in humans*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1996 Aug; 10(5): 598-602.

Bergofsky EH. *Determination of tissue O₂ tension by hollow visceral tonometers: Effect of breathing enriched O₂ mixtures*. J Clin Invest 1964; 43: 193-200.

Bernard JM, Doursout MF, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JH. *Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog.* Anesthesiology 1992; 77: 541-5.

Beyer J, Beckenlechner P, Messmer K. *The influence of PEEP ventilation on organ blood flow and peripheral oxygen delivery.* Intensive Care med 1982; 8: 75-80.

Boeck JC, Barker BC, Mackersie RC, Tranbaugh RF, Lewis FR. *Cardiac output measurement using femoral arterial thermodilution in patients.* Crit Care 1989; 4: 106-11.

Bonnet F, Richard C, Glaser P et al.. *Changes in hepatic flow induced by continuous positive pressure ventilation in critically ill patients.* Crit Care Med 1982; 10: 703-705.

Boyd O, Mackay CJ, Lamb G. *Comparison of clinical information gained from routine blood-gas analysis and from gastric tonometry for intramural pH.* Lancet 1993; 341: 142-146.

Bredenberg CE, Paskanik AM. *Relation of portal hemodynamics to cardiac output during mechanical ventilation with PEEP.* Ann Surg 1983; 198: 218-22.

Brienza N, Revelly JP, Ayuse T, Robotham JL. *Effects of PEEP on liver arterial and venous blood flows.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 504-510.

Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P. *Monitoring the hepato-splanchnic region.* Intensive Care Med 1998; 24: 542-56.

Brismar B, Hedenstierna G, Lundh R, Tokics L. *Oxygen uptake, plasma catecholamines and cardiac output during neurolept-nitous oxide and halothane anaesthetics.* Acta Anaesthesiol Scand 1982; 26: 541-9.

Britt BA. *A history of malignant hyperthermia.* In: Britt BA (ed): Malignant Hyperthermia Martinius Nijhoff Publishing, Boston, Dordrecht, Lancaster, 1987; XI-XII.

Buhre W, Kazmeier S, Sonntag H, Weyland A. *Changes in cardiac output and intrathoracic blood volume: a mathematical coupling of data?* Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 863-7.

Burggraaf J, Schoemaker HC, Cohen AF. *Assesment of changes in liver blood flow after food intake – comparison of ICG clearance and echo-doppler.* Br J Clin Pharmacol 1996; 42: 499-502.

Chernow B, Soldano S, Cook D, Lyons P, Barton M, Casey C, Fletcher JR, Cake CR. *Positive end-expiratory pressure increases plasma catecholamine levels in non-volume loaded dogs.* Anaesth Intensive Care 1986; 14: 421-425.

Clark LC jr, Wolf R, Granger D, Taylor Z. *Continous recording of blood oxygen tension by polarography.* J Appl Physiol 1953; 207: 518.

Conway CM, Ellis DB. *The hemodynamic effects of short-acting barbiturates.* Br J Anaesth 1969; 41: 534-42.

Cournand A, Motley HL, Werko L et al.. *Physiological studies of the effects auf intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man.* American J Physiology, 1948: 162-174.

Crawford MW, Wright CJ. *Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation.* Anesth Analg 1992; 75: 1000-6.

Creteur J, De Baker D, Vincent J-L. *Monitoring gastric mucosal carbon dioxide pressure using gas tonometry.* Anesthesiology 1997; 87: 504-10.

Davison JS. *Circulation of the Alimentary Canal.* Comprehensive Human Physiology, Volume 2; edited by R. Greger, U. Windhorst, Springer-Verlag 1996; Chapter 69.

Dawson AM. *Small bowel tonometry: Assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man.* Nature London 1965; 206: 943-4.

Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, Kline RA. *End-diastolic volume – a better indicator of preload in critically ill.* Arch Surg 1992, 127: 817-821.

Dodds WJ. *The pigmodel for biomedical research*. Fed Proc 1982; 41: 247-256.

Dorinsky PM, Hamlin RL, Gadek JE. *Alteration in regional blood flow during positive end-expiratory pressure ventilation*. Crit Care Med 1987 Feb; 15(2): 106-13.

Durham R, Neuaber K, Vogler G, Shapiro M, Mazuski J. *Right ventricular end-diastolic volume as a measure of preload*. J Trauma 1995; 39: 218-223.

Eichmeier. *Medizinische Elektronik*. Springer 1983.

Fegler G. *Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method*. Quart J Exp Physiol 1954; 39: 153-64.

Fiddian-Green RG, Pittenger G, Whitehouse WM. *Back-diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa*. J Surg Res 1982; 33: 39-48.

Fiddian-Green RG. *Tonometry: Theory and Applications*. Int Care World 1992; 9: 60-5.

Fieldman EJ, Ridley RW, Wood EH. *Hemodynamic studies during thiopental sodium and nitrous oxide anesthesia in humans*. Anesthesiology 1955; 16: 473-89.

Fink MP, Kaups KL, Mailong W, Rothschild MR. *Maintenance of superior mesenteric arterial perfusion prevents increased intestinal mucosal permeability in endotoxic pigs*. Surgery 1991; 110: 154-61.

Fujita Y. *Effects of PEEP on splanchnic hemodynamics and blood volume*. Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37: 427-431.

Ganz W, Swan HJC. *Measurement of blood flow by thermodilution*. Am J Cardiol 1972; 29: 241-6.

Gelman S, Fowler KC, Bishop SP, Smith LR. *Cardiac output distribution and regional blood flow during hypocarbia in monkeys*. J Appl Physiol 1985; 58(4): 1225-30.

Gelman S, Mushlin PS. *Catecholamine-induced Changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics*. Anesthesiology 2004; 100: 434-439.

Germann R, Haisjackl M, Hasibeder W. *Dopamine and mucosal oxygenation in the porcine jejunum*. Am J Physiol 1994; 77: 2845-52.

Germann R, Haisjackl M, Schwrz B, Salak N, Deutsch E, Pajk, Hasibeder W. *Dopamine and intestinal mucosal tissue oxygenation in a porcine model of haemorrhage*. Br. J Anest 1997; 79: 357-362.

Glauser F. *Studies on intrahepatic arterial circulation*. Surgery 1953; 33: 333-41.

Granger DN, Kvietys PR, Perry MA, Barrowman JA. *The Microcirculation and intestinal Transport*. Physiology of the Gastrointestinal Tract, Second Edition; edited by Leonard R. Johnson, Raven press, New York 1987; Chapter 62.

Graumann W, von Keyserlingk D, Sasse D. Taschenbuch der Anatomie, Band 2; Gustav Fischer Verlag; 1994; Kapitel 8.4: 497.

Groeneveld ABJ, Kolkman JJ. *Splanchnic tonometry: a review of physiology, methodology and clinical applications*. J Crit Care 1994; 9: 198-210.

Groeneveld AB, Berendsen RR, Schneider AJ, Pneumatikos IA, Stokkel LA, Thijs LG. *Effects of the mechanical ventilatory cycle on thermodilution right ventricular volumes and cardiac output*. J Appl Physiol 2000; 89: 89-96.

Grote J. *Gewebeatmung*. In: Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo. 26. Auflage, 1995; 624-37.

Guzman JA, Kruse JA. *Development and validation of a technique for continuous monitoring of gastric intramucosal pH*. Am J Respir Cri Care Med 1996; 153: 694-700.

Hallback DA, Hulten L, Jodal M, Lindhagen J, Lundgren O. *Evidence of the existence of a countercurrent exchanger in the small intestine in man.* Gastroenterology 1978; 74: 683-90.

Heinonen PO, Jousela IT, Blomqvist KA, Olkkola KT, Takkunen OS. *Validation of air tonometric measurement of gastric regional concentrations of CO₂ in critically ill patients.* Intensive Care med 1997; 23: 55-79.

Heymann AM, Payne BD, Hoffmann JL, Rudolph AM. *Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles.* Progr Cardiovasc Dis 1977; 20: 55-79.

Hoefl A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, Allen SJ, Sonntag H. *Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery.* Anesthesiology 1994; 81: 76-86.

Hughes RL, Mathie RT, Fitch W, Campell D. *Liver blood flow and oxygen consumption during hypocapnia and IPPV in the greyhound.* J Appl Physiol 1979a; 47: 290-5.

Hughes RL, Mathie RT, Campell D, Fitch W. *Effects of hypercarbia on hepatic blood flow and oxygen consumption in the greyhound.* Br J Anaesth 1979b; 51: 289-96.

Hughes RL, Mathie RT, Campell D, Fitch W. *Systemic hypoxia and hyperoxia on liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound.* Pflügers Arch 1979c; 381: 151-7.

Idvall J, Ahlgren I, Aronson KF, Stenberg P. *Ketamine infusion: pharmacokinetics and clinical effects.* Br J Anaesth 1979; 51: 1167-72.

Irestedt L, Andreen M. *Effects of Enflurane on Hemodynamics and Oxygen Consumption in the Dog with Special Reference to Liver and Preportal Tissues.* Acta Anaesthesiol Scand 1979; 23: 13-26.

Jedlińska B, Mellström A, Manson P, Harmann M, Jonsson K. *Evaluation of splanchnic perfusion and oxygenation during positive end-expiratory pressure ventilation in relation to subcutaneous tissue gases and pH. An experimental study with pigs with oleic acid-induced lung injury.* Eur Surg Res. 2001 Ma-Jun; 33(3): 237-44.

Johnson DJ, Johannigman JA, Branson RD, Davis K, Hurst JM. *The effect of low dose dopamine on gut hemodynamics during PEEP ventilation for acute lung injury.* J Surg Res 1991; 50: 344-349.

Kelly RA, Smith TW. *Pharmacological treatment of heart failure.* In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (LS Goodman & AG Gilman, eds), Macmillan, New York (USA). 1996; 9: 809-838.

Kessler M, Höper J, Krumme BA. *Monitoring of tissue perfusion and cellular function.* Anesthesiology 1976; 45: 184-97.

Kessler M, Hoepfer J, Harrison DK, Skolasinska K, Klövejorn WP, Sebening F, Volkholz HJ, Beyer I, Kernbach C, Rettig V, Richter H. *Tissue O₂ supply under normal and pathological conditions.* Adv Exp med Biol 1984; 169: 69-80.

Kiefer J, Nunes S, Kosonen P, Takala J. *Effects of positive end-expiratory pressure on splanchnic perfusion in acute lung injury.* Intensive Care Med. 2000 Apr; 26(4): 376-83.

Kien ND, Reltan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH. *Hemodynamic responses to alfentanil in halothan-anesthetized dogs.* Anesth Analg 1986; 65: 765-70.

Kisch H, Leucht S, Lichtwark-Achoff M, Pfeiffer UJ. *Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system.* Crit Care Med 1995; 23: 885-93.

Kivisaari J, Niinikoski J. *Use of silastic tube and capillary sampling technic in the measurment of tissue pO₂ and pCO₂.* Am J Surg 1973; 125: 623-7.

Kling D, Bachmann B, Moosdorf R, Hempelmann G. *Das hämodynamische Wirkprofil von propofol im Vergleich zu Midazolam. Eine Studie koronarchirurgischen Patienten.* Anaesthesist 1987; 36: 640-5.

Knichwitz G, Mertes N, Kuhmann M. *Improved pCO₂-measurement of six standard blood gas analysers with a phosphat buffered solution for gastric tonometry.* Anaesthesia 1995; 50: 532-4.

Knichwitz G, Rötger J, Brüssel T, Kuhlmann M, Mertes N, Möllhoff T. *A new method for continuous intramucosal pCO₂ measurement in the gastrointestinal tract.* Anaesth Analg 1996; 83: 6-11.

Knichwitz G, van Aken H, Brüssel T. *Gastrointestinal monitoring using measurement of intramucosal pCO₂.* Anaesth Analg 1998; 87: 134-42.

Knichwitz G. *Kontinuierliche intramukosale pCO₂-Messung: Entwicklung und Stellenwert eines neuen Verfahrens.* AINS 1998; 33, Suppl 2: 78-84.

Koehler RC, Trystman RJ, Jones MD Jr.. *Regional blood flow and O₂ transport during hypoxic and CO hypoxia in neonatal and adult sheep.* Am J Physiol 1985; 248: 118-24.

Kuntz HD, Schregel W. *Indocyanine green: Evaluation of liver function – application in intensive care medicine.* In: Lewis FR, Pfeiffer UJ, eds. Practical Applications of fibreoptics in Critical Care Monitoring. Heidelberg: Springer-Verlag 1990; 57-62.

Lautt WW. Ciba-Geigy Award Lecture. *Intrinsic regulation of hepatic blood flow.* Can J Physiol Pharmacol. 1996 Mar; 74(3): 223-33.

Leaman DM, Levenson L, Zelis R, Shiroff R. *Effect of morphine on splanchnic blood flow.* Br Heart J 1978; 40: 569-71.

Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. *Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation.* Intensive Care Med 1992; 18: 142-7.

Lichtwarck-Aschoff M, Bearle R, Pfeiffer UJ. *Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload.* J Crit Care 1996; 11(4): 180-8.

Löffler G, Petrides PE. *Freisetzung von Kohlendioxid/Protonen im Stoffwechsel der Zelle.* Physiologische Chemie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 4. Auflage 1988; 846-8.

Love R, Choe E, Lipton II, et al.. *Positive end-expiratory pressure decreases mesenteric blood flow despite normalization of cardiac output.* J Trauma 1995; 39: 195-199.

Lübbers DW. *Die Bedeutung des lokalen Sauerstoffdrucks und des pO₂-Histogramms für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs.* Prakt Anästh 1977; 12: 184-93.

Luecke T, Roth H, Herrmann P, Joachim A, Weisser G, Pelosi P, Quintel M. *Assesment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure.* Intensive Care Med 2004; 30: 119-126.

Lundeen G, Manohar M, Parks C. *Systemic Distribution of Blood Flow in Swine while Awake and during 1.0 and 1.5 MAC Isoflurane Anesthesia with or without 50% Nitous Oxide.* Anesth Analg 1983; 62: 499-512.

Lundgren O. *Microcirculation of the gatrointestinal tract and pancreas.* In: Handbook of Physiology Section 2: The cardiovascular system, Volume IV Microcirculation Part 2 American Physiology Society, Bethesda, Maryland; 799-863.

Mathie RT, Blumgart LH. *Effects of denervation on the hepatic hemodynamic resonance to hypercapnia and hypoxia in dog.* Pflügers Arch 1983; 397: 152-7.

Matuschak GM, Pinsky MR, Rogers RM. *Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance.* J Appl Physiol 1987; 62: 1377-1383.

Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, et al.. *Increasing splanchnic blood flow in the critically ill.* Chest 1995; 108: 1648-1654.

- McLuckie A. *The COLD[®]-system of haemodynamic monitoring*. Int Care World 1996; 13: 24-28.
- Messmer K, Wanner K, Reulen HJ, Nordmann KJ. *Initiale Durchblutungsrelationen abdomineller Organe im Endotoxinschock*. Langenbecks Arch Klin Chir 1966; 31: 659-664.
- Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, McKeever WP. *The dye dilution method for describing the central circulation*. Circulation 1951; 4: 735-46.
- Nöldge GFE, Priebe H-J, Kopp K-H, Pelchen T, Riegel W, Geiger K. *Differences in Effects of Isoflurane and Enflurane on Splanchnic Oxygenation and Hepatic Metabolism in the Pig*. Anesth Analg 1990; 71: 258-67.
- Nöldge GFE. *Einfluss verschiedener anästhesiologischer Maßnahmen auf die Sauerstoffversorgung der Leber*. Habilitationsschrift, Freiburg 1992(a).
- Okazaki K, Miyazaki M, Onishi S, Ito K. *Effects of food intake and various intrinsic hormones on portal blood flow in patients with liver cirrhosis demonstrated by pulsed Doppler with the Octoson*. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 1029-39.
- Parks DA, Jacobson ED. *Mesenteric circulation*. Physiology of the Gastrointestinal Tract, Second Edition; edited by Leonard R. Johnson, Raven press, New York 1987; Chapter 61.
- Paschen U, Müller MJ. *Liver blood flow measured by indocyanine green vein in conscious unrestrained miniature pigs*. Res Exp Med 1987; 187: 71-79.
- Paschen U, Müller MJ. *Serial blood samplings from the portal and hepatic vein in conscious unrestrained miniature pigs*. Res Exp Med 1986; 186: 87-92.
- Pfeiffer UJ, Birk M, Kohler W, Sagerer M, Blumel G. *Extravasales Lungenwasser und plasmakolloidosmotischer Druck bei der pulmonalen Mikroembolie*. Chir For 1981; 81: 28-32.

Plumb DC. Veterinary Drug Handbook. PharmaVet Publishing, White Bear Lake (USA) 1999; 853.

Pollack DS, Sufian S, Matsumoto T. *Indocyanine green clearance in critically ill patients.* Surg Gynecol Obstet 1979; 149: 852-60.

Prakash O, Dhasmana KM, Verdouw PD, Saxena PR. *Cardiovascular effects of etomidate with emphasis on regional myocardial blood flow and performance.* Br J Anaesth 1981; 53: 591-9.

Punt CD, Schreuder JJ, Jansen JR, Hoeksel SA, Versprille A. *Tracing best PEEP by applying PEEP as a RAMP.* Intensive Care Med 1998; 24: 821-828.

Risøe C, Hall C, Smiseth OA. *Splanchnic vascular capacitance and positive end-expiratory pressure in dogs.* J Appl Physiol 1991; 70: 818-824.

Rudolph AM, Heymann MA. *The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow.* Circ Res 1967; 21: 163-184.

Salzman AL, Strong KE, Wang H, Wollert S, Vandermeer TJ, Fink MP. *Intraluminal „balloonless“ air tonometry: A new method for determination of gastrointestinal mucosal carbon dioxide tension.* Crit Care med 1994; 22: 126-34.

Saxena PR, Dhasmana KM, Prakash O. *A comparison of systemic and regional hemodynamic effect of d-tubocurarine, pancuronium, vecuronium.* Anesthesiology 1983; 59: 102-8.

Schindler E, Hempelmann G. *Einflüsse von Sevofluran auf Leber und Splanchnikusgebiet.* Anaesthesist 1996; 45, Suppl 1: 28-31.

Schönleben K, Kessler M, Bünte H. *Lokale Sauerstoffversorgung des Gewebes bei pulmonalen und peripheren Verteilungsstörungen der Durchblutung.* Anästhesiologie und Intensivmedizin 1979; 20: 241-24.

Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. *Fluid balance during pulmonary oedema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome?* Chest 1991; 100: 1068-75.

Sha M, Saito Y, Yokoyama K, Sawa T, Amaha K. *Effects of continuous positive-pressure ventilation on hepatic blood flow and intrahepatic oxygen delivery in dogs.* Crit Care med 1987; 15: 1040-1043.

Sinagowitz E, Rahmer H, Rink R, Görnandt L, Kessler M. *Local oxygen supply in intra-abdominal organs and skeletal muscle during hemorrhagic shock.* Adv Exp med Biol 1973; 37a: 505-11.

Spiegel HU, Bünte H. *Methodik und klinische Anwendung der lokalen Gewebe-pO₂-Messung mit der Mehrdrahteoberflächenelektrode.* aus Ehrly AM, Hauss J, Huch R (Hrsg.): Klinische Sauerstoffdruckmessung. Münchner wissenschaftliche Publikation 1985; 40-52.

Spiegel HU, Hauss J, Bünte H. *Theory and methods of local tissue pO₂-monitoring in experimental angiology.* Angiology 1987; 38: 1-12.

Steinberg S, Azar G, Love R, Lee R, Choe E, Flint L. *Dopexamine prevents depression of mesenteric blood flow caused by positive end-expiratory pressure in rats.* Surgery 1996; 120: 597-602.

Stoelting RK. *The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients.* Anesthesiology 1972; 36: 612-5.

Suter PM, Fairley, Isenberg MD. *Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure.* New England J. Med. 1975; 284.

Takala J, Parviainen I, Siloaho M, Ruokonen E, Hamalainen E. *Saline pCO₂ is an important source of error in the assessment of gastric intramucosal pH.* Crit Care Med 1994; 22: 1877-9.

Tarnow J, Hess W. *Flunitrazepam-Vorbehandlung zur Vermeidung kardiovaskulärer Nebenwirkungen von Ketamin.* Anaesthesist 1979; 28: 468-73.

Thomson IA, Hughes RL, Fitch W, Campbell D. *Effects of nitrous oxide on liver hemodynamics and oxygen consumption in the greyhound.* Anaesthesia 1982; 37: 548-53.

Thomson IA, Fitch W, Hughes RL, Campbell D, Watson R. *Effects of certain i.v. anesthetics on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. Studies in the anesthetized greyhound.* Br J Anaesth 1986; 58: 69-80.

Tokics L, Brisma B, Hedenstierna G, Lundh R. *Oxygen uptake and central circulation during ketamine anaesthesia.* Acta Anaesthesiol Scand 1983; 27: 318-22.

Tranquilli WJ, Manohar M, Parks CM, Thurmon JC, Theodorakis MC, Benson GJ. *Systemic and regional blood flow distribution in unanesthetized swine and swine anesthetized with halothane + nitrous oxide, halothane or enflurane.* Anesthesiology 1982; 56: 369-79.

Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL. *Intestinal circulation during inhalation anesthesia.* Anesthesiology 1985(a); 62: 462-9.

Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL. *Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation.* Anesth Analg 1985(b); 64: 577-84.

Tweed WA, Minuck M, Mymin D. *Circulatory responses to ketamine anesthesia.* Anesthesiology 1972; 37: 613-9.

Weiskopf RB, Holmes MA, Rampil IJ, Johnson BH, Yasuda N, Targ AG, Eger EI. *Cardiovascular safety and actions of high concentrations of I 653 and isoflurane in swine.* Anesthesiology 1989; 70: 793-798.

Wesslau C, Krüger R, May G. *Clinical investigations using indocyanine green clearance for evaluation of liver function in organ donors.* Transplant Proc 1994; 5: 1-3.

White PF, Way WL, Trevor AJ. *Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses.* Anesthesiology 1982; 56: 119-36.

Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Roedig G. *Assesment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assesment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter.* J Cardiothorac Vasc Anesth 2001; 15: 584-588.

Winsö O, Biber B, Martner J. *Effects of hyperventilation and hypoventilation on stress-induced intestinal vasoconstriction.* Acta Anaesthesiol Scand 1985; 29: 726-32.

Young JB, Landsberg L. *Catecholamines and intermediary metabolism.* Clin Endocrinol Metab 1977; 6: 599-631.

Zülke C, Anthuber M, Kramling HJ, Berger H, Jauch KW, Schildberg FW. *Primary shunt perfusion detected by colour flow Doppler imaging and its impact on liver allograft survival.* Clin Transplant 1997; 11: 163-68.

Zwijssen JHMJ, Bovill JG, Geelkerken RH, Delahunt TA, van Bockel JH, Hermans J. *Comparison of sulfentanil/ propofol versus isoflurane/ nitrous oxide anesthesia on mesenteric artery flow.* Anaesthesia 1996; 51: 1060-3.

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
ARDS	Adult respiratory distress syndrome; akutes Lungenversagen
AST	Aspartataminotransferase
ALT	Alaninaminotransferase
C_a	Arterieller Sauerstoffgehalt
$C_{glu\ a}$	Arterielle Glucosekonzentration
$C_{glu\ hv}$	Hepatovenöse Glucosekonzentration
$C_{glu\ pv}$	Portalvenöse Glucosekonzentration
C_{gv}	Gemischtvenöser Sauerstoffgehalt
C_{hv}	Hepatovenöser Sauerstoffgehalt
$C_{lak\ a}$	Arterielle Laktatkonzentration
$C_{lak\ hv}$	Hepatovenöse Laktatkonzentration
$C_{lak\ pv}$	Portalvenöse Laktatkonzentration
C_{pv}	Portalvenöser Sauerstoffgehalt
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output; Herzzeitvolumen
COLD [®]	Cardiac Output, Lung- and Liver Diagnosis
Dobu	Dobutamine; Dobutamin
DO_{2ha}	Hepatic-Arterial Oxygen Delivery; leberarterielles Sauerstoffangebot
DO_{2pv}	Portal-Venous Oxygen Delivery; portalvenöses Sauerstoffangebot
DO_{2si}	Small intestinal Oxygen Delivery; Sauerstoffangebot an den Dünndarm
DO_{2th}	Total-Hepatic Oxygen Delivery; hepatisches Sauerstoffangebot
DO_{2tot}	Systemic Oxygen Delivery; systemisches Sauerstoffangebot
EO_{2si}	Small-intestine O ₂ -Extraction; Sauerstoffextraktion des Dünndarms
EO_{2th}	Total-Hepatic O ₂ -Extraktion; Sauerstoffextraktion der gesamten Leber
EO_{2tot}	Systemic O ₂ -Extraction ; systemische Sauerstoffextraktion
EVLWI	Extra-Vascular Lung-Water Index; Extravasale Lungenwasserindex
$FeCO_2$	Expiratory CO ₂ -Flow; expiratorischer Kohlendioxid-Partialdruck
FiO_2	Inspiratory O ₂ -Flow; inspiratorische Sauerstoffkonzentration

HABF	Hepato-Arterial Blood Flow; leberarterieller Blutfluss
Hb arteriell	Arteriell Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HR	Heartrate; Herzfrequenz
HVP	Hepato-Venous Pressure; lebervenöser Blutdruck
HVR	Hepatic Vascular Resistance; hepatischer Gefäßwiderstand
ICG	Indocyaningrün
ID	Innendurchmesser
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITBVI	Intrathorakales Blutvolumenindex
MAP	Mean Arterial Pressure; mittlerer arterieller Blutdruck
P_{insp}	Inspiratorischer Druck
P_{mean}	Mitteldruck
P_{peak}	Spitzendruck
PAP	Pulmonary Arterial Pressure; pulmonalarterieller Druck
PAP mean	Mean Pulmonary Arterial Pressure; mittlerer pulmonalarterieller Druck
p_{aCO_2}	Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
p_{aO_2}	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
p_{CO_2}	Kohlendioxid-Partialdruck
PCWP	Pulmonary-Capillary Wedge Pressure; pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDR-ICG	ICG Plasma-Disappearance-Rate
PEEP	Positive endexpiratory pressure; positiver endexpiratorischer Druck
P_{glu}	Glucoseproduktion
p_{gvCO_2}	Gemischtvenöser Kohlendioxidpartialdruck
p_{gvO_2}	Gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck
p_{haO_2}	Lebervenöser Sauerstoffpartialdruck
pHi	Intestinaler pH-Wert
p_{hvCO_2}	Lebervenöser Kohlendioxidpartialdruck
p_{iCO_2}	Intestinaler Kohlendioxidpartialdruck
p_{mvCO_2}	Mesenterialvenöser Kohlendioxidpartialdruck
p_{mvO_2}	Mesenterialvenöser Sauerstoffpartialdruck
p_{O_2}	Sauerstoff-Partialdruck
p_{pvCO_2}	Portalvenöser Kohlendioxidpartialdruck
p_{pvO_2}	Portalvenöser Sauerstoffpartialdruck

PVBF	Portal-Venous Blood Flow; portalvenöser Blutfluss
PVP	Portal-Venous Pressure; portalvenöser Blutdruck
PVR	Portal-Venous Resistance; portalvenöser Widerstand
S_aO_2	Arterielle Sauerstoffsättigung
$S_{gv}O_2$	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
$S_{hv}O_2$	Hepatovenöse Sauerstoffsättigung
$S_{mv}O_2$	Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung
SMABF	Superior Mesenteric Arterial Blood Flow; mesenterialarterieller Blutfluss
SMAR	Superior Mesenteric Arterial Resistance; mesenterialarterieller Widerstand
SMVP	Superior Mesenteric Venous Pressure; mesenterialvenöser Blutdruck
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemic Vascular Resistance; systemischer Gefäßwiderstand
TBVI	Total Blood-Volume-Index; totaler Blutvolumen-Index
THBF	Total Hepatic Blood Flow; gesamthepatischer Blutfluss
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TpO ₂ Leber	Gewebeoxygenierung Leber
TpO ₂ Serosa	Gewebeoxygenierung Serosa (Dünndarm)
TpO ₂ Mukosa	Gewebeoxygenierung Mukosa (Dünndarm)
U_{lak}	Laktataufnahme der Leber
UO_{2si}	Small intestinal O ₂ -Uptake; O ₂ -Aufnahme des Dünndarms
UO_{2th}	Total Hepatic O ₂ -Uptake; O ₂ -Aufnahme der Leber
UO_{2tot}	Systemic Oxygen Uptake; systemische O ₂ -Aufnahme
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
ZVD	Zentral Venöser Druck; Central Venous Pressure

8.2. Formeln

Schlagvolumen [ml]

$$SV = CO [l/min] / HR [min^{-1}] \times 1000$$

Systemischer Gefäßwiderstand [mmHg x min/l]

$$SVR = (MAP [mmHg] - ZVD [mmHg]) / CO [l/min]$$

Hepatischer Gefäßwiderstand [mmHg x min/l]

$$HVR = (MAP [mmHg] - HVP [mmHg]) / CO [l/min]$$

Mesenterialarterieller Gefäßwiderstand [mmHg x min/l]

$$SMVR = (MAP [mmHg] - SMVP [mmHg]) / CO [l/min]$$

Lebergesamtdurchblutung [ml/min]

$$THBF = HABF [ml/min] + PVBF [ml/min]$$

Sauerstoffgehalt [ml O₂/ 100ml Blut]

$$\text{arteriell: } C_a = (Hb [g/dl] \times S_{aO_2} [\%] \times 1,34^2) + (p_{aO_2} [mmHg] \times 0,0031^3)$$

$$\text{gemischtvenös: } C_{gv} = (Hb [g/dl] \times S_{gvO_2} [\%] \times 1,34^2) + (p_{O_{2gv}} [mmHg] \times 0,0031^3)$$

$$\text{portalvenös: } C_{pv} = (Hb [g/dl] \times S_{pvO_2} [\%] \times 1,34^2) + (p_{O_{2pv}} [mmHg] \times 0,0031^3)$$

$$\text{lebervenös: } C_{hv} = (Hb [g/dl] \times S_{hvO_2} [\%] \times 1,34^2) + (p_{O_{2hv}} [mmHg] \times 0,0031^3)$$

$$\text{mesenterialvenös: } C_{mv} = (Hb [g/dl] \times S_{mvO_2} [\%] \times 1,34^2) + (p_{O_{2mv}} [mmHg] \times 0,0031^3)$$

Sauerstoffangebot [ml/min] = Sauerstoffgehalt x Blutfluss

$$\text{systemisch: } DO_{2tot} = C_a [ml/100ml] \times CO [l/min] \times 10^{-1}$$

$$\text{portalvenös: } DO_{2pv} = C_{pv} [ml/100ml] \times PVBF [ml/min] \times 10^{-2}$$

$$\text{leberarteriell: } DO_{2ha} = C_a [ml/100ml] \times HABF [ml/min] \times 10^{-2}$$

$$\text{Leber gesamt: } DO_{2th} = DO_{2pv} [ml/min] + DO_{2ha} [ml/min]$$

$$\text{mesenterialarteriell: } DO_{2si} = C_a [ml/100ml] \times SMABF [ml/min] \times 10^{-2}$$

Sauerstoffaufnahme [ml/min]

systemisch: $UO_{2tot} = (C_a [ml/100ml] - C_{gv} [ml/100ml]) \times CO [l/min] \times 10$

Leber: $UO_{2th} = [(C_a [ml/100ml] - C_{gv} [ml/100ml]) \times HABF [ml/min] \times 10^{-2}] + [(C_{pv} [ml/100ml] - C_{hv} [ml/100ml]) \times PVBF [ml/min] \times 10^{-2}]$

Dünndarm: $UO_{2si} = (C_a [ml/100ml] - C_{mv} [ml/100ml]) \times SMABF [ml/min] \times 10^{-2}$

Sauerstoffextraktion [%]

systemisch: $EO_{2tot} = UO_{2tot} [ml/min] / DO_{2tot} [ml/min] \times 100$

Leber: $EO_{2th} = UO_{2th} [ml/min] / DO_{2th} [ml/min] \times 100$

Dünndarm: $EO_{2si} = UO_{2si} [ml/min] / DO_{2si} [ml/min] \times 100$

Laktataufnahme der Leber [μ mol/min]

$$U_{lak} = (C_{lak ah} - C_{lak hv}) \times HABF + (C_{lak pv} - C_{lak pv}) \times PVBF$$

Glukoseproduktion [μ mol/min]

$$P_{glu} = (C_{glu ah} - C_{glu hv}) \times HABF + (C_{glu pv} - C_{glu hv}) \times PVBF$$

8.3. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: systemische Hämodynamik	24
Tab. 2: regionale Hämodynamik Leber.....	30
Tab. 3: regionale Hämodynamik Dünndarm.....	32
Tab. 4: systemische Sauerstoffbilanz	33
Tab. 5: regionale Sauerstoffbilanz Leber	34
Tab. 6: regionale Sauerstoffbilanz Dünndarm	35
Tab. 7: Gewebeoxygenierung Leber	36
Tab. 8: Gewebeoxygenierung Dünndarm	36
Tab. 9: Metabolismus.....	37
Tab. 10: Systemische Hämodynamik der Kontrollgruppe	39
Tab. 11: Hepatische regionale Hämodynamik und Oxygenierung der Kontrollgruppe	40
Tab. 12: Intestinale regionale Hämodynamik und Oxygenierung der Kontrollgruppe.....	41
Tab. 13: Atemmechanik und funktionelle Parameter der Kontrollgruppe.....	42

8.4. Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1: Modellskizze der Versuchsanordnung	6
Abb. 2.2: Flussmesskopf	11
Abb. 3.1: Herzfrequenz	25
Abb. 3.2: Herzzeitvolumen-Index	27
Abb. 3.3: Intrathorakales Blutvolumen	28
Abb. 3.4: Hämoglobin	29
Abb. 3.5: Gesamtdurchblutung der Leber	31

8.5. Lebenslauf

8.6. Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass die vorliegende Promotion selbständig und ohne die Hilfe Dritter verfasst wurde. Die benutzten Hilfsmittel sind als solche kenntlich gemacht und vollständig angegeben.

Die vorliegende Promotion wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Hamburg, den 22.10.2007

Sophie Eckardt

8.7. Thesen

Die Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) stellt heute die wesentliche Therapie des Akuten Lungenversagens dar. Neben den zentralen hämodynamischen Effekten kommt es unter der PEEP-Beatmung zu einer Beeinträchtigung der Perfusion und Oxygenierung des Splanchnikusgebietes. Den negativen Effekten kann sowohl durch eine Volumengabe als auch durch inotrope Pharmaka entgegengewirkt werden.

In der vorliegenden Studie sollte der Einfluss der Kombination von ITBV-gesteuerter Volumengabe mit niedrigdosiertem Dobutamin auf die Perfusion und Oxygenierung des Splanchnikusgebietes unter PEEP-Beatmung untersucht werden.

Die Fragen, die uns beschäftigten waren:

- Hat die niedrigdosierte Gabe von Dobutamin bei optimalem Volumenhaushalt durch ITBV-gesteuerte Volumengabe einen zusätzlichen positiven Effekt auf die Oxygenierung und Perfusion von Dünndarm und Leber bei der Beatmung mit hohen positiven endexpiratorischen Drücken?
 - Lässt sich eine Steigerung des Sauerstoffangebotes erreichen?
 - Ist die Dosierung von Dobutamin begrenzt durch kardiale Nebenwirkungen?
1. Unter PEEP-Beatmung kommt es zu einer Erhöhung des intrathorakalen Druckes, zu einer Verminderung des venösen Rückflusses und somit zu einer reduzierten Vorlast des linken Ventrikels mit konsekutiver Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV). Die Erniedrigung des HZV führt zu einer verminderten Perfusion und Oxygenierung des Splanchnikusgebietes. Die ITBV-gesteuerte Volumengabe kann die Perfusion aufrecht erhalten.
 2. Die Kombination von niedrigdosiertem Dobutamin mit der ITBV-gesteuerten Volumengabe bringt keine signifikanten Vorteile für die Perfusion und Oxygenierung.
 3. Die Oxygenierung wird sowohl bei der ITBV-gesteuerten Volumengabe als auch in Kombination mit Dobutamin durch eine vermehrte Sauerstoffextraktion ausgeglichen.

4. Unter der Dobutamingabe kam es zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz, die jedoch zu keiner weiteren Steigerung des HZV führte. Eine Erhöhung des Schlagvolumens ist bei hohen PEEP-Werten aufgrund der hohen intrathorakalen Drücke sowie der verkürzten diastolischen Füllungsphase nicht möglich.
5. In unserer Arbeit konnte erneut gezeigt werden, dass die Messung des ITBV besser als die des ZVD, des PAP und des PCWP zur Beurteilung der kardialen Vorlast geeignet ist. Das ITBV ist ein zuverlässiger Steuerungsparameter für die Volumentherapie.
6. Inwieweit die Ergebnisse auf pathologisch verändertes Lungengewebe übertragbar sind, muss in weiteren Studien untersucht werden.

9. Danksagung

Zunächst möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe Splanchnikusperfusion und -oxygenierung unter der Leitung von PD Dr. Dierk Vagts und Dr. Thomas Iber für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die Betreuung während der Versuchsreihen im Tier OP und während des Verfassens der Arbeit danken.

Meinen Mitdoktoranden Stephanie Radmann und Susanne Schieber möchte ich für die gute Zusammenarbeit während der Versuche danken.

Darüber hinaus auch Claudia Suhrkamp, Patricia Strupp und Meike Hebig, die durch ihre Erzählungen mein Interesse an der Arbeitsgruppe geweckt haben und mich motiviert haben mitzuarbeiten. Vielen Dank auch für die nicht nur fachlich konstruktiven Telefonate während des Fertigstellens der Arbeit.

Bei Frau Prof. Vollmar und dem gesamten Team der Experimentellen Chirurgie der Universität Rostock bedanke ich mich für die Betreuung unserer Versuchstiere und das zur Verfügungstellen der Räumlichkeiten und die Unterstützung bei den Versuchen.

Meiner Familie und meinem Freund danke ich für die Unterstützung und Geduld während der schwierigen Phasen des Schreibens.

