

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Direktorin: Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg

**Effekte einer graduierten normobaren Hyperoxie auf die Perfusion und
Oxygenierung der Splanchnikusorgane Dünndarm und Leber im
Schweinemodell**

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Matthias Zimmer

geboren in Rüdersdorf/Brandenburg

Rostock 2008

(Dekan : Prof. Dr. med. E. Reisinger)

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0053-0

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: PD Dr. med. D. Vagts
2. Gutachter: PD Dr. med. C. Bünger
3. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Zander

Datum der Verteidigung: 18.03.2009

PROBLEMDARSTELLUNG	5
1 EINLEITUNG.....	6
1.1 Grundlagen.....	6
1.1.1 Das Splanchnikusgebiet in der Anästhesie und Intensivmedizin	6
1.1.2 Der Darm	7
1.1.2.1 Anatomie des Darms	7
1.1.2.2 Funktionen des Darms	9
1.1.3 Die Leber	10
1.1.3.1 Anatomie der Leber	10
1.1.3.2 Funktionen der Leber	12
1.1.4 Mikrozirkulation	12
1.2 Sauerstoff und seine Metaboliten.....	13
1.2.1 Molekularer Sauerstoff	14
1.2.2 Sauerstoff und Radikale	14
1.2.3 Die biologische Aktivität der ROS.....	15
1.2.4 Sauerstoffschutzsysteme	16
1.3 Hyperoxie	17
1.3.1 Formen der Hyperoxie.....	17
1.3.2 Auswirkungen der Hyperoxie	17
1.3.2.1 Physiologische Effekte der Hyperoxie	18
1.3.2.2 Sauerstoffinduzierte Gewebeschäden	19
1.3.2.3 Therapeutische Erfolge unter Hyperoxie	22
2 MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 Das Tiermodell	23
2.1.1 Einführung	23
2.1.2 Versuchstiere	23
2.1.3 Untersuchungsgruppen	23
2.1.4 Versuchsablauf.....	24
2.1.4.1 Ablauf der Messung	24
2.1.4.2 Versuchsablaufprotokoll	26
2.2.1 Prämedikation und Narkose	27
2.2.2 Beatmung	27
2.2.3 Volumensubstitution	27

2.3	Die Präparation	28
2.3.1	Gefäßpräparation	28
2.3.1.1	Präparation der Vena jugularis interna	28
2.3.1.2	Arteria femoralis	28
2.3.2	Die Präparation des Abdomens	29
2.4	Stabilisationsphase	30
2.5	Messmethoden	30
2.5.1	Hämodynamik	31
2.5.1.1	Herzfrequenz	31
2.5.1.2	Herzzeitvolumen	31
2.5.1.3	Intravasale Druckmessung	31
2.5.1.4	Blutflussmessung	32
2.5.1.5	Berechnete hämodynamische Parameter	33
2.5.2	Blutgasanalyse und klinische Chemie	33
2.5.3	Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch	34
2.5.4	Die Bestimmung des lokalen Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe	34
2.5.4.1	Aufzeichnung und Darstellung der Messergebnisse	36
2.5.4.2	Messvorgang	36
2.5.5	Messungen mit dem COLD [®] -System	37
2.5.5.1	Messprinzip	37
2.5.5.2	Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün	38
2.6	Datenverarbeitung und statistische Methoden	39
3	ERGEBNISSE	40
3.1	Hyperoxiedaten	40
3.1.1	Ergebnisbeschreibungen	40
3.1.1.1	Systemische Parameter	40
3.1.1.2	Parameter Darm	42
3.1.1.3	Parameter Leber	42
3.1.2	Ergebnistabellen Hyperoxie	45
3.1.3	Diagramme	47
3.1.3.1	Systemische Parameter	47
3.1.3.2	Parameter Darm	50
3.1.3.3	Parameter Leber	52
3.1.4	Histogramme der Sauerstoffpartialdrücke der Gewebeoberflächen	54
3.2	Kontrolldaten	56

4	DISKUSSION	60
4.1	Diskussion der Methode	60
4.1.1	Versuchstiere	60
4.1.1.1	Tierspezies	60
4.1.1.2	Versuchsgruppen	60
4.1.2	Anästhesie	62
4.1.3	Präparation	64
4.1.4	Messmethoden	66
4.1.4.1	Hämodynamische Messungen	66
4.1.4.2	Gewebesauerstoffpartialdruckmessungen	68
4.1.4.3	Berechnung der Sauerstoffbilanzen	70
4.1.4.4	Analyse der Leberfunktion	72
4.2	Diskussion der Ergebnisse	74
4.2.1	Systemische Parameter	74
4.2.1.1	Sauerstoffpartialdruck	74
4.2.1.2	Sauerstoffsättigungen	74
4.2.1.3	Systemische Hämodynamik	75
4.2.1.4	Systemische Sauerstoffbilanz	77
4.2.1.5	Laktat	79
4.2.2	Regionale Parameter des Darms	79
4.2.2.1	Hämodynamik des Darms	79
4.2.2.2	Sauerstoffbilanzen des Darms	80
4.2.2.3	Gewebesauerstoffpartialdrücke der Serosa und Mukosa	80
4.2.3	Regionale Parameter der Leber	82
4.2.3.1	Hämodynamik der Leber	82
4.2.3.2	Sauerstoffbilanzen der Leber	83
4.2.3.3	Gewebesauerstoffpartialdrücke der Leberoberfläche	84
4.2.3.4	Stoffwechselfparameter der Leber	84
4.2.3.5	Zelluläre Integrität der Leber	85
5	ZUSAMMENFASSUNG	87
6	LITERATUR	89
7	ANHANG	110
7.1	Abkürzungsverzeichnis	110
7.2	Formeln	113

7.2.1	Blutfluss	113
7.2.2	Hämodynamischer Widerstand	113
7.2.3	Sauerstoffgehalt	113
7.2.4	Sauerstoffangebot	113
7.2.5	Sauerstoffverbrauch	114
7.2.6	Hepatische Laktataufnahme.....	114
8	DANKSAGUNG	115

Problemdarstellung

Dem Splanchnikusgebiet wird seit einigen Jahren eine besondere Bedeutung bei der Entstehung perioperativer Probleme zugeschrieben. Dabei wird die hypoxieinduzierte Insuffizienz der Darmmukosa als eine Quelle einer Endotoxinämie und weitergehend als möglicher Motor eines Multiorganversagens betrachtet. Eine zentrale Bedeutung in der Pathogenese kommt dabei der Translokation von Bakterien des Darmes zu, die 1891 erstmals von Fraenkel erwähnt und seitdem wiederholt untersucht worden ist (Rombeau 1997, Unno 1998).

Das akute Leberversagen ist ein seltenes aber schwerwiegendes perioperatives Problem. Verschiedenen Medikamenten wird eine unterschiedliche Lebertoxizität zugeordnet, die allerdings auch immer mit der Beeinflussung der extrinsischen und intrinsischen Blutflussregulation verbunden ist (Gelman 1976, Gelman 1987). Obwohl die Genese des perioperativen Leberversagens nicht endgültig geklärt ist, wird eine hypoxische Komponente angenommen, die sich auch in einem Abfall des hepatischen Oberflächengewebesauerstoffpartialdruckes (tpO_2) äußert (Gelman 1988). Die Aufrechterhaltung der suffizienten Leberoxygenierung ist daher auch als „*Conditio sine qua non*“ bezeichnet worden (Puccini 2001).

Bekannt ist, dass eine Verbesserung des Sauerstoffangebotes durch den Einsatz von Volumenersatzmitteln und positiv inotrop wirksamen Substanzen mit einer Senkung der Mortalität einhergeht (Boyd 1999).

Ebenso bekannt ist, dass durch eine Hyperoxie und die damit einhergehende Erhöhung des physikalisch gelösten Sauerstoffanteils ein Mangel an oxygeniertem Hämoglobin begrenzt ausgeglichen werden kann (Zander 2004, Zander 2005).

Die Daten zu den Auswirkungen der normobaren Hyperoxie im Bereich des Splanchnikusgebietes sind rar und haben bisher nur einen Teil der zu erwartenden Veränderungen abklären können.

Da im Rahmen der Sauerstofftoxizität auch nachteilige Auswirkungen einer Hyperoxie möglich sind, besteht die Notwendigkeit einer Risiko-Nutzen-Abwägung. Das setzt die Kenntnis möglichst aller begleitenden Effekte voraus. Deshalb sind systematische Studien zur Abschätzung der therapeutischen Wirkung erhöhter Sauerstoffangebote auf die Oxygenierung im Splanchnikusgebiet erforderlich.

Die vorliegenden Untersuchungen betrachten die Auswirkungen einer graduierten normobaren Hyperoxie auf die Perfusion und Oxygenierung des Dünndarms und der Leber am Beispiel des anästhesierten gesunden Schweins.

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

1.1.1 Das Splanchnikusgebiet in der Anästhesie und Intensivmedizin

Der Begriff „Splanchnon“ stammt aus dem Griechischen und steht allgemein für Eingeweide. Von großem Interesse für die perioperative und die Intensivmedizin sind innerhalb des Splanchnikusgebietes insbesondere der Gastrointestinaltrakt und die Leber, da ihnen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Sepsis und des Multiorganversagens zugeschrieben wird (Frey 2000, Kraft 1992, Landow 1994, Maynard 1997, Mythen 1994).

Die unverhältnismäßig große Vasokonstriktion des Splanchnikusgefäßbettes im kompensierten Schock führt zum Beispiel zusätzlich zu einem systemischen Sauerstoffangebotsabfall zu einer Absenkung des Splanchnikusblutflusses, die auch bei Wiederherstellung der normalen systemischen Hämodynamik persistiert. Bei Patienten im septischen Schock ist ein Abfall der mukosalen Hämoglobinsättigung von 70 % auf 51 % nachgewiesen worden (Temmesfeld-Wollbrück 1998). Die daraus resultierende Hypoxie wird als ein zentraler Schädigungsmechanismus der Splanchnikusregion angesehen (Mythen 1994).

Als Ursachen einer gestörten Oxygenierung kommen in Frage:

1. ein vermindertes Sauerstoffangebot bei (Fink 1997):
 - hypoxischer Hypoxie - durch inadäquaten Sauerstoffpartialdruck
 - anämischer Hypoxie - durch inadäquaten Hämoglobingehalt
 - stagnierender Hypoxie - durch inadäquaten Blutfluss (Ischämie),
2. eine Sauerstoffverwertungsstörung - auch als „zythopathische Hypoxie“ bezeichnet - durch die Entkopplung der Oxidation von Nicotinamidadenindinucleotid (NADH) und Flavinadenindinucleotid (FADH) von der oxidativen Phosphorylierung (Fink 1997),
3. ein gesteigerter metabolischer Sauerstoffbedarf (Träger 2000) bei Sepsis, „Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom“, Intoxikationen, Trauma und großen chirurgischen Eingriffen (Bland 1985).

Ein zusätzliches Problem dieser Region ist, dass ein Monitoring ausschließlich systemischer Parameter nicht als ausreichend angesehen werden kann, um frühzeitig auf die Veränderung der Perfusion und Oxygenierung in den Teilkreisläufen dieser Organe reagieren zu können (Dantzker 1993, Mythen 1994). Trotz normalen systemischen Blutdrucks, normaler arterieller und gemischtvenöser Sauerstoffsättigung und erhöhten Herzzeitvolumens kann eine unzureichende Splanchnikusperfusion und -oxygenierung bestehen.

Die technischen Möglichkeiten zur Überwachung des Hepatosplanchnikusgebietes sind sehr aufwändig und mit methodenbedingten Einschränkungen behaftet. Verschiedene Messmethoden, wie die gastrointestinale Tonometrie, die Indocyanin clearance und Lidocainmeta-

bolisierung sollen die nichtinvasive Beurteilung der Perfusion, der Oxygenierung und der metabolischen Leistungsfähigkeit ermöglichen, jedoch geht der Vorzug der reduzierten oder fehlenden Invasivität mit einer geringeren Sensibilität und schlechteren Spezifität einher (Mythen 1994).

Die direkte Messung der Gewebeoxygenierung ist derzeit überhaupt nur intraoperativ oder tierexperimentell durchführbar. Hierfür kommen zur Zeit nur die „near infrared spectroscopy“ und die „O₂-sensitive multiwire surface elektrodes“ in Betracht. Beide Techniken erfordern jedoch den direkten Zugang zur Oberfläche der betreffenden Gewebe. Die in der vorliegenden Untersuchung genutzten Flussmessköpfe und Katheter sind in diesem Umfang bisher nur unter Tierversuchsbedingungen angewendet worden, da die damit verbundenen Eingriffe im Klinikalltag für einen Patienten nicht verantwortbar wären.

Das rechtzeitige Erkennen einer Hypoxie der Splanchnikusregion und die Suche nach geeigneten Therapieoptionen begründen jedoch die Notwendigkeit, das Splanchnikusgebiet unter definierten Bedingungen im Tiermodell umfassend analysieren zu können.

Da der Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs in der Regel nur in geringem Umfang zur Sauerstofftransportkapazität des Blutes beiträgt, wurde in zahlreichen Arbeiten die Erhöhung des Sauerstoffangebotes durch Applikation von Volumenersatz und Katecholaminen mit nachfolgender Verbesserung des Herzzeitvolumens untersucht (Mythen 2004).

Es konnte hierbei nachgewiesen werden, dass die Inzidenz des postoperativen Multiorganversagens bei Hochrisikopatienten abfiel, wenn durch eine zielgerichtete Behandlung hochnormale Sauerstoffangebote erreicht wurden (Boyd 1993, Shoemaker 1988, Shoemaker 1993). Subgruppenanalysen einer weiteren Studie bestätigen die Prognoseverbesserung. Das Ergebnis ist letztlich unabhängig davon, ob das supranormale Sauerstoffangebot durch den Patienten allein oder durch gezielte Intervention erreicht wurde (Yu 1993).

Wenig untersucht ist allerdings die Frage, welchen Einfluss eine graduierte Erhöhung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes auf die Splanchnikusperfusion und -oxygenierung hat und inwieweit somit eine normobare Hyperoxie in der Lage ist, zumindest einen Teil des nachlassenden Sauerstoffangebotes für das Splanchnikusgebiet zu kompensieren.

1.1.2 Der Darm

1.1.2.1 Anatomie des Darms

Die arterielle Versorgung des in dieser Untersuchung betrachteten Darmabschnittes erfolgt durch die *Arteria mesenterica superior*. Sie beginnt als unpaare Arterie distal des *Truncus coeliacus* aus der *Aorta abdominalis* und gibt in ihrem Verlauf die *Arteria pancreaticoduodenalis*, die *Arteriae jejunales et ilei*, die *Arteria ileocolica*, die *Arteria colica dextra* und die *Arteria colica media* ab. Sie versorgt damit den Darm von der unteren Duodenalhälfte bis zur *Flexura coli sinistra*. Die Gefäße teilen sich zwischen den Blättern des Mesenteriums

mehrfach und bilden nach Anastomosierung mit den Nachbararterien die Darmarkaden. Diese Darmarkaden münden in funktionellen Endgefäßen, die über keine weiteren Anastomosen verfügen. Die venöse Drainage erfolgt über das Stromgebiet der *Venae mesentericae* in die *Vena portae*.

Die Darmwand besteht aus vier Schichten: die Tunica serosa, die Tunica muscularis, die Tela submucosa und die Tunica mucosa. Die Tunica mucosa wird nochmals untergliedert in die Lamina muscularis mucosae, die Lamina propria und die Lamina epithelialis. Die Lamina epithelialis mucosae des Darmes spielt als unmittelbare Barriere zwischen dem Darmlumen und den Blutbahnen eine entscheidende Rolle bei der Genese der Sepsis und des Multiorganversagens, da durch Schäden in dieser Schicht die Translokation enteraler Bakterien und Toxine in die Blutbahn begünstigt wird.

Die Regulation des intestinalen Sauerstoffverbrauchs wird durch die präkapillären Sphinkteren vermittelt, die auf vasokonstriktive Mediatoren reagieren. Beschrieben sind solche Sphinkteren in der submukosalen und mukosalen Schicht des Dünndarms (Granger 1981). Im Rahmen der Studie werden nur die Veränderungen der *Tunica serosa* und der *Lamina epithelialis* der *Tunica mucosa* betrachtet. Deshalb werden für diese Strukturen aus Gründen der Vereinfachung im weiteren Text nur die Begriffe Serosa und Mukosa benutzt.

Die besondere Gefährdung der Darmmukosa im Rahmen einer Hypoxie begründet sich auf einigen anatomischen und physiologischen Besonderheiten (Brinkmann 1998, Landow 1994):

1. Der arteriovenöse Sauerstoffaustausch in den Mikrovilli mindert durch das anatomisch bedingte Gegenstromprinzip den ankommenden Sauerstoffpartialdruck an deren Spitzen („oxygen-shunting“). Die dadurch bereits erhöhte Sauerstoffextraktion ist unter hypoxischem Stress nur noch vermindert steigerbar.
2. Der „Plasma-Scimming-Effekt“ ist ein gefäßarchitektonisch bedingter Hämatokritabfall in den villösen Gefäßen, der eine erniedrigte Sauerstofftransportkapazität im Bereich der Mikrovilli verursacht.

Die Gefäßversorgung der Mikrovilli ist schematisch in Abbildung 1.1.2.1 – 1 dargestellt.

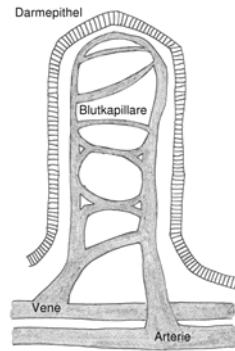


Abbildung 1.1.2.1 - 1: Schematische Darstellung der Darmzottenperfusion

Es resultiert aus diesem anatomischen Aufbau ein vergleichsweise hohes kritisches Sauerstoffangebot des Darmes. Die infolge der Darmhypoxie steigende Mukosapermeabilität ermöglicht die Translokation von Bakterien und ihren Toxinen. Zudem ist die Nekrose des Darmepithels selbst mit der Freisetzung intrazellulärer Antigene verbunden. Die nachfolgende Aktivierung der Entzündungskaskaden und Freisetzung von Mediatoren aus den hepatischen und systemischen Monozyten führt zur Erhöhung des Widerstandes im Gefäßbett der Pfortader, verringert den portalvenösen Abfluss aus der Splanchnikusregion und verstärkt damit die bereits vorliegende Hypoxie über eine weitere Verminderung des Blutflusses.

1.1.2.2 Funktionen des Darms

Im Darm erfolgt die Durchmischung des Chymus mit den Verdauungssekreten. Aus einer Vielzahl von Regulationsvorgängen resultiert eine spezifische Motorik, die eine aborale Verlagerung des Darminhaltes bewirkt. Dabei werden verschiedene Muzine, Bikarbonat und plasmaitone Lösungen in das Darmlumen abgegeben, die dem Schutz der Darmwand dienen. Er ist der Ort der Aufnahme von Elektrolyten, Wasser, Vitaminen und Endprodukten der Verdauung.

Der Darm stellt neben der physischen auch eine immunologische Barriere der Blutbahn gegen die im Darmlumen befindlichen Bakterien und Toxine dar (Michel 1995, Reinhart 2001, Rombeau 1997). Neben unspezifischen Schutzmechanismen verfügt der Darm über ein Immunsystem, das als „gut-associated-lymphoid-tissue“ (GALT) bezeichnet wird. Dieses Gewebe ist Standort etwa der Hälfte aller lymphatischen Zellen des Organismus. Es bildet die erste Barriere gegen die aus dem Darm eingedrungenen Antigene. Die Lymphozyten des GALT sind zum einen in den Lymphfollikeln der Mukosa konzentriert, zum anderen zwischen den Enterozyten der Darmwand verteilt. In den Lymphfollikeln erfolgt vorwiegend die Antigenaufnahme und Lymphozytenaktivierung, die diffus angeordneten Lymphozyten produzieren vorwiegend IgA.

Während der Magen und der Dünndarm als keimarm angesehen werden, nimmt die Anzahl

der Bakterien im Darmlumen distal zu. Das mikrobielle Ökosystem wird vor allem aus obligaten Anaerobiern gebildet. Aerobe Bakterien machen nur circa 1 % aus. Die Konzentration von Bakterien pro ml Chymus wird für das Ileum mit 10^5 - 10^6 und für das Kolon mit 10^{11} - 10^{12} angegeben (Vaupel 1997).

1.1.3 Die Leber

1.1.3.1 Anatomie der Leber

Die Leber verfügt über eine doppelte Blutversorgung, die insgesamt ungefähr 25 % des Herzzeitvolumens beansprucht. Der portalvenöse Zufluss aus den Mesenterialgefäßen enthält nährstoffreiches, sauerstoffreduziertes Blut. Der arterielle Zufluss aus der *Arteria hepatica* führt sauerstoffreiches Blut in das Gefäßbett der Leber.

Die beiden Zuflüsse verzweigen sich bis zur endgültigen Vereinigung der beiden Blutströme in den Sinusoiden der Leber in einem eigenen Gefäßsystem. Das Verhältnis der beiden Blutströme zueinander liegt unter Normalbedingungen bei 60-80 % portalvenösem und 20-40 % hepatoarteriellem Blut. Dabei wird durch die *Arteria hepatica* 55 % des Sauerstoffbedarfs zugeführt (Puccini 2001).

Um das Sauerstoffangebot den aktuellen Bedingungen anzupassen, kann dieses Verhältnis zugunsten der *Arteria hepatica* verändert werden (Rasmussen 1999). Die von der Portalvene ausgehende Regulation wird als „arteria-hepatica-buffer-response“ bezeichnet und ist über den „adenosin-washout-effect“ vermittelt (Puccini 2001).

Die Regulation der Leberdurchblutung wird beeinflusst vom arteriovenösen Strömungswiderstand der präportalen Organe, der Regulation des intrahepatischen Blutvolumens durch prä- und postsinusoidale Sphinkteren und dem arteriovenösen Strömungswiderstand der *Arteria hepatica* (Puccini 2001).

Die venöse Drainage der Leber erfolgt aus den *Venae centrales* über die *Venae sublobulares* und die *Venae hepaticae* in die *Vena cava inferior* unmittelbar distal des Zwerchfells.

Die zelluläre Struktur der Leber lässt sich funktionell sehr gut anhand des Leberläppchens und des Leberazinus erläutern. Die Leberläppchen sind von prismatischer Form und beinhalten jeweils als zentrale Achse die *Vena centralis*, die das Blut des Leberläppchens aufnimmt. Umgeben ist das Leberläppchen von einer Bindegewebehülle, die eine Fortsetzung der äußeren Glissonschen Bindegewebskapsel der Leber darstellt. An den Stellen, an denen mehrere Leberläppchen aneinander stoßen, ist das Bindegewebe verstärkt und beinhaltet die zuführenden Äste der *Vena portae* in Form der *Venae interlobulares* und der *Arteria hepatica* in Form der *Arteriae interlobulares*. Neben diesen Blutgefäßen findet sich hier auch das ableitende System der Gallengänge (*Ductus bilifer interlobulares*). Da sich

diese Bindegewebestruktur im mikroskopischen Präparat zweidimensional als Dreieck darstellt, wird sie auch als „Glissonsches Dreieck“ bezeichnet.

Die Verzweigungen der interlobulären Gefäße treten fast senkrecht in die circa 1,5 Millionen Leberläppchen ein. Die dort von den Ausläufern der Venen gebildeten Sinusoide anastomosieren hier mit den Endaufzweigungen der Arterien und fließen gemeinsam in die Zentralvene ab. Da die sinusoidal einmündenden Gefäße unter unterschiedlichem Druck stehen, finden sich an den Einmündungsstellen der Arteriolen Sphinkteren, die den arteriellen Druck drosseln. Für die Sinusoide selbst werden sowohl am Zufluss der Interlobärgefäße als auch am Abgang der Zentralvene nochmals eigene Sphinkteren postuliert. So ist es möglich, dass die Sinusoide nicht gleichmäßig, sondern zeitlich versetzt unterschiedlich stark durchströmt werden (Gerok 1995).

Die in das feinmaschige Sinusoidsystem eingelagerten Leberparenchymzellen sind von diesem nur durch den sehr schmalen Disse'schen Raum getrennt. Über die in diesen Raum hineinragenden hepatozytischen Mikrovilli findet der Stoffwechsel der herangeführten Substanzen statt. Der Disse'sche Raum ist Standort der Zellen des mononukleären Phagozytensystem, der Ito-Zellen und Fibroblasten.

Zur Erklärung der funktionellen Anordnung ist die anatomische Struktur nur bedingt tauglich, da die Zentralvenen der Leberläppchen jeweils das Blut mehrerer Interlobularvenen und Arteriolen aufnehmen. Histochemische Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass die enzymatische Ausstattung und auch der Gehalt an Metaboliten innerhalb der Hepatozyten des Leberläppchens unterschiedlich sind.

Als Modell für die physiologischen Vorgänge wurde deshalb der Leberazinus bekannt. Dieses Modell orientiert sich an den zuführenden interlobulären Gefäßen, die als deren Achse dienen. Begrenzt wird dieser Azinus von den drainierenden Zentralvenen, die deshalb als terminale Lebervenen bezeichnet werden.

Während die Sinusoide und Leberzellbalken periportal ein irreguläres Netzwerk bilden, ziehen sie perivenös radiär geordnet zu den terminalen Lebervenen. Das ebenfalls in dieser Richtung fließende Blut transportiert neben den Blutgasen auch Metabolite an die Hepatozyten.

Durch RAPPAPORT sind auf dieser Grundlage funktionell drei verschiedene metabolische Zonen abgegrenzt worden (Rappaport 1976), die in Abbildung 1.1.3.1 – 1 dargestellt sind:

- I. die periportale Zone, mit einer hohen Sauerstoff- und Metabolitenkonzentration,
- II. die anschließende Zone mit reduzierter Sauerstoff- und Metabolitenlast,
- III. die Zone um die terminale Vene, die von Blut durchströmt wird, das bereits einem weitgehenden Metaboliten- und Gasaustausch unterlag.



Abbildung 1.1.3.1 - 1: Schematische Darstellung der Rappaportzonen

1.1.3.2 Funktionen der Leber

Die Aufgaben dieses zentralen Stoffwechselorgans sind vielfältig (Gerok 1995):

1. Intermediärstoffwechsel: Synthese der aufgenommenen Nahrungsbestandteile zu körpereigenen Substanzen, Umwandlung körpereigener Substanzen ineinander, Konstanthaltung der benötigten Substratspiegel im Blut,
2. Speicherfunktion: Speicherung von Glykogen, Fett, Vitaminen (A, D, E, K, Folsäure, B12) und Blut,
3. Entgiftungsfunktion: Biotransformation von endogenen und exogenen Toxinen und Stoffwechselprodukten; aus primär hydrophoben Verbindungen werden polare Metaboliten synthetisiert, die über die Niere ausgeschieden werden können; nicht renal eliminierbare Substanzen werden über die Galle in das Darmlumen sezerniert; Inaktivierung von Signalstoffen,
4. Immunreaktion: Standort des monozytären Phagozytensystems, Wahrnehmung der unspezifischen Abwehrvorgänge insbesondere für über den Gastrointestinaltrakt eingedrungene Mikroorganismen, Beeinflussung der humoralen und spezifischen Immunreaktion, Bildung von Komplementfaktoren und Akute-Phase-Proteinen,
5. Säure-Basen-Haushalt: Beeinflussung des Abbaus organischer Säuren, Abbau von Ammonium durch Harnstoffsynthese, Verbrauch von Bikarbonat.

1.1.4 Mikrozirkulation

Die Aufzweigung der arteriellen Gefäßversorgung in ihre immer feineren Verästelungen endet in der kapillären Strombahn. Die Gesamtlänge aller Kapillaren des Organismus wird mit circa 20000 km und ihr theoretisches Fassungsvermögen mit 250 Litern angegeben (Seifart 1999). Dem feinstrukturierten System aus Endothelschläuchen und Basalmembranen wird nur eine geringe Beeinflussbarkeit zugeordnet, allerdings kann sich durch die biochemische Aktivität des Endothels und die Veränderung rheologischer Eigenschaften des

Blutes eine Beeinflussung seines Widerstandsverhaltens ergeben.

Unter septischen Bedingungen darf die zunehmende Aktivität der Endothelzellen erwartet werden. Einerseits verändert sich unter dem Einfluss von IL1 und TNF α die Expression ihrer Adhäsionsmoleküle, andererseits können die Endothelzellen nach ihrer Aktivierung auch selbst zur Produktion von Mediatoren beitragen (Reinhart 2001). Neben vielen anderen Effekten ist mit einer Dilatation insbesondere der postkapillären Venolen zu rechnen, die durch Stickstoffmonoxid und Sauerstoffradikale vermittelt wird. Die endotheliale Freisetzung von Plättchen aktivierendem Faktor (PAF) und Serotonin führt unter anderem auch zur intravaskulären Thrombozytenaggregation. Da einige dieser Mediatoren auch unter Hyperoxie freigesetzt werden, kann die Veränderung der kapillären Endstrombahn zumindest für einen Teil der induzierten Effekte verantwortlich sein.

1.2 Sauerstoff und seine Metaboliten

Die Bedeutung des Sauerstoffs für die aeroben Lebensformen leitet sich aus seiner zentralen Stellung im Energiemetabolismus ab. Die oxidative Phosphorylierung ist ein Prozess, in dem die oxidative Reduktionsenergie des mitochondrialen Elektronentransportes auf die energiereichen Phosphatbindungen des ATP übertragen wird (Thannickal 2000).

Die Wirkung von Sauerstoff auf den menschlichen Organismus ist seit seiner Entdeckung 1772 ein wesentlicher Gegenstand der medizinischen Forschung. Die Fähigkeit des Sauerstoffs, als Medizin nützlich zu sein und gleichzeitig das Leben zu verkürzen, wurde aber bereits 1775 von Priestly vermutet. Die Zeit der systematischen Untersuchungen der biologischen Wirkungen des Sauerstoffs begann 1878 mit Experimenten von Paul Bert (Lodato 1990a). In den USA wurde 1887 Sauerstoff erstmals zu therapeutischen Zwecken benutzt (Lund 1988).

Obwohl seine Anwendung in der heutigen Medizin nicht wegzudenken ist, muss festgestellt werden, dass trotz der Notwendigkeit eines optimalen Angebotes auch kritische Obergrenzen für die Anwendung des Sauerstoffs bestehen. Diese Grenzen kennzeichnen ihn als pharmakologisch wirksame Substanz (Carraway 1999). Inzwischen liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die den Verdacht gefährlicher Nebenwirkungen bestätigt haben. Während in früheren Arbeiten die phänomenologischen Beschreibungen der Sauerstofftoxizität überwiegen, werden in den letzten Jahren zunehmend die molekularen Wirkungen der reaktiven Sauerstoffarten untersucht und mit diesen Auswirkungen in Verbindung gebracht (Büsing 1978, Capellier 1999, Cross 1987, Knight 1998, Lambertsen 1988, Lund 1988, Stogner 1992, Thannickal 2000). Die verschiedenen Vorkommensarten des Sauerstoffatoms sind mit unterschiedlicher Reaktionsfreudigkeit verbunden und werden daher in stabile und aggressive Formen unterschieden. Die aggressiven Varianten des Sauerstoffs werden als „Reaktive Sauerstoffarten“ (Reactive Oxygen Species = ROS) zusammengefasst. Ihr Name

kennzeichnet die im Vergleich zum molekularen Sauerstoff deutlich erhöhte Oxidationsbereitschaft. Dabei handelt es sich sowohl um nichtradikale Spezies als auch um Sauerstoffradikale.

1.2.1 Molekularer Sauerstoff

Die beiden überwiegend vorliegenden allotropen Molekülformen werden als Disauerstoff (O_2) und Ozon (O_3) bezeichnet:

Disauerstoff wird wiederum in eine reaktionsträge stabile Form, den Triplett-Sauerstoff (3O_2) und eine aggressiv reagierende Form, den Singulett-Sauerstoff (1O_2) mit unterschiedlichem Spin der Außenelektronen unterschieden. Singulett-Sauerstoff ist ein energiereiches, starkes Oxidationsmittel, welches in der Lage ist, organische Doppelbindungen zu sprengen. Er entsteht als Produkt chemischer oder photochemischer Reaktionen oder unter Einwirkung energiereicher Strahlung.

Trisauerstoff (Ozon) ist das Ergebnis der Reaktion eines Sauerstoffatoms mit einem Disauerstoffmolekül. Der nötige atomare Sauerstoff entsteht unter der Einwirkung energiereicher Strahlung. Die Verbindung ist relativ instabil und so steht die ständige Ozonbildung im Gleichgewicht mit einer Reaktion, in der das Ozon durch Aufnahme eines weiteren Sauerstoffatoms zu zwei Sauerstoffmolekülen reagiert. Der Ozongehalt der Luft wird in Höhe des Meeresspiegels mit ungefähr 10^{-6} bis 10^{-5} Volumenprozent angegeben. Ozon gilt als stark wasserlöslich und hochtoxisch.

1.2.2 Sauerstoff und Radikale

Die Radikale sind durch ein unpaares Elektron der Außenhülle gekennzeichnet und können auf verschiedenen Wegen entstehen. In Frage kommen die physikalischen Radikalbildner wie kosmische Strahlung, ultraviolettes Licht und Röntgenstrahlung sowie einige anorganisch und enzymatisch katalysierte Reaktionen. Als relevante Formen des Sauerstoffradikals werden das Superoxidradikal ($O_2\cdot^-$), das Hydroxylradikal ($HO\cdot$) und auch das Stickstoffmonoxidradikal ($NO\cdot$) angegeben (Thomas 2000b). Durch Verbindungen mit anderen Molekülen können weitere Radikale generiert werden. Beispiele sind das Alkyl- ($R-O\cdot$) und Peroxidradikal ($R-O-O\cdot$) (Giertz 1996). Die Übertragung der Radikaleigenschaften des Superoxids auf das primär mäßig toxische Stickstoffmonoxid ($NO\cdot$, auch als Endothel-Derived Relaxing Factor bekannt) lässt ein Peroxynitritmolekül entstehen, das in aktivierten Immunzellen als Killermolekül agiert (Knight 2000a). Wasserstoffperoxid (H_2O_2) ist ein Abbauprodukt des Superoxidanions und in der Lage, Hämoglobin zu Methämoglobin zu oxidieren (Chandel 2000, Knight 2000a).

1.2.3 Die biologische Aktivität der ROS

ROS sind in ihrem Vorkommen als Signalträger in biologischen Systemen ubiquitär. Als enzymatische Radikalbildner gelten die Xanthinoxidase, Aldehydoxidase, Aminooxidase, Cyclooxygenase, Lipooxygenase, das Cytochrom P450 und die NADPH-Oxygenase. ROS entstehen zum Beispiel im Rahmen der schrittweisen Elektronenübertragung als Zwischenprodukte in den „Multikomponenten des NADH Dehydrogenase Enzymkomplexes“ der Atmungskette, im endoplasmatischen Retikulum (Oxidasen des Cytochrom P450) sowie in den Peroxysomen (Thannickal 2000). Ihre Funktion in der intrazellulären Signalübertragung im Zusammenhang mit Zellnekrosen, der Apoptose und der zytotoxischen Immunabwehr macht die Produktion eines basalen Spiegels im Rahmen des normalen Zellstoffwechsels erforderlich. Unter physiologischen Bedingungen wird der Anteil der ROS auf 1-3 % des Gesamtsauerstoffverbrauchs geschätzt (Chandel 2000, Thannickal 2000). Die Beteiligung der ROS in der Pathogenese einer Vielzahl von Erkrankungen ist bekannt (Knight 1995). Unter Hyperoxie ist zum Beispiel mit deutlich höheren ROS-Konzentrationen zu rechnen (Bryan 1988, Dean 2004, Lodato 1990a, Narkowicz 1993, Roth 1997, Smith 1991, Stogner 1992). Die Art der Entstehung ist zwar noch nicht endgültig geklärt, dennoch wird die Erzeugung als proportional zum vorherrschenden Sauerstoffpartialdruck nach dem Massenwirkungsgesetz vermutet. Kommt es zum unkontrollierten Anfall der ROS, sind diese in der Lage, durch ungezielte Oxidationen in der Nähe befindliche Moleküle so zu verändern, dass sie sie in ihrer Funktion beeinflussen. So ist die Oxidation von Proteinen, DNA, Lipoproteinen und mehrfach ungesättigten Fettsäuren beschrieben worden (Knight 1995). Neben dem damit verbundenen Funktionsverlust verschlechtert sich auch die ATP-Produktion (Stogner 1992). Die Molekülveränderungen können letztlich zu irreversiblen Zellschäden mit nachfolgender Zellnekrose führen. Die ROS-induzierte Steigerung der Prostaglandinkonzentrationen beeinflusst die Immunreaktion (Knight 2000, Thannickal 2000). Ebenso kann sich oxidativer Stress über die Aktivierung des NF κ B nachteilig auf die Immunität auswirken. NF κ B steuert die Genexpression von Zytokinen, Chemokinen und Zelladhäsionsmolekülen (Knight 2000).

Auch hämodynamische Veränderungen können durch die ROS bewirkt werden. Die chemische Veränderung von Adrenalin, Noradrenalin und der endothelgesteuerten Relaxationsfaktoren wird durch das Superoxidanion bewirkt. Wasserstoffperoxid hat einen direkten Effekt auf die Aktivität der glatten Gefäßmuskulatur und auf die Freisetzung von endothelialen Relaxationsfaktoren (Stogner 1992, Cross 1987). Der Verbrauch an Stickstoffmonoxid durch die Reaktion mit dem Superoxidanion führt zu einer Blockade der vasodilatierenden Effekte dieses Moleküls. Die Regulation der Angiotensin II-induzierten Hypertension wird durch das Superoxidanion und Stickstoffmonoxid vermittelt (Thannickal 2000). Die hämodynamischen funktionell-reversiblen Veränderungen sind wiederholt beschrieben

worden.

Aus diesen schon auf molekularer Ebene teilweise geklärten Mechanismen, ergeben sich zahlreiche nicht eindeutig vorhersehbare Effekte der Hyperoxie auf die regionale Makro- und Mikrozirkulation sowie die physiologisch effektive Oxygenierung.

1.2.4 Sauerstoffschutzsysteme

Der Erhalt der Sauerstofftoleranz setzt ein komplexes Schutzsystem voraus. Neben Alter, Ernährungszustand, hormonellen Einflüssen und physiologischen Reaktionsmöglichkeiten sind dabei in erster Linie die endogenen Antioxidantien zu nennen.

Der Begriff Antioxidantien steht für eine Gruppe verschiedener Enzyme und Substanzen. Diese besitzen die Fähigkeit, die Reaktion freier Sauerstoffradikale in weniger toxische Endprodukte zu katalysieren. Der Mangel an Vitamin E oder C, schwefelhaltigen Aminosäuren oder Spurenelementen wie Selen haben in experimentellen Studien die Sauerstofftoleranz vermindert (Lund 1988). Andererseits hat die zusätzliche Bereitstellung von Antioxidantien die hämodynamischen Veränderungen (Mak 2002) und den Sauerstoffverbrauch (Spies 1996) unter Hyperoxie beeinflusst.

Die endogenen Antioxidantien werden wie folgt eingeteilt (Roth 1998):

1. Enzyme:
 - intramitochondrial: Cytochromoxidase, Mangansuperoxiddismutase;
 - zytosolisch: Glutathionperoxidase, Kupfer-Zinksuperoxiddismutase, Katalase, Caeruloplasmin;
 - membrangebunden: Glutathionperoxidase;
2. Substanzen:
 - lipophil: Vitamin A, β -Carotin, Vitamin E, Lykopen, Ubichinon;
 - hydrophil: Vitamin C, Coenzym Q, Flavonoide, Polyphenole, Glutathion und seine Vorstufen, Metallothionein, Bilirubin, Harnsäure, Dihydroliponsäure.

Zum Erhalt der Aktivität der genannten Enzyme sind ausreichende Spiegel an Eisen, Mangan, Kupfer, Zink und Selen erforderlich. Weitere Einflussfaktoren sind Hyperthyreoidismus, erhöhte Glukokortikoidspiegel, hypermetabolische Zustände, Medikamente und Toxine. Zu nennen sind hier insbesondere Bleomycin, Adriamycin, Daunorubicin, Paraquat und einige Antibiotika (Lund 1988).

Ein vermehrter Anfall von ROS überschreitet die körpereigenen Ressourcen zur Bildung von Antioxidantien und erschöpft die vorhandene antioxidative Entgiftungskapazität (Jackson 1985). Durch den Begriff „Oxidativer Stress“ wird dieses Ungleichgewicht aus dem übermäßigen Anfall reaktiver Sauerstoffarten und dem Mangel an Antioxidantien gekennzeichnet (Thannickal 2000). Oxidativer Stress ist in der Lage, neben endothelialen Strukturen auch epitheliale Schichten zu beschädigen und deren Permeabilität zu beeinflussen (Unno 1998).

1.3 Hyperoxie

1.3.1 Formen der Hyperoxie

Die Anwendung eines erhöhten Sauerstoffpartialdruckes am Patienten wird als Hyperoxie bezeichnet und ist eine der Therapieoptionen einer unzureichenden Oxygenierung. Anwendungen bei einem Umgebungsdruck von circa 760 mmHg werden unter normalen Umgebungsdrücken durch Steigerung der FiO_2 auf maximal 1,0 erreicht und als normobare Hyperoxie bezeichnet. Anwendungen über 760 mmHg sind nur durch Steigerung des Umgebungsdruckes möglich und gelten als hyperbare Hyperoxie (Lodato 1990a). Die hypobare Form der Hyperoxie spielte im Apolloprogramm eine Rolle. Das heutige Wissen über die Auswirkungen der Hyperoxie gründet sich neben den medizinischen Forschungen zu einem nicht unerheblichen Teil auf Untersuchungen aus der Luft- und Raumfahrt sowie der Tauchtechnik.

1.3.2 Auswirkungen der Hyperoxie

Zwar ist die Anwendung erhöhter Sauerstoffkonzentrationen in der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Praxis ein etabliertes Verfahren, allerdings sind auch die Gefahren eines Sauerstoffüberangebotes bekannt (Büsing 1978, Capellier 1999, Carraway 1999). Leider wird die Gefährdung durch eine Hyperoxie häufig unterschätzt. Für die Toxizität des Sauerstoffangebotes ist dabei nicht nur die absolute Höhe der FiO_2 , sondern auch der effektive Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und die Expositionsdauer entscheidend (Nolte 1973a). Während einige Symptome unter normobarer Hyperoxie nur mäßig ausgeprägt sind, manifestieren sich andere ausschließlich unter hyperbarer Hyperoxie.

Zur besseren Charakterisierung der Auswirkungen der Sauerstofftoxizität, wurde auch die systematische Einteilung der Effekte versucht. Dabei wurden zum Beispiel chronisch-nicht letale und akut-toxische Effekte unterschieden (Winter 1972). Für die vorliegende Fragestellung erscheint die Abgrenzung von Anpassungsvorgängen, die eher einem Schutzmechanismus entsprechen, von toxischen Nebenwirkungen sinnvoll (Bryan 1988). Physiologische Effekte werden dabei anhand ihrer Reversibilität von toxischen irreversiblen Schäden abgegrenzt. Die zugrunde liegenden Signaltransduktionsmechanismen sind, ähnlich wie bei der Hypoxie, noch nicht vollständig bekannt. Unabhängig von den sauerstoffsensitiven Nervenfasern wie im *Glomus caroticum* scheinen auch verschiedene Kalium- und Kalziumkanäle der glatten Muskulatur und der Adventitia der großen Arterien an den Regulationsmechanismen beteiligt zu sein (Franco-Obregon 1996, Lopez-Barneo 1999). Neben der zentralnervös gesteuerten vasomotorischen Reaktion ist auch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus dem Parenchym der versorgten Gefäße für die hämodynamischen Veränderungen verantwortlich. Beschrieben ist die Modulation der Endothelzellen durch die veränderte Prostaglandinsynthese und -freisetzung sowie der direkte Einfluss der ROS auf

die Hämodynamik (Bongard 1992, Thannickal 2000). Die durch die Hyperoxie freigesetzten intrazellulären Antigene und Mediatoren wie $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$ und $\text{IFN}\gamma$ sind in der Lage, lokale und systemische Entzündungsprozesse zu initiieren (Knight 2000b). Dies sind die gleichen Mediatoren, die im Rahmen der Einschwemmung von bakteriellen Toxinen für die Entwicklung des Multiorganversagens (MOF) verantwortlich gemacht werden (Nöldgeschomburg 1999). Zudem sind diese Mediatoren in der Lage, die weitere Generierung von ROS zu vermitteln (Thannickal 2000).

1.3.2.1 Physiologische Effekte der Hyperoxie

Das vermehrte Sauerstoffangebot geht mit reversiblen funktionellen Veränderungen einher. Wiederholt ist dabei auch die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs berichtet worden (Norman 1966). Die Eigenschaft des Sauerstoffs, bei erhöhtem Partialdruck in den Organen primär eine systemische Vasokonstriktion zu bewirken, führte in der Vergangenheit zu der Vermutung einer generellen vasokonstriktorisches Komponente (Norman 1970). Bekannt ist die Reduktion des Blutflusses des Gehirns (Eintrei 1986, Sjoberg 1999, Torbati 1978), der Niere (Norman 1974, Rennie 1964) und der Retina (Anderson 1967).

Für die Niere konnte bereits nach einer sehr kurzen Hyperoxiezeit von nur fünf Minuten eine Abnahme der renalen Perfusion unter gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch dokumentiert werden (Norman 1974). In einer weiteren Untersuchung zeigte sich in einem Beobachtungszeitraum von sechs Stunden aber auch eine Perfusionssteigerung der Nieren unter Hyperoxie. Dabei nahm die Diureseleistung bei gleichzeitiger Störung der Natriumrückresorption zu (Büsing 1981). Infolge der damit verbundenen Autoregulation bleibt trotz erhöhter FiO_2 das Sauerstoffangebot des Blutes an das Gewebe unverändert (Lodato 1989) oder erhöht sich nur kurzfristig.

BÜSING (Büsing 1981) konnte den Effekt der Blutflussanstiege für das Gehirn, das Herz, die Nieren, die Nebennieren, den Magen, den Darm sowie vorübergehend auch für das Zwerchfell und den *Musculus psoas* nachweisen. Dem gingen bei Herz, Magen, Darm und Nebennieren aber ein Nachlassen der Perfusion voraus. Seine kontroversen Ergebnisse begründet er mit den zu kurzen Beobachtungszeiten in den vorangegangenen Studien.

Auch für den Fall einer primären Vasokonstriktion zerebraler Gefäße kann die Überführung in eine Vasodilatation durch ausreichend hohe Sauerstoffpartialdrücke belegt werden (Torbati 1978).

Die Durchblutung des Magens und des Darms zeigt sich unter einer FiO_2 von 1,0 bis zu zwei Stunden leicht rückläufig, steigt dann aber im weiteren Verlauf signifikant an (Büsing 1981). Bekannt ist auch das Absinken der peptischen Aktivität und der Magensäureproduktion von Ratten unter hyperbarer Hyperoxie. Dünndarm und Pankreas scheinen zumindest in ihren exkretorischen Funktionen unbeeinflusst zu bleiben (Caridis 1968, Caridis 1966). Der

Sauerstoffverbrauch von homogenisierten Rattenlebern sinkt bei erhöhter FiO_2 in vitro (Norman 1966).

Die Veränderungen der systemischen hämodynamischen Parameter unter Hyperoxie werden von den verschiedenen Autoren teils gleichlautend, teils widersprüchlich angegeben und differieren teilweise auch innerhalb einzelner Studien.

Tabelle 1.3.2.1 - 1: Ausgewählte exemplarische Beschreibungen funktioneller Auswirkungen einer Hyperoxie auf die systemische Hämodynamik

Parameter	ansteigend	unverändert	abfallend
MAP	3,7	2,7	
PAP	6	2	3
SVR	1,2,3,4,8		4
PVR		1,3	2
HZV		4	1,2,3,4,8
HR	2,3,5	7	
DO_2	1,4	4	
VO_2	4	4	
<hr/>			
Kodierung der Quellen:	1 Corriveau 1989		2 Eintrei 1986
	3 Kavanagh 1993	4 Lejeune 1984	5 Lodato 1990b
	6 Packer 1986	7 Stogner 1992	8 Torbati 1979

Die sehr unterschiedlichen Ergebnisse sind zurückzuführen auf die Vielzahl unterschiedlicher Untersuchungsgruppen. Die Ergebnisse beruhen auf Tierversuchen mit verschiedenen Spezies und Beobachtungen an Patienten mit teilweise unterschiedlichen Voraussetzungen im Rahmen unterschiedlicher Erkrankungen. Weiterhin bestehen teilweise erhebliche Unterschiede bezüglich der Zeitdauer der Hyperoxie, der zum Messzeitpunkt bestehenden physischen Belastung, der Höhe der gewählten FiO_2 -Stufen sowie den gewählten Zeitpunkten zur Erfassung hämodynamischer Veränderungen. Um die teilweise kontroversen Effekte der Hyperoxie vorhersagen zu können, ist in jedem Fall die ausreichende Einordnung in die Untersuchungsumstände erforderlich.

1.3.2.2 Sauerstoffinduzierte Gewebeschäden

Langfristig treten Reaktionen auf, die eine Verschlechterung des Sauerstoffangebotes nach sich ziehen. Diese Veränderungen, die als Sauerstofftoxizität aus den vorliegenden Untersuchungen bekannt sind, vollziehen sich in einer spezifisch organbezogenen zeitlichen Abhängigkeit. Während initial entzündliche Reaktionsmuster überwogen hatten, konnten nach länger anhaltender Hyperoxie in den betroffenen Geweben Zellnekrosen und vielfältige Umbauvorgänge nachgewiesen werden (Schwanbom 2002).

Organbezogene Schädigungen durch Hyperoxie:

Lunge: Die Beeinträchtigung der Lungenfunktion ist seit 1899 als Lorraine-Smith-Effekt bekannt. Die unter normobarer Hyperoxie auftretenden Schäden der Lunge sind gekennzeichnet durch ein interstitielles und intraalveoläres Lungenödem, eine akute Tracheobronchitis und verminderte mukoziliäre Clearance (Lodato 1990a, Stogner 1992).

Die Zerstörung der endothelialen Strukturen ist ein Problem, das verhältnismäßig früh einsetzt und Schäden an der Integrität der kapillären Strombahn hinterlässt. Dies erklärt die Ausbildung proteinreicher und hämorrhagischer pulmonaler Ödeme (Stogner 1992). Eine zunehmende Dystelektasenbildung bewirkt die Zunahme intrapulmonaler Shunts. Das Fehlen des in der normalen Atemluft vorhandenen Stickstoffanteils bei einer reinen Sauerstoffatmung führt zum allmählichen Auswaschen des Stickstoffs aus den Lungen und zum Abfall des arteriellen und venösen Stickstoffpartialdruckes des Blutes. Der entstehende Partialdruckgradient entzieht den Geweben nachfolgend den Stickstoff. In schlecht belüfteten Lungenarealen, die unter Normoxie nach Bindung des Sauerstoffs durch das Hämoglobin ausschließlich Stickstoff enthalten, führt dies über eine Abnahme des Volumens schließlich zu Absorptionsdys- bzw. atelektasen (Martnell 2005, O'Connor 1995). Daraus ergibt sich eine relevante Abnahme der Vitalkapazität (Arnold 1973). Die intravasale Gerinnungsaktivierung und Thrombosierung der kapillären Lungenstrombahn mit Abnahme der Kapillarisation der Alveolen wurden ebenso beschrieben wie die Hyalinmembranbildung, der Epithelumbau von Pneumozyten Typ I zu Typ II und die dadurch bedingte Abnahme der Lungencompliance. Unter Hyperoxie konnte die Anreicherung von ROS in der Lunge nachgewiesen werden (Brueckl 2006). Für isolierte pulmonale Rattenmakrophagen ist dieser Anstieg der ROS mit einer zunehmenden Zytotoxizität verbunden, die anhand der Steigerung ihrer fungiziden Potenz bestimmt wurde (Smith 1991). Der beginnende Entzündungsprozess zerstört die Gas-Blut-Barriere und bewirkt damit eine Senkung des PaO_2 . Die Zerstörung der Epithel-Endothelbarriere der Alveolen ist bei Menschen nach 17 Stunden absoluter Hyperoxie anhand des in die Bronchien übergetretenen Albumins durch Bronchiallavage nachgewiesen worden (Stogner 1992). Als Ergebnis der entzündungsbedingten Aktivierung proliferierender Fibroblasten kommt es zu einer interstitiellen Lungenfibrosierung. Die Zerstörung der Alveolen mündet in ein bullöses Lungenemphysem. BÜSING (Büsing 1978) fasst das Phänomen als bronchopulmonale Dysplasie zusammen.

Herz: Beim Menschen wurden nach Intensivtherapie und Sauerstoffbeatmung Herzmuskelnekrosen gefunden, die sich im Tierexperiment unter Hyperoxie reproduzieren lassen. Es handelt sich um kleinherdige, teils aber auch konfluierende Muskelfaseruntergänge, insbesondere der linksventrikulären Innenschichten des Herzens. Die Durchblutung des Myokards bleibt dabei unverändert (Büsing 1981).

Gehirn: Ab einem Partialdruck von circa 1500 mmHg (200 kPa) verursacht Sauerstoff gene-

ralisierte Krampfanfälle. Dieser Prozess wird ursächlich auf eine Schädigung der Lipidmembranen der Nervenzellen zurückgeführt (Schwanbom 2002) und nach dem Erstbeschreiber als Paul-Bert-Effekt bezeichnet. Bei frühgeborenen Kindern, die einer normobaren Hyperoxie ausgesetzt waren, wurden Zerstörungen der grauen und weißen Hirnsubstanz beobachtet. Der hyperoxieinduzierte Defekt stellt sich als selektive Nekrose der Neurone dar, der in verschiedenen Hirn- und Rückenmarksregionen zu beobachten ist. Histologisch sind nach Sauerstoffintoxikation an Ratten Veränderungen an den Strukturen der *Formatio reticularis* nachgewiesen worden. Den betroffenen Arealen wird die Beeinflussung der Atmung und der peripheren Vasomotorik zugeschrieben (Dean 2004, Nolte 1973a).

Auge: Die am häufigsten auftretende Komplikation ist die retrolentäre Fibroplasie, die insbesondere bei der unkritischen Anwendung der Hyperoxie bei Neugeborenen zur Blindheit der Kinder führen kann. Auch bei Erwachsenen ist die hyperoxiebedingte Blindheit durch Schädigung der Retina beschrieben worden (Büsing 1978, Carraway 1999).

Blut: Die Anwendung hoher Sauerstoffpartialdrücke kann durch eine Unterdrückung der Erythropoetinfreisetzung und verstärkter Hämolyse zur Anämie führen (Piantadosi 1999, Tsangaris 1999). Die unter den hyperoxischen Bedingungen erreichte Sättigung in der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins nähert sich asymptotisch den 100 %. Wenn der hohe Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs in vermehrtem Umfang für die Stoffwechselprozesse zur Verfügung steht, fehlt der zur Entsättigung des Sauerstoffspeichers Hämoglobin notwendige Partialdruckgradient. Die hohe Sauerstoffsättigung in der Peripherie steht dann der CO₂-Aufnahme durch Desoxyhämoglobin im Wege (Piantadosi 1999).

Niere: Berichtet wurde über die mitochondrialen Veränderungen und Nekrosen proximaler Tubuluszellen unter normobarer und hyperbarer Hyperoxie (Greene 1979, Torbati 2006).

Gastrointestinaltrakt: Toxische Sauerstoffschäden des Gastrointestinaltraktes oder der Leber wurden nicht berichtet. Über die Effekte einer normobaren oder hyperbaren Hyperoxie auf die Perfusion und Gewebeoxygenierung liegen bisher keine Daten vor!

1.3.2.3 *Therapeutische Erfolge unter Hyperoxie*

Durch verschiedene Autoren sind positive Effekte der Hyperoxie berichtet worden. Diese Ergebnisse stehen im Zusammenhang mit der Wundheilung und dem Auftreten von Infektionen (Horn 2002, Kabon 2006, Pryor 2004), der Behandlung von Hautschämien im Rahmen von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (Bongard 1992), der Behandlung von viralen Lebererkrankungen (Bhattacharya 1996) und der Funktion von Transplantaten (Mazariegos 1999). Auch eine Aufhebung anämisch induzierter zerebraler Leistungseinschränkungen konnte unter Hyperoxie nachgewiesen werden (Weiskopf 2002).

Auffällig ist dabei, dass die hypoxischen Gewebe bezüglich der zu erwartenden Vasokonstriktion anders reagieren. Dadurch ist es möglich, eine zuvor eingeschränkte Oxygenierung unter Hyperoxie zu normalisieren (Bongard 1992, Norman 1970, Suttner 2002).

Diese Arbeit hat somit das Ziel, die folgenden Fragestellungen zu beantworten:

1. Ist es möglich, trotz physiologischer Gegenregulation unter Hyperoxie, das Sauerstoffangebot für den Dünndarm und die Leber zu erhöhen?
2. Kann bei erfolgreicher Erhöhung des Sauerstoffangebotes für den Dünndarm und die Leber eine verbesserte Gewebeoxygenierung nachgewiesen werden?
3. Wieviel Hyperoxie ist notwendig, um diese Effekte zu erreichen?

2 Material und Methoden

2.1 Das Tiermodell

2.1.1 Einführung

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen einer tierexperimentellen, prospektiven und randomisierten cross-over Untersuchung am Schwein im Rahmen der Splanchnikusforschungsgruppe der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Medizinischen Fakultät an der Universität Rostock (Direktorin: Frau Prof. Dr. med. G.F.E. Nöldge-Schomburg) unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. D.A. Vagts erarbeitet.

Die Tierversuche wurden genehmigt durch das Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Forsten und Fischerei des Landes Mecklenburg-Vorpommern unter dem Aktenzeichen VI-522a-7221.31-1-032/00 und unter Einhaltung der gesetzlichen Bestimmungen und der Gebote des Tierschutzes durchgeführt.

2.1.2 Versuchstiere

Für das experimentelle Modell wurden drei bis vier Monate alte, 26-36 kg schwere, weibliche Tiere der Spezies „Deutsches Hausschwein“ genutzt. Die Schweine stammten aus der Zucht der Tier- und Pflanzenproduktions-GmbH, Rövershagen. Eine Woche vor Versuchsbeginn erfolgte die Unterbringung der Versuchstiere im Experimentellen Forschungszentrum der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock, wo durch artgerechte Haltung konstante Ausgangsbedingungen geschaffen wurden. Durch die tierärztliche Kontrolle und Auswahl standen klinisch gesunde und parasitenfrei erscheinende Tiere zur Verfügung. Ab zwölf Stunden vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere keine Nahrung mehr, jedoch Wasser nach Belieben. Am Morgen des Untersuchungstages wurde jeweils ein Tier in der gewohnten Umgebung des Stalles prämediziert und nach circa 30 Minuten in den Großtier-OP der Universitätsklinik Rostock transportiert. Nach Abschluss der Experimente wurden die Tiere in tiefer Narkose mit einer Überdosis Kaliumchlorid getötet und der Tierkörperbeseitigung zugeführt.

2.1.3 Untersuchungsgruppen

Die untersuchten Tiere bildeten zwei Untersuchungsgruppen. Während die eine Gruppe nach identischer Vorbereitung kontrolliert einer zunehmenden bzw. geringer werdenden inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ausgesetzt wurde (Hyperoxiegruppe im cross-over Design), diente die andere dem Ausschluss methodenbedingter Veränderungen (Kontrollgruppe).

Hyperoxiegruppe: In der Hyperoxiegruppe wurden zwölf Tiere untersucht. Für die Veränderungen innerhalb der Hyperoxiegruppe dienten die Baselinewerte als

Referenzwerte.

Zum prähyperoxischen Zeitpunkt (Zeitpunkt 1, Status 1) und posthyperoxischen Zeitpunkt (Zeitpunkt 5, Status 5) sind die Tiere jeweils mit einer FiO_2 von 0,25 beatmet worden. Um die Daten der aufsteigenden und der absteigenden Hyperoxiereihen vergleichbar zu gestalten, sind die Tiere nachfolgend anhand der FiO_2 einem Hyperoxiestatus zugeordnet worden, unabhängig davon, in welcher Hyperoxieuntergruppe die Daten ermittelt wurden.

In der Hyperoxieuntergruppe 1 erfolgte zwischen den Zeitpunkten 1 und 5 die aufsteigende Hyperoxygenierung mit einer FiO_2 von 0,4 (Zeitpunkt 2), 0,7 (Zeitpunkt 3) und 1,0 (Zeitpunkt 4); in der Hyperoxieuntergruppe 2 die absteigende Hyperoxygenierung mit einer FiO_2 von 1,0 (Zeitpunkt 2), 0,7 (Zeitpunkt 3) und 0,4 (Zeitpunkt 4).

Die gewählten Oxygenierungsstufen werden benannt als:

Normoxie:	FiO_2 von 0,25	vor der Hyperoxie (Baseline),	Status 1
Milde Hyperoxie:	FiO_2 von 0,4,		Status 2
Forcierte Hyperoxie:	FiO_2 von 0,7,		Status 3
Absolute Hyperoxie:	FiO_2 von 1,0,		Status 4
Posthyperoxie:	FiO_2 von 0,25	nach der Hyperoxie,	Status 5

Die Kontrollgruppe bestand aus fünf Tieren und ist für den Nachweis der Stabilität des Tiermodells für alle Fragestellungen der Forschungsgruppe gleichermaßen als Referenz erarbeitet worden. Insgesamt wurden drei Messzeitpunkte erfasst. Die Verlaufsmessungen erfolgten jeweils 120 und 300 Minuten nach den Baselinewerten.

2.1.4 Versuchsablauf

Der einzelne Versuch gliederte sich in vier Abschnitte: die Prämedikation und Anästhesie, die Präparation, die Stabilisationsphase und die Hyperoxiebelastungsreihe. Die Gesamtdauer des Einzelversuches lag bei circa zehn Stunden. Davon entfielen circa fünf Stunden auf die Anästhesie, die Präparation und die Stabilisierungsphase, weitere fünf Stunden auf die Hyperoxiemessreihen.

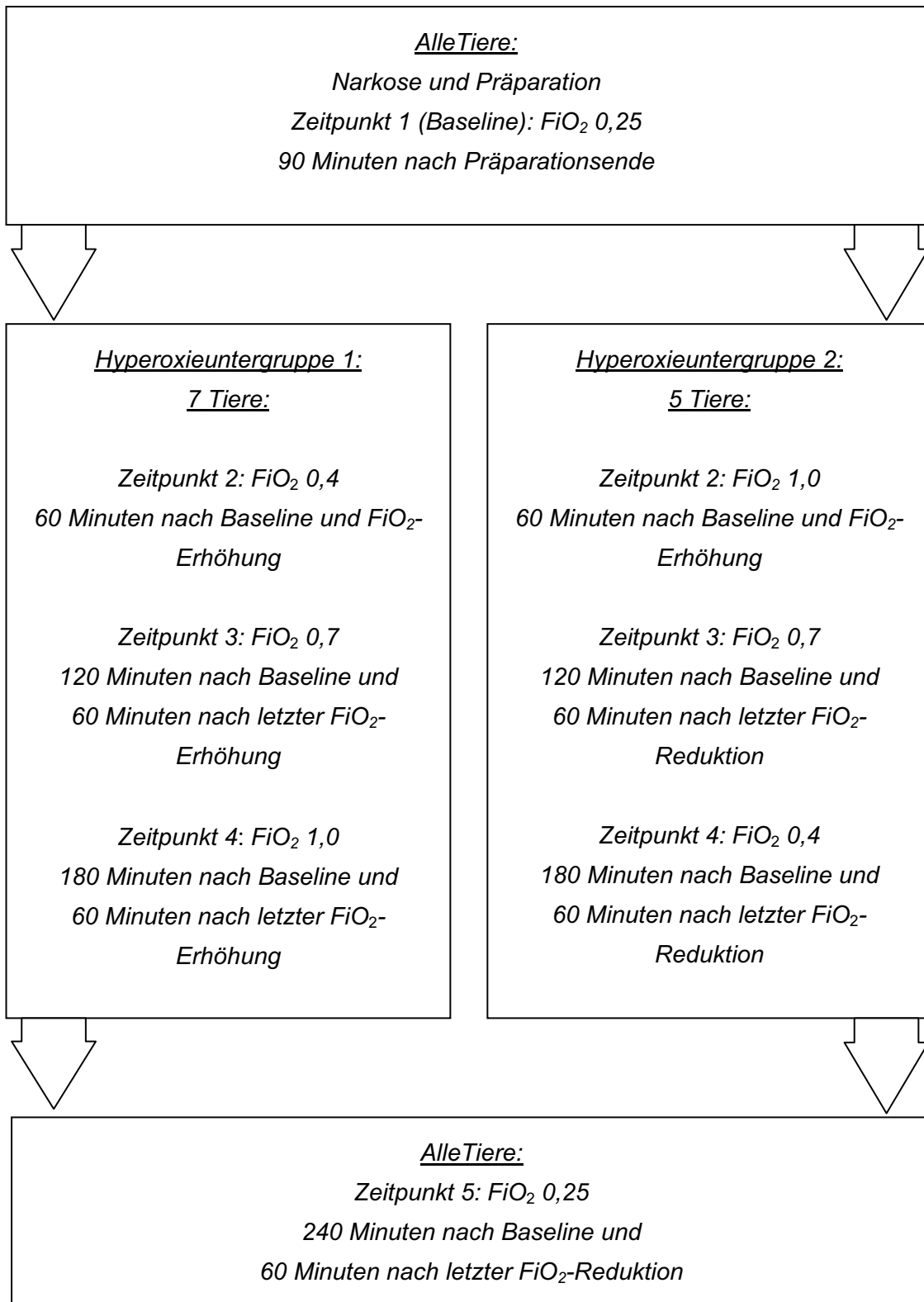
2.1.4.1 Ablauf der Messung

Zur Vergleichbarkeit der Messungen ist ein einheitliches Vorgehen zu jedem Zeitpunkt festgelegt worden:

1. Erfassung der hämodynamischen und respiratorischen Parameter sowie der Urinmenge
2. Herzzeitvolumenmessung via Pulmonalarterienkatheter
3. Blutentnahmen aus der Arteria femoralis, Arteria pulmonalis, Vena cava superior, Vena mesenterica, Vena portae und Vena hepatica sinistra

4. Messung mit dem COLD[®]-System
5. Sauerstoffoberflächenpartialdruckmessung
6. Registrierung und Archivierung der Daten mittels Personalcomputer
7. Einstellung der neuen FiO₂ nach Versuchsablaufprotokoll

2.1.4.2 Versuchsablaufprotokoll



2.2 Anästhesie

2.2.1 Prämedikation und Narkose

Zur Prämedikation erhielten die Versuchstiere $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg KG}^{-1}$ Midazolam (Dormicum[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach/Wyhlen, Deutschland) und $15 \text{ mg}\cdot\text{kg KG}^{-1}$ Ketamin (Ketanest[®], Parke-Davis GmbH, Freiburg, Deutschland) als intramuskuläre Injektion.

Nach Rasur des Operationsgebietes erfolgte die Punktion einer Ohrvene mit einer Braunüle (20 G Vasofix[®], Braun-Melsungen AG, Melsungen). Anschließend wurde die Narkose über die Venenverweilkanüle mit $3 \text{ mg}\cdot\text{kg KG}^{-1}$ Ketamin, $0,25 \text{ mg}\cdot\text{kg KG}^{-1}$ Flunitrazepam (Rohypnol[®], Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Wyhlen), $3\text{-}5 \mu\text{g}\cdot\text{kg KG}^{-1}$ Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®], Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) und $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg KG}^{-1}$ Vecuroniumbromid (Norcuron[®], Organon GmbH, München) eingeleitet. Unter Verwendung eines der Anatomie des Schweines angepassten Spatelblattes erfolgte nach einsetzender Relaxation die orale Intubation mit einem Endotrachealtubus (Rüsch[®] Safety Clear Plus Trachealtubus, Innendurchmesser 7,0 mm, Fa. Rüsch, Kernen-Rommelshausen) und das Einbringen eines Magenschlauches. Nach abschließender Lagerung, Fixierung und Hautdesinfektion wurde die intravenöse Narkose für die gesamte Versuchsdauer über Spritzenpumpen mit $0,125 \text{ mg}\cdot\text{kg KG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Flunitrazepam, $0,5\text{-}0,7 \text{ mg}\cdot\text{kg KG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Ketamin und $0,3\text{-}0,7 \text{ mg}\cdot\text{kg KG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Vecuroniumbromid aufrechterhalten.

2.2.2 Beatmung

Die Schweine wurden mit einem Respirator (SV 900D, Siemens, Erlangen, Deutschland) druckkontrolliert mit einer initialen Atemfrequenz von 16 min^{-1} , einem initialen Atemzugvolumen von circa $12 \text{ ml}\cdot\text{kg KG}^{-1}$ und einem Spitzenbeatmungsdruck von $25 \text{ cmH}_2\text{O}$ ohne PEEP beatmet. Die Messung des endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruckes erfolgte kontinuierlich (Normocap[®], Fa. Datex, Helsinki, Finnland). Die Wahl der inspiratorischen Sauerstofffraktion erfolgte nach den Vorgaben des Untersuchungsprotokolls.

2.2.3 Volumensubstitution

Zum Ausgleich der interventionsbedingten Flüssigkeitsverluste ist 37°C warme, laktatfreie Vollelektrolytlösung (Jonosteril[®], Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) infundiert worden. Angestrebt wurde die Konstanz der initial gemessenen ZVD- und Wegde-Drücke sowie des Hämatokritwertes. Durchschnittlich benötigten die Tiere $10\text{-}15 \text{ ml}\cdot\text{kg KG}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Flüssigkeitsersatz. Durch eine schonende blutungsarme Präparation und regelmäßige Hämoglobin- und Hämatokritbestimmungen wurde eine ungewollte Hämodilution vermieden.

2.3 Die Präparation

Das zuvor rasierete Operationsfeldeld wurde mit jodhaltiger Lösung (Betaisadonna[®], Mundipharma GmbH, Limburg, Deutschland) desinfiziert.

2.3.1 Gefäßpräparation

2.3.1.1 Präparation der Vena jugularis interna

Die Darstellung der *Vena jugularis interna* erfolgte nach dem Hautschnitt in der lateralen Halsregion durch sorgfältige, überwiegend stumpfe Präparation auf einer Länge von circa 4 cm. Das Gefäß wurde kranial ligiert und kaudal lose umschlungen. Die unter leichtem Zug gut aufzuspannende Vene wurde mittels Flexüle punktiert. In Seldingertechnik wurde zunächst eine Schleuse (8,5 F, Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) und nachfolgend ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (Edwards Laboratory, Irvine, CA, USA, Model 93A-131-7F) eingebracht, der dann durch das Lumen der *Vena jugularis* zur *Vena cava superior* vorgeschoben und mit geblocktem Ballon durch den rechten Herzvorhof und die rechte Herzkammer in die *Arteria pulmonalis* eingeschwenkt wurde. Als Lagekontrolle diente während dieses Vorganges die angezeigte Veränderung der abgeleiteten Druckkurven und das abschließende Wedge-Manöver. Der Katheter wurde zur Bestimmung des Herzzeitvolumens, des pulmonalarteriellen Druckes und des pulmonalkapillären Verschlussdruckes genutzt.

Unmittelbar neben der Schleuse des Pulmonalkatheters wurde in die gleiche Vene ein zentraler zweilumiger Venenkatheter (Cavafix[®]-Certo, Braun-Melsungen AG, Melsungen) eingeführt. Dieser Katheter gelangte durch das Verschieben um 12 cm in der *Vena cava superior* bis an den Einmündungsbereich des rechten Herzvorhofes. Die Lagebestimmung erfolgte wie zuvor über die Beobachtung der charakteristischen Druckkurve. Ab diesem Zeitpunkt erhielt das Tier sämtliche Infusionslösungen und die intravenösen Anästhetika über den zentralvenösen Zugang. Mit dem zweiten Schenkel dieses Katheters konnte gleichzeitig der zentrale Venendruck gemessen werden. Nach beendeter Präparation und Fixierung der Katheter ist die Wunde durch Hautnaht verschlossen worden.

2.3.1.2 Arteria femoralis

Die *Arteria femoralis sinistra* wurde nach Palpation zwischen dem *Musculus gracilis* und *Vastus medialis* transkutan punktiert. Über ein ebenfalls in Seldingertechnik eingeführtes Schleusensystem (5 F Arrow-Flex-Super-Schleuse, Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) wurde ein COLD[®]-Katheter (Pulsiokath, 3 F Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) circa 30 cm bis in die *Aorta abdominalis* vorgeschoben.

Die Schleusen-Katheter-Kombination gestattete neben der kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung und arteriellen Blutentnahme die Berechnung einiger systemischer hämodynamischer Parameter mittels COLD[®]-System.

2.3.2 Die Präparation des Abdomens

Die mediane Laparotomie reichte vom *Processus xiphoideus* bis circa fünf Zentimeter oberhalb der Symphyse. Ein sanfter manueller Druck auf den Magen bewirkte dessen weitgehende Entleerung über einen zuvor gelegten Magenschlauch und diente der besseren Übersicht im OP-Gebiet. Dünn- und Dickdarm wurden in warme Tücher gelegt und vorsichtig nach links eventeriert. Besondere Aufmerksamkeit erforderte dabei die Vermeidung möglicher Torquierungen des Darmes, der Milz und unnötiger mechanischer Irritationen der Mesenterialgefäße. Zur Entnahme von Blutproben aus den verschiedenen Gefäßprovinzen wurden die *Vena portae*, die *Vena hepatica* und die *Vena mesenterica* punktiert und katheterisiert. Nach Darstellung der *Vena portae* am dorsalen Rand des *Ligamentum hepatoduodenale* konnte diese von ihrem Peritonealüberzug befreit und bis circa zwei Zentimeter vor ihrem Eintritt in die Leberpforte freipräpariert werden. Die besondere Aufmerksamkeit galt der Schonung des periadventitiellen Nervengeflechtes. Mittels eines Vygon-Kathetersets zur Punktion arterieller Gefäße (Vygon[®] 20 G leader cath 115, Ecoen, Frankreich) wurde die Vene punktiert und die Katheterspitze bis zur Leberpforte vorgeschoben. Der Katheter musste zur Lagesicherung an der Pankreaskapsel festgenäht werden und diente der Messung des Pfortaderdruckes sowie der Gewinnung von Blutproben. Der Zugang zur *Vena hepatica* gelang mit der transhepatischen Punktions-technik (Paschen und Müller 1986). Der verwendete einlumige Katheter (18 G Central Venous Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) konnte nach transparenchymatöser Punktion (Vasofix[®] 18 G, Braun-Melsungen AG, Melsungen) in Seldingertechnik über einen Ast der linken Lebervene im Gefäßlumen bis in den hepatovenösen Konfluenz vorgeschoben werden. Die Kontrolle der korrekten Position erfolgte in mehreren Vorversuchen autoptisch (Nöldge 1990) und im Versuch selbst mittels einer nach der Platzierung durchgeführten Blutgasanalyse. Bei korrekter Lage ist die Sauerstoffsättigung der Blutprobe der *Vena hepatica* geringer als in der *Vena portae*. Die *Vena mesenterica superior* war ausgehend von den Darmarkaden gut darstellbar. Das Gefäß wurde an der Basis der Mesenterialwurzel punktiert und mittels Seldingertechnik ein einlumiger Venenkatheter eingeführt (18 G Central Venous Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA). Dieser Zugang diente sowohl der intravasalen Druckmessung als auch der Blutentnahme.

Zur Quantifizierung der regionalen Blutflüsse der *Arteria hepatica propria*, der *Arteria hepatica* und der *Vena portae* wurden diese Gefäße mit Ultraschallmessköpfen (Transsonic

Systems Inc., Ithaca, NY, USA) versehen. Nach Darstellung der *Arteria mesenterica superior* und der *Arteria hepatica propria* im *Ligamentum hepatoduodenale* auf einer Länge von zwei Zentimetern wurden die beiden Gefäße angeschlungen. Während der sorgfältigen Präparation wurde auf die größtmögliche Schonung der periadventitiellen Nervenfasern geachtet. Nach Abschluss der intraabdominellen Gefäßdarstellung folgte das Einbringen und Anschließen der Ultraschallmessköpfe. Zur Sicherung einer optimalen Schallübertragung zwischen den Schallköpfen und Gefäßen wurde steriles Ultraschallgel (Sonogel[®], Vertriebs-GmbH, Bad Camberg, Deutschland) eingebracht. Bei Bedarf mussten die Messaufnehmer in das Bindegewebe eingenäht werden, um eine optimale Lage sicherzustellen. Die Anschlussleitungen wurden zugentlastet.

Ein großlumiger, transkutan gelegter, suprapubischer Blasenkatheter sicherte eine kontinuierliche Urinableitung und ermöglichte eine partielle Bilanzierung.

Die mediane Laparotomiewunde wurde nach Abschluss aller Präparationen im kaudalen und mittleren Drittel durch Nähte, im kranialen Drittel durch Backhausklemmen verschlossen. Dieses Vorgehen ermöglichte zu den Messzeitpunkten den schnellen Zugang zum linken Leberlappen und den Dünndarmschlingen zur direkten Messung der Gewebesauerstoffpartialdrücke. Die Wundränder wurden mit vorgewärmten angefeuchteten sterilen Bauchtüchern abgedeckt.

2.4 Stabilisationsphase

Nach Bauchdeckenverschluss wurde das Tier zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur mit trockenen sterilen Tüchern zugedeckt und bei Bedarf über die untergelegte Heizdecke erwärmt. Dem folgte eine Ruhephase von mindestens 90 Minuten, um mögliche präparationsbedingte Artefakte im eigentlichen Versuch weitgehend auszuschließen und eine Stabilisation aller hämodynamischen Parameter zu erreichen.

2.5 Messmethoden

Die Kombination verschiedener Blutentnahme- und Messsysteme wurde so gestaltet, dass die systemischen Parameter den regionalen Parametern des Darmes und der Leber gegenübergestellt werden konnten. Für die Berechnungen sind weiterhin die annähernd gleichbleibenden chemischen und physikalischen Eigenschaften des Blutes im arteriellen System unterstellt worden. Die Betrachtung der Vorgänge in der Gefäßprovinz der *Arteria mesenterica superior* wurde vereinfachend gewählt und repräsentiert mit der Versorgung des Jejunums und eines Teiles des Kolons einen großen Ausschnitt der Blutversorgung des Splanchnikusgebietes.

2.5.1 Hämodynamik

2.5.1.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde mittels Pulsoxymetrie (Baxter[®], Unterschleißheim, Deutschland) und durch die Druckkurve der *Arteria femoralis* ermittelt.

2.5.1.2 Herzzeitvolumen

Grundlage für die Messung des Herzzeitvolumens war die Thermodilutionsmethode (Ganz 1972). Hierbei wurden über den Swan-Ganz-Katheter 5 ml einer auf 2-4°C abgekühlten 0,9 %igen NaCl-Lösung in die *Vena cava superior* injiziert. Ein an der Spitze des Swan-Ganz-Katheters befindlicher Thermistor erfasste die dabei auftretende Abkühlung des Blutes im nachfolgenden Lungengefäßbett. Der zeitliche Verlauf der Temperaturschwankung wurde als Temperaturkurve dargestellt. Aus der Fläche unter dieser Temperaturkurve berechnete ein Computer nach der Stuart-Hamilton-Gleichung (Baxter[®], Unterschleißheim, Deutschland) den Blutfluss. Zur Erhöhung der Messsicherheit und zum Ausschluss ventilationsbedingter Messfehler wurde aus mindestens drei Einzelmessungen ein Mittelwert gebildet, sofern keine dieser Messungen mehr als zehn Prozent vom Mittelwert abwich.

Stuart-Hamilton-Gleichung zur Berechnung des Herzzeitvolumens:

$$Q_t = (T_b - T_i) \times K1 \times K2 \cdot (\text{Integral } T_b(t) dt)^1$$

$T_b(t) dt$	zeitlicher Verlauf der Änderung der Bluttemperatur am pulmonalen Thermistor
$K1 \times K2$	Konstanten
T_b	Bluttemperatur in der <i>Arteria pulmonalis</i>
T_i	Bluttemperatur des Injektionsortes

2.5.1.3 Intravasale Druckmessung

Zur intravasalen Druckmessung wurden die entsprechenden Katheter über Spülsysteme (Braun-Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit Druckwandlern (Medex Medical Inc., Halslingden, Rossendale, Lancashire, GB) verbunden. Die Katheder sind mit einer physiologischen Kochsalzlösung gespült worden, welche danach als Druckübertragungsmedium diente. Die Drucksysteme wurden permanent mit 2 ml·h⁻¹ der Spüllösung, die mit 1000 IE Heparin (Liquemin[®], Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz) auf 500 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung versetzt war, gespült. Zusätzlich erfolgte die Spülung aller Leitungen vor den Messungen mit circa 3 ml. Auch die Druckaufnehmer wurden jeweils vor Messungsbeginn neu kalibriert. Als hydrostatischer Referenznullpunkt aller Druckmessungen diente die Höhe des rechten Vorhofs. Die resultierenden Druckverläufe wurden als Kurven mittels Datenver-

arbeitungssystem PO-NE-MAH[®] (Digital Aquisition Analysis and Archive Systems, Plugsys[®], Sinsbury, USA) dargestellt und aufgezeichnet.

Übersicht über die gemessenen intravasalen Drücke:

kontinuierlich:	arterieller Druck	(<i>Arteria femoralis</i>)
	pulmonalarterieller Druck	(<i>Arteria pulmonalis</i>)
	zentralvenöser Druck	(<i>Vena cava superior</i>)
	portalvenöser Druck	(<i>Vena portae</i>)
	mesenterialvenöser Druck	(<i>Vena mesenterica</i>)
	hepatovenöser Druck	(<i>Vena hepatica</i>)
diskontinuierlich:	pulmonalkapillärer Verschlussdruck	(<i>Arteria pulmonalis</i>)

2.5.1.4 Blutflussmessung

Zur Erfassung der Blutflussgeschwindigkeit wurden nach Präparation der *Arteria hepatica propria*, der *Vena portae* und der *Arteria mesenterica superior* unter der Schonung der perivaskulären Nervenplexus die Ultraschallflussmessköpfe an den Gefäßen platziert. Die Größe der angebrachten Flussmessköpfe orientierte sich an den Gefäßdurchmessern der Versuchstiere, so dass der Gefäßdurchmesser 75-100 % des Schallfensters ausfüllte.

Die verwendeten Messköpfe (Flow Meter T 208, Transsonic Systems Inc., Ithaca NY, USA) arbeiten nach dem Ultraschalllaufzeitverfahren. Dabei wird von einem Sender ein Schallsignal über den gesamten Querschnitt schräg durch ein Gefäß abgegeben, auf der Gegenseite reflektiert und nach erneutem Durchlaufen der gemessenen Strömung von einem Empfänger aufgenommen. Zur Kontrolle erfolgt der Tausch der Sende- und Empfangsfunktionen. Da das strömende Medium die Schallwelle entweder in Richtung der Schallausbreitungsrichtung oder gegen sie trägt, wird die Schalllaufzeit messbar beeinflusst. Die Abweichung der gemessenen Laufzeit vom Ausgangswert in einem strömenden Medium ist direkt abhängig von der Fließgeschwindigkeit im Gefäß und wird zur Bestimmung derselben genutzt. Die Messung ist unabhängig vom korpuskulären Anteil des Blutes als auch von der Dichte der darin befindlichen Ladungsträger. Erwärmungen, wie sie bei elektromagnetischen Flussmessköpfen beobachtet wurden, treten nicht auf.

Das genutzte Messprinzip geht zurück auf die Arbeiten von FRANKLIN (Franklin 1959) und DROST (Drost 1978) und steht seit 1992 in Deutschland zur Verfügung (Heimisch 1996). Die Registrierung und Darstellung der Messdaten wurde mit dem Auswerteprogramm PO-NE-MAH[®] realisiert.

Übersicht der mit Ultraschall gemessenen Blutflüsse:

portalvenöser Blutfluss	(<i>Vena portae</i>)
leberarterieller Blutfluss	(<i>Arteria hepatica propria</i>)
mesenterialarterieller Blutfluss	(<i>Arteria mesenterica superior</i>)

2.5.1.5 Berechnete hämodynamische Parameter

Aus den Messwerten wurden folgende hämodynamischen Parameter berechnet:

Widerstände:	systemisch hämodynamischer Widerstand
	mesenterialarterieller hämodynamischer Widerstand
	hepatoarterieller hämodynamischer Widerstand
	portalvenöser hämodynamischer Widerstand
Blutfluss:	totalhepatischer Blutfluss

Alle den Berechnungen zugrunde liegenden Formeln sind im Formelverzeichnis zusammengefasst.

2.5.2 Blutgasanalyse und klinische Chemie

Die Blutgaswerte (partielle Sauerstoffsättigung, PO_2 und PCO_2) sowie Hämoglobingehalt und pH-Wert wurden durch Elektroden und photometrisch mit dem Blutgasautomaten ABL 615 (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) bei einer Temperatur von $37^\circ C$ gemessen. Zusätzlich ermittelte das Gerät durch Berechnung den Bikarbonatgehalt, die Basenabweichung, den Glukose- und Laktatgehalt. Zur Blutprobenentnahme wurden industriell hergestellte Monovetten benutzt (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland).

Zur Berechnung der systemischen Parameter erfolgten Blutentnahmen aus dem arteriellen und pulmonalarteriellen Zugang. Zur Bestimmung der organspezifischen Funktionsparameter wurde auch Blut aus der *Vena mesenterica*, *Vena portae* und der *Vena hepatica* abgenommen. Auf die Abnahme zentralvenöser Blutproben wurde verzichtet. Die Laktatbilanz wurde nach der im Formelverzeichnis aufgeführten Formel berechnet.

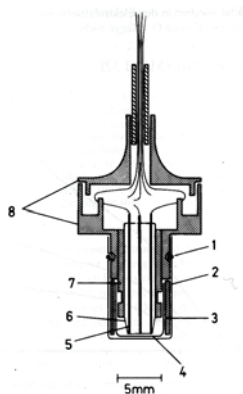
Zusätzlich sind die Aktivitäten der Alaninaminotransferase (ALAT) und Aspartataminotransferase (ASAT) bestimmt worden. Die Aktivität der Aminotransferasen im Serum gilt als Maß der zellulären Integrität der Leber. Die Höhe der in das Plasma übertretenden Enzymaktivität korreliert mit der Größe eines Parenchymschadens (Thomas 2000a). Die Bestimmung erfolgte aus dem arteriellen Blut. Die Proben wurden mit $2000 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$ zentrifugiert und die Plasmaüberstände nachfolgend abpipetiert. Das so gewonnene Material wurde bei $-70^\circ C$ schockgefroren und zur Analyse dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universität Rostock übergeben.

2.5.3 Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch

Die Berechnung der regionalen Sauerstoffbilanz erfolgte anhand der Blutgasanalyse, des laborchemisch bestimmten Hämoglobingehaltes und der hämodynamischen Messwerte. Die den Berechnungen zugrunde liegenden Formeln sind im Formelverzeichnis zusammengefasst.

2.5.4 Die Bestimmung des lokalen Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe

Die direkte Messung der Gewebeoxygenierung wurde für die Leberoberfläche, die Dünndarmserosa und die Dünndarmmukosa realisiert. Dazu musste das obere Drittel des Bauchschnittes zu den Messzeitpunkten geöffnet und nach Erfassung der Leber- und Serosawerte ein antimesenterialer Zugang zur jejunalen Mukosa geschaffen werden. Dieser Zugang wurde dabei jeweils an einem anderen jejunalen Darmabschnitt präpariert und nach der Messung mit einer seroserösen Naht verschlossen. Die präparierten Darmabschnitte lagen circa 3-4 cm voneinander entfernt, so dass eine Beeinträchtigung der Perfusion durch die vorhergehende Manipulation der Nachbarregion ausgeschlossen werden konnte.



- 1 O - Ring
- 2 Teflon - Membran
- 3 Kunststoffring
- 4 Cuprophan® - Membran
- 5 15 μ m Platin - Kathode
- 6 Glaskörper
- 7 Ag / AgCl - Anode
- 8 Elektrodengehäuse

Abbildung 2.5.4 - 1 Schematischer Aufbau der Mehrdrahtoberflächenelektrode

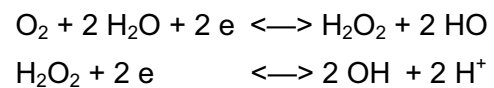
(Spiegel 1987)

Zur Sauerstoffpartialdruckbestimmung ist die in Abbildung 2.5.4 - 1 dargestellte Mehrdrahtoberflächenelektrode (Eschweiler, Kiel, Deutschland) eingesetzt worden (Kessler 1976, Spiegel 1985, Spiegel 1987). Die Kathoden bestehen aus acht Platindrähten (Durchmesser: 15 μ m), die im Abstand von 500 μ m zueinander ringförmig angeordnet sind und in dieser Form in eine Glaselektrode eingegossen wurden. Ein um den Glaskörper gelegter Silber-Silberchloridring dient als Bezugsanode. Um die Veränderung der Leiteigenschaften der Elektroden durch sich auflagernde Proteine zu vermeiden, ist es notwendig, die

Sondenspitze vor diesen zu schützen. Zu diesem Zweck wurde die Sondenspitze als erstes mit einer zuvor in Kaliumchlorid (0,2molar) getränkten Cuprophanmembran von zwölf Mikrometer Dicke bezogen. Ein Flüssigkeitsfilm aus 0,2molarem Kaliumchlorid trennt das Cuprophan von einer zweiten außen liegenden Teflonmembran, die den äußeren Abschluss des Sonden-Membran-Systems darstellt und durch einen straff aufsitzenden Gummiring gesichert wird. Bei der Präparation des zu jedem Versuch neu angefertigten Messkopfes ist darauf zu achten, dass sich zwischen der Sonde und den Membranen keinerlei Lufteinschlüsse befinden, die das Messergebnis unkontrollierbar verfälschen könnten. Beide Folien sind als sauerstoffpermeabel einzuschätzen.

Durch dieses System entsteht unmittelbar um die Elektroden ein Elektrolytraum, dessen Sauerstoffpartialdruck sich dem des umliegenden Gewebes angleicht. Zwischen den Kathoden und der Bezugselektrode liegt eine Spannung von ungefähr 700 mV an.

Nach der Gleichgewichtsreaktion reagiert der Sauerstoff mit den vorhandenen Wassermolekülen und setzt dabei Ladungsträger frei. Diese wandern im elektrischen Feld zur Anode und reduzieren die zuvor anliegende



Potentialdifferenz (Spannung). Um die vorgegebene Sollspannung wieder einzustellen, fließt ein Strom, der gemessen werden kann und proportional zum Partialdruck des vorhandenen Sauerstoffs ist. Im Verlauf der Messung wird die anliegende Spannung allmählich erhöht und das elektrische Feld verstärkt. Die dabei auftretende Stromstärke steigt in Abhängigkeit zur Feldstärke bis zu einer Plateauphase an, um dann nahezu konstant zu bleiben. Im Bereich dieses Plateaus ist der Diffusionsgrenzstrom erreicht. Alle Sauerstoffmoleküle, die die Platinelektrode unter Diffusion erreichen können, werden sofort in Ladungsträger umgesetzt. Dieser Strom entspricht dem tatsächlich vorhandenen Sauerstoffpartialdruck unter der Sondenmessfläche. Das Erreichen der Plateauphase wird während der Messung in einer Stromspannungskurve graphisch dargestellt und stellt den Zeitpunkt der Erfassung der Messwerte dar.

Technische Daten der Mehrdrahtoberflächensonde:

Kathode:	15 µm
Platin-Anode:	Ag / AgCl
Anzahl der Messdrähte:	8
Membranen: Teflon	12 µm
Cuprophan	12 µm
Elektroden-gewicht:	2,1 g
Elektroden-durchmesser:	5 mm

Zur Eichung des Sonden-Membran-Systems wurden zwei bekannte Punkte genutzt:

1. Eichung auf 20,8 % Luftsauerstoff: Die Sonde wurde nach Präparation und zwischen den Messzeitpunkten in einem Wassergefäß aufbewahrt, in dem es bei 37,0°C kontinuierlich mit Luft umspült wurde. Der dabei fließende Strom wurde als Äquivalent vor jeder Messung gespeichert.
2. Eichung auf 0 % Umgebungssauerstoff: Nach Festlegung des ersten Fixpunktes wurde die Sonde in Na-Dithionit-Lösung (S4150 PO₂ ZERO SOLUTION, Radiometer A/S Emdrupvej 72, Kopenhagen, Dänemark) eingetaucht. Für diese kommerziell angebotene Lösung wird ein PO₂ von Null angenommen. Der dabei fließende Strom wurde als Nullpunkt gespeichert. Zur Eichung wurde das Gerät mit der Messoberfläche einige Minuten in die Lösung getaucht.

2.5.4.1 Aufzeichnung und Darstellung der Messergebnisse

Das Sonden-Membran-Messsystem wurde über ein Zwischenmodul (Ingenieurbüro Mess- und Datentechnik, Dipl.-Ing. Mussler, Aachen, Deutschland) an einen Computer angeschlossen und das Messergebnis als „ASCII-Datei“ gespeichert. Die Auswertung der Daten erfolgte als Summationshistogramm. Das Histogramm eignet sich zur graphischen Darstellung der gemessenen Gewebesauerstoffpartialdrücke geordnet nach der Häufigkeit der gemessenen Werte. Die Werte wurden dazu in Klassen zusammengefasst und dargestellt. Die Höhe der einzelnen Säulen repräsentiert die Häufigkeit des in der Klasse erfassten Messwertes. Die Anzahl der Säulen zeigt die Streuung der Zuordnungsklassen. Die äußere Form des Histogramms erinnert unter physiologischen Bedingungen an die Gaußsche Glocke der Normalverteilung. Unter hypoxischen Bedingungen verschiebt sich die Glockenkurve zugunsten niedriger Werte. Gleichzeitig werden bei inhomogener Sauerstoffversorgung mehr Klassen gemessen. Dadurch entfallen auf die einzelnen Messklassen weniger Einzelwerte. Graphisch stellt sich das Ergebnis durch eine flachere Glocke mit breiterer Basis dar. Bei extrem niedrigen Sauerstoffpartialdrücken allerdings ist die Glockenform aufgehoben, die Häufigkeit der niedrigsten Partialdruckklassen nimmt deutlich zu.

2.5.4.2 Messvorgang

Nach Aufsetzen der Sonde musste für eine kurze Zeit die Äquilibration des Gewebe-PO₂ mit dem Elektrolytraum unter der Teflonmembran abgewartet werden, bevor die eigentlichen Messungen gestartet werden konnten. Um eine Verfälschung der Messung durch Luft zwischen der Messoberfläche und dem Gewebe zu vermeiden, wurde über einen passenden Kunststoffring mit angesetzter Gummimanschette die annähernd blasenfreie Adhäsion am Gewebe ermöglicht. Jede Partialdruckerfassung bestand aus circa 200 Einzelmessungen an den verschiedenen Elektrodenpositionen. Die Messung erfolgte jeweils nach Erreichen konstanter Diffusionsbedingungen.

2.5.5 Messungen mit dem COLD[®]-System

Dieses System ist für den Bereich der Intensivtherapie in Gebrauch und in der Lage, neben den Daten zur Beurteilung systemisch-hämodynamischer Parameter auch Aussagen zur Leberfunktion zu liefern. Grundlage ist ein als arterieller Katheter ausgeführter kombinierter Messsensor, der neben einem Thermistor eine Fiberoptik enthält, welche in der Lage ist, die Farbstoffverdünnung des zentralvenös injizierten Indocyaningrüns präzise zu ermitteln. Die Daten werden über eine dazugehörige Recheneinheit erfasst und ausgewertet.

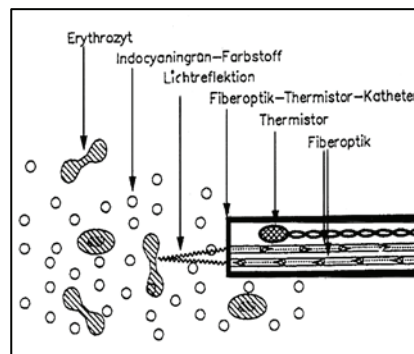


Abbildung 2.5.5 - 1 Prinzip der Kombinationsmessung für Oxymetrie, Densitometrie und Temperatur (COLD[®]-Bedienungsanleitung)

2.5.5.1 Messprinzip

Indocyaningrün ist ein Farbstoff, der sich ausschließlich im intravasalen Raum verteilt. Durch die Anwendung einer kalten Farbstofflösung kann das Verfahren mit einer Thermodilutionsmethode gekoppelt werden. Das kardiopulmonale System kann modellhaft als nacheinandergeschaltete Mischkammern von Flüssigkeiten angesehen werden, wobei diese Kammern jeweils durch die Herzklappen voneinander getrennt werden. Nach der zentralvenösen Injektion eines Flüssigkeitsbolus mit definiertem Volumen erfolgt die Durchmischung des Farbstoffs mit dem Blut. Das Ergebnis dieses Mischungsprozesses bewegt sich auf den intraarteriellen Sensor zu, der dann sowohl Farbstoffkonzentration als auch Temperaturveränderung über den Messzeitraum erfasst. Da die Temperaturveränderung im pulmonalen Gefäßsystem im Vergleich zum Farbstoff zusätzlich das extravaskuläre Lungenwasser durch Diffusion als Durchmischungsraum einbezieht, kann auch dieses Volumen errechnet werden. Durch das Messverfahren kann das Gesamtblutvolumen bestimmt werden. Das ermittelte pulmonale Blutvolumen und das extravaskuläre Lungenwasser bilden zusammen das intrathorakale Thermovolumen. Das intravasale Verweilen des Farbstoffes Indocyaningrün macht ihn zu einer idealen Indikatorlösung. Die Eigenschaft ist seiner Bindung an die Bluteiweiße, insbesondere die β -Lipoproteine, zu verdanken. Diese Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht von mehr als 70.000 Dalton verbleiben auch unter den

Bedingungen veränderter kapillärer Permeabilität intravasal.

2.5.5.2 Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün

Die Plasmaverschwinderate des Farbstoffs gibt die prozentuale Elimination des Indikators pro Zeiteinheit an. Die Kinetik der überwiegend hepatischen Elimination ist abhängig von der Durchblutung der Leber und der Leistungsfähigkeit des Leberparenchyms.

Die Extraktionsrate für die erste Leberpassage wird unter physiologischen Bedingungen mit 50 % angegeben (Spiegel 1998). Der Farbstoff wird über die Galle ausgeschieden.

Eine entero-hepatische Rezirkulation besteht nicht. Die Ausscheidungskinetik ist abhängig von der Leberperfusion, Leberfunktion und dem Verteilungsvolumen. Für die Berechnung wird nach Abschluss der Verteilungsphase ein Durchmischungszeitpunkt angenommen. Anhand der aortalen Farbstoffkonzentrationskurve wird der ICG-Konzentrationsabfall vom Durchmischungszeitpunkt bis 240 Sekunden nach Indikatorinjektion ermittelt. Daraus wird die ICG-Halbwertszeit im Plasma und die PDR_{ICG} berechnet (Leevy 1979).

$$PDR_{ICG} = 100 \cdot \ln 2 / t_{1/2}$$

PDR_{ICG} = Plasmaabbaurate von ICG

$t_{1/2}$ = Halbwertszeit von ICG

Klinisch besitzt die PDR_{ICG} als Eliminationstest Bedeutung im Rahmen der Leberfunktionsprüfung (Leevy 1979). Diese ist im Rahmen der Transplantationsmedizin erforderlich, um die Funktionsfähigkeit von Spenderorganen abzuschätzen. Ebenso kann das Versagen eines Transplantates erfasst werden (Weßlau 1993).

Neben der Bestimmung der PDR_{ICG} konnte durch die Erfassung des Volumenstatus auch eine differenzierte Aussage zu folgenden systemischen Parametern getroffen werden:

- totales Blutvolumen,
- intrathorakales Blutvolumen,
- extravaskuläres Lungenwasser.

2.6 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Die Anzahl der Versuchstiere wurde auf ein statistisch notwendiges Minimum reduziert. Zur Datenerfassung wurden alle Werte in einem Datenblatt von MS Excel (Microsoft Excel[®], Microsoft Corporation, USA) gespeichert. Zur Auswertung wurde die Software JMP[®] (SAS Inc. Cary, NC, USA) genutzt.

Die Darstellung der Daten erfolgte als Median, sowie der ersten und dritten Quartile. Alle Messwerte wurde auf ihre Veränderung gegenüber dem Status 1 (Baseline) untersucht. Die Unterschiede der Messwerte wurden mit Friedman's Statistik, gefolgt vom Wilcoxon-signed-rank-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse sind geordnet nach systemischen und regionalen Parametern in den Tabellen zusammengefasst. Ausgewählte Parameter sind als Diagramme dargestellt. Abschließend sind exemplarisch die Histogramme der Gewebeoberflächenpartialdruckmessungen für das Tier 17 dargestellt.

Die Benennung der Hyperoxiestatus erfolgt nach der Oxygenierungstufe (siehe 2.1.3):

Status 1 -	Normoxie:	FiO ₂ von 0,25	(vor Hyperoxie = Baseline)
Status 2 -	Milde Hyperoxie:	FiO ₂ von 0,4	
Status 3 -	Forcierte Hyperoxie:	FiO ₂ von 0,7	
Status 4 -	Absolute Hyperoxie:	FiO ₂ von 1,0	
Status 5 -	Posthyperoxie:	FiO ₂ von 0,25	(nach Hyperoxie)

Die Status der Kontrollen werden nach den Messzeitpunkten benannt (siehe 2.1.3):

Status 1 -	Normoxie:	FiO ₂ von 0,25
Status 2 -	Normoxie	FiO ₂ von 0,25
Status 3 -	Normoxie	FiO ₂ von 0,25

3.1 Hyperoxiedaten

3.1.1 Ergebnisbeschreibungen

3.1.1.1 Systemische Parameter

Systemische Hämodynamik

Sauerstoffpartialdruck

Der steigende arterielle Sauerstoffpartialdruck zeigte deutlich den Effekt der zunehmenden Oxygenierung. In der Posthyperoxiephase ist ein Abfall auf das Ausgangsniveau zu beobachten (siehe Diagramm 3.1.3.1 – 1).

Arterielle Sauerstoffsättigung

Die arterielle Sauerstoffsättigung zeigt unter der Hyperoxie konstant einen Wert von 100 %. (siehe Tabelle 3.1.2 – 1).

Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung zeigt sich unter absoluter Hyperoxie erhöht und fällt in der Posthyperoxiephase signifikant ab (siehe Diagramm 3.1.3.1 – 2).

Systemische Drücke (PCWP, ZVD, MAP, PAP_{mean}), systemische Volumina (ITBVi, TBVi) und Hämoglobinkonzentration

Die angeführten Werte konnten im Rahmen des Versuches konstant gehalten werden. (siehe Tabelle 3.1.2 – 1)

Herzfrequenz

Eine signifikante Veränderung der Herzfrequenz wird nicht beobachtet (siehe Tabelle 3.1.2 – 1).

Schlagvolumen

Das Schlagvolumen zeigt keine signifikanten Veränderungen während der Hyperoxie. Ein signifikanter Abfall ist in der Posthyperoxiephase zu beobachten (siehe Tabelle 3.1.2 – 1).

Herzzeitvolumen (indexiert)

Das Herzzeitvolumen fällt unter milder Hyperoxie ab und steigt erneut im Bereich der forcierten und absoluten Hyperoxie. Ein erneuter signifikanter Abfall kann in der Posthyperoxiephase festgestellt werden (siehe Tabelle 3.1.2 – 1).

Systemischer hämodynamischer Widerstand (indexiert)

Der systemische Widerstand zeigt einen signifikanten Anstieg unter der milden Hyperoxie, normalisiert sich aber im Bereich der forcierten und absoluten Hyperoxie. Die Posthyperoxiephase ist mit einem erneuten Anstieg des Widerstandes auf das Niveau der milden Hyperoxie verbunden (siehe Tabelle 3.1.2 – 1).

Systemische Sauerstoffbilanz

Systemisches Sauerstoffangebot (indexiert)

Nachzuweisen ist ein Abfall des systemischen Sauerstoffangebotes unter leichter und forciertes Hyperoxie sowie in der Posthyperoxiephase (siehe Diagramm 3.1.3.1 – 3).

Systemischer Sauerstoffverbrauch (indexiert)

Unabhängig von der Hyperoxiebelastung ist keine signifikante Änderung des systemischen Sauerstoffverbrauchs zu erkennen (siehe Diagramm 3.1.3.1 – 4).

Arterielle Laktatkonzentration

Die Werte zeigen einen deutlichen Abfall der arteriellen Laktatkonzentration, der auch in der Posthyperoxiephase anhält (siehe Diagramm 3.1.3.1 – 5).

3.1.1.2 Parameter Darm

Hämodynamik des Darms

Blutfluss der Arteria mesenterica superior

Eine signifikante Änderung des Blutflusses der AMS bezogen auf das HZV kann nicht nachgewiesen werden (siehe Diagramm 3.1.3.2 – 1).

Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung

Die mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung bleibt unter Hyperoxie unverändert (siehe Diagramm 3.1.3.2 – 2).

Sauerstoffbilanz des Darms

Mesenterialarterielles Sauerstoffangebot

Das mesenterialarterielle Sauerstoffangebot kann durch die Hyperoxie nicht erhöht werden (siehe Diagramm 3.1.3.2 – 3).

Intestinaler Sauerstoffverbrauch

Der intestinale Sauerstoffverbrauch zeigt sich über die gesamte Hyperoxiebelastung und in der Posthyperoxiephase konstant (siehe Diagramm 3.1.3.2. – 4).

Gewebesauerstoffpartialdrücke

Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosaoberfläche

Der Gewebesauerstoffpartialdruck auf der intestinalen Serosaoberfläche steigt mit zunehmender Hyperoxie deutlich an und fällt in der Posthyperoxiephase auf das Ausgangsniveau ab (siehe Diagramm 3.1.3.2. – 5).

Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosaoberfläche

Die Ergebnisse der Messungen auf der intestinalen Mukosaoberfläche zeigen keine Veränderungen des Gewebesauerstoffpartialdrucks (siehe Diagramm 3.1.3.2. – 6).

3.1.1.3 Parameter Leber

Hämodynamik der Leber

Gesamthepatischer Blutfluss (indexiert)

Der gesamthepatische Blutfluss bleibt unter der Hyperoxie und in der Posthyperoxiephase unverändert (siehe Tabelle 3.1.2 – 2).

Blutfluss der Vena portae (indexiert)

Veränderungen des portalvenösen Blutflusses sind nicht nachzuweisen (siehe Tabelle 3.1.2 – 2).

Blutfluss der Arteria hepatica (indexiert)

Der Blutfluss der *Arteria hepatica* bleibt während der Hyperoxie- und Posthyperoxiephasen unverändert (siehe Tabelle 3.1.2 – 2).

Anteil des Blutflusses der Arteria hepatica am gesamtheptischen Blutflusses

Der Anteil der Blutflusses der *Arteria hepatica* am gesamtheptischen Blutfluss bleibt konstant (siehe Tabelle 3.1.2 – 2).

Portalvenöse Sauerstoffsättigung

Der steigende Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs führt zu einer geringer werdenden Entsättigung des portalvenösen Blutes unter Hyperoxie (siehe Tabelle 3.1.2 – 2).

Hepatovenöse Sauerstoffsättigung

Der zunehmende PaO₂ führt zu einer geringer werdenden Entsättigung des hepatovenösen Blutes, so dass unter absoluter Hyperoxie ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen ist (siehe Diagramm 3.1.3.3 – 1).

Portalvenöser und hepatovenöser Druck

Die Drücke in den venösen Gefäßen der Leber bleiben über die Versuchsdauer unverändert (siehe Tabelle 3.1.2 – 2).

Sauerstoffbilanz der Leber

Sauerstoffangebot der Arteria hepatica

Unter Hyperoxie bleibt das Sauerstoffangebot der *Arteria hepatica* unverändert (siehe Diagramm 3.1.3.3 – 2).

Gesamtheptisches Sauerstoffangebot

Das gesamtheptische Sauerstoffangebot steigt unter der absoluter Hyperoxie. Posthyperoxisch fällt das Sauerstoffangebot auf das Ausgangsniveau zurück (siehe Diagramm 3.1.3.3 – 3).

Gesamtheptischer Sauerstoffverbrauch

Der Sauerstoffverbrauch der Leber zeigt sich unter der Hyperoxie unverändert (siehe

Diagramm 3.1.3.3 – 4).

Gewebesauerstoffpartialdruck der Leberoberfläche

Auf der Oberfläche der Leber konnte auf allen Hyperoxiestufen ein deutlicher Anstieg des Gewebesauerstoffpartialdrucks nachgewiesen werden. In der Posthyperoxiephase fallen die Messwerte auf das Ausgangsniveau zurück (siehe Diagramm 3.1.3.3 – 5).

Stoffwechselaktivität

Hepatische Laktataufnahme

Die Laktataufnahme steigt unter absoluter Hyperoxie signifikant an und fällt in der Posthyperoxiephase ab (siehe Diagramm 3.1.3.3 – 6).

Plasmadisappearance rate Indocyaningrün

Die PDR_{ICG} steigt unter Hyperoxie und bleibt in der Posthyperoxiephase erhöht (siehe Tabelle 3.1.2 – 2).

Zelluläre Integrität der Leber; Aktivität der Aminotransferasen

Die enzymatische Aktivität der Alaninaminotransferase bleibt im Versuchsverlauf unverändert, während unter absoluter Hyperoxie ein Anstieg der Aktivität der Aspartataminotransferase zu beobachten ist. Die erhöhte Plasmaaktivität der ASAT fällt nach der Hyperoxie ab (siehe Tabelle 3.1.2 – 2).

3.1.2 Ergebnistabellen Hyperoxie

Die folgenden zwei Tabellen enthalten die nach systemischen und regionalen Parametern geordneten Daten der Hyperoxiegruppe zu fünf verschiedenen Zeitpunkten. Die Tabellen für die Hyperoxiewerte erfassen nur systemische Parameter sowie Parameter der Leber. Die Werte für den Darm wurde ausschließlich graphisch dargestellt.

Angegeben ist der Median des Wertes und die dazugehörigen Quartilen I und III in Klammern. Der Status 1 zeigt den Baselinewert und dient als Referenz für die nachfolgenden Messungen. Das Gewicht der Hyperoxieversuchstiere lag bei 31 kg (Quartil I: 29 kg; Quartil III: 31 kg).

Tabelle 3.1.2 - 1 Systemische Parameter Hyperoxie

Status		1	2	3	4	5
SO _{2a}	(%)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 [#] (100-100)	100 [#] (100-100)	100 (100-100)
HZVi	(ml·min ⁻¹ ·kg KG ⁻¹)	169 (146-175)	128 [#] (117-137)	144 (118-161)	139 (123-160)	114 [#] (105-137)
HF	(Schläge·min ⁻¹)	97 (94-101)	88 (75-99)	91 (86-99)	96 (88-98)	92 (90-105)
SVRi	(mmHg·min-l ⁻¹ ·kg KG ⁻¹)	0,54 (0,51-0,71)	0,77 [#] (0,69-0,86)	0,71 (0,60-0,84)	0,62 (0,58-0,86)	0,77 [#] (0,66-0,95)
Schlagvolumen	(ml)	52 (46-57)	44 (41-47)	46 (42-48)	45 (40-54)	39 [#] (33-40)
ITBVi	(ml·kg KG ⁻¹)	41 (38-43)	37 (37-37)	39 (36-43)	38 (36-40)	38 (32-38)
TBVi	(ml·kg KG ⁻¹)	106 (97-113)	105 (95-114)	111 (104-114)	107 (107-109)	83 (82-93)
MAP	(mmHg)	87 (79-98)	92 (86-99)	93 (87-99)	87 (83-99)	90 (81-99)
PAP _{mean}	(mmHg)	17 (16-18)	15 (14-16)	15 (14-15)	15 (14-16)	17 (15-19)
PCWP	(mmHg)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)
ZVD	(mmHg)	3 (3-4)	3 (1-3)	3 (2-3)	3 (3-3)	3 (1-4)
Hb arteriell	(g·dl ⁻¹)	8,8 (7,9-9,3)	8,9 (7,9-9,5)	8,8 (7,9-9,7)	8,3 (7,7-9,7)	9,8 (7,6-10,3)

(#: signifikante Änderung gegenüber Status 1 mit p<0,05)

Tabelle 3.1.2 - 2 Parameter Leber Hyperoxie

Status		1	2	3	4	5
HABFi	(ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ KG ⁻¹)	4,2 (3,6-5,9)	6,2 (2,9-8,1)	6,5 (3,6-8,2)	5,6 (4,2-7,8)	5,7 (3,8-9,3)
PVBFi	(ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ KG ⁻¹)	27 (24-35)	27 (22-35)	29 (22-35)	27 (26-35)	26 (21-34)
THBFi	(ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ KG ⁻¹)	30 (29-31)	29 (26-31)	29 (28-30)	31 (29-33)	28 (27-31)
HABF/THBF	(%)	13 (10-17)	15 (11-21)	17 (12-23)	16 (12-21)	15 (12-22)
SO _{2pv}	(%)	80 (74-81)	81 (79-82)	88 (85-92)	91 (88-94)	76 (75-79)
PVP	(mmHg)	4 (4-5)	5 (3-5)	4 (4-5)	4 (4-5)	4 (3-4)
HVP	(mmHg)	3 (3-3)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)
PDR _{ICG}	(%)	17 (16-19)	20 # (19-22)	21 # (19-22)	21 # (18-21)	23 # (23-25)
ALAT	(U·l ⁻¹)	31,0 (29,5-39,2)	29,6 (25,6-32,9)	24,7 (24,1-30,5)	36,1 (32,0-36,1)	29,0 (27,2-33,3)
ASAT	(U·l ⁻¹)	44,8 (43,2-67,7)	39,6 (33,2-52,7)	41,9 (36,0-56,3)	71,0 # (59,4-71,0)	57,9 (48,6-62,9)

(#: signifikante Änderung gegenüber Status 1 mit p<0,05)

3.1.3 Diagramme

In den folgenden Diagrammen werden die Ergebnisse als Box Plots dargestellt. Die Boxen sind unten durch das erste Quartil und oben durch das dritte Quartil begrenzt. Der dazwischenliegende Abstand wird als IQR (interquartil range) bezeichnet. Die in diesem Feld liegende Markierung kennzeichnet den Median (zweites Quartil). Die als „Whiskers“ bezeichneten, von den Boxen ausgehenden T-Linien kennzeichnen die Minimal- und Maximalwerte. Dabei werden Außenseiterwerte durch Kreise gekennzeichnet. Als Außenseiterwerte gelten die Werte, die mit einem Abstand größer als das 1,5fache des IQR außerhalb des ersten oder dritten Quartils liegen. Das Fehlen eines Whiskers zeigt an, dass das entsprechende Quartil und der Extremwert durch das Auftreten von Außenseiterwerten identisch sind. Das Erreichen des Signifikanzniveaus von $p=0,05$ ist durch die Kennzeichnung mit „#“ am rechte oberen Rand der Box markiert.

3.1.3.1 Systemische Parameter

Graphisch dargestellt sind die Veränderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung, der systemischen Sauerstoffbilanz und des arteriellen Laktatspiegels.

Diagramm 3.1.3.1 - 1 Arterieller Sauerstoffpartialdruck

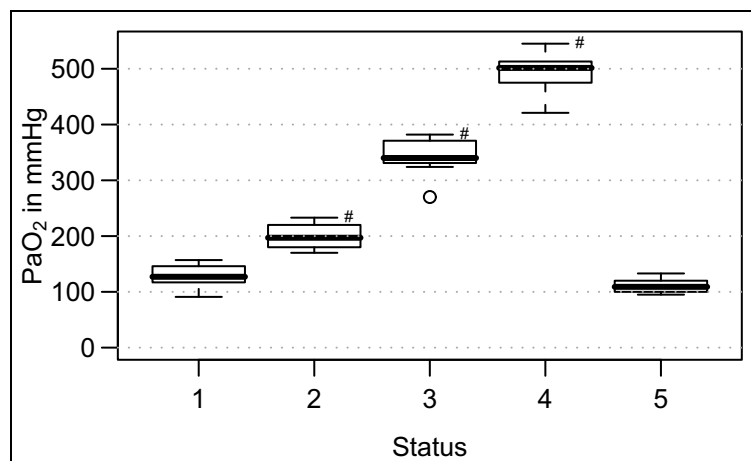


Diagramm 3.1.3.1 - 2 Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

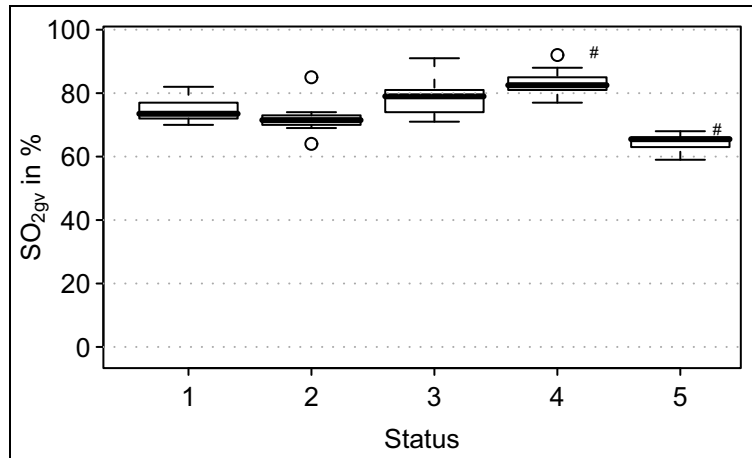


Diagramm 3.1.3.1 - 3 Systemisches Sauerstoffangebot indexiert

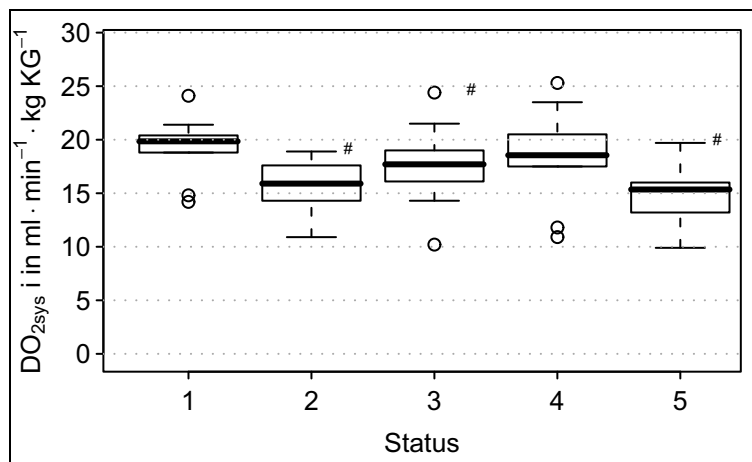


Diagramm 3.1.3.1 - 4 Systemischer Sauerstoffverbrauch indexiert

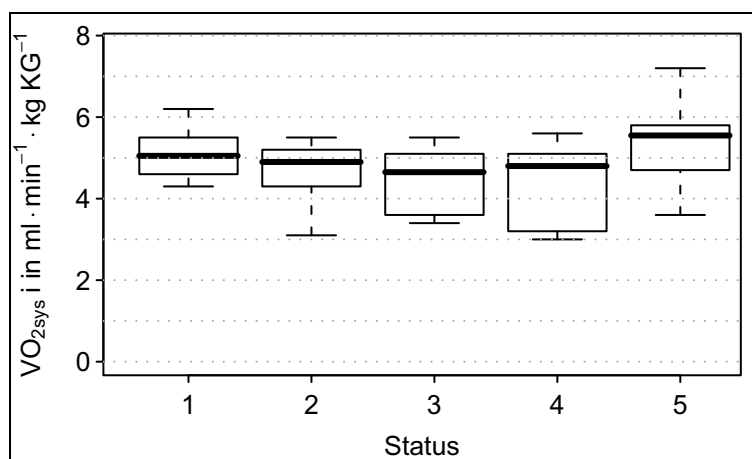
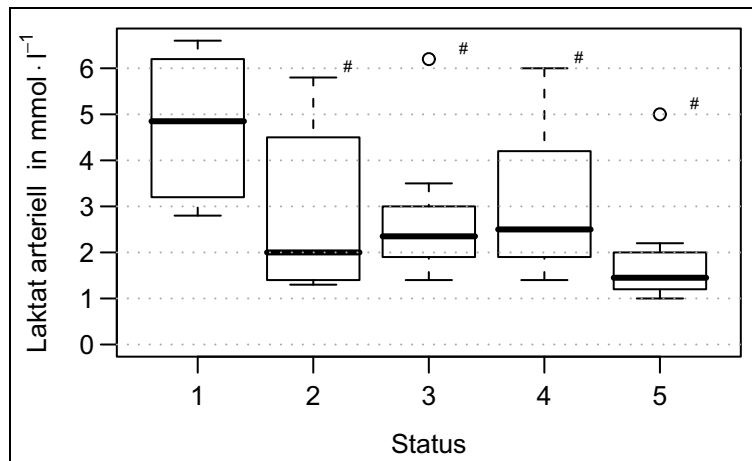


Diagramm 3.1.3.1 – 5 Arterieller Laktat Spiegel



3.1.3.2 Parameter Darm

Graphisch dargestellt sind die Veränderungen des mesenterialarteriellen Blutflussanteils am Herzzeitvolumen, der mesenterialvenösen Sauerstoffsättigung, der intestinalen Sauerstoffbilanz sowie der Sauerstoffpartialdrücke der Serosa- und Mukosaoberflächen.

Diagramm 3.1.3.2 – 1 Anteil des Blutflusses der AMS am HZV

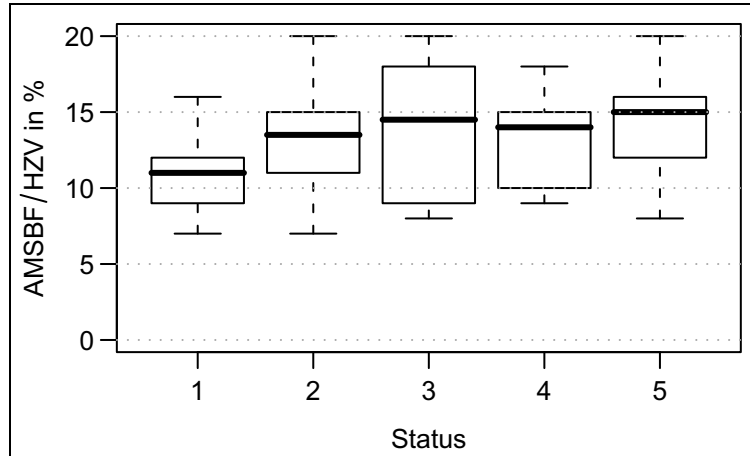


Diagramm 3.1.3.2 – 2 Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung

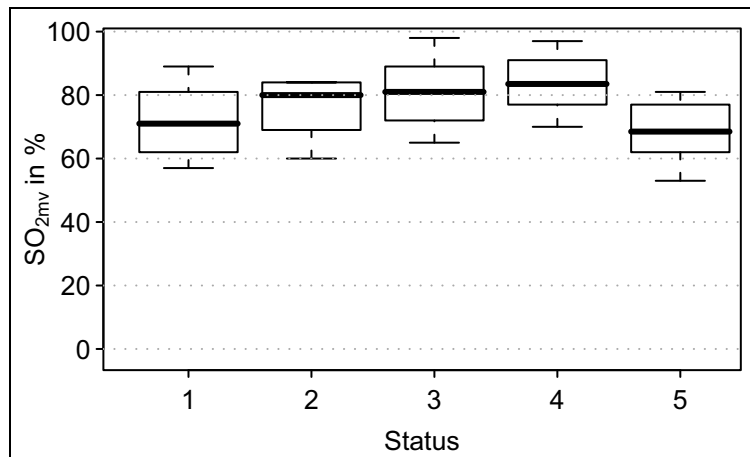


Diagramm 3.1.3.2 – 3 Mesenterialarterielles Sauerstoffangebot

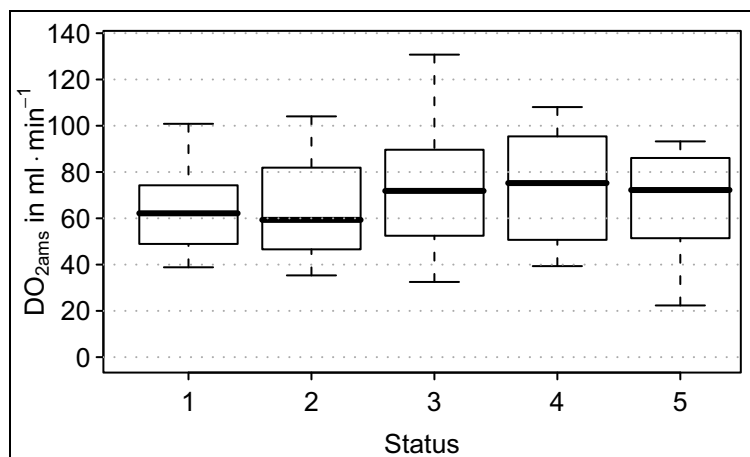


Diagramm 3.1.3.2 – 4 Intestinaler Sauerstoffverbrauch

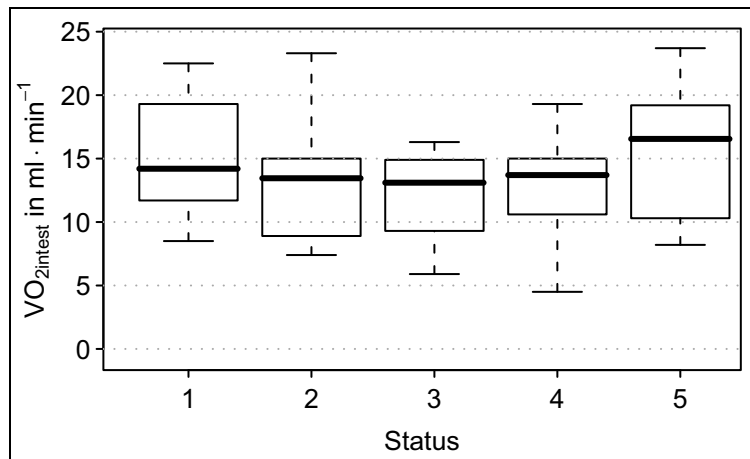


Diagramm 3.1.3.2 – 5 Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosaoberfläche

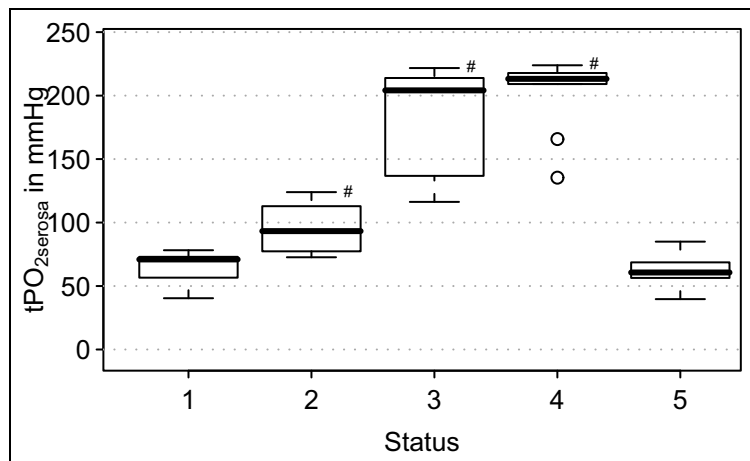
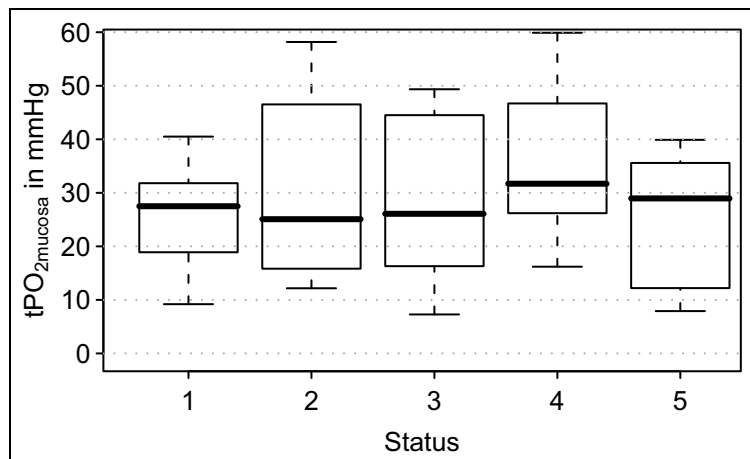


Diagramm 3.1.3.2 – 6 Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosaoberfläche



3.1.3.3 Parameter Leber

Graphisch dargestellt sind die Veränderungen des hepatoarteriellen Blutflussanteils am Herzzeitvolumen, der hepatovenösen Sauerstoffsättigung, des hepatoarteriellen Sauerstoffangebotes, der gesamtheptischen Sauerstoffbilanz sowie des Sauerstoffpartialdruckes der Leberoberfläche.

Diagramm 3.1.3.3 – 1 Hepatovenöse Sauerstoffsättigung

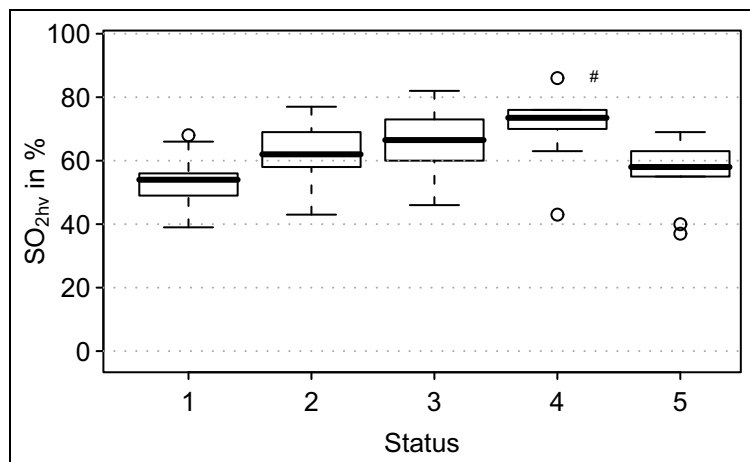


Diagramm 3.1.3.3 – 2 Sauerstoffangebot der Arteria hepatica

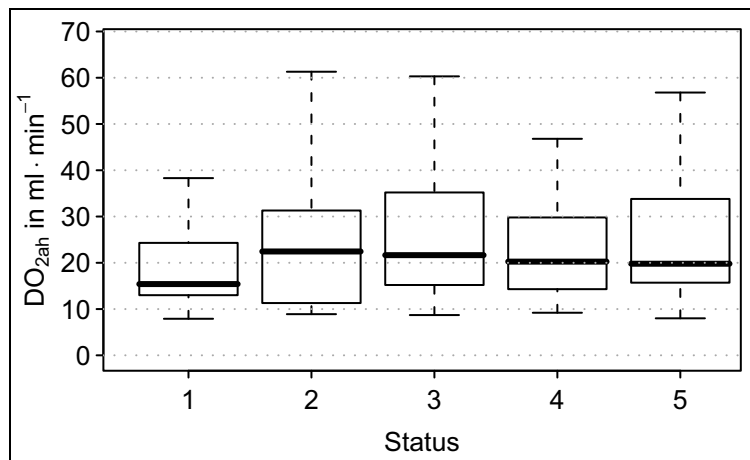


Diagramm 3.1.3.3 – 3 Gesamtheptisches Sauerstoffangebot

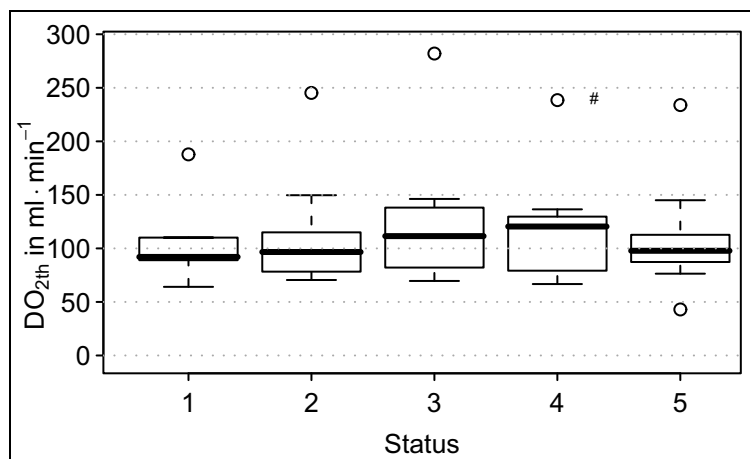


Diagramm 3.1.3.3 – 4 Sauerstoffverbrauch gesamtheptisch

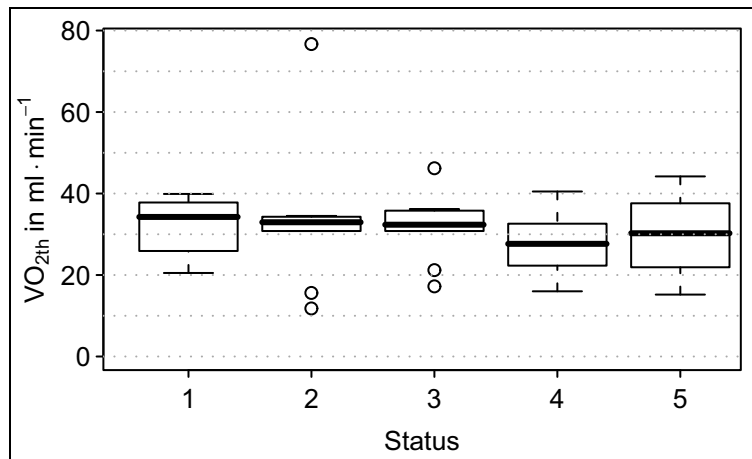


Diagramm 3.1.3.3 – 5 Gewebesauerstoffpartialdruck der Leberoberfläche

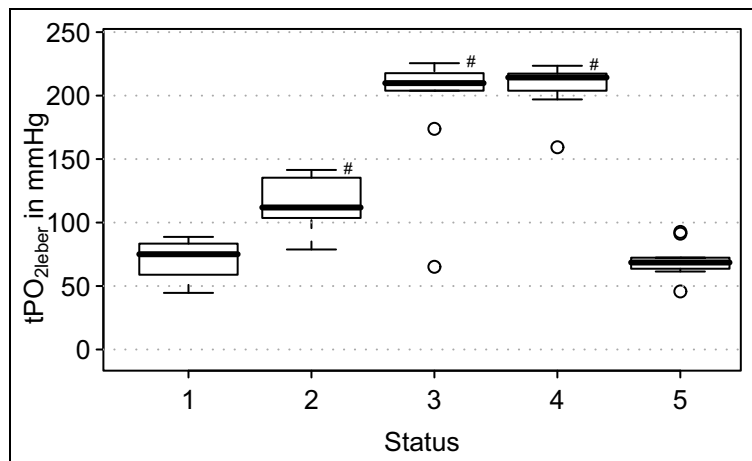
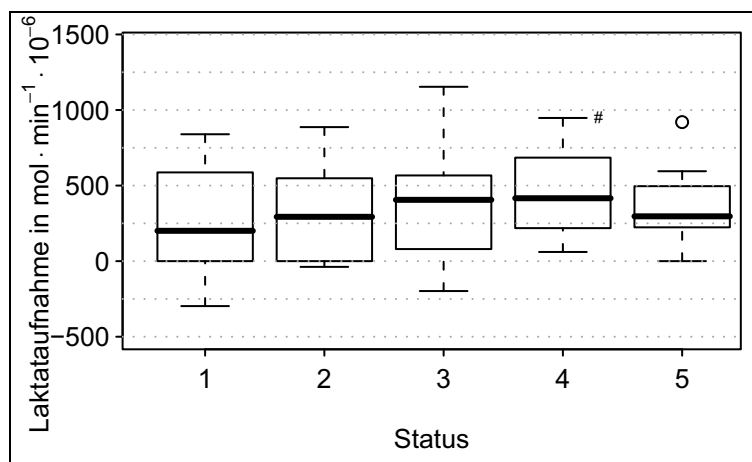


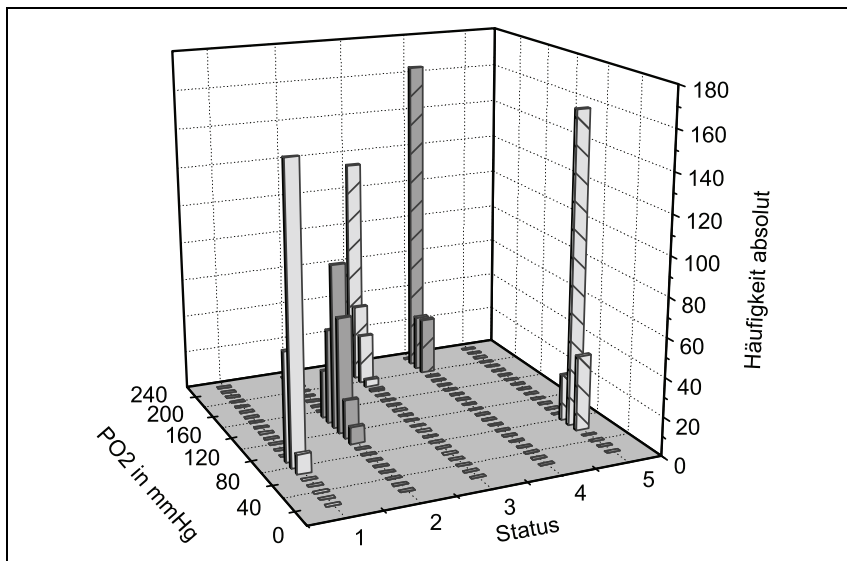
Diagramm 3.1.3.3 – 6 Hepatische Laktataufnahme



3.1.4 Histogramme der Sauerstoffpartialdrücke der Gewebeoberflächen

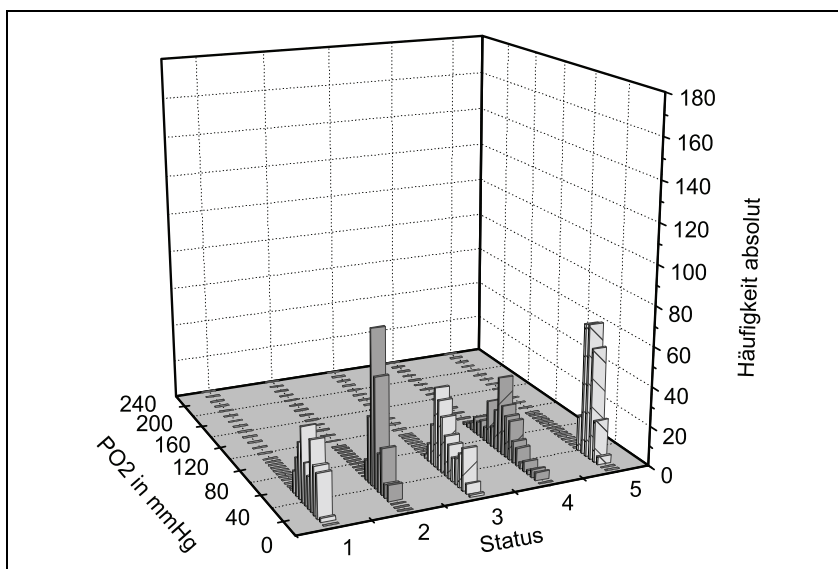
Die ausgewählten Histogramme des Tieres 17 zeigen exemplarisch die Veränderungen der Gewebesauerstoffpartialdrücke. Während sich für die Oberflächen der Leber und der Serosa im Rahmen der Hyperoxie deutlich erhöhte Sauerstoffpartialdrücke darstellen lassen, ist dieser Effekt auf der Oberfläche der Mukosa nicht nachzuweisen.

Histogramm 3.1.4 - 1 Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck der Serosa



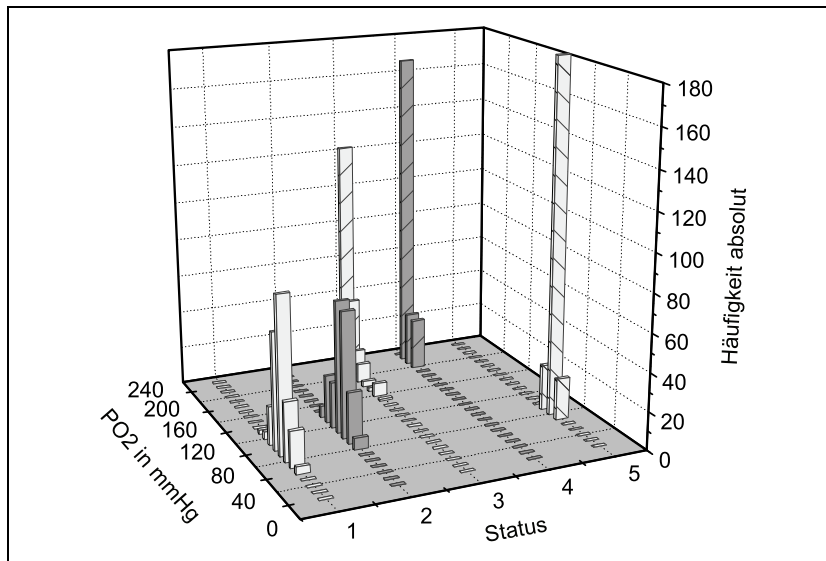
Die Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung der gemessenen tPO_2 auf der intestinalen Serosaoberfläche bezogen auf die unterschiedlichen Hyperoxiestufen. Zu erkennen ist die Erhöhung der Oberflächenpartialdrücke im Status 2, 3 und 4.

Histogramm 3.1.4 - 2 Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck der Mukosa



Dargestellt ist die Häufigkeitsverteilung der tPO_2 auf der Mukosa. Eine Hyperoxie kann im Bereich der intestinalen Mukosa nicht nachgewiesen werden. Der Unterschied wird besonders beim Vergleich mit der Abbildung 3.1.3 – 1 deutlich.

Histogramm 3.1.4 - 3 Gewebeoberflächensauerstoffpartialdruck der Leber



Zu erkennen ist die durch die Hyperoxie bedingte Verschiebung der tPO₂ der Leberoberfläche. Die Veränderungen ähneln denen der Serosaoberfläche.

3.2 Kontrolldaten

Ergebnistabellen Kontrolle

Die folgenden drei Tabellen enthalten die nach systemischen und regionalen Parametern geordneten Daten der Kontrollgruppe zu drei verschiedenen Messzeitpunkten. Angegeben ist der Median des Wertes und die dazugehörigen Quartilen I und III in Klammern. Der Status 1 zeigt die Baselinewerte, die Werte des Status 2 wurden nach 120 Minuten und des Status 3 nach 300 Minuten ermittelt. Zu allen Zeitpunkten wurden die Tiere mit einer FiO_2 von 0,25 beatmet. Die Daten sollen die weitgehende Stabilität der Kontrollgruppe darstellen. Signifikante Veränderungen wurden nicht beobachtet. Das Gewicht der Kontrollversuchstiere lag bei 34 kg (Quartil I: 32 kg ; Quartil III: 35 kg).

Tabelle 3.2 - 1 Systemische Parameter Kontrolle

Status		1	2	3
PaO ₂	(mmHg)	96 (91-99)	94 (91-96)	86 (85-98)
SO _{2a}	(%)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)
SO _{2gv}	(%)	72 (70-72)	66 (64-68)	66 (65-70)
HZVi	(ml·min ⁻¹ ·kg KG ⁻¹)	167 (137-170)	149 (135-159)	149 (133-158)
HF	(Schläge·min ⁻¹)	120 (101-124)	113 (92-126)	117 (98-123)
SVRi	(mmHg·min ⁻¹ ·l ⁻¹ ·kg KG ⁻¹)	0,58 (0,43-0,62)	0,51 (0,47-0,57)	0,60 (0,49-0,62)
Schlagvolumen	(ml)	40 (36-52)	46 (38-56)	38 (35-47)
ITBVi	(ml·kg KG ⁻¹)	32 (28-37)	33 (27-36)	31 (27-34)
TBVi	(ml·kg KG ⁻¹)	97 (79-114)	96 (80-104)	97 (75-106)
MAP	(mmHg)	98 (83-109)	95 (81-109)	104 (86-109)
PAP _{mean}	(mmHg)	18 (15-21)	19 (16-21)	19 (17-21)
PCWP	(mmHg)	6,5 (3,9-7,2)	5,2 (3,3-6,3)	5,0 (3,8-6,2)
ZVD	(mmHg)	4,7 (3,8-5,8)	4,8 (3,2-5,5)	4,6 (3,9-5,4)
Hb arteriell	(g·dl ⁻¹)	8,7 (6,6-9,6)	7,9 (5,9-9,6)	8,9 (7,3-10,7)
DO _{2sysi}	(ml·min ⁻¹ ·kg KG ⁻¹)	16,4 (14,8-19,6)	15,8 (12,6-19,2)	17,4 (13,9-19,5)
VO _{2sysi}	(ml·min ⁻¹ ·kg KG ⁻¹)	4,8 (4,3-5,4)	4,9 (4,5-6,5)	5,2 (5,1-6,7)
Arterielle Laktatkonzentration	(mmol·l ⁻¹)	3,7 (2,9-5,1)	3,1 (2,4-3,1)	1,5 [#] (0,9-2,0)

(#: signifikante Änderung gegenüber Status 1 mit p<0,05)

Tabelle 3.2 - 2 Parameter Darm Kontrolle

Status		1	2	3
AMSBF/HZV	(%)	11 (10-13)	11 (10-12)	14 (9-15)
DO _{2ams}	(ml·min ⁻¹)	59 (48-77)	57 (45-78)	62 (53-93)
VO _{2intest}	(ml·min ⁻¹)	22 (12-28)	19 (12-29)	20 (15-22)
SO _{2mv}	(%)	68 (52-75)	65 (56-81)	74 (66-78)
tPO _{2serosa}	(mmHg)	55 (43-80)	67 (47-91)	74 (66-78)
tPO _{2mucosa}	(mmHg)	29 (23-30)	29 (26-36)	24 (21-25)

(#: signifikante Änderung gegenüber Status 1 mit p<0,05)

Tabelle 3.2 - 3 Parameter Leber Kontrolle

Status		1	2	3
HABFi	(ml·min ⁻¹ ·kg KG ⁻¹)	6,1 (4,9-8,5)	6,9 (4,6-9,0)	5,9 (4,7-8,2)
PVBFi	(ml·min ⁻¹ ·kg KG ⁻¹)	30 (25-34)	30 (24-36)	37 (26-38)
THBFi	(ml·min ⁻¹ ·kg KG ⁻¹)	36 (33-40)	37 (33-41)	40 (33-42)
HABF/THBF	(%)	16 (14-24)	20 (12-27)	15 (12-26)
SO _{2pv}	(%)	72 (64-77)	70 (67-76)	75 (69-77)
SO _{2hv}	(%)	64 (41-69)	59 (42-67)	58 (45-70)
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)	3,0 (2,3-4,1)	2,8 (2,3-3,7)
DO _{2th}	(ml·min ⁻¹)	108 (81-122)	104 (85-135)	129 (97-142)
VO _{2th}	(ml·min ⁻¹)	28 (22-32)	30 (29-37)	30 (22-36)
tPO _{2leber}	(mmHg)	67 (57-89)	70 (58-101)	58 (56-76)
PDR _{ICG}	(%)	11,0 (8,5-23,0)	9,4 (6,2-15,7)	10,4 (9,6-23,0)
Hepatische Laktataufnahme	(mol·min ⁻¹ ·10 ⁻⁶)	257 (250-400)	323 (200-453)	428 (378-434)
ALAT	(U·l ⁻¹)	46 (37-58)	45 (32-62)	49 (36-62)
ASAT	(U·l ⁻¹)	27 (25-41)	28 (24-41)	33 (29-42)

(#: signifikante Änderung gegenüber Status 1 mit p<0,05)

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Versuchstiere

4.1.1.1 Tierspezies

Die Invasivität der Untersuchungen haben den Versuch am Tier erforderlich gemacht. Die Wahl der Tierspezies fiel auf das Hausschwein, da diese sich im Verlauf der letzten Jahre als experimentelles Modell für ähnliche Untersuchungen bewährt haben.

Gegenüber anderen Arten sind einige Vorteile zu nennen:

1. Anatomie: Die Größe der Tiere lässt eine sichere Platzierung der Messinstrumente und Katheter zu. Die anatomischen Verhältnisse sind mit denen des Menschen weitgehend vergleichbar.
2. Physiologie: Das Schwein verfügt über weitreichende Ähnlichkeiten in der Enzymausstattung (Short 1973), in der Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems (Beglinger 1975, Weiskopf 1989) und des Gastrointestinaltraktes (Anderson 1982).
3. Verfügbarkeit: Die Tiere sind weitverbreitet und stehen aufgrund der landwirtschaftlichen Nutzung jederzeit zur Verfügung. Sie können in gewünschter Größe, in gewünschtem Alter und ausreichender Anzahl beschafft werden. Dies gilt auch für die Bearbeitung neuer Fragestellungen in der Zukunft.

Nachteilig zu nennen ist die besondere Empfindlichkeit der Spezies Hausschwein. Bekannt ist das „porcine stress syndrome“, einem mit der malignen Hyperthermie verwandten Krankheitsbild (Britt 1987). Dieses Syndrom kann im Rahmen der Untersuchungen Veränderungen des Sympathikotonus und nachfolgend zu Beeinflussungen der Messwerte führen (Young 1977). Um schweren Beeinflussungen der Untersuchungen vorzubeugen, ist die suffiziente Prämedikation unverzichtbar.

4.1.1.2 Versuchsgruppen

Hyperoxiegruppe

Der nachträgliche Ausschluss der Daten zweier Tiere ist der Tatsache geschuldet, dass trotz gleicher Haltungsbedingungen und visueller Einschätzung durch das pflegende Personal, eine Erkrankung der Tiere unerkannt bleiben kann. Dies zeigte sich bei zwei Tieren als Pneumonie, die jeweils eine unphysiologische Reduktion des Oxygenierungsindex nach sich zog. Der Index wird in einer Höhe unter 300 als Zeichen einer akuten pulmonalen Insuffizienz angesehen, Werte unter 200 sind typisch für das „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (Larsen 1999). Die Werte der ausgesonderten Tiere lagen bei 134 (FiO_2 : 0,7) und bei 193 (FiO_2 : 1,0). Der Oxygenierungsindex ist als Parameter in der Klinik nicht unum-

stritten, da er den aktuellen positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) nicht berücksichtigt und somit nicht sicher vergleichbare Werte liefert. In der vorliegenden Untersuchung wurde auf die Beatmung mit PEEP verzichtet. Unter den Bedingungen des Versuches ist damit die Vergleichbarkeit der Daten durch die Anwendung eines vereinheitlichten Beatmungsschemas gegeben. Für die verbleibenden Tiere konnte eine adäquate Oxygenierung (Oxygenierungsindex minimal: 332, maximal: 605) nachgewiesen werden.

Die Beatmung der Tiere mit einer FiO_2 von 0,25 wurde für den Versuch in der Interventions- und der Kontrollgruppe als Zustand der Normoxie angesetzt. Das Vorgehen ist mit anderen Untersuchungen vergleichbar (Hughes 1979). Rein numerisch erscheint die Differenz zwischen 20,8 % Luftsauerstoff und den 25 % der Basisuntersuchung nicht bemerkenswert. In Auswertung der Literatur und der Ergebnisse ist diese Annahme differenzierter zu sehen. Der ermittelte Median der PaO_2 -Werte liegt unter einer FiO_2 von 0,25 bei 127 mmHg. Zumindest für COPD-Patienten wird eine Sauerstofftoxizität in diesem Bereich nicht ausgeschlossen (Lund 1988). Möglicherweise bietet gerade der Bereich geringerer Hyperoxie dem Organismus Regulationsmöglichkeiten, durch Begrenzung des Sauerstoffangebotes sauerstoffinduzierte Schäden zu vermeiden. So sind bereits durch die Veränderung des Sauerstoffpartialdrucks von nur 100 auf 70 mmHg signifikante Veränderungen des Sauerstoffverbrauchs an isolierten Hepatozyten beobachtet worden (Schumacker 1993).

Toxische Veränderungen dürften bei einer FiO_2 von 0,25 erst über sehr lange Zeiträume zu erwarten sein (Bryan 1988). Stellt man aber die zunehmende Bedeutung der Sauerstoffradikale als Transmitter sauerstoffinduzierter Reaktionen in Rechnung, erscheint eine FiO_2 von 0,21 als normoxische Ausgangsgröße für zukünftige Untersuchungen sinnvoller.

Die Beatmung auf einem FiO_2 -Niveau von 0,4 ist gewählt, um Daten in einem deutlich hyperoxischen Bereich zu erfassen, der zumindest in Hinsicht auf die pulmonalen Nebenwirkungen als sicher gilt (Lambertsen 1980).

Die toxische Wirkung einer FiO_2 von 0,7 bzw. 1,0 ist bekannt und unumstritten (Nolte 1973b). Die beiden Messpunkte im sauerstofftoxischen Bereich wurden gewählt, weil gerade im intensivmedizinischen Bereich komplexe Krankheitsbilder am Patienten die Anwendung höherer Sauerstoffkonzentrationen notwendig werden lassen. Da die Gefahren der Hyperoxie bekannt sind, stellt sich die Frage, inwieweit auch FiO_2 -Werte deutlich unterhalb von 1,0 ausreichend sein könnten, die gewünschten Effekte hinsichtlich der Oxygenierung des Darmes und der Leber zu erreichen.

Der Versuch, zeitlich bedingte Veränderungen durch den Wechsel zwischen aufsteigender und abfallender Sauerstoffexposition zu eliminieren, ist im Nachhinein kritisch zu werten. Dieses Vorgehen ist zwar auch von vorhergehenden Untersuchungen bekannt (Asher 1988), aber nicht unproblematisch. Die veranschlagte Stabilisierungsphase von 60 Minuten (Asher

1988: 20 Minuten) ist nicht ausreichend, um die nachhängenden Effekte der vorhergehenden Belastung sicher auszuschließen. Dies kann durch die Veränderungen der Posthyperoxiephase belegt werden. Die Tiere der beiden Hyperoxieuntergruppen sind demnach mit verschiedenen Voraussetzungen in Bezug auf ihre „Hyperoxielast“ im Status 3, 4 und 5 getestet worden.

Kontrollgruppe

Sowohl der Umfang der Maßnahmen als auch die Versuchsdauer bedurften des Nachweises der Stabilität der Basisbedingungen durch Kontrollmessungen. Die Stabilität des Tiermodells ist durch eine Kontrollgruppe bestätigt worden, die abgesehen von der Hyperoxieintervention einer identischen Präparation unterzogen wurde. Die Stabilität wurde über einen Messzeitraum von fünf Stunden nachgewiesen. Erhoben wurden die Daten zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Die Inkongruenz zu den Messzeitpunkten der Hyperoxiegruppe folgt aus der Tatsache, dass für alle durchgeführten Studien der Forschungsgruppe aus wirtschaftlichen und tierschutzrechtlichen Gründen nur eine gemeinsame Kontrollgruppe gebildet wurde. Zwar ist die Anzahl der Messzeitpunkte geringer als in der Hyperoxiegruppe, der zeitliche Gesamtversuchsverlauf entspricht jedoch dem der Hyperoxiegruppe. Zum Nachweis der weitgehenden Modellstabilität ist dies als ausreichend anzusehen.

4.1.2 Anästhesie

Prämedikation und Narkoseeinleitung

Die Tiere erhielten zur Prämedikation eine intramuskuläre Injektion mit Midazolam und Ketamin im gewohnten Umfeld. Die Narkose wurde mit der intravenösen Injektion von Fentanyl, Ketamin, Midazolam und Vecuronium eingeleitet. Für die Auswahl der pharmakologischen Substanzen ist eine möglichst geringe Beeinflussung der systemischen und Splanchnikusperfusion bedeutsam.

Basisanästhesie und Beatmung

Zur Aufrechterhaltung der Narkose erhielten die Tiere die kontinuierliche Infusion von Flunitrazepam, Ketamin und Vecuronium.

Flunitrazepam: Die Substanz ist als lang wirksam bekannt, hat aber den Vorzug die systemische Hämodynamik bis auf einen leicht kardiodepressiven Effekt nicht wesentlich zu beeinflussen (Schoeffler 1984, Yurino 1988). Daten zum Einfluss auf die regionale Perfusion liegen nicht vor.

Midazolam: Das kurzwirksame Benzodiazepin Midazolam bewirkt eine moderate Dämpfung der Hämodynamik (Gelman 1983, Schoeffler 1984, Yurino 1988). Bekannt ist eine dosisabhängige biphasische Veränderung der Pfortaderdurchblutung (Gelman 1987). Durch

GELMAN (Gelman 1983) wurde in der Untersuchung die relativ hohe Dosis von $10 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{KG}^{-1}$ Midazolam benutzt. Die Untersuchung bezieht sich allerdings auf die ersten 20 Minuten nach Injektion. Die Ruhezeit nach Präparation sowie die kontinuierliche Infusion des Medikamentes sollte diese Effekte weitgehend ausschließen.

Fentanyl: Das potente Opioid lässt in niedriger Dosierung eine Stimulation des Sympathikus erwarten. In höheren Dosierungen ist auch eine Kreislaufdepression möglich (Flacke 1983). Zum Effekt auf die Leberdurchblutung gibt es unterschiedliche Aussagen. Primär wurde der Einfluss als unwesentlich angesehen (Gelman 1987, Gelman 1992). In einer höheren Dosierung ($50 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{KG}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) ist allerdings doch mit der Beeinträchtigung des portalvenösen Blutflusses zu rechnen (Koizumi 1998). Diese Dosierungen wurden im Versuch nicht erreicht. Unter der Anwendung von Fentanyl ist ein Abfall des intestinalen Sauerstoffverbrauchs bemerkt worden (Tverskoy 1985). Durch die hier beschriebene Basisanästhesie aus Ketamin, Flunitrazepam und Pancuronium wurde über einen großen Zeitraum der Präparation und der Versuchsdauer eine ausreichende Narkosetiefe erreicht. Allerdings traten zwischenzeitlich Episoden nicht volumenmangelbedingter Herzfrequenzanstiege auf, die als beginnende Schmerzreaktion interpretiert wurden und Anlass zur zusätzlichen intermittierenden Gabe von $1,5\text{-}3,0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{KG}^{-1}$ Fentanyl waren. Nachfolgend wurde regelmäßig ein Abfall der Herzfrequenz auf das vorherige Niveau beobachtet. Da die Entscheidung zur intermittierenden Bolusgabe nach klinischen Gesichtspunkten erfolgt ist, sind individuell nicht abgrenzbare Beeinflussungen der Splanchnikusperfusion möglich, aber in Bezug auf die reine Versuchsphase nach der Stabilisierungsphase als nicht wahrscheinlich anzunehmen. Trotz der Halbwertszeit für Fentanyl von 4-7 Stunden (Miller 1997), können Effekte auf Grund einer Dosiskumulation ausgeschlossen werden.

Ketamin: Frühere Untersuchungen belegen, dass Ketamin (Dhasmana 1984, Gelman 1980, Idvall 1980, Thomson 1988) im Gegensatz zu Barbituraten (Ahlgren 1978) nur wenig mit der Durchblutung der Splanchnikusregion interferiert. Vorversuche ergaben, dass Ketamin als Mononarkotikum beim Schwein in sehr hohen Dosen gegeben werden muss, wodurch als Nebenwirkungen Tachykardie, Muskelzittern und Temperaturerhöhung auftreten (Nöldge 1992). Bei gleichzeitiger Applikation von Benzodiazepinen konnte die benötigte Dosis reduziert und das Auftreten der angeführten unerwünschten Wirkungen vermieden werden.

Vecuronium: Das nichtdepolarisierende Muskelrelaxans wurde als Bolus und anschließend kontinuierlich über den Perfusor verabreicht. In klinischer Dosierung sind für Vecuronium keine Veränderungen der systemischen oder regionalen Hämodynamik bekannt (Saxena 1983).

Die Einstellung der Beatmungsparameter wurde im Verlauf des Versuchs nicht verändert. Ausgenommen war die versuchsprotokollbedingte Veränderung der FiO_2 .

Die Dauer der Stabilisierungsphase entspricht den eigenen Vorerfahrungen der Forschungsgruppe aus über 200 Großtierexperimenten. Die Zeiträume nach der Veränderung der Sauerstoffkonzentrationen sind nach Literatursichtung gewählt. Sie liegen auf vergleichbarem Niveau anderer Forschungsgruppen (Macedo 1996). Die Dauer der Hyperoxiephasen scheint allerdings einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben. Unter Hyperoxie wurden nach vier Stunden unveränderter oder verminderter Perfusion schließlich sprunghafte Anstiege der Durchblutung des Darmes, des Magens, des Zwerchfells, des *Musculus psoas* und der Nebennieren registriert (Büsing 1981). Alle zur Hyperoxie getroffenen Aussagen sind daher nur unter Beachtung der zeitlichen Bezüge verwertbar.

Zur Sicherung konstanter Versuchsbedingungen gehörte auch die Aufrechterhaltung der Normokapnie. Damit sollten die störenden Einflüsse auf die Hepatosplanchnikusperfusion durch unkontrollierte Hypo- und Hyperkapnie (Fujita 1989, Gelman 1985, Gilmour 1980, Hughes 1979, Winsö 1985) vermieden werden. Bekannt ist allerdings das Problem der hyperoxisch bedingten Ausbildung von Dys- und Atelektasen, die mit einer Erhöhung der Shuntfraktion einhergeht. Durch die Fixierung der Beatmungsparameter ist das Ziel der Normokapnie nicht ganz erreicht worden. Die Höhe der hier erreichten arteriellen PCO_2 -Werte lag im Bereich einer Normo- bis moderaten Hypokapnie. Im Rahmen einer Hypokapnie wäre mit einem verstärkten stressbedingten Anstieg des intestinalen hämodynamischen Widerstandes (Winsö 1985) und einem Abfall des mesenterialen Blutflusses (Gilmour 1980) zu rechnen. Allerdings beziehen sich die genannten Studien auf niedrigere Werte der Hypokapnie und deren akute Induktion. Vergleichbare PCO_2 -Werte einer anderen Studie (moderate Hypokapnie) haben zu keiner Veränderung des mesenterialen Blutflusses geführt (Gelman 1985).

Bekannt ist, dass die kontrollierte Beatmung, insbesondere der PEEP, den Blutfluss der Leber und des Darmes signifikant vermindert (Bredenberg 1981, Bredenberg 1983, DeCastro 1985, Matuschak 1987, Pinsky 1997). Auf die Beatmung mit PEEP wurde in diesen Versuchen verzichtet. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss aber berücksichtigt werden, dass die hier diskutierten Hyperoxiemaßnahmen im klinischen Alltag eine maschinelle Beatmung voraussetzen, die normalerweise mit PEEP erfolgt. Durch Konstanthaltung des intrathorakalen Blutvolumens als Vorlastparameter kann aber dieser Effekt des PEEP reduziert werden (Iber 2004).

4.1.3 Präparation

Der Einsatz invasiver Messmethoden zur Bestimmung regionaler Blutflüsse und -drücke sowie auch die Messung der Gewebesauerstoffpartialdrücke ist nur durch die Eröffnung des Abdomens mittels einer großzügigen Laparotomie durchzuführen. Der dabei auftretende chirurgische Stress kann eine Kaskade verschiedener humoraler und nervaler Reaktionen in

Gang setzen, die sich in ihrer Wechselwirkung gegenseitig beeinflussen. Der akute Effekt auf die Versuchsergebnisse ist nur schwer abzuschätzen. Vorherige Untersuchungen konnten zeigen, dass mit einer Verringerung der regionalen Hepatosplanchnikusperfusion zu rechnen ist (Bohrer 1981, Gelman 1976, Gelman 1981, Granger 1980, Seltzer 1985). Trotz möglichst schonenden Vorgehens und anschließender Erholungsphase sind die Messwerte der vorliegenden Untersuchungen alle durch die Laparotomie und die nachfolgenden Präparationen beeinflusst. Diese Situation spiegelt die klinische Realität wider und lässt sich trotz sorgfältiger und tiefer Narkose nicht vollständig vermeiden. Die Effektivität der Narkose ist anhand sehr niedriger Plasmakatecholaminspiegel in vorausgegangenen Experimenten in unserer Arbeitsgruppe belegt worden (Vagts 2003, Vagts 2004).

Die Kanülierung der linken Lebervene erfolgte über eine transparenchymale Punktion (Paschen 1986, Paschen 1987). Die benutzte Flexüle wurde mit der Blutflussrichtung bis in den Bereich des Zusammenflusses der Lebervenen vorgeschoben. Die korrekte Lage wurde durch mehrere Vorversuche autoptisch überprüft. Zusätzlich ist die korrekte Lage über die unterschiedliche partielle Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in der *Vena portae*, *Vena hepatica*, der *Vena cava superior* und der *Arteria pulmonalis* in jedem Versuch belegt worden. Eine alternative Möglichkeit zur Gewinnung lebervenöser Blutproben hätte in der transjugularen Katheterisierung bestanden, allerdings sind bei dieser Technik Probleme mit Katheterdislokationen und partieller Okklusion der kleinen Venenäste beschrieben worden (Paschen 1986, Paschen 1987). Die Qualität der Blutentnahmen kann untersucherabhängig etwas schwanken, da die Geschwindigkeit der Blutentnahme nicht vollständig objektiviert werden kann. Eine ungewollte Durchmischung hepatovenöser Blutproben mit zentralvenösem Blut durch zu schnelle Aspiration sollte zwar vermieden werden, kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden. Aufgrund der punktionsbedingten Lage wird allerdings vermutet, dass der Einfluss als geringfügig anzusehen ist.

Die Punktion der *Vena portae* wurde mittels der Seldinger-Technik ausgeführt. Die Katheterplatzierung erfolgte so, dass die Spitze genau in der Leberpforte zum Liegen kam. Nach der Präparation der *Vena portae* konnte proximal der Einmündung der zuführenden Mesenterialvenen ein Ultraschallmesskopf platziert werden. An dieser Stelle werden alle venösen Zuflüsse der *Vena portae* erfasst. In Vorversuchen konnte geklärt werden, dass der eingelegte Katheter die Messung des Blutflusses nicht beeinträchtigte.

Bei der notwendigen Präparation der Arterien und der Venen wurde das die Gefäße umgebende Bindegewebe weitestgehend geschont, um die perivaskulär verlaufenden Nervenfasern möglichst nicht zu verletzen (Lautt 1980, Lautt 1983) und die physiologische nervale Autoregulation der Gefäße zu erhalten (Richardson 1981, Richardson 1982).

Da langdauernde intraabdominelle Eingriffe mit erheblichem Wärmeverlust verbunden sein können und die daraus resultierende Hypothermie die regionale Perfusion des Splanchnikus-

gebietes (Nagano 1990a) und die Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins beeinflussen könnte, waren Maßnahmen nötig, um die Temperatur weitgehend konstant zu halten. Der Operationssaal wurde auf 25°C Raumtemperatur gehalten, die verabreichten Infusionen und Spüllösungen wurden vorgewärmt, die Tiere auf einer Wärmematte gelagert, die Atemgase angewärmt und angefeuchtet und die eventerierten Abdominalorgane in feuchtwarme Tücher eingeschlagen. In den Ruhephasen wurden die Tiere zusätzlich mit Tüchern abgedeckt.

4.1.4 Messmethoden

4.1.4.1 Hämodynamische Messungen

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgte nach der Thermodilutionsmethode (Fegler 1954, Ganz 1972). Die Reproduzierbarkeit der Messungen hängt sehr von der Temperatur der Injektionsflüssigkeit, der Injektionsgeschwindigkeit und der Menge der injizierten Lösung ab. Für diese Untersuchungen wurden für jede Messung 5 ml eisgekühlte (2-4°C) physiologische Natriumchloridlösung injiziert. Da die jeweilige Beatmungsphase über die Veränderung des intrathorakalen Druckes das Ergebnis der Messung beeinflusst (Andreen 1974), wurden insgesamt so viele Injektionen vorgenommen, bis drei Werte vorlagen, die nicht mehr als zehn Prozent voneinander abwichen. Aus diesen Ergebnissen wurde dann der Mittelwert berechnet.

Zusätzlich wurde die Messung über die Farbverdünnungsmethode eingesetzt. Neben der Bestimmung des Blutvolumens und des extravaskulären Lungenwassers ist die hepatische Elimination des Farbstoffs Indocyaningrün als Parameter für die Stoffwechselaktivität der Leber betrachtet worden (Leevy 1979). Interferenzen der verschiedenen Farbstoffinjektionen sind durch die Messintervalle von 60 Minuten weitgehend ausgeschlossen.

Die Erfassung der Blutflussgeschwindigkeiten wurde mit Ultraschallmessköpfen nach dem Laufzeitverfahren realisiert. Ein Vorteil der Messköpfe ist die getrennte Erfassung des Blutflusses der zuführenden Gefäße, die eine differenzierte Erfassung der Regulationsvorgänge erlaubt. Dies ist insbesondere für die Beurteilung der doppelten Blutversorgung der Leber von Vorteil. Entscheidend für die Qualität der Messungen per Ultraschall ist die Gewährleistung einer guten akustischen Ankopplung zwischen Messkopf und Gewebe, die durch das Einbringen von Ultraschallgel gewährleistet wurde.

Neben dieser invasiven Methode stehen noch weitere invasive und auch die nichtinvasive Verfahren zur Verfügung. Die älteren Untersuchungen mit dem beschriebenen Tiermodell wurden mit elektromagnetischen Flussköpfen durchgeführt. Diese Messungen beruhten auf dem Induktionsprinzip. Die notwendige chirurgische Invasivität ist vergleichbar. Die Präzision der Gefäßpräparation ist für die elektromagnetische Messung sehr bedeutsam, für das Ultraschallverfahren aber weniger kritisch. Für das Ultraschalllaufzeitverfahren werden weitere Vorteile erwähnt (Heimisch 1996): Die erzielte Messgenauigkeit liegt bei 10 % des realen

Wertes, die Abweichung der elektromagnetischen Messung liegt bei 10-15 %. Damit ist das Ultraschallverfahren als präziser einzustufen. Das Verfahren zeigt eine relativ hohe Null- und Langzeitstabilität und ist nach dem Einschalten schnell messbereit. Für die elektromagnetische Induktionsmessung ist eine zehnmünütige Vorlaufzeit erforderlich. Die achsen-gerechte Lage des Ultraschallmesskopfes ist bei der Laufzeitmessung weniger wichtig als beim elektromagnetischen Messkopf. Für die Berechnung der Durchflussmenge nach dem Induktionsprinzip ist die Kenntnis des Gefäßdurchmessers erforderlich. Da die Messköpfe in industriell vorgefertigten Größen vorliegen, wird die Anpassung an die Gefäßquerschnitte nur annähernd erreicht. Als optimal für die Messungen hat sich ein eng anliegender Messkopf erwiesen. Daraus resultiert eine Gefäßeinengung von 10-15 % im arteriellen und 25 % im venösen Bereich (Grant 1988, Meisner 1968, Meisner 1970a). Das Ultraschalllaufzeitverfahren ist grundsätzlich nicht abhängig von der exakten Erfassung des Gefäßquerschnitts und kommt mit einer ungefähren Abstimmung der Messkopfgröße auf den präparierten Gefäßabschnitt aus. Die Störung des Magnetfeldes durch in der Nähe befindliche metallische Gegenstände entfällt bei einem Ultraschallverfahren ganz. Ebenso entfallen versuchsbedingte Einflüsse durch Veränderungen der Ladungsträgerdichte im Blutstrom. Das Ultraschalllaufzeitverfahren gilt heute als Gold-Standard.

Die Nutzung eines Duplexsonographieverfahrens ist zwar prinzipiell ebenso zur Bestimmung der Durchflussmengen denkbar, wird aber aus verschiedenen Gründen als unzureichend angesehen: Die Bestimmung des genauen Gefäßquerschnittes ist insbesondere bei kleinen Gefäßen mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden (Heimisch 1996). Die Veränderung des Einfallwinkels kann zu erheblichen Verfälschungen der Messwerte führen. Die Qualität der Messungen ist untersucherabhängig. Unregelmäßigkeiten im Strömungsprofil können zu turbulenten Strömungen führen, die wiederum Schwierigkeiten bei der Erfassung der mittleren Strömungsgeschwindigkeit nach sich ziehen (Hagl 1974, Pfau 1968). Die genannten Vorteile führten zu der Entscheidung der Nutzung des Ultraschalllaufzeitverfahrens. Die Methode hat sich bereits in verschiedenen Studien im Rahmen dieses Tiermodells zur Erforschung der Splanchnikusperfusion bewährt (Vagts 1998, Villinger 2000).

4.1.4.2 Gewebesauerstoffpartialdruckmessungen

Die im Gewebe vorliegenden Sauerstoffpartialdrücke können weder durch die Berechnung des Sauerstofftransportes noch durch die Messung der Sauerstoffpartialdrücke oder Sauerstoffsättigungen im venösen Blut des jeweiligen Organs genau bestimmt werden (Kessler 1976, Kessler 1984, Lübbers 1966, Lübbers 1977a, Lübbers 1977b, Nylander 1983, Schönleben 1979, Spiegel 1987).

In den vorliegenden Untersuchungen wurde der Gewebesauerstoffpartialdruck mit Hilfe der Mehrdrahtoberflächenelektrode nach Kessler und Lübbers gemessen (Kessler 1976, Lübbers 1977a, Lübbers 1977b, Ödmann 1980). Das Messverfahren gilt als etabliert. Das polarographische Sauerstoffmessprinzip ist die Reduktion des Sauerstoffs an einer Edelmetallelektrode mit einer negativen Vorspannung von 700 mV. Die Sensitivität der Sonde gestattet es, Störungen der Oxygenierung und der Mikrozirkulation in einem Stadium zu erfassen, in der die systemischen hämodynamischen Parameter noch keinerlei Hinweis auf vorliegende Perfusionsstörungen geben (Kessler 1973, Kessler 1984, Lübbers 1966, Sinagowitz 1973, Sinagowitz 1974).

Der entscheidende Vorteil dieser Messtechnik ist die Messung des tPO_2 ohne Verletzung der Gewebeoberfläche (Lübbers 1977a, Lübbers 1977b, Spiegel 1985, Spiegel 1987). Andere Messmethoden unter Verwendung von Nadelelektroden verursachen Mikrotraumen mit nachfolgenden Hämatomen und Mikrozirkulationsstörungen. Durch die unerwünschte Anlagerung von Ionen und Proteinen aus der unmittelbaren Umgebung kommt es zusätzlich zu einer Verfälschung der Messgenauigkeit, da diese ebenso durch die Polarisationsspannung reduziert werden (Baumgärtl 1985, Lübbers 1966). Die MDO hingegen wird durch eine Teflonmembran an der Spitze der Platinkathoden vor Proteinanlagerungen geschützt (Kessler 1976). Das geringe Auflagegewicht der Elektrode von $0,7 \text{ g}\cdot\text{cm}^2$ verhindert druckbedingte Veränderungen der Mikrozirkulation an der zu messenden Gewebeoberfläche (Conzen 1988, Lübbers 1977a). Um mit der MDO möglichst reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, müssen bei der Präparation der Sonde und der Messung einige Besonderheiten beachtet werden:

1. Die regelmäßige Reinigung der Platinelektrodenspitzen mit einem feinen Schleifmittel ist nötig, um die Übergangswiderstände gering und reproduzierbar zu halten.
2. Das Einstellen stabiler reproduzierbarer Elektrodengrenzschichtbedingungen (Spiegel 1987) wurde durch eine einstündige Einlaufzeit der fertig präparierten Messelektrode gewährleistet und konnte über die Messeinheit verfolgt werden.
3. Vor jeder Messung erfolgte die erneute Zweipunkteichung der MDO. Der enge Kontakt der Elektrode zum Gewebe soll eine Beeinträchtigung durch Luftsauerstoff verhindern. Dazu wurde eine Halterung geschaffen, mit der die Sonde senkrecht aufgesetzt wird. Zur Begrenzung der Sauerstoffdiffusion im zu messenden Gewebe

ist die Halterung luftdicht mit einer Membran verbunden, die dem umliegenden Gewebe aufliegt.

4. Zum Messzeitpunkt ist die Einhaltung konstanter hämodynamischer Bedingungen zu gewährleisten.
5. Das zu untersuchende Gewebe muss durch schonende Präparation freigelegt werden, um lokale Mikrozirkulationsstörungen zu vermeiden (keine Traktion der Mesenterien, schonende Mucosapräparation mit ausreichendem Abstand zu vorhergehenden Messarealen, suffizienter seroseröser Nahtverschluss nach Messung).
6. Der reproduzierbare Auflagedruck wird ausschließlich von dem geringen Eigengewicht der MDO erzeugt, die zur Messung an den Drähten hängend aufgelegt wird. Das Ziel ist es, möglichst keine druckinduzierte Mikrozirkulationsstörung zu erzeugen.

Vor jedem Einsatz der MDO ist die Zweipunkteichung für eine FiO_2 von 0 und 0,208 erfolgt. Diese Eichungsmethode wurde bei allen Splanchnikusperfusionsstudien gleichermaßen eingesetzt. Für die spezielle Fragestellung im hyperoxischen Bereich wird eine Eichung mit einem hohen PO_2 als dritter Eichpunkt empfohlen, die für die vorliegenden Untersuchungen allerdings nicht erfolgt ist (Haus 1982). Das Beibehalten der bisherigen Versuchsanordnung ist vor allem mit Rücksicht auf die Vergleichbarkeit der Untersuchungen der Kontrollgruppe und anderen Studien gewählt worden. Die absolute Höhe der gemessenen Gewebesauerstoffpartialdrücke unter Hyperoxie ist damit sicherlich nicht so präzise einzuschätzen wie im normoxienahen Bereich. Sie bewegt sich allerdings immer noch im Bereich der linearen Veränderungen (Haus 1982).

Nicht geklärt ist, inwieweit die Messung des Gewebesauerstoffpartialdrucks an der Organoberfläche tatsächlich als repräsentativ für die tiefer liegenden Organschichten gelten kann, denn die Leberkapsel und die tiefer liegenden Gewebeareale werden verschieden durchblutet. Differenzen des PO_2 der Gewebeoberfläche zu tiefer liegenden Gewebeschichten wurden für die Niere (Lübbbers 1977a) und das Myokard (Domenech 1969) ermittelt. Dieses Ergebnis wird mit einer inhomogenen Kapillarisation im Gewebe begründet. Die auf der Leberoberfläche gemessenen Werte repräsentieren eher den arteriellen Anteil der Perfusion (Arvidsson 1988, Gouma 1986). Ohne Unterschiede sind wiederum die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchungen im Skelettmuskel, die an der Oberfläche mit der MDO (Lund 1980a, Lund 1980b, Weiss 1986) und im Gewebe mit Nadelelektroden (Kunze 1966) gemessen wurden. An der Mukosa kann man eher davon ausgehen, dass der gemessene Oberflächensauerstoffpartialdruck dem niedrigsten an der Zottenspitze bestehenden PO_2 entspricht.

Auf der Ebene der Mikrozirkulation gibt es einige Besonderheiten, die die Schwierigkeiten

der Interpretation der Gewebepartialdruckmessung zum Teil erklären (Renkin 1985):

1. Die mikrovaskuläre Morphologie ist uneinheitlich; interkapilläre Distanzen sind variierend ebenso wie die Länge der arteriovenösen Wege.
2. Die Verteilung der Erythrozyten und des Plasmas ist nicht einheitlich. Es zeigen sich zeitliche und räumliche Perfusionunterschiede bezüglich der Drücke und Flussgeschwindigkeiten.
3. Die spezifische Antwort eines Mikrogefäßes verhält sich unter Umständen gegenläufig zum Gesamtorgan.

Als Ergebnis der Heterogenität der Mikrozirkulation muss akzeptiert werden, dass die Sauerstoffpartialdrücke im Gewebe möglicherweise niedriger sind, als bei einem idealisierten Eingefäßmodell erwartet. Dies spiegelt auch die Darstellung der gemessenen Gewebesauerstoffpartialdruckwerte in Form von Histogrammen wider. Sie zeigen das enge Nebeneinander hoher und niedriger Messwerte, die im Idealfall einer homogenen Oxygenierung normalverteilt sind. Die Vielzahl der verschiedenen Einzelmessungen in unseren Versuchen ist dieser möglichen inhomogenen Kapillarisation des Gewebes geschuldet (Hauss 1982).

4.1.4.3 Berechnung der Sauerstoffbilanzen

Die gemessenen Größen Sauerstoffpartialdruck, Sauerstoffsättigung und Hämoglobinkonzentration werden als Sauerstoffstatus bezeichnet (Zander 2004). Sie dienen der Berechnung der Sauerstoffbilanzen nach den im Formelteil angegebenen Formeln.

Die „Hüfnersche Zahl“ quantifiziert als Bindungskoeffizient die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff in Form von Oxyhämoglobin zu binden. Die theoretische Höhe wird mit 1,39 ml Sauerstoff pro Gramm Hämoglobin bei einer Sauerstoffsättigung von 100 % angegeben (Zander 2004). In der Literatur lassen sich verschiedene Angaben finden. Bei der Suche nach möglichen Ursachen dieser divergierenden Angaben und der Berücksichtigung möglicher Fehlerquellen lässt sich die Angabe einer niedrigen Bindungsfähigkeit zum Teil über die Zusammensetzung des Hämoglobins erklären. Das Gesamthämoglobin besteht zu circa 2 % aus Methämoglobin und Carboxyhämoglobin. Beide Fraktionen werden bei der Messung der partiellen Sauerstoffsättigung nicht erfasst, da nur der oxygenierbare Anteil des Hämoglobins in die partielle Sauerstoffsättigung eingeht. Die mathematische Korrektur mit dem Faktor 0,98 (für den theoretisch oxygenierbaren Anteil am Hämoglobin von 98 %) ergibt einen korrigierten Bindungskoeffizienten von 1,36 mlO₂·g⁻¹Hb bei 100 % Sättigung. Aufgrund von Blutgasanalysen ist dieser Faktor mit 1,34 mlO₂·g⁻¹Hb festgelegt worden (Thews 1997). Für die Studien der Forschungsgruppe wurde unabhängig von diesen theoretischen Betrachtungen als gemeinsame Berechnungsgrundlage eine „Hüfnersche Zahl“ von 1,34 mlO₂·g⁻¹Hb vorgegeben. Damit unterliegen die Angaben der errechneten Absolutwerte der

angegebenen Sauerstoffbilanzen einem Fehler, der aber sowohl für die Kontrollgruppe, die Normoxie als auch für die Hyperoxiewerte gleichermaßen besteht. Für den Vergleich der Absolutwerte mit anderen Arbeiten muss die Berechnungsgrundlage gegebenenfalls berücksichtigt werden.

Die Nutzung der partiellen Sauerstoffsättigung als Berechnungsgrundlage ist in Anbetracht eines sich eventuell verändernden Methämoglobinspiegels als problematisch anzusehen, da eine Akkumulation von Wasserstoffperoxid im Rahmen der Hyperoxie nicht ausgeschlossen werden kann (Yusa 1987). Wasserstoffperoxid ist ein Abbauprodukt des Superoxidradikals und als Methämoglobinbildner bekannt (Thomas 2000b). Durch die Nutzung der absoluten („wahren“) Sauerstoffsättigung würde eine unbemerkte Beeinflussung der Berechnungsgrundlage durch eine verstärkte Methämoglobinbildung vermieden. Eine Beeinflussung der Berechnungsgrundlage durch eine verstärkte Methämoglobinbildung kann nicht ausgeschlossen werden. Unter physiologischen Bedingungen wird Methämoglobin durch erythrozytäre Systeme mit einer Halbwertszeit von zwei Stunden in Gegenwart von Glutathion zu Hämoglobin reduziert (Zander 2004). Inwieweit dies auch unter oxidativem Stress und für dieses Hyperoxiemodell gilt, ist bisher nicht untersucht worden.

Die im Serum gelöste Menge Sauerstoff wurde mit einem Löslichkeitsfaktor von $0,0031 \text{ mlO}_2 \cdot \text{dl}^{-1} \text{ Blut} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ berechnet. Dieser Wert ist zwar wiederholt benutzt worden, in seiner Höhe aber nicht unumstritten. Abweichend davon wird für einen Hämoglobingehalt von $15 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1} \text{ Blut}$ auch ein Wert von $0,0037 \text{ mlO}_2 \cdot \text{dl}^{-1} \text{ Blut} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ angegeben (Zander 2004). Der Einfluss des Faktors auf die berechneten Parameter erscheint geringfügig. Beim Vergleich der berechneten Absolutwerte mit anderen Arbeiten muss (ebenso wie bei der „Hüfnerschen Zahl“) die jeweilige Berechnungsgrundlage gegebenenfalls berücksichtigt werden.

Das Vorgehen zur Messung der Sauerstoffpartialdrücke beinhaltet weitere potentielle Fehlerquellen. Die Blutproben werden einerseits bereits durch die geringe Menge an zugesetztem Heparin verdünnt. Andererseits bestehen die genutzten Blutgasröhrchen bestehen aus Polypropylen. Für dieses Material ist ein Verlust der Proben an gelöstem Sauerstoff durch Diffusion gemessen worden. Bei einem Ausgangs- PO_2 von 680 mmHg ist die Diffusion für die Abnehmeröhrchen mit 6 mmHg pro Minute zu veranschlagen. Wasser verliert in der ersten Minute sogar 16 mmHg (Lodato 1989). Da die Bestimmung der Blutgase aus technischen Gründen frühestens 15 Minuten nach der Blutentnahme stattfinden konnte, ist ein Verlust an Sauerstoff anzunehmen aber nicht sicher zu quantifizieren. Die in der Literatur (Risch 2000) angegebenen Korrekturfaktoren für diesen Zeitraum liegen bei 1,196-1,517 ($\text{PO}_{2\text{korrigiert}} = \text{PO}_{2\text{gemessen}} \cdot \text{Korrekturfaktor}$). Zusätzlich muss noch die technisch bedingte interne Messfehlerbreite der Blutgasgeräte in Betracht gezogen werden. Sie wird bei einem PO_2 von 560 mmHg mit 9 mmHg angegeben (Lodato 1989).

4.1.4.4 Analyse der Leberfunktion

Zur Analyse der Leberleistung wurden die hepatische Laktataufnahme und die Plasmadisappearance rate herangezogen. Die Beurteilung der zellulären Integrität der Leberzellen wurde über die Messung der Aminotransferasen (ALAT, ASAT) ermöglicht.

Hepatische Laktataufnahme: Ein Problem besteht in der Messung der Laktatkonzentration. Die elektrochemische Bestimmung des Laktatspiegels über die amperometrische Methode ist gebunden an die Umwandlung von Laktat und Sauerstoff zu Wasserstoffperoxid (Thomas 2000c). Die Umwandlung von Superoxidanionen zu Wasserstoffperoxid unter Hyperoxie wurde aber noch nicht quantifiziert. Der Effekt auf die vorgenommenen Messungen bleibt damit ungeklärt, wird aber bisher als gering angenommen.

Plasmadisappearance rate Indocyaningrün: Die PDR_{ICG} ist als Maß der metabolischen Leistungsfähigkeit der Leber etabliert und in verschiedenen Voruntersuchungen genutzt worden (Abdel Salam 1976, Puccini 2001). Die Verwendung von Indocyaningrün für die Bestimmung der Leberperfusion hat eine lange Tradition (Hultman 1966). Sie bestimmt einen kombinierten Parameter, der die Durchblutung der Gefäßprovinz, die Shuntbildung (portocavale Anastomosen) und die Leistungsfähigkeit auf der hepatischen Stoffwechselebene erfasst. Indocyaningrün hat den besonderen Vorzug, fast ausschließlich und vollständig in der Leber metabolisiert zu werden. Der Einsatz am Patienten hat allerdings eine entscheidende Limitation: Eine Einschränkung der Perfusion kann von einer verminderten metabolischen Leistungsfähigkeit nicht sicher unterschieden werden. Möglicherweise erklärt dies die Schwierigkeiten, aus dem frühzeitigen Erfassen der PDR_{ICG} Schlussfolgerungen für die Therapie zu ziehen (Maynard 1997). Die Nutzung der Methode innerhalb der vorliegenden Untersuchung ist durch die Bestimmung der Blutflüsse der *Arteria hepatica* und der *Vena portae* jedoch etwas zuverlässiger. Allerdings kann selbst bei bekanntem Blutfluss nicht sicher entschieden werden, wieviel Veränderung der PDR_{ICG} der jeweiligen Veränderung des Blutflusses zuzuordnen ist. Das gilt insbesondere, wenn sich durch die Veränderung der kapillären Strombahn zusätzlich die Anzahl beteiligter Hepatozyten und die damit verbundene metabolische Leistungsfähigkeit verändert. Die Verwendung von Lidocain und die Messung seiner Metaboliten als Maß der hepatischen Stoffwechselaktivität ist wiederholt beschrieben worden und akzeptiert. Da Lidocain aber auch als ein Methämoglobinbildner bekannt (Thomas 2000d) und die Interaktion mit den ROS nicht geklärt ist, wurde auf die Nutzung des Verfahrens verzichtet.

Zelluläre Integrität: Die Aktivität der Aminotransferasen im Serum gilt als Maß der zellulären Integrität der Leber. Die Höhe der in das Plasma übertretenden Enzymaktivität korreliert mit der Größe eines Parenchymschadens. Dabei ist die Alaninaminotransferase leberspezifischer als die Aspartataminotransferase. Da insbesondere die ASAT auch in anderen Geweben freigesetzt werden kann, ist auf den Quotienten der ASAT/ALAT zu achten. Die

Erhöhung der Aminotransaminasen gilt als relativ leberspezifisch, wenn der Quotient kleiner als 1,0 ist (Thomas 2000a).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Versuche lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Eine Erhöhung des Sauerstoffangebotes für den Dünndarm und die Leber ist durch eine Hyperoxie nicht zu erreichen.
2. Der Effekt der Hyperoxie auf die Gewebeoxygenierung ist nicht einheitlich. Während eine Hyperoxie zu einer deutlichen Erhöhung der Gewebeoberflächensauerstoffpartialdrücke der Serosa und Leberoberfläche führt, bleiben die Werte der Mukosa unverändert.
3. Die Effekte der Hyperoxie auf die Gewebeoxygenierung sind auf allen drei Stufen der Hyperoxie nachweisbar.

4.2.1 Systemische Parameter

4.2.1.1 Sauerstoffpartialdruck

Das Ziel, mit der varianten Einstellung der FiO_2 einen eng eingegrenzten PaO_2 -Korridor zu erreichen, konnte erreicht werden. In der Wertung der vorliegenden Veränderungen zeichnet sich eine Mehrstufigkeit der Reaktion ab. Bei der Messung der betrachteten hämodynamischen Parameter nach Rückführung der FiO_2 auf 0,25 im letzten Untersuchungsabschnitt zeigten sich nicht alle Parameter im betrachteten Zeitraum reversibel. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die verschiedenen Steuerungsgrößen einer unterschiedlichen zeitlichen Dynamik unterliegen und nicht nur in direkter Abhängigkeit vom bestehenden PaO_2 stehen.

4.2.1.2 Sauerstoffsättigungen

Arterielle Sauerstoffsättigung

Die arterielle Sauerstoffsättigung bleibt auf einem Niveau von 100 % konstant. Teilweise sind sogar Werte geringfügig über 100 % ausgewiesen worden. Messwerte über 100 % wurden in der Forschungsgruppe durchgehend auf 100 % abgerundet. Inwieweit dieses Vorgehen berechtigt ist, bleibt im Rahmen dieser Untersuchung unbeantwortet, da eine nähere Untersuchung der Veränderung der nicht oxygenierbaren Hämoglobinanteile nicht erfolgt ist. Benutzt wurde ein Gerät, das sich durchgängig im klinischen Einsatz befand und einer regelmäßigen Qualitätskontrolle unterlag. Ursache des Phänomens könnten auch technische Unzulänglichkeiten dieser Geräte sein, die allerdings in dieser Größenordnung im Stationsalltag eine untergeordnete Rolle spielen und deshalb toleriert werden. Damit birgt aber die Berechnung des arteriellen und des venösen Sauerstoffgehaltes eine systematische Fehlerquelle, die für alle gleichermaßen Messungen bestand. Die Differenzen zwischen den Kontroll- und Hyperoxietieren kann eigentlich nur über eine unterschiedliche Drift der

Messpräzision der Geräte innerhalb des Wartungsintervalls erklärt werden, da die Wartung der Geräte völlig unabhängig von der Planung der Tierversuche erfolgte.

Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung steigt unter absoluter Hyperoxie. Dieser Effekt ist trotz unverändertem Sauerstoffangebot bei gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch zu erwarten, da der erhöhte Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs auch einen größeren Anteil zur Deckung des Sauerstoffbedarfs beiträgt.

In der Posthyperoxiephase zeigt sich mit dem Abfall der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung eine signifikante Veränderung gegenüber dem Baselinezustand. Die verstärkte Entsättigung ist durch das herzeitvolumenbedingte Nachlassen des Sauerstoffangebotes zu erklären.

4.2.1.3 Systemische Hämodynamik

Drücke

Die gemessenen Drücke MAP, CVP und PCWP zeigten sich während der vorliegenden Untersuchung unverändert. Ebenso entspricht der unveränderte PAP_{mean} in der Literatur beschriebenen Ergebnissen (Zander 2005).

Hämoglobinkonzentration

Die Konstanzhaltung der hämodynamischen Parameter mit einer Volumen- und Elektrolytsubstitution lassen die Möglichkeit offen, dass eine resultierende Hämodilution ungewollt die Zielparameter beeinflusst. Eine ungewollte Hämodilution konnte aber anhand konstanter Hb-Werte ausgeschlossen werden.

Blutvolumina

Eine volumenmangelbedingte Veränderung der Kreislaufparameter kann durch den Nachweis unveränderter ITBVi und TBVi-Werte ausgeschlossen werden.

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz der Versuchstiere liegt zum Teil über den Normwerten für nichttragende Zuchtschweine. In der Literatur werden dazu unterschiedliche Angaben gefunden: Während sich eine ältere Untersuchung auf 67 Schläge·min⁻¹ (Lückmann 1958) festlegt, finden sich in anderen Quellen sowohl ein Referenzbereich von 80-100 Schlägen·min⁻¹ (Bickhardt 1997) als auch ein Ruhepuls von 108 Schlägen·min⁻¹ (Außel 2001). Die Werte für junge Schweine (Läufer) im Alter von 12 Wochen liegen generell etwas höher und werden mit 99 Schlägen·min⁻¹ (Lückmann 1958) angegeben. Auffallend ist allerdings der deutliche Unterschied zur Kontrollgruppe, der möglicherweise durch Altersunterschiede erklärt werden

könnte. Eine Herzfrequenz von 119 Schlägen-min¹ (Lückmann 1958) wäre demnach für jüngere Tiere im Alter von zwei Monaten als typisch anzusehen. Das exakte Alter der Tiere ist allerdings nicht bekannt, da die Tiere nur nach ihrem ungefähren Gewicht ausgesucht und geliefert wurden. Ein Altersunterschied von wenigen Wochen zwischen der Kontrollgruppe und den Hyperoxietieren könnte somit die Ursache dieses Phänomens sein. Leider kann dieser Umstand nicht durch Unterschiede im Körpergewicht der Tiere belegt werden. Aufgrund dieser Abweichungen sind die Kontrollwerte auch nur zum Nachweis der Stabilität des Tiermodells herangezogen worden. Als Kontrollwert der Hyperoxiebelastung dient deshalb der Status 1 in der Hyperoxiegruppe.

Schlagvolumen

Das Schlagvolumen wurde aus dem Herzzeitvolumen und der Herzfrequenz berechnet. Es zeigt unter der Hyperoxie keine signifikanten Veränderungen, der Abfall in der Posthyperoxiephase ist jedoch signifikant. Berücksichtigt man zusätzlich die ansteigende Aktivität der ASAT unter absoluter Hyperoxie, könnte dieser Effekt als Folge eines hyperoxischen myokardialen Schadens vermutet werden. Ein möglicher toxischer myokardialer Schaden im Rahmen der Hyperoxie ist in der Literatur vorbeschrieben. Ob dieser hier bereits eingetreten ist, lässt sich nicht sicher belegen.

Herzzeitvolumen

Die Abnahme des Herzzeitvolumens unter den Bedingungen der Hyperoxie ist bekannt und bereits vorbeschrieben (Zander 2005, Arnold 1973). Der Effekt ist aber nicht als proportional zur Steigerung des FiO_2 zu beobachten. Vielmehr tritt er unter der milden Hyperoxie sehr deutlich auf, um sich dann auf höherem Oxygenierungsniveau wieder auf dem normoxämischen Ausgangsniveau zu bewegen.

Der gleiche Effekt lässt sich auch in einer früheren Arbeit erkennen, wobei hier nicht das vorgegebene Signifikanzniveau erreicht worden ist (Asher 1988). In der Studie von 1988 erreicht der Umfang der HZV-Senkung 8,2 %. In den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich auf dem Niveau ein Abfall des Herzzeitvolumens um immerhin 18 % bezogen auf die Ausgangsdaten. Das Maximum der Herzzeitvolumensenkung wurde dabei mit 25 % erreicht. Die Ursachen für die differierenden Ergebnisse in den Untersuchungen sind in den Unterschieden der Versuchsmodelle zu suchen. Neben der Form der Anästhesie und der Art der Versuchstiere spielt auch die Dauer und Höhe der Hyperoxie eine Rolle. Bemerkenswert ist, dass nach Rückführung der FiO_2 auf 0,25 das Herzzeitvolumen weiter fällt. Die Beobachtungen der Posthyperoxiephase sind in der gesichteten Literatur bisher jedoch noch nicht dokumentiert. Da die Herzfrequenz unverändert bleibt, könnte die Verminderung des Schlagvolumens für die Veränderung in der Posthyperoxiephase verantwortlich sein.

Systemischer hämodynamischer Widerstand

Wie erwartet zeigt sich eine initiale Steigerung des systemischen Widerstandes unter milder Hyperoxie (Arnold 1973, Zander 2005), die entsprechend der relativen Herzzeitvolumensteigerung während der weiteren FiO_2 -Steigerung wieder rückläufig ist. Die diesen Ergebnissen zugrunde liegenden Regulationen sind bisher nicht genau untersucht. In der Posthyperoxiephase zeigt sich ein überraschendes Ergebnis. Erwartet wurde der Abfall des Widerstandes auf das Normoxieniveau. Der erneute Anstieg auf das Maximum der unter Hyperoxie gesehenen Werte zeigt, dass die Vorgänge nicht nur direkt durch den aktuellen arteriellen Sauerstoffpartialdruck gesteuert werden. Vielmehr scheinen sie in komplexere Zusammenhänge eingebettet zu sein. Neben zentralnervös und humoral gesteuerten Vorgängen ist auch ein Mangel an antioxidativ wirksamen Substanzen in Betracht zu ziehen. Entsprechende Ergebnisse vergleichbarer Untersuchungen sind bisher nicht bekannt. Berücksichtigt werden muss aber die enge mathematische Kopplung an den Verlauf des HZV, die allein bereits eine ausreichende Erklärung des Widerstandverhaltens bietet.

4.2.1.4 Systemische Sauerstoffbilanz

Systemisches Sauerstoffangebot

Der Verlauf des Sauerstoffangebotes zeigt sich nicht proportional zur Steigerung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks. Unter milder und forcierter Hyperoxie ist die Absenkung des Angebotes zu erkennen. Die ursächliche HZV-Reduktion kann durch die Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks nicht ausgeglichen werden. Dies überrascht nicht, da der physikalisch gelöste Anteil des Sauerstoffs nur geringfügig zur Steigerung des Sauerstoffgehaltes des Blutes beiträgt. Entsprechend der Gegenregulation des HZV bei weiter erhöhtem Sauerstoffpartialdruck steigt das Sauerstoffangebot wieder an. In der nachfolgenden Posthyperoxiephase wird wiederum der Minimalwert (analog zum Herzzeitvolumen) wie unter milder und forcierter Hyperoxie erreicht.

Vergleichbare Ergebnisse dieser Dynamik sind in der gesichteten Literatur ebenfalls nicht erwähnt. Möglicherweise zeigt sich neben den Auswirkungen toxischer Einflüsse der Hyperoxie auch eine gegen den oxidativen Stress gerichtete Schutzreaktion, die sich bei milder Hyperoxie einem Optimum nähert und nachfolgend weniger effektiv ist.

Die Streuung der Werte kann mit dem bestehenden Versuchsaufbau nicht hinreichend erklärt werden. Die Ursachen einer unterschiedlichen Ausprägung der Hyperoxiereaktion der Tiere liegt vermutlich jenseits der erfassten Parameter. Als Beispiel könnten hier Unterschiede in der antioxidativen Entgiftungskapazität vermutet werden. Dies gilt bereits für den Status 1, da bereits unter einer geringfügig erhöhten FiO_2 von 0,25 messbare Effekte nicht sicher auszuschließen sind (siehe 4.1.1.2).

Systemischer Sauerstoffverbrauch

Auf allen Hyperoxiestufen bleibt der systemische Sauerstoffverbrauch konstant. Obwohl diese Beobachtung selbstverständlich erscheint, gibt es zu diesem Parameter in der Literatur unterschiedliche Aussagen. So wurde durch verschiedene Autoren die Reduktion des Sauerstoffverbrauchs vorbeschrieben (Lodato 1990a, Lodato 1990b, Lodato 1989, Norman 1966, Reinhart 1991, Spies 1996). Das ist bemerkenswert, da der metabolische Umsatz und Energiebedarf in Ruhe unter einem ausreichenden Sauerstoffangebot als konstant angenommen werden darf (Schumacker 1987). Unter dieser Annahme bedeutet der Abfall des Sauerstoffverbrauchs unter das Niveau der metabolischen Anforderung, dass der Organismus eine Sauerstoffschuld eingeht. Die ist nur zu kompensieren, wenn der metabolische Sauerstoffbedarf reduziert oder die Nutzung anaerober Energiequellen gesteigert wird (Schumacker 1993, Schumacker 1989).

LODATO (Lodato 1990a) nennt drei mögliche Ursachen dieses Effektes des verminderten Sauerstoffverbrauchs:

1. die systemische zelluläre Zytotoxizität der Hyperoxie,
2. ein paradoxes inadäquates Sauerstoffangebot auf mikrozirkulatorischem Level,
3. eine fakultative Verminderung des Sauerstoffbedarfs.

Die Ergebnisse wurden später als Produkt von Mess- und Kalkulationsfehlern diskutiert (Zander 2005). Als entscheidend werden dabei die methodischen Fehler bei der korrekten Sauerstoffpartialdruckmessung im hyperoxischen Bereich angesehen. So soll in den Blutproben ein bis zu 120 mmHg geringerer Sauerstoffpartialdruck gemessen worden sein. Weitere Probleme werden der Berechnung des korrekten Sauerstoffgehaltes zugeordnet (Lodato 1989). Die methodischen Einwände können allerdings nicht erklären, warum bei identischem Vorgehen durch die Gabe von N-Azetylcystein unter Hyperoxie die Verminderung des Sauerstoffverbrauchs signifikant beeinflusst werden kann (Spies 1996). Sollte es sich bei dem Phänomen des Abfalls des Sauerstoffverbrauchs um ein rein methodisches Problem handeln, würde der Messfehler in beiden Gruppen in der gleichen Höhe erwartet werden.

Auch die dem Effekt des sinkenden Sauerstoffverbrauchs zugrunde liegenden Regulationen sind bisher kaum bekannt. Durch LINDBOM (Lindbom 1980) ist aber bereits die Wirkung höherer Sauerstoffpartialdrücke auf den Blutfluss und die Kapillarisation im Skelettmuskel berichtet worden. Die Untersuchungen dieser Studie zeigen, dass die Höhe des physikalisch gelösten Sauerstoffanteils einen wesentlichen Einfluss auf die Kapillarisation der Skelettmuskulatur hat. So konnte gezeigt werden, dass durch Steigerung des Umgebungssauerstoffpartialdruck von 5 auf 100 mmHg eine Abnahme der Kapillarisation von 263 (± 22) auf 6 (± 10) Kapillaren pro Quadratmillimeter nachzuweisen ist.

Vergleichende Untersuchungen regionaler Blutflüsse unter den Bedingungen einer leichten Anämie haben gezeigt, dass unter Hyperoxie die regionale Durchblutung von Myokard, Pankreas und Skelettmuskulatur deutlich reduziert wurde, während die Perfusion von Darm und Leber konstant blieb (Meier 2005). Dabei steht einem Abfall des Herzzeitvolumens um 17 % ein Abfall der Skelettmuskeldurchblutung von 25 % gegenüber.

Unter Hyperoxie möglicherweise auftretende funktionelle und strukturelle Veränderungen auf der Ebene der subzellulären Strukturen sind bisher kaum beschrieben. Für den Bereich der hyperbaren Hyperoxie wurde jedoch eine mitochondriale Degeneration in renalen Tubuluszellen berichtet (Greene 1979).

4.2.1.5 Laktat

Der systemische Laktatspiegel zeigt sich initial erhöht, liegt aber im Rahmen von anderen in Großtierexperimenten festgestellten Ausgangswerten. Er fällt unter milder Hyperoxie ab und liegt auch bei weiterer PaO₂-Steigerung in einem unkritischen Bereich. Für Schweine werden in der Literatur verschiedene Normbereiche für den Serumlaktatspiegel erwähnt. Genannt werden Normalwerte von 1-2 mmol/l (Außel 2001) bis zu 11 mmol/l (Heinritzi 1997), gleichzeitig wird allerdings auch eine starke Belastungsabhängigkeit der Werte eingeräumt. Zugleich finden sich auch altersabhängige Angaben. Für 200 Tage alte Schweine ist ein Normwert mit 3,9 (±0,95) mmol/l (Lengerken 1979) angegeben. Die Höhe des Baseline-niveaus könnte auf Grund ihrer Dynamik im weiteren Versuchsverlauf als Zeichen einer nicht ganz ausreichenden Ruhephase nach der Laparotomie und Eventeration des Darmes aufgefasst werden. Dies wird unterstützt durch den Verlauf des Serumlaktatspiegels in der Kontrollgruppe, der sich als einziger Parameter signifikant ändert. Der signifikante Abfall des Laktatspiegels ist deshalb nicht ausschließlich der Hyperoxieintervention zuzuordnen.

4.2.2 Regionale Parameter des Darms

4.2.2.1 Hämodynamik des Darms

Blutfluss der Arteria mesenterica superior

Die Durchblutung der *Arteria mesenterica superior* zeigte sich auf jeder gemessenen Oxygenierungsstufe unverändert. Angesichts des fallenden Herzzeitvolumens ergibt sich durch den gleichbleibenden Fluss unter Hyperoxie eine prozentuale Begünstigung des mesenterialen Stromgebietes. Über die Auswirkungen eines erhöhten Sauerstoffpartialdruckes auf die Perfusion des Splanchnikusgebietes gibt es bisher nur wenig Informationen. Asher (Asher 1988) beschreibt unter zunehmendem Sauerstoffpartialdruck einen abnehmenden Blutfluss der *Arteria mesenterica superior*, ohne allerdings auf die gesamte Sauerstoffbilanz des Splanchnikusgebietes ausführlicher einzugehen. Der Absenkung des Blutflusses der *Arteria mesenterica superior* um 10 % unter einer FiO₂ von 1,0 steht dabei zwar ein Anstieg des PaO₂ auf 386 mmHg (465 %) gegenüber. Trotzdem geht die Erhöhung

des PaO_2 damit erst einmal mit einer Verminderung des Sauerstoffangebotes im Versorgungsgebiet der *Arteria mesenterica superior* einher. BÜSING berichtet einen primären Abfall des mesenterialarteriellen Blutflusses innerhalb von zwei Stunden, gefolgt von einem Anstieg nach vier Stunden (Büsing 1981). Obwohl in den erwähnten Untersuchungen Unterschiede im methodischen Vorgehen bestanden (Messung der Flüsse mit elektromagnetischen Induktionsmessköpfen bzw. Mikrosphärentechnik), zeigt dieses Ergebnis sehr deutlich die zeitliche Abhängigkeit der hyperoxieinduzierten Veränderungen.

Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung

Die Entsättigung des venös zurückgeführten Blutes zeigt unter Hyperoxie etwas geringer als unter Normoxie, erreicht aber nicht das Signifikanzniveau. Die nachlassende Entsättigung des mesenterialvenösen Blutes deckt sich mit den Erwartungen, da unter Hyperoxie mehr physikalisch gelöster Sauerstoff vorliegt und daher das oxygenierte Hämoglobin weniger in Anspruch genommen werden muss.

4.2.2.2 Sauerstoffbilanzen des Darms

Sauerstoffangebot des Darms

Aus den vorliegenden Daten resultiert keine signifikante hyperoxieinduzierte Veränderung des Sauerstoffangebotes der *Arteria mesenterica superior*. Dies unterstützt die These, dass der durch die erhöhte FiO_2 zusätzlich physikalisch gelöste Sauerstoff in hyperoxischen Bereichen diesbezüglich nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Sauerstoffverbrauch des Darms

Die hämodynamischen Veränderungen der Hyperoxie bleiben primär ohne Auswirkungen auf die Sauerstoffverbrauch im Versorgungsgebiet der *Arteria mesenterica superior*. Postinterventionell ist keine Veränderung zu verzeichnen. Das Ergebnis deckt sich mit dem einer anderen Studie, die allerdings die Auswirkungen der Hyperoxie unter den Bedingungen einer milden normovolämischer Anämie untersucht hat (Meier 2005).

4.2.2.3 Gewebesauerstoffpartialdrücke der Serosa und Mukosa

Die zunehmende Hyperoxygenierung wird analog zum PaO_2 -Anstieg zwar auf der Serosa, nicht aber auf der Mukosa messbar. Der Effekt ist nach Rückführung in die Normoxie vollständig reversibel. Vergleichbare Untersuchungen liegen nicht vor.

Eine zentrale Frage der vorliegenden Untersuchungen ist, ob durch eine systemische Hyperoxygenierung eine Hyperoxie der Mukosa erzeugt werden kann. Es muss zumindest für das gesunde und regelrecht perfundierte Versuchstier festgestellt werden, dass eine systemische Hyperoxygenierung allein nicht zu einer nachweislichen Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes der Darmschleimhaut führt. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen, die durch RATNARAJ (Ratnaraj 2004) veröffentlicht wurden. Hier wurde ein Anstieg

des Sauerstoffpartialdruckes im Darm unter normobarer Hyperoxie beschrieben. Vermutlich ist die Messung durch die intramural platzierten Tonometer methodisch nicht vergleichbar. Die intramural gemessenen Sauerstoffpartialdrücke liegen zwischen denen, die mittels MDO auf der Serosa und der Mukosa gemessen wurden. Die sich deutlich unterscheidenden Ergebnisse belegen, dass große Gradienten im Bereich der Darmwandschichten zu erwarten sind. Für die Integrität der Darmwand im Sinne der Vermeidung einer bakteriellen Translokation ist aber vor allem der Zustand der Mukosa entscheidend. Die Divergenz der Ergebnisse belegt, dass zur Charakterisierung des Hyperoxieeffektes eine Messung des mukosalen Gewebesauerstoffpartialdruckes unumgänglich ist. Diese methodischen Einschränkungen gelten auch für die Rückschlüsse auf die Oxygenierung des Darms aus der intramuralen Tonometrie (Fleischmann 2006) in der Kolonchirurgie.

In diesem Zusammenhang erscheinen die Untersuchungen an Mäusen erwähnenswert, die unter Bedingungen durchgeführt wurden, die eine „gut-derived sepsis“ erwarten lassen. Bei diesen Mäusen konnte unter Hyperoxie ein vorteilhafter Effekt bezogen auf das Überleben und auf die Erhaltung der Darmmorphologie und die Barrierefunktion des Darmes nachgewiesen werden (Gennari 1996). Die Ergebnisse beziehen sich allerdings explizit auf Versuchstiere, für die ein größerer Sauerstoffbedarf vermutet werden darf (Dahn 1987). Die Auswirkung der Hyperoxie auf den Sauerstoffpartialdruck der Mukosaoberfläche wurde in diesen Untersuchungen nicht nachgemessen. Die Ergebnisse lassen allerdings vermuten, dass die normobare Hyperoxie unter veränderten Voraussetzungen in der Lage ist, die Barrierefunktion der Mukosa zu unterstützen.

Der direkte Vergleich der Oberflächensauerstoffpartialdrücke der Mukosa mit der Serosa unter den Bedingungen der Hyperoxie begründet den Verdacht, dass die Mukosa über einen Hyperoxieschutz verfügt, den es so für die Serosa nicht gibt. Die Diskrepanz zwischen den Geweben ist auffallend und bisher nicht untersucht worden. Die Ergebnisse legen das Vorhandensein von Regulationsmechanismen innerhalb der Darmwand nahe. Präkapilläre Sphinkteren sind zwar vorbeschrieben (Fink 1996, Landow 1994, Nöldge-Schomburg 1999), aber ihre Fähigkeit, auf erhöhte PaO_2 -Werte zu reagieren, ist bisher nicht untersucht worden. Als Hintergrund eines effektiven Hyperoxieschutzes der Mukosa kann die besondere Anfälligkeit des Gewebes bei oxidativem Stress postuliert werden. Die zerstörende Wirkung der ROS auf die Zellarchitektur und die Absenkung der ATP-Produktion mit nachfolgender gestörter Barrierefunktionsstörung der Mukosa ist bereits berichtet worden (Aranow 1996). Untersucht worden ist auch die Wirkung von Antioxidantien unter den Bedingungen der Darmischämie mit nachfolgender Reperfusion. Ischämie mit nachfolgender Reperfusion generiert eine überdurchschnittliche ROS-Belastung. An Ratten wurde bei Gluthathionmangel nach hämorrhagischem Schock eine verstärkte Bakteriämie verbunden mit einem dramatischen Mortalitätsanstieg nachgewiesen (Robinson 1992). Andererseits ist nach Reper-

fusion durch die Gabe von Antioxidantien eine Verbesserung der Barrierefunktion zu erreichen (Otamiri 1989).

4.2.3 Regionale Parameter der Leber

4.2.3.1 Hämodynamik der Leber

Gesamthepatischer Blutfluss

Die Lebergesamtdurchblutung zeigt sich über den Versuch konstant. Vergleichbare Untersuchungsergebnisse im Rahmen der normobaren Hyperoxie liegen nicht vor.

Portalvenöser Blutfluss

Der portalvenöse Blutfluss bleibt unverändert. Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen einer anderen Untersuchung an Ratten. Bei diesen Versuchen wurde ein signifikanter Anstieg des portalvenösen Blutflusses beschrieben (Hughes 2004). Diese berichteten Veränderungen wurden allerdings bereits nach einer Hyperoxiezeit von 10 Minuten gemessen. Aufgrund der zeitlichen Abhängigkeit der Hyperoxiewirkungen und des vorausgehenden Präparationsstressses ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht gegeben. So erscheint es möglich, dass eine präparationsbedingte Suppression des portalvenösen Blutflusses nach einer zehnmütigen Stabilisierungsphase noch nicht völlig reversibel ist. Der gemessene Blutflussanstieg könnte damit der postoperativen Erholung der Perfusion zugeordnet werden. Zudem sind diese Tiere in der Stabilisierungsphase alle mit einer FiO_2 von 1,0 beatmet worden. Inwieweit dadurch die Kontrollwerte der nachfolgenden Beatmung mit einer FiO_2 von 0,21 verändert sind, kann nicht näher bestimmt werden.

Eine Steigerung des Blutflusses der Portalvene unter Hyperoxie ist auch an anderer Stelle (Gelman 1975, Gelman 1977) beschrieben worden. In der Studie von 1975 ging diesem Effekt allerdings eine narkosebedingte Reduktion des hepatischen Blutflusses von 68 % voraus. In beiden Studien ist die Hyperoxie des portalvenösen Blutes entweder durch die intraluminale intestinale Applikation von Sauerstoff oder Wasserstoffperoxid erreicht worden. Inwieweit die Effekte der Hyperoxie durch die Art der Gasapplikation beeinflusst wurden, ist nicht bekannt. Anzunehmen ist auch eine intraluminale intestinale Druckerhöhung. Zusätzlich kann eine direkt durch Wasserstoffperoxid vermittelte hämodynamische Veränderung nicht ausgeschlossen werden.

Arterielle Leberperfusion

Der arterielle Anteil der Leberdurchblutung verändert sich unter Hyperoxie nicht signifikant. Auch der Anteil der arteriellen Durchblutung am gesamthepatischen Blutfluss bleibt unverändert. Vergleichbare Daten zur Hyperoxie liegen nicht vor.

Hepatovenöse Sauerstoffsättigung

Die hepatovenöse Sättigung folgt im Verlauf der Hyperoxie der Steigerung des PaO₂. Das Ergebnis deckt sich mit einer vergleichbaren Untersuchung (Pietsch 2004). Sie ist im Verlauf mit dem Verhalten des gesamtheptischen Sauerstoffangebotes vergleichbar.

4.2.3.2 Sauerstoffbilanzen der Leber

Hepatisches Sauerstoffangebot

Das gesamtheptische Sauerstoffangebot bleibt unter milder und forcierter Hyperoxie konstant, steigt aber unter absoluter Hyperoxie an. Der Effekt ist nach der Hyperoxie reversibel. Bemerkenswert erscheint dies vor dem Hintergrund eines fallenden systemischen Sauerstoffangebotes im Bereich der milden und forcierten Hyperoxie. Der Abfall des systemischen Sauerstoffangebotes wird auf diesem Niveau kompensiert und führt aber im Rahmen des sich normalisierendem systemischen Sauerstoffangebotes zum Anstieg unter absoluter Hyperoxie.

Da sich der arterielle Anteil der Leberdurchblutung, das Sauerstoffangebot der *Arteria hepatica* und der portalvenöse Blutfluss nicht signifikant verändern, ist das steigende gesamtheptische Sauerstoffangebot schwierig zu erklären. Möglich ist dies über die mathematische Kopplung der noch nicht signifikanten Veränderungen des hepatoarteriellen Sauerstoffangebotes mit der steigenden portalvenösen Sauerstoffsättigung des Blutes.

Hepatischer Sauerstoffverbrauch

Trotz des erhöhten Angebotes zeigt sich der hepatische Sauerstoffverbrauch unverändert. Ein leicht rückläufiger Sauerstoffverbrauch im Bereich der absoluten Hyperoxie wird nicht signifikant. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Untersuchungen unter Hyperoxie und leichter normovolämischer Anämie, die durch MEIER (Meier 2005) beschrieben wurden.

Insgesamt erscheinen die Werte des gemessenen hepatischen Sauerstoffverbrauchs sehr hoch. Zwar liegen die Werte der Kontrollgruppe in einem ähnlichen Bereich, die entsprechenden Werte einer anderen Studie liegen aber nur bei 20 ml·min⁻¹ (Rasmussen 1999). Die Vergleichbarkeit dieser Werte ist aus methodischen Gründen nur bedingt gegeben. Neben medikamentösen Unterschieden in der Anästhesie ist auch die Beatmung durchgehend mit einer FiO₂ von 0,4 erfolgt. Somit liegen diese Tiere bereits durch die Ventilation auf einem Oxygenierungsniveau, auf dem sich in der vorliegenden Untersuchung bereits deutliche hämodynamische Reaktionen zeigen.

Die Konstanz des hepatischen Sauerstoffverbrauchs steht auch im Widerspruch zu den Ergebnissen einer anderen früheren Untersuchung (Hughes 1979). An einem Tiermodell mit anästhesierten Hunden ist innerhalb einer kaskadenartigen Hyperoxiebelastung von einem Anstieg des hepatischen Sauerstoffverbrauchs berichtet worden. Während dieser Anstieg bei einem PaO₂ von 300 mmHg ein Maximum erreicht, sinkt aber der Sauerstoffverbrauch bei

einem PaO₂ von 400 mmHg bereits wieder. Auch hier zeigte sich keine lineare Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs von der Höhe der Hyperoxie, sondern eher ein kombinierter Effekt aus der Hyperoxiebelastungszeit und dem erreichten Sauerstoffpartialdruck. Diese Studie hat aber die Hyperoxiedauer auf jeweils 20 Minuten beschränkt. Zwischen den Hyperoxiebelastungen wurden Expositionspausen mit normoxischen Baselinebedingungen eingehalten. Aufgrund der zeitlichen Abhängigkeit der Hyperoxieeffekte können die Ergebnisse nicht direkt mit denen der vorliegenden Untersuchungen verglichen werden. Allerdings ergibt sich daraus erneut ein deutlicher Hinweis auf die Abhängigkeit der Ergebnisse vom jeweiligen Untersuchungsprotokoll.

4.2.3.3 Gewebesauerstoffpartialdrücke der Leberoberfläche

Die zunehmende Oxygenierung des Blutes führt auch auf der Leberoberfläche zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks. Parallel zur hepatovenösen Sauerstoffsättigung zeigt sich auch hier der Effekt der Hyperoxie. Dennoch gibt es verschiedene Aspekte, die bei der Verwertung dieses Ergebnisses beachtet werden müssen.

Die Leberoberfläche repräsentiert nicht zwingend das gesamte Lebergewebe. Vielmehr gibt es anatomische Hinweise für die reichhaltigere arterielle Durchdringung der Leberkapsel (Gelman 1988). Naheliegender ist ein Vergleich mit der Serosa des Darms. Die Situation der Mukosa wird unter hyperoxischen Bedingungen durch die Serosa nicht ausreichend reflektiert.

Die Ergebnisse der Sauerstoffpartialdruckmessung auf der Hirnoberfläche zeigen unter Hyperoxie mit zunehmendem PaO₂ auch eine zunehmende Inhomogenität. Diese Daten lassen sich mit einer zunehmenden Inhomogenität der Gewebedurchblutung und der Ausbildung von Shunts vereinen (Eintrei 1986). Für das Leberparenchym liegen vergleichbare Daten nicht vor.

4.2.3.4 Stoffwechselfparameter der Leber

Hepatische Laktataufnahme

Die hepatische Laktataufnahme ist ein sich unter absoluter Hyperoxie signifikant verändernder Parameter. Bezogen auf die Baselinewerte wird im Bereich absoluter Hyperoxie eine Verdopplung der Leistung erreicht. Ein Abfall des initial erhöhten Laktatpiegels im Verlauf der Untersuchungszeit hat zwar auch unter in der Kontrollgruppe stattgefunden, allerdings tritt dieser Effekt später auf. Die Veränderungen der hepatischen Laktataufnahme werden in der Kontrollgruppe nicht signifikant. Die Höhe der Laktatumsätze unter Hyperoxie wurde bisher nicht umfassend untersucht. Durch RASMUSSEN (Rasmussen 1999) ist im Rahmen einer Hypoxiestudie bei einer FiO₂ von 0,4 eine hepatische Laktataufnahme von 289 mol·min⁻¹·10⁶ angegeben worden. Dieser Wert trifft sich

fast genau mit den aktuell vorliegenden Berechnungen.

Obwohl die hepatische Laktataufnahme erst unter absoluter Hyperoxie signifikant ansteigt, sinkt der Serumlaktatspiegel bereits unter milder Hyperoxie auf 32 % des vorherigen Normoxieniveaus. Dies ist möglicherweise auch als Ergebnis einer zusätzlich benötigten Ruhephase nach der Präparation zu verstehen oder aber auch ein kombinierter Effekt aus noch nicht signifikanter Veränderungen des hepatischen Laktatmetabolismus und postoperativem Laktatabbau. Da der Spiegel sich unter milder, forcierter und absoluter Hyperoxie aber kaum ändert, scheint die Serumlaktatkonzentration nicht ausschlaggebend für die hepatische Laktataufnahme zu sein. Aus dem Ergebnis kann hergeleitet werden, dass die aktuelle Serumlaktatkonzentration nicht die alleinige Steuerungsgröße für den Laktatumsatz der Leber ist. Die Korrelation des hepatischen Sauerstoffverbrauchs und der Laktatstoffaufnahme der Leber ist bisher nur für den Hypoxiebereich untersucht worden (Nagano 1990b, Nöldge 1992).

Plasmadisappearance rate Indocyaningrün

Die PDR_{ICG} zeigt sich auf allen Hyperoxiestufen auf gleichbleibend erhöhtem Niveau. Postexpositionell ist nochmals ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen. Diese Veränderung muss bei gleichbleibendem Blutfluss der Leber einer Steigerung der hepatischen Stoffwechselaktivität zugeordnet werden. Auffallend ist die Diskrepanz zwischen der Verdopplung der hepatischen Laktataufnahme der Leber und der nur mäßigen Steigerung der PDR_{ICG} . Die differenzierte Betrachtung lässt den Schluss zu, dass auch auf der Ebene der metabolischen Leistungsfähigkeit einzelne Prozesse stärker durch die Hyperoxie beeinflusst werden als andere. Die mäßige Korrelation der hepatischen Laktataufnahme zur PDR_{ICG} wirft die Frage auf, ob die Nutzung der PDR_{ICG} als Globalparameter der metabolischen Leistungsfähigkeit der Leber hinreichend aussagefähig ist. Der Anstieg der PDR_{ICG} in der postexpositionellen Phase passt in ein wiederkehrendes Muster der posthyperoxämischen Veränderungen.

4.2.3.5 Zelluläre Integrität der Leber

Die enzymatische Aktivität der Alaninaminotransferase (ALAT) und Aspartataminotransferase (ASAT) zeigt während der Hyperoxie unterschiedliche Verläufe. Während die Aktivität der ALAT sich auf annähernd gleichbleibendem Niveau bewegt, ist für die ASAT eine Zunahme unter der absoluten Hyperoxie zu verzeichnen. Die Spezifität dieses Verlaufes für einen Leberschaden muss negiert werden. Ein isoliertes Ansteigen der ASAT legt eher eine nicht hepatisch bedingte Veränderung nahe. Ein Anstieg der Aktivität der ALAT gilt als leberspezifischer als der der ASAT (Thomas 2000a). In Frage kommt unter diesen Umständen zum Beispiel eine mögliche beginnende Schädigung des Herzmuskels. Für das Myokard sind hyperoxiebedingte Nekrosen beschrieben worden (Büsing 1978).

5 Zusammenfassung

Die Hyperoxie als Therapieoption einer unzureichenden Oxygenierung ist mit zahlreichen Risiken verbunden. Mit der problemlosen Verfügbarkeit des Sauerstoffs in der klinischen Praxis stellt sich die Frage nach dem belegbaren Nutzen dieser pharmakologisch wirksamen Substanz in Hinblick auf die Splanchnikusperfusion und -oxygenierung.

Zwar sind die Folgen der Hyperoxie auf den Organismus bereits vielfältig untersucht worden, über die Auswirkungen einer Hyperoxie im Hepatosplanchnikusgebiet gibt es aber nur wenige Daten. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Effekt der Hyperoxie auf den Darm und die Leber unter den Bedingungen der Allgemeinnarkose am Schwein zu untersuchen. Die Versuche wurde an 17 anästhesierten, maschinell beatmeten und umfassend instrumentierten Tieren der Spezies „Deutsches Hausschwein“ durchgeführt.

Zur Entnahme von Blutproben und der Messung von Druckwerten wurden die *Arteria femoralis*, die *Vena jugularis*, die *Vena mesenterica*, die *Vena porta* und die *Vena hepatica sinistra* katheterisiert. Über die *Vena jugularis* erfolgte die Versorgung mit Medikamenten und Infusionslösungen. Die hämodynamische Überwachung erfolgte über einen zuvor in die *Arteria pulmonalis* eingeschwenkten Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter sowie einen COLD[®]-Katheter in der *Arteria femoralis dextra*.

Nach medianer Laparotomie wurden Ultraschallflussmessköpfe um die *Arteria hepatica*, *Arteria mesenterica superior* und die *Vena porta* platziert. Mit der MDO ist die Messung der Sauerstoffpartialdrücke auf der Oberfläche der intestinalen Serosa, der intestinalen Mukosa und der Leberoberfläche realisiert worden.

Die weitgehende Stabilität des Tiermodells konnte über eine Zeit von 300 Minuten in einer Kontrollgruppe von fünf Tieren nachgewiesen werden. Zwölf Tiere wurden einer stufenweisen Hyperoxie ausgesetzt. Als Kontrolldaten dienten die Baselinewerte mit einer FiO_2 von 0,25. Die Tiere wurden jeweils 60 Minuten einer FiO_2 von 0,4, 0,7 oder 1,0 ausgesetzt. Eine abschließende Untersuchung erfolgte nach einer Beatmung mit einer FiO_2 von 0,25.

Die graduierte Hyperoxie verursacht auf den verschiedenen Hyperoxiestufen unterschiedliche Effekte. Die systemischen Effekte wurden den Ergebnissen des Darms und der Leber gegenübergestellt. Trotz fallendem Herzzeitvolumen konnte ein konstantes Sauerstoffangebot an den Dünndarm und ein gleichbleibendes bis teilweise steigendes Angebot an die Leber nachgewiesen werden. Die direkte Messung der Oberflächensauerstoffpartialdrücke zeigte deutlich steigende Partialdrücke auf der Serosa- und Leberoberfläche. Die Hyperoxie bewirkte allerdings keine Steigerung der Sauerstoffpartialdrücke auf der Mukosaoberfläche.

Die Berechnung der hepatischen Laktatbilanz zeigte einen deutlichen Anstieg der hepatischen Laktataufnahme. Durch die PGR_{ICG} konnte eine Zunahme der metabolischen hepatischen Leistungsfähigkeit unter Hyperoxie belegt werden.

Die Ergebnisse der Posthyperoxiephase zeigen, dass die Interventionszeit von 60 Minuten nicht ausreicht, um alle hyperoxiebedingten Veränderungen auf das Ausgangsniveau zurückzuführen.

Fazit:

Die protektive Anwendung der Hyperoxie führt zum Teil zu deutlich höheren Sauerstoffpartialdrücken auf der Oberfläche des Darms und der Leber. Sie bewirkt aber keine Überoxygenierung der Mukosa am gesunden Versuchstier. Es besteht allerdings die berechnete Hoffnung, dass unter Umständen, die eine gestörte Oxygenierung erwarten lassen, durch die Anwendung der Hyperoxie eine kritische Hypoxie vermieden werden kann.

Schlussfolgerung und Ausblick:

Die Hyperoxie führt trotz nachweisbarer Veränderungen der Hämodynamik und Sauerstoffbilanz teilweise zu einer lokalen Erhöhung des Gewebesauerstoffpartialdrucks. Der potentielle Nutzen der Hyperoxie kann am gesunden Tier nicht endgültig belegt werden. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um an einem geeigneten Tiermodell den potentiellen Nutzen im Bereich kritischer Sauerstoffangebote beurteilen zu können.

6 Literatur

Abdel Salam AR, Drummond GB, Bauld HW, Scott DB (1976)

Clearance of indocyanine green as an index of liver function during cyclopropane anaesthesia and induced hypotension.

Br J Anaesth. 48: 231 - 238

Ahlgren I, Aronson KF, Björkman I, Wetterlin S (1978)

Hemodynamics during superficial thiopental anesthesia in the dog.

Acta Anaesthesiol Scand. 22: 76 - 82

Anderson B, Saltzmann HA, Frayser R (1967)

Changes in arterial pCO₂ and arterial vessel size with oxygen breathing.

Invest Ophthalmol. 6: 416 - 419

Anderson NV (1982)

Gastrointestinal disease and diarrhea in neonates.

In: Dodds WJ (Hrsg.): The pig model for biomedical research.

Fed Proc. 41: 247 - 256

Andreen M (1974)

Computerized measurement of cardiac output by thermodilution: methodological aspects.

Acta Anaesthesiol Scand. 18: 297 - 305

Aranow JS, Fink MP (1996)

Determinants of intestinal barrier failure in critical illness.

Br J Anaesth. 77: 71 - 81

Arnold G (1973)

Physiologische Grundlagen der Hyperoxie.

Lung 149: 39 - 48

Arvidsson D, Svensson H, Haglund U (1988)

Laser-doppler flowmetry for estimating liver blood flow.

Am J Physiol. 254: G471 - G476

Asher SA, Burns GP, Luber JM, Fox D, Wise L (1988)

Effects of increasing inspired oxygen concentration on hemodynamics and regional blood flows.

Crit Care Med. 16: 1235 - 1237

Außel M (2001)

Belastung von Schlachtschweinen in zwei Zuführungssystemen zur Elektrobetäubung und die Auswirkungen auf das Wohlbefinden.

Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

Baumgärtl H (1985)

Systematische Untersuchungen der Meßeigenschaften von Nadelelektroden bei polarographischer Messung des lokalen pO₂ im Gewebe.

In: Ehrly AM, Hauss J, Huch R (Hrsg.): *Klinische Sauerstoffdruckmessung.*

Münchener wissenschaftliche Publikationen: 15 - 39

Beglinger R, Becker M, Eggenberger E, Lombard C (1975)

Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 1. Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter.

Res Exp Med. 165: 251 - 263

Bhattacharya M, Kumar PG, Sahni TK (1996)

Hyperbaric Oxygen Therapy In Parenchymal Liver Disease.

J Assoc Physicians India. 44: 106 - 108

Bickhardt K (1997):

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

In: Plonait H, Bickhardt (Hrsg.): *Lehrbuch der Schweinekrankheiten. 2. Auflage Blackwell-Wissenschafts-Verlag Berlin, Wien: 151 - 168*

Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC (1985)

Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients.

Crit Care Med. 13: 85 - 90

Bohrer SL, Rogers EL, Koehler RC, Traystam RJ (1981)

Effect of hypovolemic hypotension and laparotomy on splanchnic and hepatic arterial blood flow in dogs.

Curr Surg. 38: 325 - 328

Bongard O, Bounameaux H, Fagrell B (1992)

Effects of oxygen inhalation on skin microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease.

Circulation 86: 878 - 886

Boyd O, Grounds M, Bennett ED (1993)

A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients.

JAMA. 270: 2699 - 2707

Boyd O, Hayes M (1999)

The oxygen trail. The goal.

Br Med Bull. 55: 125 - 39

Bredenberg CE, Paskanik A, Fromm D (1981)

Portal hemodynamics in dogs during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure.

Surgery 90: 817 - 822

Bredenberg CE, Paskanik AM (1983)

Relation of portal hemodynamics to cardiac output during mechanical ventilation with PEEP.

Ann Surg. 198: 218 - 222

Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P (1998)

Monitoring the hepato-splanchnic region in critically ill patient.

Measurement techniques and clinical relevance.

Intens Care Med. 24: 542 - 556

Britt BA (1987)

A history of malignant hyperthermia.

In: Britt BA (Hrsg.): Malignant hyperthermia.

Martinius Nijhoff Publishing, Boston, Dordrecht, Lancaster: XI - XII

Brueckl C, Kaestle S, Kerem A, Habazettl H, Krombach F, Kuppe H, Kuebler WM (2006)

Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells in situ.

Am J Respir Cell Mol Biol. 34: 453 - 463

Bryan CL, Jenkinson SG (1988)

Oxygen toxicity.

Clin Chest Med 9: 141 - 152

Büsing CM (1978)

Pathoanatomische Aspekte der Sauerstoff-Intoxikation (normobare Hyperoxie).

Beziehung zur sog. Schock-Lunge.

Fortschr Med. 96: 673 - 679

Büsing CM, Gerstenbergk L von, Dressler P, Rumm D, Wentz K (1981)

Experimental studies on microcirculation under normobaric hypera using microspheres method.

Exp Pathol. 19: 146-153

Capellier G, Maupoil V, Boussat S, Laurent E, Neidhardt A (1999)

Oxygen toxicity and tolerance.

Minerva Anesthesiol. 65: 388 - 392

Caridis DT, Norman JN, Smith G (1966)

Gastric acid secretion in rats exposed to hyperbaric oxygen.

Brit J Surg. 53: 717 - 720

Caridis DT, Mitchel PEG, Norman JN, Smith G (1968)

The effect of hyperbaric oxygen on the upper gastro-intestinal secretions.

Brit J Surg. 55: 103 - 105

Carraway MS, Piantadosi CA (1999)

Oxygen toxicity.

Respir Care Clin N Am 5: 265 - 295

Chandel SC, Schumacker PT (2000)

Cellular oxygen sensing by mitochondria: old questions, new insight.

J Appl Physiol. 88: 1880 - 1889

Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE, Habaztll H, Granetzny T, Peter K (1988)

Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tension during isoflurane anesthesia.

Anesthesiology 69: 643 - 651

Corriveau ML, Rosen BJ, Dolan GF (1989)

Oxygen Transport and Oxygen Consumption during Supplemental Oxygen Administration in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Am J Med. 87: 633 - 637

Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D (1987)

Oxygen Radicals and Human Disease.

Ann Intern Med. 107: 526 - 545

Dahn MS, Lange P, Lobdell K, Hans B, Jacobs LA, Mitchel RA (1987)

Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients.

Surgery 101: 69 - 80

Dantzker DR (1993)

Adequacy of tissue oxygenation.

Crit Care Med. 21: S40 - S43

Dean JB, Mulkey DK, Henderson III RA, Potter SJ, Putnam RW (2004)

Hyperoxia, reactive oxygen species, and hyperventilation: oxygen sensivity of brain stem neurons.

J Appl Physiol. 96: 784 - 791

DeCastro BMTB, Downey HF, Crystal GJ, Bashour FA (1985)

Effect of controlled ventilation on renal and splanchnic blood flows during nicotine.

Am J Physiol. 248: H360 - H365

Dhasmana KM, Saxena PR, Prakash O, van der Zee HT (1984)

A study on the influence of ketamin on systemic and regional haemodynamics in conscious rabbits.

Arch Int Pharmacodyn Ther. 269: 323 - 334

Domenech RJ, Hoffmann JIE, Noble MIM, Saunders KB, Henson JR, Subijanto S (1969)

Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious anaesthetized dogs.

Cir Res. 25: 581 - 596

Drost CJ (1978)

Vessel diameter-independent volume flow measurements using ultrasound.

San Diego Biomed Soc. 17: 299 - 302

Eintrei C, Lund N (1986)

Effects of increases in the inspired oxygen fraction on brain surface oxygen pressure fields in pig and man.

Acta Anaesthesiol Scand. 30: 194 - 198

Fegler G (1954)

Measurement of cardiac output in anaesthetized animal by a thermodilution method.

Quart J Exp Physiol. CMS 39: 153 - 164

Fink MP (1996)

Does tissue acidosis in sepsis indicate tissue hyperperfusion?

Intensive Care Med. 22: 1144 - 1146

Fink MP (1997)

Cytopathic hypoxia in sepsis.

Acta Anaesthesiol Scand Suppl. 110: 87 - 95

Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Olewine S (1983)

Effects of fentanyl, naloxone, and clonidin on hemodynamics and plasma catecholamine levels in dogs.

Anesth Analg. 62: 305 - 313

Fleischmann E, Herbst F, Kugener A, Kabon B, Niedermayr M, Sessler DI, Kurz A (2006)

Mild hypercapnia increases subcutaneous and colonic oxygen tension in patients given 80 % inspired oxygen during abdominal surgery.

Anesthesiology 104: 944 - 949

Franco-Obregon A, Lopez-Barneo J (1996)

Low PO₂ inhibits calcium channel activity in arterial smooth muscle cells.

Am J Physiol. 271: H2290 - H2299

Franklin DL, Baker DW, Ellis RM, Rushmer RF (1959)

A pulsed ultrasonic flowmeter.

IRE Transact med Electron. ME-6: 204 - 206

Frey L, Kesel K (2000)

Bedeutung der Perfusion des Gastrointestinaltraktes im Schock.

Anaesthesist 49: 446 - 450

Fujita Y, Sakai T, Ohsumi A, Takaori M (1989)

Effects of hypocapnia on splanchnic circulation and hepatic function in the beagle.

Anesth Analg. 69: 152 - 157

Ganz W, Swan HJC (1972)

Measurement of blood flow by thermodilution.

Am J Cardiol. 29: 241 - 246

Gelman SI (1975)

The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: clinical observations.

Br J Anaesth. 47: 1261 - 1264

Gelman SI (1976)

Disturbances in Hepatic Blood Flow During Anesthesia and Surgery.

Arch Surg. 111: 881 - 883

Gelman S, Ernst EA (1977)

Role of pH, PCO₂ and O₂-Content of portal blood in hepatic circulatory autoregulation.

Am J Physiol. 233: E255 - E262

Gelman S, Mardis M (1980)

Splanchnic circulatory response to ketamine in stressed and unstressed dogs.

Anesthesiology 53: 53S

Gelman S (1981)

Use of microspheres for gut blood flow determinations.

Surgery 89: 526

Gelman S, Reves JG, Harris D (1983)

Circulatory responses to midazolam anesthesia: emphasis on canine splanchnic circulation.

Anesth Analg. 62: 135 - 139

Gelman S, Fowler KC, Bishop SP, Smith LR (1985)

Cardiac output distribution and regional blood flow during hypocarbia in monkeys.

J Appl Physiol. 58: 1225 - 1230

Gelman S (1987)

General anesthesia and hepatic circulation.

Can J Physiol Pharmacol. 65: 1762 - 1779

Gelman S, Longnecker DE (1988)

Isoflurane and hepatic oxygenation.

Anesthesiology 69: 639 - 640

Gelman S, Frenette L (1992)

Effects of anaesthetics on liver blood flow.

In: *Strunin L, Thomson S (Hrsg.): Bailliere's Clinical Anaesthesiology. The Liver and Anaesthesia. Bailliere, Tindal, London, Philadelphia, Sydney* 6: 729 - 750

Gennari R, Alexander JW (1996)

Effects of hyperoxia on bacterial translocation and mortality during gut-derived sepsis.

Arch Surg. 131: 57 - 62

Gerok W (1995)

Funktion und Struktur der Leber. Grundlagen zum Verständnis der Leberkrankheiten.

In: *Gerok W, Blum HE (Hrsg.): Hepatologie, 2. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore:* 3 - 44

Giertz H, Flohé L, Göthert M, Peskar BA, Resch K (1996)

Mediatoren der Entzündung und Allergie. Arzneimittelallergie, Pharmakotherapie der Allergie.

In: *Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford: 346 - 350*

Gilmour DG, Douglas IHS, Aitkenhead AR, Hothersall AP, Horton PW (1980)

Colon blood flow on the dog: effects of changes in arterial carbon dioxide tension. *Cardiovasc Res.* 14: 11 - 20

Gouma DJ, Coelho JCU, Schlegel J, Fisher JD, Li YF, Moody FG (1986)

Estimation of hepatic blood flow by hydrogen gas clearance. *Surgery* 99: 439 - 445

Granger DN, Richardson PDI, Kvietys PR, Mortillaro NA (1980)

Intestinal blood flow.

Gastroenterology 78: 837 - 863

Granger DN, Kvietys PR (1981)

The splanchnic circulation: Intrinsic Regulation

Annu. Rev. Physiol. 43: 409 - 418

Grant BJB, Paradowski LJ, Fitzpatrick JM (1988)

Effect of perivascular electromagnetic flow probe on pulmonary hemodynamics.

J Appl Physiol. 65: 1885 - 1890

Greene WB, Balentine JD, Hennigar GR (1979)

Selective mitochondrial degeneration in renal tubulus following hyperbaric oxygen exposure.

Am J Pathol. 96: 737 - 752

Hagl S, Messmer K, Pfau B, Meisner H (1974)

Influence of stenosis on the velocity profile analyzed by a pulsed doppler ultrasonic flowmeter.

In: *Reneman RS (Hrsg.): Cardiovascular applications of ultrasound.*

North Holland Publ., Amsterdam, London: 216 - 225

Hauss J, Schönleben K, Spiegel HU (1982)

Therapiekontrolle durch Überwachung des Gewebe-pO₂.

Aktuelle Probleme in der Angiologie, Bd. 41,

Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien: 37 - 53

Heimisch W, Meisner HH (1996)

Blutflußmessung in der Herz- und Gefäßchirurgie: Methodik-Technik-Praxis.

Gefäßchirurgie 1: 195 - 204

Heinritzi K, Plonait H (1979)

Blutkrankheiten.

In: Plonait H, Bickhardt (Hrsg.): Lehrbuch der Schweinekrankheiten. 2. Auflage, Blackwell-Wissenschafts-Verlag Berlin, Wien: 169-196

Horn EP (2002)

Halbierung der postoperativen Wundinfektionsrate nach kolonchirurgischen Operationen durch Erhöhung der postoperativen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen von 30 auf 80 %.

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 37: 29 - 57

Hughes RL, Mathie RT, Campbell D, Fitch W (1979)

Systemic hypoxia and hyperoxia, and liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound.

Pflügers Arch. 381: 151 - 157

Hughes SJ, Yang W, Juszczak M, Jones GL, Powis SH, Seifallan AM, Press M (2004)

Effect of inspired oxygen on portal and hepatic oxygenation: effective arterialization of portal blood by hyperoxia.

Cell Transplant. 13: 801 - 808

Hultman E (1966)

Blood circulation in the liver under physiological and pathological conditions.

Scand J Clin Lab Invest Suppl. Band 92: 1827 - 1841

Iber T, Mutz C, Vagts D, Roesner J, Kurzweg V, Hebig M, Noeldge-Schomburg G (2004)

Intrathoracic blood volume (ITBV)-guided volume therapy maintains intestinal perfusion and oxygenation despite positive end expiratory pressure (PEEP) ventilation.

Crit Care 8: P60

Idvall J, Ahlgren I, Aronson KF, Stenberg P (1980)

Ketamin infusion: pharmacokinetics and clinical effects.

Br J Anaesth. 51: 1167 - 1172

Jackson RM (1985)

Pulmonary oxygen toxicity.

Chest 88: 900 - 905

Kabon B, Kurz A (2006)

Optimal perioperative oxygen administration.

Curr Opin Anaesthesiol. 19: 11 - 18

Kavanagh BP, Cheng DC, Sandler AN, Chung F, Lawson S, Ong D (1993)

Supplemental oxygen does not reduce myocardial ischemia in premedicated patients with critical coronary artery disease.

Anest Analg. 76: 950 - 956

Kessler M, Lang H, Sinagowitz E, Rink R, Höper J (1973)

Homeostasis of oxygen supply in liver and kidney.

Adv Exp Med Biol. 37A: 351 - 360

Kessler M (1976)

Monitoring of tissue perfusion and cellular function.

Anesthesiology 45: 184 - 197

Kessler M, Hoeper J, Harrison DK, Skolasinska K, Kloevekorn WP, Sebening F (1984)

Tissue O₂ supply under normal and pathological conditions.

Adv Exp Med Biol. 169: 69 - 80

Knight JA (1995)

Diseases related to oxygen-derived free radicals.

Ann Clin Lab Sci. 25: 111 - 121

Knight JA (1998)

Free radicals: their history and current status in aging and disease.

Ann Clin Lab Sci. 28: 331 - 346

Knight JA (2000a)

Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system.

Ann Clin Lab Sci. 30: 145 - 158

Knight PR, Holm BA (2000b)

The three components of hypoxia.

Anesthesiology 93: 3 - 5

Koizumi M, Matsumoto N, Ueda K (1998)

Influences of cardiopulmonary bypass and fentanyl anesthesia on hepatic circulation and oxygen metabolism in beagles.

Anesth Analg. 86: 1177 - 1182

Kraft R, Ruchti C, Burkhardt A, Cottier H (1992)

Pathogenetic principles in the development of gut-derived infectious-toxic shock (GITS) and multiple organ failure.

In: *Cottier H, Kraft R (Hrsg.): Gut-derived infectious-Toxic Shock (GITS).*

Curr Stud Hematol Blood Transfus. Basel, Karger, 59: 204 - 240

Kunze K (1966)

Die lokale, kontinuierliche Sauerstoffdruckmessung in der menschlichen Muskulatur.

Pflügers Arch. 292: 151 - 160

Lambertsen CJ (1980)

Effects of excessive pressures of oxygen, nitrogen, helium, carbon dioxide and carbon monoxide.

In: *Mountcastle VB (Hrsg.): Medical Physiology, Ed 14, St. Louis, CV Mosby:* 1901 - 1944

Lambertsen CJ (1988)

Extension of oxygen tolerance in man: philosophy and significance.

Exp Lung Res. 14: 1035 - 1058

Landow L, Andersen LW (1994)

Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure.

Acta Anaesthesiol Scand. 38: 626 - 639

Larsen R, Ziegenfuß T (1999)

Überwachung der Beatmung.

In: *Larsen R, Ziegenfuß T (Hrsg.): Beatmung: Grundlagen und Praxis. 2. Auflage Springer, Berlin, Heidelberg, New York: 473 - 515*

Lautt WW (1980)

Hepatic nerves: a review of their functions and effects.

Can J Physiol Pharmacol. 58: 105 - 123

Lautt WW (1983)

Afferent and efferent neural roles in liver function.

Prog Neurobiol. 21: 323 - 348

Leevy CM, Leevy CB, Howard MM (1979)

Indocyanine green and the liver.

In: *Davidson CS (Hrsg.): Problems of liver diseases.*

Thieme, Stuttgart, New York: 42 - 52

Lejeune P, Mols P, Naeije R, Hallmans R, Melot C (1984)

Acute hemodynamic effects of controlled oxygen therapy in decompensated chronic obstructive pulmonary disease.

Crit Care Med. 12: 1032 - 1035

Lengerken G, Albrecht V, Pfeiffer H, Lengerken J (1979):

Eignung biochemischer und physiologischer Kennwerte im Blut von Schweinen für die Früherkennung einer Prädisposition zur Ausbildung von Fleischqualitätsmängeln.

3. Mitt.: Einfluß des Genotyps auf die Aktivität und Konzentration biochemischer Kennwerte im Blut von klinisch gesunden Schweinen. *Arch Tierzucht.* - Berlin 22: 27 - 38

Lindbom L, Tuma RF, Arfors KE (1980)

Influence of oxygen on perfused capillary density and capillary red cell velocity in rabbit skeletal muscle.

Microvasc Res. 19: 197 - 208

Lodato RF (1989)

Decreased O₂ consumption and cardiac output during normobaric hyperoxia in conscious dogs.

J Appl Physiol. 67: 1551 - 1559

Lodato RF (1990a)

Oxygen toxicity.

Crit Care Clin. 6: 749 - 765

Lodato RF (1990b)

Effects of normobaric hyperoxia on hemodynamics and O₂ utilisation in conscious dogs.

Adv Exp Med Biol. 277: 807 - 815

Lopez-Barneo J, Pardal R, Montoro RJ, Smani T, Garcia-Hirschfeld J, Urena J (1999)

K⁺ and Ca²⁺ channel activity and cytosolic [Ca²⁺] in oxygen-sensing tissues.

Respir Physiol. 115: 215 - 227

Lübbers DW (1966)

Methods of measuring oxygen tensions of blood and organ surfaces.

Int Anesthesiol Clin. 4: 103 - 127

Lübbers DW (1977a)

Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des pO₂-Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs.

Prakt Anaesth. 12: 184 - 193

Lübbers DW (1977b)

Quantitative measurement and description of oxygen supply to the tissue.

In: *Jöbsis FF (Hrsg.): Oxygen and physiological functions. Professional Information Library, Dallas: 254 - 276*

Lückmann J (1958)

Die Herzfrequenz des Schweins.

Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover

Lund N, Jacobsson L, Lewis DH (1980a)

Effect of normovolemic hemodilution on skeletal muscle oxygen pressure fields in atherosclerotic mini-pigs.

Eur Surg Res. 12: 79 - 86

Lund N, Jorfeldt L, Lewis DH (1980b)

Skeletal muscle oxygen pressure fields in healthy human volunteers.

Acta Anaesthesiol Scand. 24: 272 - 278

Lund N (1988)

Home oxygen therapy.

Adv Exp Med Biol. 222: 539 - 546

Macedo MP, Lutt WW (1996)

Autoregulatory capacity in the superior artery is attenuated by nitric oxide.

Am J Physiol Gastr L. 271: G400 - G404

Mak S, Egri Z, Tanna G, Colman R, Newton GE (2002)

Vitamin C prevents hyperoxia-mediated vasoconstriction and impairment of endothelium-dependent vasodilation.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 282: H2414 - H2421

Marntell S, Nyman G, Hedenstierna G (2005)

High inspired oxygen concentration increase intrapulmonary shunt in anaesthetized horses.

Vet Anaesth Analg. 32: 338 - 347

Matuschak GGM, Pinsky MR, Rogers RM (1987)

Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance.

J Appl Physiol. 62: 1377 - 1384

Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason RC (1997)

Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients.

Chest 111: 180 - 187

Mazariegos GV, O'Toole K, Mieles LA, Dvorchik I, Meza MP, Briassoulis G, Arzate J, Osorio G, Fung JJ, Reyes J (1999)

Hyperbaric oxygen therapy for hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children.

Liver Transpl Surg. 5: 429 - 436

Meier J, Pape A, Kleen M, Hutter J, Kemmring G, Habler O (2005):

Regional blood flow during hyperoxic haemodilution.

Clin Physiol Funct I. 25: 158 - 165

Meisner H, Messmer K, Hagl S (1968)

Problems concerning calibration and application of sine wave and square wave gated electromagnetic flowmeters in acute and chronic dog experiments.

In: *Cappelen C (Hrsg.): New findings in blood flowmetry.*

Universitetsforlaget, Oslo: 129 - 135

Meisner H, Gelman S (1970)

Significance and limitations of electromagnetic blood flowmetry.

Prog Surg. 8: 124 - 144

Meisner H, Messmer K (1970)

Significance and limitations of electromagnetic blood flowmetry.

Prog Surg. 8: 124 - 144

Michel KE, Rombeau JL (1995)

The impact of critical illness on the gastrointestinal tract.

In: *Vincent JL (Hrsg.): Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York: 663 - 675

Miller RS, Peterson GM, McLean S, Möller C (1997):

Effect of cardiopulmonary bypass on the plasma concentrations of fentanyl and alcuronium.

J Clin Pharm Ther. 22 : 197 - 205

Mythen MG, Webb AR (1994)

The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative dysfunction.
Intensive Care Med. 20: 203 - 209

Nagano K, Gelman S, Bradley EL, Parks D (1990a)

Hypothermia, hepatic oxygen supply-demand and ischemia-reperfusion injury in pigs.
Am J Physiol. 258: G910 - G918

Nagano K, Gelman S, Parks DA, Bradley EL Jr. (1990b)

Hepatic oxygen supply-uptake relationship and metabolism during anesthesia in miniature pigs.
Anesthesiology 72: 902 - 910

Narkowicz CK, Vial JH, McCartney PW (1993)

Hyperbaric oxygen therapy increases free radical levels in the blood of humans.
Free Radic Res Commun. 19: 71 - 80

Nöldge G (1992)

Einfluß verschiedener anästhesiologischer Maßnahmen auf die Sauerstoffversorgung der Leber.
Med. Habilitationsschrift, Universität Freiburg

Nöldge-Schomburg GFE, Vagts DA (1999)

Therapeutic Intervention for Improvement of Impaired Intestinal Blood Flow.
In: *Herbert MK, Holzer P, Roewer N (Hrsg.): Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia, the Perioperative Period, and Intensive Care.*
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York: 227 - 244

Nolte H, Schnakenburg K v (1973a)

Einflüsse der Hyperoxie auf das Zentralnervensystem.
Pneumologie 149: 87 - 96

Nolte H, Schnakenburg K v (1973b)

Morphologische und pharmakologisch-toxikologische Aspekte der Hyperoxie.
Int J Clin Pharmacol. 7: 340 - 347

Norman JN, Smith G, Douglas TA (1966)

The effect of oxygen at elevated atmospheric pressure and hypothermia on tissue metabolism.
Surg Gynecol Obstet. 122: 778 - 784

Norman JN, Irvin TT, Macintyre J, Shearer JR, Smith G (1970)

The effect of oxygen on normal and the underperfused canine kidney.
Br J Surg. 57: 299 - 301

Norman JN, Shearer JR, Napper AJ, Robertson IM, Smith G (1974)

Action of oxygen on renal circulation.
Am J Physiol. 227: 740 - 744

Nylander E, Lund N, Wranne B (1983)

Effect of increased blood oxygen affinity on skeletal muscle surface oxygen pressure fields.

J Appl Physiol. 54: 99 - 104

O'Connor BS, Vender JS (1995)

Oxygen therapy.

Crit Care Clin. 11: 67 - 78

Ödmann S, Lund N (1980)

Data and information processing in MDO oxygen electrode measurement of tissue oxygen electrode measurements of tissue oxygen pressure.

Acta Anaesthesiol Scand. 24: 161 - 165

Otamiri T (1989)

Oxygen radicals, lipid peroxidation, and neutrophil infiltration after small-intestinal ischemia and reperfusion.

Surgery 105: 593 - 597

Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M (1986)

Systemic vasoconstrictor effects of oxygen administration in obliterative pulmonary vascular disorders.

Am J Cardiol. 57: 853 - 858

Paschen U, Müller MJ (1986)

Serial blood sampling from the portal and hepatic vein in conscious unrestrained miniature pigs.

Res Exp Med. 186: 87 - 92

Paschen U, Müller MJ (1987)

Liver blood flow measured by indocyanine green in conscious unrestrained miniature pigs.

Res Exp Med. 187: 71 - 79

Petrides PE (1998)

Blut.

In: Löffler G, Petrides EP (Hrsg.): *Physiologische Chemie. Lehrbuch der medizinischen Biochemie und Pathobiochemie für Studierende und Ärzte.* 7. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York: 976 - 1026

Pfau B, Messmer K, Meisner H, Hagl S (1968)

Untersuchungen zur Ultraschalldurchflußmessung unter Ausnutzung des Doppler-Effektes.

Chem Ing Tech. 40: 952 - 956

Piantadosi CA (1999)

Physiology of hyperbaric hyperoxia.

Respir Care Clin N Am. 5: 7 - 19

Pietsch UC, Uhlmann D, Vetter B, Loch T, Schaffranietz L (2004)

Der Einfluß von normobarer Hyperoxie auf die lebervenöse Oxygenierung - Erfahrungen mit einem Tiermodell.

Anaesthesiol Reanim. 29: 49 - 54

Pinsky MR (1997)

The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story.

Intensive Care Med. 23: 493 - 503

Pryor KO, Fahey TJ, Lien CA, Goldstein PA (2004)

Surgical site infection and routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population.

JAMA. 291: 79 - 87

Puccini M, Nöldge-Schomburg G (2001)

Anästhesie und Leber.

Anästhesiol Intensivmed. 42: 895 - 907

Rappaport AM (1976)

The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure.

Beitr Path. 157: 215 - 243

Rasmussen A, Skak C, Kristensen M, Ott P, Kirkegaard P, Secher NH (1999)

Preserved arterial flow secures hepatic oxygenation during haemorrhage in the pig.

J Physiol. 516: 539 - 548

Ratnaraj J, Kabon B, Talcott MR, Sessler DI, Kurz A (2004)

Supplemental oxygen and carbon dioxide each increase subcutaneous and intestinal intramural oxygenation.

Anesth Analg. 99: 207 - 211

Reinhart K, Bloos F, König F, Bredle D, Hannemann L (1991)

Reversible decrease of oxygen consumption by hyperoxia.

Chest 99: 690 - 694

Reinhart K, Gramm HJ, Schade FU, Marshall J, Meier-Hellmann A, Karzei W (2001)

Sepsis und septischer Schock.

In: *Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M (Hrsg.): Intensivmedizin, Bd. 2 aus der Buchreihe AINS, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York: 756 - 793*

Renkin EM (1985)

B.W. Zweifach Award Lecture. Regulation of the microcirculation.

Microvasc Res. 30: 251 - 263

Rennie DW, Knox FG (1964)

Effect of O₂ at high ambient pressure on blood flow and O₂ consumption of the kidney.

J Appl Physiol. 19: 1095 - 1099

Richardson PDI, Withrington PG (1981)

Liver blood flow: I. Intrinsic and nervous control of liver blood flow.

Gastroenterology 81: 159 - 173

Richardson PDI, Withrington PG (1982)

Physiological regulation of hepatic circulation.

Annu Rev Physiol. 44: 57 - 69

Risch A, Biedler A, Mertzlufft F (2000)

Auswirkungen präanalytischer Fehler bei der Bestimmung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf Größe und Aussagekraft der AaDO₂.

Anaesthesist 49: 29 - 33

Robinson MK, Rounds JD, Hong RW, Jacobs DO, Wilmore DW (1992)

Glutathione deficiency increases organ dysfunction after hemorrhagic shock.

Surgery 112: 140 - 149

Rombeau JL, Takala J (1997)

Summary of round table conference: gut dysfunction in critical illness.

Intensive Care Med. 23: 476 - 479

Roth E (1997)

Oxygen free radicals and their clinical implications.

Acta Chir Hung. 36: 302 - 305

Roth E, Manhart N, Punz A (1998)

Antioxidative Abwehrmechanismen während systemischer Inflammation.

Intensivmed. 35: 95 - 105

Saxena PR, Dhasmana KM, Prakash O (1983)

A comparison of systemic and regional hemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium.

Anesthesiology 59: 102 - 108

Schoeffler P, Haberer JP, Holzer J, Bonnard M, Voitellier E (1984)

Comparative hemodynamic effects of midazolam and flunitrazepam in head injury patients under controlled ventilation.

Ann Fr Anesth Reanim. 3: 171 - 176

Schönleben K, Kessler M, Bünte H (1979)

Lokale Sauerstoffversorgung des Gewebes bei pulmonalen und peripheren Verteilungsstörungen der Durchblutung.

Anästhesiol Intensivmed. 20: 241 - 248

Schumacker PT, Cain SM (1987)

The concept of a critical oxygen delivery.

Intensive Care Med. 13: 223 - 229

Schumacker PT, Samsel RW (1989)

Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology and pathophysiology.

Crit Care Clin. 5: 255 - 269

Schumacker PT, Chandel N, Agusti AG (1993)

Oxygen conformance of cellular respiration in hepatocytes.

Am J Physiol. 265: L395 - L402

Schwanbom E (2002)

Sauerstoff - ein lebensnotwendiger Gefahrenstoff.

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 37: 31 - 37

Seifart W (1999)

Mikrozirkulation und Fließeigenschaften des Blutes - biophysikalische Zusammenhänge.

J Anästh. Intensivbehandl. 6: 41 - 45

Seltzer JL, Ritter DE, Starsnic MA, Marr AT (1985)

The hemodynamic response to traction on the abdominal mesentery.

Anesthesiology 63: 96 - 99

Short CR, Stith RD (1973)

Perinatal development of hepatic microsomal mixed function oxidase activity in swine.

Biochem Pharmacol. 22: 1309 - 1319

Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS (1988)

Prospektive trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients.

Chest 94: 1176 - 1186

Shoemaker WC (1993)

A stitch in time saves lives.

Chest 103: 663 - 664

Sinagowitz E, Rahmer H, Rink R, Görnandt L, Kessler M (1973)

Local oxygen supply in intra-abdominal organs and skeletal muscle during hemorrhagic shock.

Adv Exp Med Biol. 37A: 505 - 511

Sinagowitz E, Rahmer H, Rink R, Kessler M (1974)

Die Sauerstoffversorgung von Leber, Pankreas, Duodenum, Niere und Muskel während des haemorrhagischen Schocks.

Langenbecks Arch Chir Suppl Chir Forum: 301 - 305

Sjoberg F, Gustafsson U, Eintrei C (1999)

Specific blood flow reducing effects of hyperoxaemia on high flow capillaries in the pig brain.

Acta Physiol Scand. 165: 33 - 38

Smith RM, Mohiden P (1991)

One hour in 1 ATA oxygen enhances rat alveolar macrophage chemiluminescence and fungal cytotoxicity.

Am J Physiol Lung C. 260: L457- 463

Spiegel HU, Hauss J, Schönleben K, Bünte H (1985)

Methodik und klinische Anwendung der lokalen Gewebe-pO₂-Messung mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode.

In: *Ehrly AM, Hauss J, Huch R (Hrsg.): Klinische Sauerstoffdruckmessung. Münchner wissenschaftliche Publikationen: 40 - 52*

Spiegel HU, Hauss J, Schönleben K, Bünte H (1987)

Theory and methods of local tissue-pO₂ monitoring in experimental angiology.

Angiology 38: 1 - 12

Spiegel T, Hoelt A (1998)

Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin.

Anaesthesist 47: 220 - 228

Spies C, Giese C, Meier-Hellmann A, Specht M, Hannemann L, Schaffartzik W, Reinhart K (1996)

Einfluss der prophylaktischen Gabe von N-Acetylcystein auf klinische Indikatoren der Gewebeoxygenierung unter Hyperoxie bei kardialen Risikopatienten.

Anaesthesist 45: 343 - 350

Stogner SW, Payne DK (1992)

Oxygen toxicity.

Ann Pharmacother. 26: 1554 - 1562

Suttner SW, Lang K, Boldt J, Kumle B, Maleck WH, Piper SN (2002)

The influence of hyperoxic ventilation during sodium nitroprussid-induced hypotension on skeletal muscle tissue oxygen tension.

Anesthesiology 96: 1103 - 1108

Temmesfeld-Wollbrück B, Szalay A, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F (1998)

Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock.

Am J Respir Crit Care Med. 157: 1586 - 1592

Thannickal VJ, Fanburg BL (2000)

Reactive oxygen species in cell signaling.

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 279: L1005 - L1028

Thomas L (2000a)

Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST).

In: *Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Auflage, TH-Books, Frankfurt/Main: 56 - 67*

Thomas L (2000b)

Oxidativer Streß.

In: *Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Auflage, TH-Books, Frankfurt/Main: 1513 - 1517*

Thomas L (2000c)

Lactat.

In: *Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Auflage, TH-Books, Frankfurt/Main: 164 - 170*

Thomas L (2000d)

Hämoglobin.

In: *Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Auflage, TH-Books, Frankfurt/Main: 487 - 491*

Thomson IA, Fitch W, Campbell D, Watson R (1988)

Effects of ketamine on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. Studies in the anaesthetised greyhound.

Acta Anaesthesiol Scand. 32: 10 - 14

Torbati D, Parolla D, Lavy S (1978)

Blood flow in rat brain during exposure to high oxygen pressure.

Aviat Space Environ Med. 49: 963 - 967

Torbati D, Parolla D, Lavy S (1979)

Organ blood flow, cardiac output, arterial blood pressure, and vascular resistance in rats exposed to various oxygen pressure.

Aviat Space Environ Med. 50: 256 - 263

Torbati D, Tan GH, Smith S, Frazier KS, Gelvez J, Fakioglu H, Totapally BR, Belik J (2006)

Multi-organ effect of normobaric hyperoxia in neonatal rats.

J Crit Care. 21: 85 - 94

Träger K, Brinkmann A, Georgieff M, Radermacher P (2000)

Therapeutische Beeinflussung des Hepato-Splanchnicusgebietes bei Trauma und Sepsis. Mehr als nur VO₂/DO₂-Verhältnisse?

Anaesthesist 49: 451 - 454

Tsangaris H, Pneumatikos J, Sdranis J, Frangides C, Nakos G (1999)

The effect of hyperoxaemia on erythropoietin secretion in anaemic patients.

Monaldi Arch Chest Dis. 54: 120 - 125

Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL (1985)

Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation.

Anesth Analg. 64: 577 - 584

Unno N, Fink MP (1998)

Intestinal epithelial hyperpermeability. Mechanisms and relevance to disease.

Gastroenterol Clin North Am. 27: 289 - 307

Vagts DA (1998)

Gut oxygenation during thoracic epidural anaesthesia.

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 33: 619

Vagts DA, Iber T, Szabo B, Haberstroh J, Reising K, Puccini M, Geiger K, Nöldge-Schomburg GFE (2003)

Effects of epidural anaesthesia on intestinal oxygenation in pigs.

Br J Anaesth 90: 212 - 220

Vagts DA, Hecker K, Iber T, Roesner JP, Spee A, Otto B, Rossaint R, Nöldge-Schomburg GF (2004)

Effects of xenon anaesthesia on intestinal oxygenation in acutely instrumented pigs.

Br J Anaesth 93: 833 - 841

Vaupel P, Ewe K (1997)

Funktionen des Magen-Darm-Kanals.

In: *Schmidt RF, Thews G (Hrsg.): Physiologie des Menschen. 27. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York:* 806 - 846

Villinger FU (2000)

Auswirkungen thorakaler Epiduralanästhesie auf Perfusion und Oxygenierung der Leber im Schweinemodell.

Dissertation, Universität Freiburg

Weiskopf RB, Holmes MA, Rampil IJ, Johnson BH, Yasuda N, Targ AG, Eger EI (1989)

Cardiovascular safety and actions of high concentrations of I-163 and Isoflurane in swine.

Anesthesiology 70: 793 - 798

Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, Ho R, Toy P (2002)

Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia.

Anesthesiology 96: 871 - 877

Weiss Ch, Fleckenstein W (1986)

Local tissue pO₂ measured with „thick“ needle probes.

In: *Grote J, Thews G (Hrsg.): Funktionsanalyse biologischer Systeme.* 15: 153 - 166

Weßlau C, Krüger R, Egerer K, May G (1993)

Läßt sich durch die Bestimmung der Leberfunktion beim Organspender eine prognostische Aussage zur Transplantatfrühfunktion treffen?

Anaesthesist 42: S306

Winsö O, Biber B, Martner J (1985)

Effects of hyperventilation and hypoventilation on stress-induced intestinal vasoconstriction.

Acta Anaesthesiol Scand. 29: 726 - 732

Winter PM, Smith G (1972)

The toxicity of oxygen.

Anesthesiology 37: 210 - 241

Young JB (1977)

Catecholamines and Intermediary Metabolism.

Clin Endocrinol Metab 6: 599 - 631

Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers SA (1993)

Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: A prospective, randomised, controlled study.

Crit Care Med. 21: 830 - 838

Yurino M, Takahata O, Sengoku K, Igarasi A, Ogawa H (1988)

Comparative hemodynamic effects of midazolam and flunitrazepam as induction agents.

Hokkaido Igaku Zasshi 63: 213 - 218

Yusa T, Beckman JS, Crapo JD, Freeman BA (1987)

Hyperoxia increases H₂O₂ production by brain in vivo.

J Appl Physiol. 63: 353 - 358

Zander R (2004)

Sauerstoff von A–Z: Von der Alveole bis zur Zelle.

Anästh Intensivmed. 45: 283 - 291

Zander R (2005)

Physiologie und klinischer Nutzen einer Hyperoxie.

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 40: 592 - 623

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alaninaminotransferase
AMS	Arteria mesenterica superior
AMSBF	Blutfluss der Arteria mesenterica superior
ASAT	Aspartataminotransferase
ATP	Adenosintri-phosphat
C _a	Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut
C _{gv}	Sauerstoffgehalt im gemischtvenösen Blut
C _{pv}	Sauerstoffgehalt im portalvenösen Blut
C _{vh}	Sauerstoffgehalt im lebervenösen Blut
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CO ₂	Kohlendioxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DO ₂	Sauerstoffangebot
DO _{2ah}	leberarterielles Sauerstoffangebot
DO _{2ams}	mesenterialarterielles Sauerstoffangebot
DO _{2gv}	gemischtvenöses Sauerstoffangebot
DO _{2hv}	hepatovenöses Sauerstoffangebot
DO _{2pv}	portalvenöses Sauerstoffangebot
DO _{2th}	gesamtheptisches Sauerstoffangebot
DO _{2sys}	systemisches Sauerstoffangebot
DO _{2sysi}	systemisches Sauerstoffangebot indexiert auf das Körpergewicht
ERDF	Endothel-Derived Relaxing Factor
F	French (Maßeinheit für Dicke von Kathetern, Nadeln und Führungsdrähten)
FADH	Flavinadenindinucleotid
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil der Atemluft
G	Gauge (Maßeinheit für Dicke von Kathetern, Nadeln und Führungsdrähten)
GALT	gut-associated-lymphoid-tissue
HABF	leberarterieller Blutfluss
HABFi	leberarterieller Blutfluss indexiert auf das Körpergewicht
Hb	Hämoglobingehalt
HF	Herzfrequenz
HVP	hepatovenöser Druck
HZV	Herzzeitvolumen
HZVi	Herzzeitvolumen indexiert auf das Körpergewicht

ICG	Indocyaningrün
IFN γ	Interferon Gamma
IgA	Immunglobulin A
IL1	Interleukin 1
IL1 β	Interleukin 1 Beta
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITBVi	intrathorakaler Blutvolumen indexiert auf das Körpergewicht
IQR	Interquartil Range
KG	Körpergewicht
Laktat _a	Laktatkonzentration arteriell
Laktat _{hv}	Laktatkonzentration hepatovenös
Laktat _{pv}	Laktatkonzentration portalvenös
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MDO	Mehrdrahtoberflächenelektrode
MOF	Multiorganversagen
MVP	mesenterialvenöser Druck
NADH	Nicotinamidadenindinucleotid
NF κ B	Kernfaktor Kappa B
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP _{mean}	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDR _{ICG}	Plasmasdisappearance rate Indocyaningrün
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PVP	portalvenöser Druck
PVVR	Portalvenovenöser Widerstand
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PO _{2gv}	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck
PO _{2mv}	mesenterialvenöser Sauerstoffpartialdruck
PO _{2pv}	portalvenöser Sauerstoffpartialdruck
PO _{2vh}	hepatovenöser Sauerstoffpartialdruck
PVBF	portalvenöser Blutfluss
PVBFi	portalvenöser Blutfluss indexiert auf das Körpergewicht
PVP	portalvenöser Blutdruck
ROS	reaktive Sauerstoffarten
SO ₂	partielle Sauerstoffsättigung

SO _{2a}	partielle arterielle Sauerstoffsättigung
SO _{2hv}	partielle lebervenöse Sauerstoffsättigung
SO _{2gv}	partielle gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SO _{2mv}	partielle mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung
SO _{2pv}	partielle portalvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
SVRi	systemischer Gefäßwiderstands indexiert auf das Körpergewicht
TBV	totales Blutvolumen
TBVi	totaler Blutvolumen indexiert auf das Körpergewicht
THBF	gesamtheptischer Blutfluss
THBFi	gesamtheptischer Blutfluss indexiert auf das Körpergewicht
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
tPO ₂	Gewebesauerstoffpartialdruck
tPO _{2leber}	Gewebesauerstoffpartialdruck der Leberoberfläche
tPO _{2mukosa}	Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosaoberfläche
tPO _{2serosa}	Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosaoberfläche
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
VO _{2intest}	heptischer Sauerstoffverbrauch
VO _{2sys}	systemischer Sauerstoffverbrauch
VO _{2sysi}	systemischer Sauerstoffverbrauch indexiert auf das Körpergewicht
VO _{2th}	heptischer Sauerstoffverbrauch
ZVD	zentralvenöser Druck

7.2 Formeln

7.2.1 Blutfluss

Lebergesamtdurchblutung [$\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$]:

$$\text{THBF}=\text{HABF} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]+\text{PBF} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]$$

7.2.2 Hämodynamischer Widerstand

Systemischer Gefäßwiderstand [$\text{mmHg}\cdot\text{min}\cdot\text{l}^{-1}$]:

$$\text{SVR}=(\text{MAP} [\text{mmHg}]-\text{ZVD} [\text{mmHg}])\cdot(\text{HZV} [\text{l}\cdot\text{min}^{-1}])^{-1}$$

7.2.3 Sauerstoffgehalt

Sauerstoffgehalt im Blut [$\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}$] arteriell:

$$C_a=(\text{Hb} [\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}]\cdot\text{SO}_{2a} [\%]\cdot 1,34 [\text{ml}\cdot\%^{-1}\cdot\text{g}^{-1}])+(\text{PaO}_2 [\text{mmHg}]\cdot 0,0031 [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}])$$

Sauerstoffgehalt im Blut [$\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}$] gemischtvenös:

$$C_{gv}=(\text{Hb} [\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}]\cdot\text{SO}_{2gv} [\%]\cdot 1,34 [\text{ml}\cdot\%^{-1}\cdot\text{g}^{-1}])+(\text{PO}_{2gv} [\text{mmHg}]\cdot 0,0031 [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}])$$

Sauerstoffgehalt im Blut [$\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}$] mesenterialvenös:

$$C_{mv}=(\text{Hb} [\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}]\cdot\text{SO}_{2mv} [\%]\cdot 1,34 [\text{ml}\cdot\%^{-1}\cdot\text{g}^{-1}])+(\text{PO}_{2mv} [\text{mmHg}]\cdot 0,0031 [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}])$$

Sauerstoffgehalt im Blut [$\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}$] portalvenös:

$$C_{pv}=(\text{Hb} [\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}]\cdot\text{SO}_{2pv} [\%]\cdot 1,34 [\text{ml}\cdot\%^{-1}\cdot\text{g}^{-1}])+(\text{PO}_{2pv} [\text{mmHg}]\cdot 0,0031 [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}])$$

Sauerstoffgehalt im Blut [$\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}$] lebervenös:

$$C_{hv}=(\text{Hb} [\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}]\cdot\text{SO}_{2vh} [\%]\cdot 1,34 [\text{ml}\cdot\%^{-1}\cdot\text{g}^{-1}])+(\text{PO}_{2vh} [\text{mmHg}]\cdot 0,0031 [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}])$$

7.2.4 Sauerstoffangebot

Sauerstoffangebot [$\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$] systemisch:

$$\text{DO}_{2\text{sys}}=C_a [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}]\cdot\text{HZV} [\text{l}\cdot\text{min}^{-1}]\cdot 10$$

Sauerstoffangebot [$\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$] gemischtvenös:

$$\text{DO}_{2gv}=C_{gv} [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}]\cdot\text{HZV} [\text{l}\cdot\text{min}^{-1}]\cdot 10$$

Sauerstoffangebot [$\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$] mesenterialarteriell:

$$\text{DO}_{2\text{ams}}=C_a [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}]\cdot\text{AMSBF} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]\cdot 10^2$$

Sauerstoffangebot [ml·min⁻¹] mesenterialvenös:

$$DO_{2mv} = C_{mv} [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}] \cdot \text{AMSBF} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}$$

Sauerstoffangebot [ml·min⁻¹] hepatoarteriell:

$$DO_{2ah} = C_a [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}] \cdot \text{HABF} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}$$

Sauerstoffangebot [ml·min⁻¹] portalvenös:

$$DO_{2pv} = C_{pv} [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}] \cdot \text{PVBF} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}$$

Sauerstoffangebot [ml·min⁻¹] Leber (gesamt):

$$DO_{2th} = DO_{2ah} [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}] + DO_{2pv} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]$$

Sauerstoffangebot [ml·min⁻¹] hepatovenös:

$$DO_{2hv} = [C_{vh} [\text{ml}\cdot\text{dl}^{-1}] \cdot \text{THBF} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}]$$

7.2.5 Sauerstoffverbrauch

Sauerstoffverbrauch [ml·min⁻¹] systemisch:

$$VO_{2sys} = DO_{2sys} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] - DO_{2gv} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]$$

Sauerstoffverbrauch [ml·min⁻¹] Darm:

$$VO_{2intest} = DO_{2ams} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] - DO_{2mv} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]$$

Sauerstoffverbrauch [ml·min⁻¹] Leber:

$$VO_{2th} = DO_{2th} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] - DO_{2hv} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]$$

7.2.6 Hepatische Laktataufnahme

$$\text{Laktataufnahme} [\text{mol}\cdot\text{min}^{-1} \cdot 10^6] = (\text{Laktat}_{ah} [\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}] \cdot \text{HABF} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}] + \text{Laktat}_{pv} [\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}] \cdot \text{PVBF} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}]) - (\text{Laktat}_{vh} [\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}] \cdot \text{THBF} [\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}])$$

8 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. D.A. Vagts für die Möglichkeit, an den Versuchen der Forschungsgruppe teilzunehmen. Sowohl die experimentellen Tätigkeiten als auch die Anregungen in der Auseinandersetzung mit dem Forschungsschwerpunkt haben mein Interesse an der Intensivmedizin gestärkt und damit meine berufliche Entwicklung beeinflusst.

Mit seiner Initiative und Begeisterung für die Fragestellungen ist es ihm gelungen, auf Grundlage der Erfahrungen des Freiburger Tiermodells zur Splanchnikusperfusion in Rostock ein Team von Mitarbeitern zu formen, das bereit und fähig war, die komplexen Voraussetzungen zum Gelingen der Experimente zu schaffen.

Sein Wissen und seine Erfahrungen im Bereich der wissenschaftlichen Arbeit hat er bereitwillig geteilt und damit die wesentlichen Anregungen zum Gelingen der Promotion gegeben.

Dank gebührt Frau Professor Dr. med. G.F.E. Nöldge-Schomburg, die mit ihrer wissenschaftlichen Tätigkeit einerseits die Voraussetzungen für die Arbeit mit diesem Tiermodell geschaffen hat und andererseits in ihrer Funktion als Ärztliche Leiterin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie ihren Mitarbeitern den Freiraum für die wissenschaftlichen Untersuchungen ermöglicht hat. Trotz ihrer zahlreichen anderen Verpflichtungen hat sie es sich nicht nehmen lassen, regelmäßig selbst den Fortschritt der Arbeiten zu betrachten und die Arbeit des Teams mit fachkundigem Rat und freundlichen Worten wohlwollend zu unterstützen.

Ebenso möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Splanchnikusperfusionsgruppe bedanken, die mit ihrem persönlichen Einsatz zum Gelingen der Experimente beigetragen haben.

Herrn PD Dr. med. T. Iber danke ich für die Durchführung der statistischen Tests.

Ein herzliches Dankeschön gilt meinen Freunden und Kollegen, die mich in so vielfältiger Weise unterstützt und in dieser Zeit begleitet haben.