

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock  
Direktorin: Prof. Dr. med. G. F. E. Nöldge-Schomburg

---

**Über den Einfluss einer regionalen  
Sympathikolyse mittels Periduralkatheter  
unter Endotoxinämie auf die Perfusion und  
Oxygenierung der Splanchnikusorgane unter  
Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen  
Druckes mittels Noradrenalin und  
Dobutamin  
- eine tierexperimentelle Studie -**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Jürgen Schommer  
aus Trier

Rostock 2009

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Dierk A. Vagts

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Krankenhaus Hetzelstift, Neustadt/Weinstraße

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

Klinik für Innere Medizin  
Universität Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Klinik für Anästhesiologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf

Tag der Verteidigung: 31.3.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>-7-</b>
1.1.	Endotoxinämie und Sepsis: Epidemiologie und ökonomische Aspekte	-7-
1.2.	Beeinflussung der regionalen Vasokonstriktion durch Sympathikolyse	-11-
1.3.	Katecholamine	-13-
1.4.	Anatomische und physiologische Grundlagen des Splanchnikusgebietes	-14-
1.4.1.	Blutversorgung der Leber	-15-
1.4.2.	Blutflussregulation der Leber	-15-
1.4.3.	Blutversorgung des Dünndarms	-15-
1.4.4.	Blutflussregulation des Dünndarms	-17-
<b>2.</b>	<b>Methodik</b>	<b>-18-</b>
2.1.	Versuchsgenehmigungen	-18-
2.2.	Versuchstiere	-18-
2.3.	Anästhesie	-18-
2.3.1.	Prämedikation und Narkose	-18-
2.3.2.	Beatmung	-19-
2.3.3.	Flüssigkeitssubstitution	-20-
2.3.4.	Periduralkatheter-Anlage	-20-
2.4.	Präparation	-21-
2.4.1.	Präparation der extraabdominellen Gefäße	-21-
2.4.1.1.	Präparation der Halsgefäße	-21-
2.4.1.2.	Präparation der Arteria femoralis	-23-

2.4.2.	Präparation des Abdomens	-24-
2.4.2.1.	Präparation der Arteria mesenterica cranialis	-24-
2.4.2.2.	Präparation der Arteria hepatica propria	-24-
2.4.2.3.	Präparation der Vena portae	-25-
2.4.2.4.	Punktion der Vena hepatica	-25-
2.4.2.5.	Punktion der Vena mesenterica superior	-25-
2.4.2.6.	Anlage der Tonometriesonde	-25-
2.4.2.7.	Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters	-26-
<b>2.5.</b>	<b>Messmethoden</b>	<b>-27-</b>
2.5.1.	Hämodynamik	-27-
2.5.1.1.	Herzfrequenz	-27-
2.5.1.2.	Herzzeitvolumen	-27-
2.5.1.3.	Intravasale Druckmessung	-28-
2.5.1.4.	Blutflussmessung	-28-
2.5.1.5.	Sonstige Kreislaufparameter	-29-
2.5.2.	Blutgase	-30-
2.5.3.	Gewebesauerstoffpartialdruck	-30-
2.5.3.1.	Aufbau der Mehrdrahtoberflächenelektrode	-30-
2.5.3.2.	Prinzip der Messung	-31-
2.5.3.3.	Eichung	-31-
2.5.3.4.	Messvorgang	-31-
2.5.4.	Intestinaler mukosaler Kohlendioxidpartialdruck	-32-
2.5.5.	Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate	-32-
2.5.6.	Klinische Chemie	-33-
<b>2.6.</b>	<b>Sympathikolyse</b>	<b>-33-</b>

2.6.1.	Induktion der Sympathikolyse	-33-
2.6.2.	Beweis der Sympathikolyse	-34-
<b>2.7.</b>	<b>Induktion der Endotoxinämie</b>	<b>-34-</b>
<b>2.8.</b>	<b>Versuchsablauf</b>	<b>-34-</b>
<b>2.9.</b>	<b>Statistik</b>	<b>-36-</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>-37-</b>
<b>3.1.</b>	<b>Biometrische Daten</b>	<b>-37-</b>
<b>3.2.</b>	<b>Beweis der Sympathikolyse</b>	<b>-37-</b>
<b>3.3.</b>	<b>Hämodynamik und Oxigenierung</b>	<b>-39-</b>
3.3.1.	Systemische Hämodynamik	-39-
3.3.2.	Regionale Hämodynamik	-45-
3.3.2.1.	Leber	-45-
3.3.2.2.	Darm	-49-
3.3.3.	Regionale Oxigenierung	-49-
3.3.3.1.	Leber	-49-
3.3.3.2.	Darm	-51-
<b>3.4.</b>	<b>Respiratorische Parameter</b>	<b>-56-</b>
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>-58-</b>
<b>4.1</b>	<b>Diskussion der Methodik</b>	<b>-58-</b>
4.1.1.	Tierauswahl	-58-
4.1.2.	Prämedikation, Narkoseeinleitung und Narkoseaufrechterhaltung	-58-
4.1.3.	Respiration	-60-
4.1.4.	Präparation	-60-

4.1.5.	Wahl der Katecholaminkombination	
	Noradrenalin/Dobutamin	-61-
4.1.6.	Blutflussmessung	-64-
4.1.7.	Gewebesauerstoffpartialdruck-Messung auf Organoberflächen	-65-
4.1.8.	Intestinale mukosale Kohlendioxidpartialdruck- Messung	-67-
4.1.9.	Durch Periduralanästhesie induzierte regionale Sympathikolyse	-68-
<b>4.2.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>-70-</b>
4.2.1.	Systemische Hämodynamik	-70-
4.2.2.	Hepatische Hämodynamik und Sauerstoffvariablen	-72-
4.2.3.	Intestinale Hämodynamik und Sauerstoffvariablen	-74-
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>-78-</b>
<b>6.</b>	<b>Literatur</b>	<b>-80-</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>-95-</b>
7.1.	Formeln	-95-
7.2.	Abkürzungsverzeichnis	-97-
7.3.	Abbildungsverzeichnis	-99-
7.4.	Tabellenverzeichnis	-100-
7.5.	Lebenslauf	-101-
7.6.	Selbstständigkeitserklärung	-102-
7.7.	Danksagung	-103-
7.8.	Thesen	-104-

# 1. Einleitung

## 1.1. Endotoxinämie und Sepsis: Epidemiologie und ökonomische Aspekte

Die Therapie der Sepsis stellt heutzutage eine der großen Herausforderungen der klinischen Intensivmedizin dar. Sowohl die Sepsis als auch die schwere Sepsis und der septische Schock sind wichtige Faktoren für Morbidität und Mortalität im intensivmedizinischen Alltag.

In einer vom Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet) durchgeführten Untersuchung wurde herausgearbeitet, dass pro Jahr in Deutschland 79.000 Einwohner an einer Sepsis und 75.000 Einwohner an einer schweren Sepsis erkranken (Bauer 2006).

Die Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks beträgt in Deutschland derzeit 11%. Es versterben ca. 40.000 Patienten jährlich infolge septischer Erkrankungen. Pro 100.000 Einwohner sind dies 61 Patienten pro Jahr (Moerer 2006). 30-50% der an Sepsis erkrankten Patienten und bis zu 80% der Patienten mit septischem Schock versterben (Muckart 1997, Angus 2001, Alberti 2002, Yu 2003, Moerer 2006). Somit zählt die Sepsis zu den drei häufigsten Todesursachen neben der koronaren Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt (Brunkhorst 2005).

In den USA versterben pro Jahr ca. 200.000 Patienten. Die schwere Sepsis stellt damit die zehnthäufigste Todesursache in den USA dar (Angus 2001). Neben den aufgeführten Morbiditäts- und Mortalitätsdaten gehen mit dem Krankheitsbild der Sepsis wesentliche ökonomische Belastungen einher. In den USA verursacht die Sepsis Kosten von ca. US\$ 6,7 Mrd pro Jahr (Moerer 2006).

In Deutschland wurde durch Moerer und Burchardi eine Studie zu den Kosten der Intensivtherapie an deutschen Universitätskliniken, bei der auch die Kosten der Sepsis erfasst wurden, durchgeführt. Hier wurden neben den Kosten für die Intensivtherapie und die Behandlung in den Kliniken auch die indirekten Kosten durch Arbeitsausfall und früheres Versterben der Patienten betrachtet. Es wurde ermittelt, dass die jährlichen Kosten der

Sepsis zwischen EUR 3,6 und 7,8 Mrd. liegen. Die Kosten in den Kliniken und auf Intensivstationen sind in besonderem Maße hoch. Dies lässt sich auf die langen Liegezeiten, den hohen Personalaufwand und aufwändige Therapie- und Diagnostikverfahren zurückführen (Moerer 2006). Die zuvor genannten Zahlen belegen, dass die Sepsis eine hohe wirtschaftliche Belastung für die Gesellschaft darstellt.

Die Inzidenz der Sepsis ist in den letzten Jahren beträchtlich gestiegen. Dies liegt vor allem an dem steigenden Alter der Patienten und den damit einhergehenden Begleiterkrankungen sowie dem Fortschritt im Bereich der invasiv-diagnostischen Maßnahmen und der operativen Medizin, insbesondere bei Risikopatienten. Diese Faktoren lassen auch darauf schließen, dass septische Krankheitsbilder weiterhin zunehmen werden. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, eine Sepsis möglichst früh zu diagnostizieren und bereits im Frühstadium zu therapieren.

Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist die Pathophysiologie der Sepsis immer noch nicht vollständig bekannt. Neben anderen Mechanismen wird vor allem das Splanchnikusgebiet als eines der bedeutsamen Organsysteme des Körpers betrachtet, welches entscheidend für die Entstehung und Aufrechterhaltung eines septischen Krankheitsbildes ist (Marshall 1993, Bahrami 1996).

Charakterisiert wird die Sepsis unter anderem durch Veränderungen in der Makrohämodynamik. Hier ist es zwingend notwendig, zwischen einer frühen und einer späten Phase zu unterscheiden.

In früheren tierexperimentellen Studien konnten Vallet, Nöldge-Schomburg und Vagts zeigen, dass die Frühphase einer durch portalvenöse Applikation von Endotoxinen ausgelösten systemischen Endotoxinämie als Sepsis-Modell durch eine erhebliche Funktionsstörung sowohl der systemischen als auch der Splanchnikusperfusion gekennzeichnet ist. Es wurde festgestellt, dass es 20 bis 40 Minuten nach Beginn der Endotoxin-Applikation zu einer generalisierten Vasokonstriktion und einem Anstieg des systemischen, des pulmonalarteriellen, des hepatoarteriellen sowie des mesenterialarteriellen Widerstands kam. Die erhöhten Widerstände gingen mit einem Abfall des Herzzeitvolumens und einer Verringerung der Blutflüsse im Splanchnikusgebiet einher. Weiterhin wurde ein Anstieg des

pulmonalarteriellen, des zentralvenösen, des portalvenösen und des hepatovenösen Druckes beobachtet. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck stieg ebenfalls an.

Bei der Messung der Gewebeoxygenierung zeigte sich in der Frühphase der Endotoxinämie eine Verschiebung in den hypoxischen Bereich. Auch Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt waren zu verzeichnen. Der arterielle, der mesenterialvenöse sowie der mukosale pH-Wert fielen ab, der intestinale Kohlendioxidpartialdruck stieg. Diese aufgeführten Veränderungen der Gewebepfusion und -oxygenierung bereits in der Frühphase einer Endotoxinämie als Modell für eine beginnende Sepsis führen nachhaltig zu einer mukosalen Hypoxie und somit zu einer Schädigung der physiologischen Barriere des Splanchnikusgebietes gegen Toxine und Bakterien (Vallet 1994, Nöldge-Schomburg 1996, Vagts 2004). So wurde gezeigt, dass vor allem die erhöhte Sympathikusaktivität bereits in der Frühphase der Sepsis gravierende Folgen für das Hepatosplanchnikusgebiet hat. Eine durch sympathische Aktivierung hervorgerufene Vasokonstriktion hat eine schwerwiegende Minderperfusion des gesamten Splanchnikusgebietes zur Folge. Es kommt zur Hypoxie des Darmes, hier besonders der Darmmukosa. Durch die Schädigung der Zottenspitze der Mukosa aufgrund ihrer besonderen Anatomie kommt es zu einem Versagen der mukosalen Barriere zwischen Dünndarmlumen und umgebendem Gewebe. Die Folge ist eine Translokation von Bakterien und Toxinen in das Pfortaderstromgebiet der Leber, in das Lymphsystem sowie in das umliegende Gewebe. So wird die septische Reaktion des Organismus getriggert, im Sinne eines Teufelskreises aufrechterhalten und weiter verstärkt (Marshall 1993, Bahrami 1996).

Neben dem Darm betrifft die Vasokonstriktion auch die Leber. Hier kommt es einerseits durch Vasokonstriktion der Arteria hepatica (Rasmussen 1999), andererseits durch Abfall des Blutflusses der Vena portae zu einer Abnahme der Perfusion. Das verminderte Sauerstoffangebot hat eine Leberschädigung zur Folge.

Im Falle eines weiter andauernden septischen Krankheitsbildes kommt es zu einem Abfall des systemisch vaskulären Widerstandes, durch weiterhin erhöhte Sympathikusaktivität zu einem reflektorischen Anstieg des

Herzzeitvolumens und zu einer myokardialen Dysfunktion (Grocott-Mason 1998). Resultat dieser Mechanismen ist eine hyperdynamische Kreislaufsituation. Nach längerer Sepsisdauer kommt es zur Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten der vital wichtigen Organe und zu Ungunsten des Splanchnikusgebietes und nachfolgend zu einer weiteren Minderperfusion dieses Gebietes.

Da die gesamte Minderdurchblutung des Splanchnikusgebietes sowohl in der frühen als auch in einer späteren Phase der Sepsis auf eine Vasokonstriktion infolge einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems zurückzuführen ist, erscheint es sinnvoll, dieser Sympathikusaktivierung prophylaktisch oder therapeutisch entgegenzutreten. Hierzu ist die Studienlage bisher begrenzt.

Vagts und Mitarbeiter haben am Tiermodell gezeigt, dass es durch eine regionale Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie durchaus möglich ist, einem erhöhten Sympathikotonus wirkungsvoll entgegenzutreten. Allerdings verstarben in dieser Versuchsreihe alle Tiere im septischen Schock aufgrund einer kardialen Dekompensation (Vagts 2004), so dass die Frage nach einer verbesserten Perfusion und Oxigenierung des Hepatosplanchnikusgebietes weiterhin offen blieb. Ein neuer therapeutischer Ansatz ist die Verwendung einer Periduralanästhesie mit zusätzlicher Applikation von Katecholaminen zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Kreislauffunktion.

Mit Hilfe eines etablierten Großtiermodells sollte in diesem Zusammenhang die folgende Frage beantwortet werden:

Welche Effekte hat die regionale Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie unter Endotoxinämie auf die Perfusion und Oxigenierung des Splanchnikusgebietes unter Aufrechterhaltung der arteriellen Mitteldrücke mittels Applikation von Dobutamin und Noradrenalin?

## **1.2 Beeinflussung der regionalen Vasokonstriktion durch Sympathikolyse**

Eine Sympathikolyse kann entweder systemisch oder regional induziert werden. Zur Induktion einer systemischen Sympathikolyse steht der  $\alpha_2$ -Rezeptoragonist Clonidin zur Verfügung. Dieser übt eine hemmende Wirkung auf die sympathische Aktivität im zentralen Nervensystem aus. So können zwar Blutdrucksenkungen erreicht werden, jedoch kommen neben diesen erwünschten Wirkungen noch sympatholytische Reaktionen, wie eine verminderte Darmmotilität, hinzu. Weiterhin wird postuliert, dass durch eine durch Clonidin induzierte systemische Sympathikolyse sogar Perfusionsstörungen im Splanchnikusgebiet ausgelöst werden können (Frey 2001). Zudem kann bei jeder Applikation von Clonidin eine drastische Hypotension sowie eine Bradykardie hervorgerufen werden. Aus diesem Grund empfehlen einige Autoren eine eher zurückhaltende Nutzung von Clonidin für den routinemäßigen perioperativen Einsatz (Wright 1990).

Eine weitere Möglichkeit, eine Sympathikolyse herbeizuführen, sind rückenmarksnahe Anästhesieverfahren mittels Periduralkatheter. Beim Einsatz dieses Verfahrens wird die sympathische Aktivität der Nervenfasern ab dem entsprechenden Rückenmarksniveau blockiert. Neben der klinischen Indikation zur Schmerzausschaltung während und nach Operationen, wird die Periduralanästhesie in der Geburtshilfe und in der Langzeitschmerzbehandlung eingesetzt.

Es existieren Studien, die eine reduzierte Morbidität und Mortalität in der postoperativen Phase beschreiben (Rodgers 2000, Rigg 2002).

Als eine Nebenwirkung der Periduralanästhesie ist zu beobachten, dass es zu einem Abfall des mittleren arteriellen Druckes kommt (Malmqvist 1989, Curatolo 1996). Brodner konnte zeigen, dass der Anstieg des postoperativen Sauerstoffverbrauchs reduziert sowie die Anzahl von hyperglykämischen Stoffwechsellagen verringert wurde (Brodner 1999). Zudem kann es, vor allem wegen der Blockade von präganglionären Nervenfasern, zu einem venösen Pooling mit Abnahme des venösen Rückstroms kommen. Eine relative Hypovolämie ist die Folge (Larsen 2006).

Hinsichtlich der Fragestellung, ob die Vasodilatation infolge einer Sympathikus-Blockade eine Verbesserung der Durchblutung und Oxigenierung des Splanchnikusgebietes bewirkt oder ob es aufgrund des Blutdruckabfalles zu einer Verschlechterung der Perfusion im Splanchnikusgebiet kommt, ist die Datenlage noch uneinheitlich. Entscheidend für die verschiedenen Ergebnisse sind Studienprotokolle, die nicht zwischen lumbaler und thorakaler Periduralanästhesie trennen (Holte 2002, Ganapathy 2003).

In Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Vagts und Mitarbeitern wurde beobachtet, dass es bei gesunden Versuchstieren nach Anlage eines thorakalen Periduralkatheters zu einem Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes kam. Auch eine zusätzliche Volumengabe konnte den Abfall nicht in ausreichendem Maße verhindern. Das Herzzeitvolumen, der mesenterialarterielle Blutfluss sowie der Blutfluss der Vena portae blieben unverändert. Allerdings wurde eine Senkung des Blutflusses in der Arteria hepatica beobachtet. Die gesamthepatische Sauerstoffversorgung blieb unbeeinträchtigt. Auch die Kontrollgruppe mit Volumentherapie zeigte keine wesentliche Verbesserung hinsichtlich der Sauerstoffversorgung und der Perfusion des Splanchnikusgebietes (Vagts 2003).

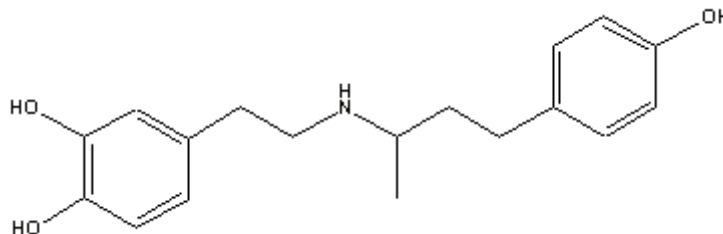
In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass Versuchstiere nach Einschwemmung eines Endotoxins und einer anschließenden regionalen Sympathikolyse mittels thorakalem Periduralkatheter verstarben. Dies wurde mit einer durch die Sympathikolyse blockierten Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark erklärt, was in der Folge zu einer akuten kardialen Dekompensation führte (Vagts 2004).

Nicht geklärt ist jedoch, ob die Applikation von Katecholaminen zu einer Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Druckes während einer Endotoxinämie mit paralleler Sympathikolyse mittels thorakaler Epiduralanästhesie zu einer Erhöhung oder zu einer Reduktion der Perfusion und Oxigenierung im Splanchnikusgebiet führt.

### 1.3. Katecholamine

In der klinischen Praxis haben sich Noradrenalin und Dobutamin als Katecholamine zur Kreislaufunterstützung bei septischen Krankheitsbildern etabliert.

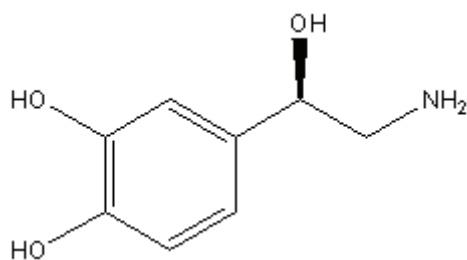
Dobutamin ist ein synthetisch hergestelltes Katecholamin, welches verschiedene Wirkstärken auf  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - und  $\alpha_1$ -Rezeptoren aufweist. Diese Besonderheit wird darauf zurückgeführt, dass Dobutamin als Racemat vorliegt. Die Enantiomere haben eine geringe Affinität zu vasokonstriktorisches  $\alpha_1$ - und eine höhere Affinität zu vasodilatatorischen  $\beta_2$ -Rezeptoren. Bevorzugt wird jedoch die Stimulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren am Herzen, so dass es zu einer positiv inotropen und chronotropen Reaktion kommt. Dobutamin führt zu einem erhöhten Herzzeitvolumen (Vincent 1987), zu einer Verbesserung des hepatischen Blutflusses infolge eines systemisch erhöhten Blutflusses (Reinelt 1997) und zu einer besseren Durchblutung der Magenmukosa (Silverman 1992, Nevière 1996, Levy 1997, Meier-Hellmann 2006). Weiterhin hat die Applikation von Dobutamin eine Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate zur Folge (Duke 1994).



**Abbildung 1: Strukturformel von Dobutamin ([www.wissenschaft-online.de](http://www.wissenschaft-online.de))**

Noradrenalin ist ein Hormon des Nebennierenmarks und ein Transmitter des sympathischen Nervensystems. Noradrenalin hat sowohl Affinität zu  $\alpha$ -Rezeptoren als auch zu  $\beta_1$ -Rezeptoren, wobei die Affinität zu  $\beta_1$ -Rezeptoren wesentlich geringer ausgeprägt ist. Durch Stimulation der  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren kommt es zu einer ausgeprägten Vasokonstriktion. Die Folge der Vasokonstriktion ist ein Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes, eine Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks sowie eine Verbesserung des intestinalen pH-Wertes.

Eine infolge der Vasokonstriktion zu erwartende Perfusionsstörung im Splanchnikusgebiet tritt im septischen Krankheitsgeschehen jedoch nicht oder deutlich geringer auf. Zu erklären ist dies damit, dass es unter septischen Bedingungen zu einer verminderten Sensibilität der  $\alpha$ -Adrenozeptoren kommt (Bersten 1992, Bellomo 2000, Meier-Hellmann 2006). So bleibt eine Vasokonstriktion weitestgehend aus und die Perfusion wird nicht vermindert. Dies zeigten auch weitere Untersuchungen, in welchen keine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet bei Noradrenalinapplikation bei Endotoxinämie zu beobachten waren (Di Giantomasso 2003).



**Abbildung 2: Strukturformel von Noradrenalin ([www.wissenschaft-online.de](http://www.wissenschaft-online.de))**

#### **1.4. Anatomische und physiologische Grundlagen des Splanchnikusgebietes**

Zum Splanchnikusgebiet gehören Leber, Dünn- und Dickdarm, Magen, Milz und Pankreas.

Die arterielle Blutversorgung wird durch den Truncus coeliacus und die Arteriae mesentericae gewährleistet.

Das Versorgungsgebiet der Arteria mesenterica superior mit den aus ihr hervorgehenden Ästen, den Arteriae jejunales et ileales, der Arteria ileocolica, der Arteria colica dextra / media sowie der Arteria pancreaticoduodenalis inferior reicht vom Duodenum bis zur linken Kolonflexur. Die Arteria mesenterica inferior versorgt über die Arteria colica sinistra, über die Arteriae sigmoideae und über die Arteria rectalis superior das Kolon descendens, das Kolon sigmoideum sowie das Rektum.

Der Truncus coeliacus gliedert sich in die Arteria gastrica sinistra, die Arteria hepatica communis und die Arteria splenica. Die Arteria hepatica versorgt die

Leber, die Arteria splenica die Milz und Teile des Magens. Die Arteria gastrica sinistra versorgt ebenfalls Magenanteile sowie den Ösophagus.

#### 1.4.1. Blutversorgung der Leber

Die Leber befindet sich im rechten Oberbauch unterhalb der rechten Zwerchfellkuppel. An der Leberpforte treten die Pfortader sowie zwei Äste der Arteria hepatica propria, hervorgehend aus der Arteria hepatica communis, ein. Die Leber weist also eine doppelte Blutversorgung auf:

Während die Pfortader nährstoffreiches und teilweise desoxygeniertes Blut aus den unpaaren Bauchorganen zur Leber befördert, bringt die Arteria hepatica das volloxigenierte Blut zum Organ. 80% des Blutvolumens der Leber entstammt der Pfortader, 20% der Arteria hepatica.

#### 1.4.2. Blutflussregulation der Leber

Der Gefäßtonus der Arteria hepatica unterliegt intrinsischen und extrinsischen Faktoren. Zu den intrinsischen Faktoren zählen die Autoregulation sowie die „Hepatic arterial buffer response“. Hierunter ist die Fähigkeit der Arteria hepatica zu verstehen, eine verminderte Durchblutung der Pfortader durch Vasodilatation mit einem Anstieg des eigenen Blutflusses zu kompensieren (Laut 1990). Zu den extrinsischen Faktoren zählen neben der Sympathikusaktivität mit Vasokonstriktion der Splanchnikusgefäße durch die Nervi splanchnici auch humorale Faktoren, wie Serotonin und Kinine. Durch die Venae hepaticae wird das venöse Leberblut in die untere Hohlvene abgeleitet. Der Blutfluss durch die Venae hepaticae spiegelt so die gesamte Splanchnikusperfusion einschließlich der Leberdurchblutung wider.

#### 1.4.3. Blutversorgung des Dünndarms

Zum Dünndarm zählen Duodenum, Jejunum und Ileum. Letztere bilden das Dünndarmkonvolut. Der Wandaufbau des Dünndarms gliedert sich von innen nach außen in Tunica mukosa, Tela submukosa, Tunica muscularis, Tunica adventitia und Tunica serosa. Die Oberfläche der Dünndarmschleimhaut

besteht aus den Kerckring-Falten, den Dünndarmzotten sowie den Microvilli. Durch diese Strukturen wird die Dünndarmoberfläche auf mehr als 100 m<sup>2</sup> vergrößert.

Die arterielle Blutversorgung wird durch die Rami duodenales und die Arteriae retroduodenales gewährleistet. Die genannten Arterien gehen aus Gefäßen hervor, die dem Truncus coeliacus entspringen. Zur Versorgung gehören weiterhin die Arteria pancreaticoduodenalis inferior sowie die Arteriae jejunales et ileales, die aus der Arteria mesenterica superior hervorgehen. Der venöse Abfluss wird durch die Vena mesenterica inferior und Vena mesenterica superior übernommen. Die beiden Gefäße vereinigen sich gemeinsam mit der Vena splenica zur Pfortader.

Die Architektur des Gefäßnetzes der Dünndarmmukosa weist einige spezielle Gegebenheiten auf. Aus den Arterien der Zottenbasis gehen ein oder zwei Arteriolen rechtwinklig in Richtung Zottenspitze ab. Dort befindet sich ein dichtes Kapillarnetz, welches zur höheren Durchblutung während der Resorptionsphase beiträgt. Den venösen Abfluss übernimmt eine zentrale Vene, die mit den Kapillaren in direkter Verbindung steht.

Durch den rechtwinkligen Abgang der Zottenarteriolen ergibt sich ein strömungstechnisches Problem. Die meisten Erythrozyten fließen an den Arteriolen vorbei, so dass an den Zottenspitzen überwiegend Blutplasma vorliegt. Das Resultat ist ein Abfall des Hämatokrits um fast 50% und eine Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks an der Zottenspitze (Fink 1991).

Des Weiteren kommt es wegen der parallelen Anordnung der venösen und arteriellen Gefäße an der Basis der Darmzotten zu einem enormen Sauerstoffpartialdruckgradienten und zu einer Entsättigung des arteriellen Blutes durch Diffusion (Abbildung 3). Dieses Phänomen wird als „Countercurrent blood flow“ bezeichnet (Lundgren 1978, Shepherd 1992).

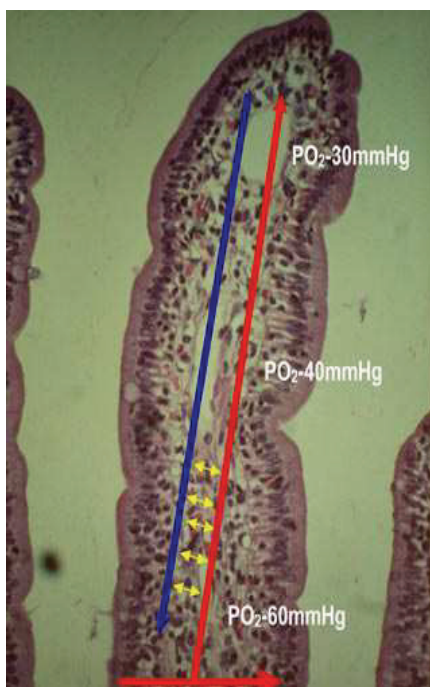
Die spezielle Anatomie ist deshalb so problembehaftet, da sich an den Zottenspitzen die Zellen befinden, welche für die Nährstoffresorption aus dem Darm verantwortlich sind und so einen entsprechend erhöhten metabolischen Bedarf haben.

Zur Gefahr wird die Situation dann, wenn das Sauerstoffangebot eine kritische Grenze unterschreitet. Die Folge einer Minderversorgung mit Sauerstoff ist eine Nekrose an den Zottenspitzen (Bohlen 1980) mit

nachfolgendem Zusammenbruch der physiologischen Barriere der Darmwand. Resultat ist eine Translokation von Mikroorganismen und Endotoxinen in den portalvenösen Blutkreislauf. Eine ischämische Zottenspitze ist in Abbildung 4 dargestellt.

#### 1.4.4. Blutflussregulation des Dünndarms

Kommt es zu akuten Blutverlusten, wird durch einen erhöhten Sympathikotonus eine Vasokonstriktion vollzogen – vor allem im Splanchnikusgebiet. Diese „autotransfusion response“ (Reilly 1993, Xu 1993) hat zur Folge, dass es zu einer Umverteilung des Blutes von weniger lebenswichtigen Organen zu den Vitalorganen kommt. Dies geschieht zu Ungunsten des Splanchnikusgebietes. Bei länger andauernder Minderperfusion kommt es hier zu einem Risiko der Ischämie der Darmmukosa mit nachfolgenden Nekrosen und zu dem bereits beschriebenen Verlust der natürlichen Barriere der Darmwand mit Einwanderung von Bakterien und anderen Mikroorganismen.



**Abbildung 3:**  
**Perfusion einer Darmzotte**  
(Knichwitz 2005)



**Abbildung 4:**  
**Ischämische (links) neben  
gesunder (rechts) Darmzotte**

## **2. Methodik**

### **2.1. Versuchsgenehmigungen**

Bei der Studie handelt es sich um prospektive, randomisierte, tierexperimentelle Versuche. Die Versuche wurden durch das Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt Mecklenburg-Vorpommern in Rostock unter dem Aktenzeichen LVL-MV/TSD/7221.3-1.1-052/04 geprüft und nach Paragraph 8/ Absatz 1-6 Tierschutzgesetz in Fassung der Bekanntmachung vom 25.5.98 Bundesgesetzblatt I, Seite 1105, genehmigt.

### **2.2. Versuchstiere**

Bei den Versuchstieren handelt es sich um Schweine der Gattung „Deutsches Hausschwein“. Zum Zeitpunkt der Studien betrug das Alter der Tiere drei bis vier Monate. Die Schweine wurden in der Sauenaufzuchtanlage Parkentin J. Wübbel, 18209 Bartenshagen gezüchtet. Eine Woche vor Beginn der Studien wurden sie zur Gewöhnung in der zentralen Tierhaltung (Großtierhaltung) der Universität Rostock, untergebracht. 12 Stunden vor Präparationsbeginn blieben die Tiere unter Nahrungskarenz. Trinkwasser war über eine Tränke frei verfügbar.

### **2.3. Anästhesie**

#### **2.3.1. Prämedikation und Narkose**

Die Prämedikation der Versuchstiere wurde mit Ketamin  $15 \text{ mg kg}^{-1}$  Körpergewicht (KG) (Ketanest<sup>®</sup>, Parke-Davis GmbH Freiburg, Deutschland) und Flunitrazepam  $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$  KG (Rohypnol<sup>®</sup>, Hofmann-La Roche, Grenzach-Whylen, Deutschland) mittels intramuskulärer Injektion vorgenommen. Die Tiere waren so vor Versuchsbeginn ausreichend sediert, damit zur Narkoseeinleitung eine Ohrvene mittels Venenverweilkanüle (Vasofix<sup>®</sup>, 18 G, Braun Melsungen AG, Melsungen,

Deutschland) punktiert werden konnte. Anschließend wurde der venöse Zugang fixiert. Über den Venenverweilkatheter wurde nach Präoxygenierung die Narkose mit  $2 \mu\text{g kg}^{-1}$  KG Fentanyl (Fentanyl-Janssen<sup>®</sup>, Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland),  $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$  KG Flunitrazepam,  $0,25 \text{ mg kg}^{-1}$  KG Pancuronium (Pancuronium DeltaSelect<sup>®</sup>, DeltaSelect GmbH, Dreieich, Deutschland) sowie mit  $3 \text{ mg kg}^{-1}$  KG Ketamin (Ketanest<sup>®</sup>, Parke-Davis GmbH Freiburg, Deutschland) eingeleitet. Bei ausreichender Narkosetiefe und Relaxation erfolgte die endotracheale Intubation mit einem Endotrachealtubus mit einem Innendurchmesser von 7,5 mm (Rüsch Tubus<sup>®</sup>; Firma Rüsch, Waiblingen, Deutschland). Während der gesamten Versuchsdauer wurde die Narkose mittels einer total intravenösen Anästhesie über Spritzenpumpen mit  $10 \text{ mg kg}^{-1}$  KG Ketanest S, mit  $0,125 \text{ ml kg}^{-1}$  KG Flunitrazepam sowie mit  $0,15 \text{ mg kg}^{-1}$  KG Pancuronium als nicht depolarisierendes Muskelrelaxans aufrechterhalten.

### 2.3.2. Beatmung

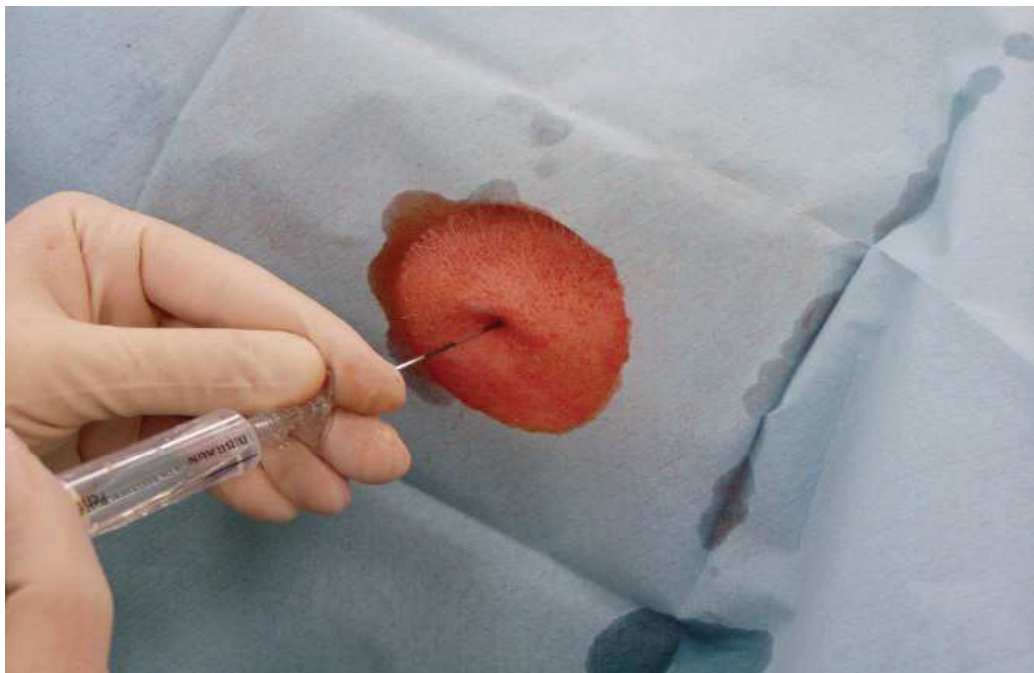
Die Beatmung der Versuchstiere erfolgte druckkontrolliert mit dem Beatmungsgerät Servo Ventilator 900C der Firma Siemens (Deutschland). Initial wurde das Atemzugvolumen (AZV) mit  $10 \text{ ml kg}^{-1}$  Körpergewicht (KG), die Atemfrequenz mit  $20 \text{ min}^{-1}$  und der positiv endexpiratorische Druck (PEEP) mit 3 mbar eingestellt. Die inspiratorische Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ) betrug 0,21. Die initialen Zielgrößen der Beatmung waren ein arterieller Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{PaCO}_2$ ) von 5,1 bis 5,6 kPa (38-42 mmHg) sowie ein arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) von 12,6 bis 15,3 kPa (95-115 mmHg). Die Zielvorgaben des Sauerstoffpartialdruckes wurden zunächst durch eine Anpassung der  $\text{FiO}_2$  und folgend mit einer notwendigen Erhöhung des PEEP erreicht. Die Zielvorgaben des Kohlendioxidpartialdruckes wurden durch die Anpassung der inspiratorischen Druckunterstützung gewährleistet. Die Regulierung der Beatmungsparameter wurde nach Bestimmung von regelmäßigen Blutgasanalysen vorgenommen. Die Blutgasanalysen erfolgten mit einem ABL 615-Autoanalyzer (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark).

### 2.3.3. Flüssigkeitssubstitution

Zur Basis-Flüssigkeitssubstitution wurde eine Vollelektrolyt-Lösung (Jonosteril<sup>®</sup>, Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) intravenös mit einer Dosierung von 12-15 ml kg<sup>-1</sup> KG infundiert. Im Laufe des Versuchs richtete sich die Volumengabe nach dem intrathorakalen Blutvolumen (ITBV). Zielparameter war ein niedrignormales ITBV als Parameter für eine Normovolämie. Um das ITBV während des Versuchsablaufs konstant zum Ausgangswert zu erhalten, wurde zusätzlich zur Basis-Flüssigkeitssubstitution kristalloide Lösung infundiert.

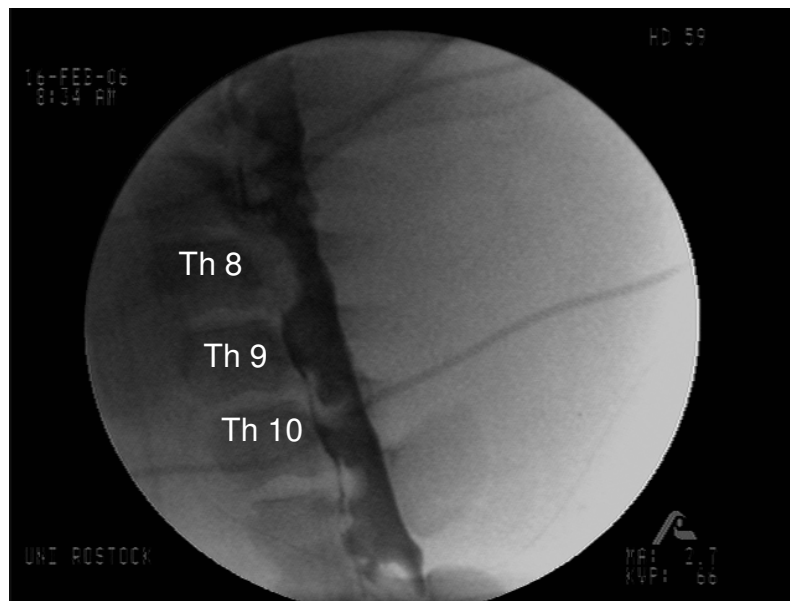
### 2.3.4. Periduralkatheter-Anlage

Im Anschluss an die Narkoseeinleitung und Intubation erfolgte die Anlage eines Periduralkatheters. Dazu wurden die Tiere in Rechtsseitenlage gebracht. Die Punktion wurde unter sterilen Bedingungen mit einer 18 G Tuohy-Kanüle in Höhe des Zwischenwirbelraumes Th 9/10 vorgenommen. Nach Auffinden des Periduralraums mittels der Loss-of-resistance-Methode konnte ein 20 G-Periduralkatheter (Braun, Melsungen, Deutschland) eingeführt werden (Abbildung 5).



**Abbildung 5: Anlage des Periduralkatheters**

Der Katheter verblieb mit seiner Spitze in Höhe Th 8. Verifiziert wurde die korrekte Lage mittels radiologischer Kontrolle durch die Injektion von 1 ml Kontrastmittel (Utravist 300<sup>®</sup>, Schering AG, Berlin, Deutschland). Die typische Kontrastmittelwolke (Abb. 6), die sich bei korrekter Lage bildete, wurde durch die Injektion von 1 ml 0,9%iger Kochsalzlösung wieder aufgelöst (Negativkontrast). Anschließend erfolgte die Fixierung des Katheters. Zur weiteren Präparation wurden die Tiere in die Rückenlage gebracht.



**Abbildung 6: Radiologische Kontrolle der korrekten Lage des Periduralkatheters. Darstellung der Kontrastmittelwolke.**

## **2.4. Präparation**

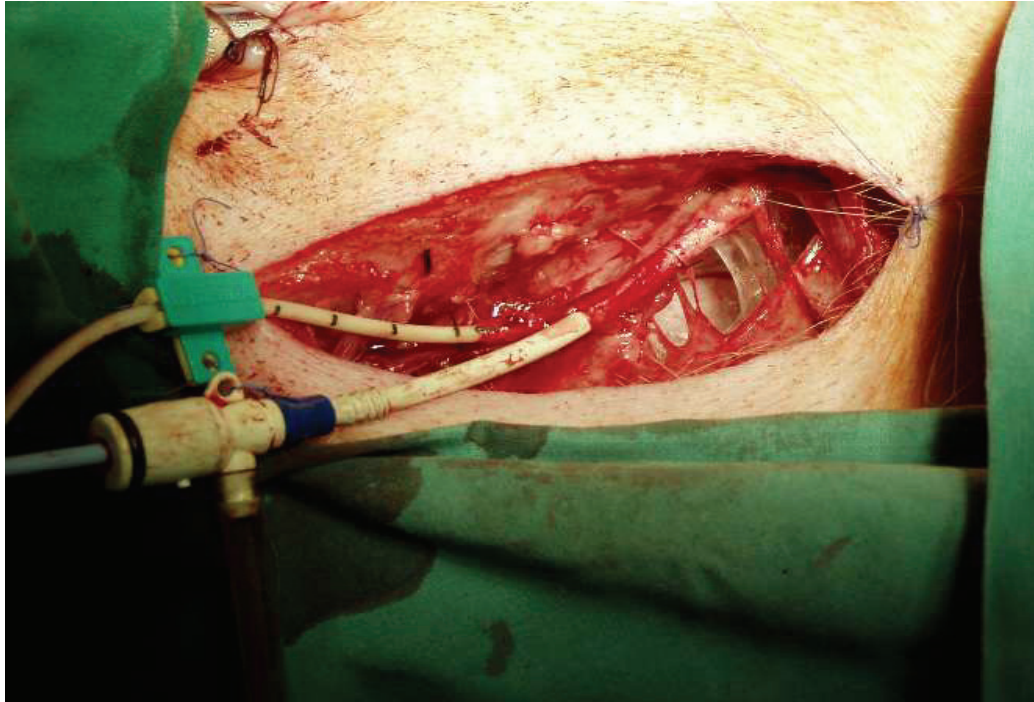
Die gesamte Präparation wurde unter strengen aseptischen Richtlinien durchgeführt.

### **2.4.1. Präparation der extraabdominellen Gefäße**

#### **2.4.1.1. Präparation der Halsgefäße**

Im Anschluss an die Hautdesinfektion und nach steriler Abdeckung wurde die rechte Vena jugularis interna präpariert. Sie wurde nach einem 8 bis 10

cm langen Hautschnitt in der ventrolateralen Halsregion unter stumpfer atraumatischer Präparation dargestellt. Nach cranialer Ligatur und caudaler Umschlingung wurde das Gefäß mit einem Venenverweilkatheter (Vasofix<sup>®</sup>, 18 G, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) punktiert. In Seldingertechnik wurde eine 8,5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) eingeführt und ca. 6 cm vorgeschoben. Anschließend wurde in Seldingertechnik im selben Gefäß ein dreilumiger zentraler Venenkatheter (18 G Tri-Lumen Central-Catherisation-Set, Arrow, Reading, PA, USA) eingeführt und ca. 12 cm vorgeschoben, um am Übergang der Vena cava superior zum rechten Herzvorhof zu verbleiben. Dieser Katheter diente der Weiterführung der Narkose, der Volumensubstitution, der Injektion von Indocyaningrün und der Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD). Im nächsten Arbeitsschritt wurde über die Schleuse ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (7 Fr Swan-Ganz-Thermodilution Catheter, American Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) eingeführt. Dieser wurde über die Vena cava superior, den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und den Truncus pulmonalis in die Lungenstrombahn eingeschwenkt. Anhand der sogenannten Wedge-Kurve (PCWP) am Monitor wurde die korrekte Lage verifiziert. Der Katheter diente zur Messung des Herzzeitvolumens (HZV), der Bestimmung der Körpertemperatur, der Messung der pulmonalarteriellen Drücke (PAP), der Bestimmung des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP) sowie der Entnahme von gemischtvenösem Blut. Nach einer Hautnaht wurden die Katheter mittels Einzelknopfnahnt an der Haut fixiert. In Abbildung 7 ist der Halssitus nach Präparation und nach Anlage der Katheter illustriert.



**Abbildung 7: Schleuse zum Einführen des Pulmonalkatheters und zentraler Venenkatheter in der Vena jugularis interna.**

#### 2.4.1.2. Präparation der Arteria femoralis

Nach einem 6 bis 8 cm langen Hautschnitt in der rechten Inguinalregion wurde die rechte Arteria femoralis nach atraumatischer Präparation zwischen dem Musculus gracilis und dem Musculus vastus medialis freigelegt. Die Arterie wurde nach kaudal lose umschlungen und nach distal ligiert. Anschließend erfolgte die Punktion mit einem Venenverweilkatheter (Vasofix<sup>®</sup> 18 G, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Danach wurde in Seldingertechnik eine 5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) eingeführt. Daraufhin erfolgte die Wundnaht. Danach wurde über die Schleuse ein COLD<sup>®</sup>-Katheter (Pulsio cath, 3 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) eingeführt. Der Katheter wurde bis ca. 30 cm in die Aorta abdominalis vorgeschoben und diente der Abnahme des arteriellen Blutes, der Bestimmung des arteriellen Druckes, der Messung des totalen Blutvolumens (TBV), der Ermittlung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) und zur Beurteilung der Leberfunktion

mittels Berechnung der Indocyaningrün-Plasma-Verschwinderate (Disappearance rate =  $PDR_{ICG}$ ).

#### 2.4.2. Präparation des Abdomens

Die Präparation des Abdomens erfolgte mittels medianer Laparotomie vom Processus Xiphoideus bis 5 cm oberhalb der Symphyse. Um das Darmkonvolut vor Austrocknung und Auskühlung zu schützen, wurde es mit warmen Bauchtüchern abgedeckt und eventeriert. Anschließend wurden die verschiedenen Darmabschnitte aus der Bauchhöhle sorgfältig verlagert. So sollten Torquierungen, welche Minderperfusionen auslösen können sowie Verletzungen der nervalen Strukturen vermieden werden.

##### 2.4.2.1. Präparation der Arteria mesenterica cranialis

Die Arteria mesenterica cranialis entspricht beim Menschen der Arteria mesenterica superior. Diese wurde distal der großen Magenkurvatur und proximal des Pankreas dargestellt, freigelegt und mit Vessel-Loops umschlungen. Anschließend wurde ein Ultraschallflussmesskopf (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) mit einem Innendurchmesser von 5 oder 6 mm an der Arterie platziert. Dieser diente zur kontinuierlichen Messung des Blutflusses. Um eine Verbesserung der Ultraschallleitung zu gewährleisten wurde steriles Sonographie-Gel zwischen Gefäß und Messkopf appliziert.

##### 2.4.2.2. Präparation der Arteria hepatica propria

Nach Aufsuchen des Ligamentum hepatoduodenale mit der Arteria hepatica communis gelang es dem Gefäßverlauf der Arteria hepatica communis folgend, die Arteria hepatica propria in einer Länge von ca. 1 cm darzustellen und mit einem Gefäßband zu umschlingen. Im Anschluss daran wurde der dargestellte Gefäßabschnitt ebenfalls mit einem dem Gefäßkaliber angepassten Flussmesskopf (3 oder 4 SB) versehen. Auch hier wurde um eine bessere Leitung des Ultraschalls zu gewährleisten, Ultraschall-Gel zwischen Messkopf und Gefäß appliziert.

#### 2.4.2.3. Präparation der Vena portae

Etwa 2 cm vor Eintritt der Pfortader in die Leber wurde das Gefäß dargestellt und wiederum mit einem Flussmesskopf versehen. Anschließend erfolgte die Punktion und das Einbringen eines 20 G Katheters (Vygon<sup>®</sup>, Ecousen, Frankreich) mittels Seldingertechnik. Der Katheter wurde daraufhin an der Pankreaskapsel angenäht. Über diesen Katheter wurde die portalvenöse Blutabnahme durchgeführt, der Blutdruck in der Portalvene ermittelt sowie Endotoxin verabreicht.

#### 2.4.2.4. Punktion der Vena hepatica

Die Vena hepatica sinistra ist einer direkten Punktion nicht zugänglich. Daher musste hier ein transparenchymaler Zugangsweg (Paschen 1986) über den linken Leberlappen gewählt werden. Die Kanülierung erfolgte ebenfalls in Seldingertechnik mit einem 18 G Einlumenkatheter (Central Venous Catheterisation Set, Arrow, Reading, PA, USA). Der Katheter wurde an der Leberkapsel befestigt und gesichert. Der Katheter diente der hepatovenösen Blutentnahme sowie der ununterbrochenen Messung des Druckes in der Lebervene.

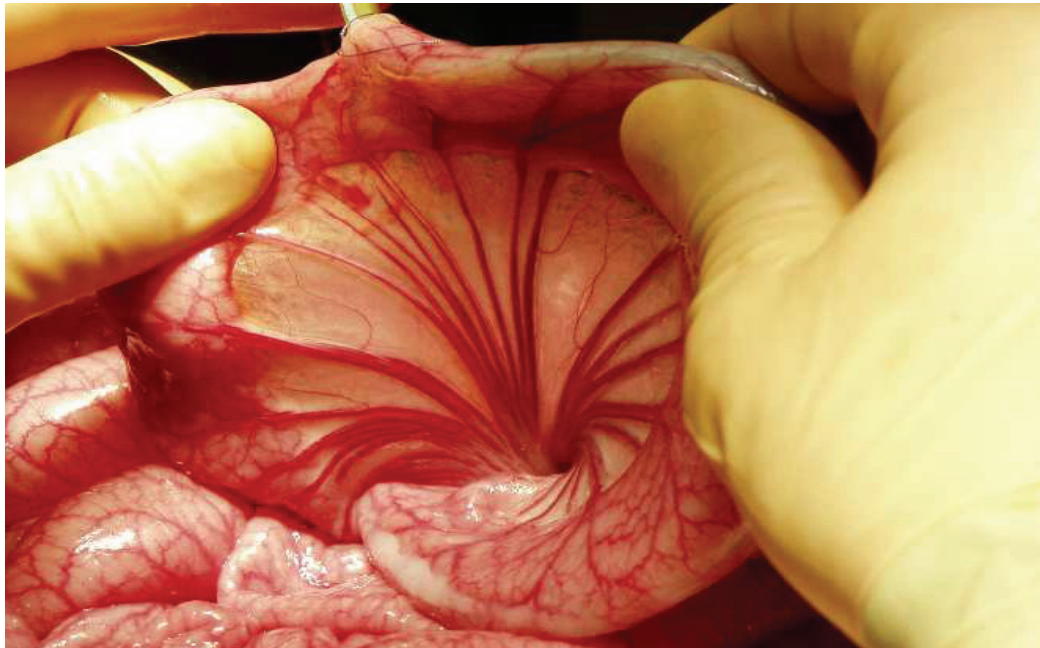
#### 2.4.2.5. Punktion der Vena mesenterica superior

Die Vena mesenterica superior wurde kaudal des Zuflusses der Vena lienalis zur Portalvene aufgesucht. Sie wurde mit einem 16 G Einlumenkatheter (16 G Central Venous Catheterisation Set, Arrow, Reading, PA, USA) punktiert, der abschließend an der Mesenterialwurzel angenäht wurde. Analog der Vena hepatica erfolgte hier die Blutentnahme und die Druckmessung der Vena mesenterica superior.

#### 2.4.2.6. Anlage der Tonometriesonde

Um die Tonometriesonde einzuführen, wurde im Bereich des Jejunums eine 0,5 cm lange Inzision vorgenommen. Anschließend wurde die Öffnung

desinfiziert, die Tonometriesonde in das Lumen vorgeschoben (Abbildung 8) und die Sonde mittels Tabaksbeutelnaht fixiert.



**Abbildung 8: Tonometriesonde im Jejunum**

#### 2.4.2.7. Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters

Um den kontinuierlichen Harnabfluss zu gewährleisten, wurde ein großlumiger suprapubischer Blasenkatheter nach intraabdomineller Darstellung der Harnblase und einem 0,5-1 mm großen Schnitt in die Harnblasenwand eingeführt. Die Fixation erfolgte mittels einer Tabaksbeutelnaht.

Nach Beendigung der Präparation wurde das Abdomen mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Ausgespart wurde eine 10 cm lange Öffnung am proximalen Wundrand. Die Öffnung war notwendig zur Messung der Sauerstoffpartialdrücke der Leber sowie der Darmserosa und -mukosa.

Das Versuchstier wurde zwischen den Messungen mit Tüchern abgedeckt. Im Bereich der Laparotomie-Naht sorgten feuchtwarme Kompressen für einen möglichst geringen Flüssigkeits- und Wärmeverlust.

## 2.5. Messmethoden

### 2.5.1. Hämodynamik

#### 2.5.1.1. Herzfrequenz

Die Ermittlung der Herzfrequenz erfolgte sowohl über ein Pulsoximeter (Datex-Ohmeda, Louisville, USA) als auch über die Druckkurve der Arteria femoralis.

#### 2.5.1.2. Herzzeitvolumen

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) erfolgte nach der Thermodilutionsmethode mit Hilfe des Swan-Ganz-Katheters. Eine definierte Menge (10 ml) einer auf 8° Celsius gekühlten physiologischen Kochsalzlösung wurde über die proximale Austrittsstelle des Katheters in den rechten Herzvorhof injiziert. Die Abkühlung des Blutes registrierte ein Sensor an der Katheterspitze. Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgte mittels Computer (REF-1, Baxter®, Baxter Deutschland, Unterschleißheim). Hier wurde die Fläche unter der Temperaturkurve zur Berechnung benutzt. Die Kurve zeigte den charakteristischen Verlauf mit steilem Anstieg und flacherem Abfall.

Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgte aus einem Mittelwert von mindestens drei aufeinander folgenden Einzelmessungen, deren Wert maximal 10% vom Mittelwert abweichen durfte. Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgte nach der Methode nach Stewart und Hamilton:

$$\text{HZV} = (T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K / \int \Delta T_b \cdot dt$$

$T_b$ :	Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus
$T_i$ :	Temperatur der injizierten Lösung
$V_i$ :	Injektionsvolumen
$\int \Delta T_b \cdot dt$ :	Fläche unter der Thermodilutionskurve
$K$ :	Korrekturkonstante

### 2.5.1.3. Intravasale Druckmessung

Die folgenden Drücke wurden invasiv mittels der platzierten Katheter ermittelt:

- arterieller Blutdruck
- pulmonalarterieller Druck und pulmonalkapillärer Verschlussdruck
- zentraler Venendruck
- portalvenöser Druck
- hepatovenöser Druck
- mesenterialvenöser Druck

Alle Katheter wurden über Spülsysteme (Fa. Braun, Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit kalibrierten Druckaufnehmern (Medex Medical Inc., Halslingden, Rossendale, Lancashire, GB) verbunden. Als Spüllösung, die gleichzeitig als Übertragungsmedium für die Druckimpulse diente, wurde physiologische Kochsalzlösung mit 5 IE/ml Heparin verwendet. Die Systeme wurden kontinuierlich mit 2 ml in der Stunde gespült.

Die kontinuierliche Darstellung der Druckkurven sowie die Datenspeicherung erfolgte mittels des Datenverarbeitungsprogramms PO-NE-MAH<sup>®</sup> (Digital Aquisition Analysis and Archive Systems, Plugsys, Simsbury, USA).

### 2.5.1.4. Blutflussmessung

Die kontinuierliche Blutflussmessung der Vena portae, der Arteria mesenterica cranialis und der Arteria hepatica wurde durch Ultraschallflussmessköpfe (Transsonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA), die perivaskulär an den Gefäßen platziert wurden, durchgeführt. Die Größe der Messköpfe wurde dem Gefäßkaliber angepasst. Die Flussmessköpfe bestehen aus einem Gehäuse, zwei Ultraschalltransducern und einem fixiertem akustischen Reflektor. Das Blutgefäß befindet sich zwischen den Transducern und dem Reflektor. Zwei Ultraschallsignale werden

abwechselnd vorwärts und rückwärts gesendet und anschließend vom Transducer zurückgeworfen. Es kommt zu einer Umwandlung der Ultraschallwellen in ein elektrisches Signal. Die Zeit, die eine Ultraschallwelle über das Gefäß von einem Transducer zum anderen benötigt, wird als Durchgangszeit bezeichnet. Die Geschwindigkeit des Blutvolumens welches durch das Gefäß strömt, wird aus der Differenz der integrierten Transitzeiten der Ultraschallwellen ermittelt.

Der totale hepatische Blutfluss (THBF) wurde durch Addition des hepatoarteriellen Blutflusses (HABF) und des portalvenösen Blutflusses (PVBF) bestimmt.

#### 2.5.1.5. Sonstige Kreislaufparameter

Weiterhin wurden folgende hämodynamischen Werte aus den oben beschriebenen Messwerten berechnet:

- Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)  
=  $(\text{MAP [mmHg]} - \text{CVP [mmHg]}) \times \text{HZV [l min}^{-1}]^{-1}$
- Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)  
=  $\text{MPAP} - \text{PCWP} \times \text{HZV}$
- Strömungswiderstände in
  - A. mesenterica cranialis (SMAVR)  
=  $(\text{MAP [mmHg]} - \text{SMVP [mmHg]}) \times \text{SMABF [l/min]}^{-1} \times 10^3$
  - A. hepatica (HAVR)  
=  $(\text{MAP [mmHg]} - \text{HVP [mmHg]}) \times \text{HABF [ml/min]}^{-1} \times 10^3$
- V. portae (PVR)  
=  $(\text{PVP [mmHg]} - \text{HVP [mmHg]}) \times \text{PVBF [ ml/min]}^{-1} \times 10^3$

### 2.5.2. Blutgase

Die Blutentnahmen für die Blutgasanalysen wurden mit Hilfe von heparinisierten Spritzen (S-Monovetten<sup>®</sup>, Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland) durchgeführt. Die sofortige Auswertung der Blutproben erfolgte mit einem Blutgasautomaten ABL 615 (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark). Es wurden der Sauerstoffpartialdruck, der Kohlendioxidpartialdruck, die Sauerstoffsättigung sowie die Hämoglobinkonzentration unter 37 °C gemessen. Außerdem wurden die Standard-Basenabweichung und die Bikarbonatkonzentration vom Gerät berechnet.

### 2.5.3. Gewebesauerstoffpartialdruck

Um Änderungen der Sauerstoffpartialdrücke in der Mikrozirkulation zu erkennen, wurden mit Hilfe einer Mehrdrahtoberflächenelektrode (Sauerstoff-8-Kanalelektrode, Fa. Eschweiler, Kiel, Deutschland) die Oberflächensauerstoffpartialdrücke der Leber, der Mukosa und der Serosa des Dünndarms nach der Methode von Kessler und Lübbers (Kessler 1976, Lübbers 1977) bestimmt.

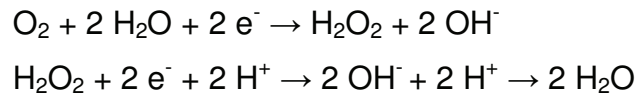
#### 2.5.3.1. Aufbau der Mehrdrahtoberflächenelektrode

Die Elektrode besitzt 8 Platindrähte mit je einem Durchmesser von 15 µm. Diese sind zirkulär in einen Glaszylinder mit einem Abstand von ca. 500 µm eingeschmolzen und so einzeln isoliert. Als Bezugsanode dient ein um den Glaszylinder gelegter Silberchloridring.

Eine 0,2 molare KCl-Lösung dient als Elektrolytmedium. Der Elektrolytraum ist mit einer 12 µm dicken, semipermeablen Cuprophanmembran abgeschlossen. Eine anschließend um den Messkopf gewickelte 12 µm dicke Teflonmembran dient als Schutz der Elektrode vor Verunreinigungen. Die Teflonmembran wird mit einem Gummiring fixiert. Das gesamte System ist wasserdicht, bleibt jedoch durchlässig für Sauerstoff. Der Elektrolytraum wurde an jedem Versuchstag neu hergestellt.

### 2.5.3.2. Prinzip der Messung

Der Messung beruht auf folgender Redox-Reaktion:



Je größer der zu messende Reduktionsstrom ist, desto mehr Sauerstoff wird reduziert. Die Spannung an der Elektrode wird soweit erhöht, bis alle Sauerstoffmoleküle reduziert sind. Anhand des zusätzlich benötigten Reduktionsstroms ergibt sich ein Verhältnis zwischen gemessenem Stromfluss und Sauerstoffpartialdruck an der Gewebeoberfläche.

### 2.5.3.3. Eichung

Vor jedem Messzeitpunkt erfolgte eine 2-Punkt-Kalibrierung.

Zum einen wurde Luft mit 20,8 Vol% Sauerstoff als Eichgas verwendet, zum anderen eine Na-Dithionit-Lösung (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) mit einem Sauerstoffpartialdruck von 0 mmHg.

Der aktuelle Luftdruck, der für die korrekte Kalibrierung unerlässlich ist, wurde vom Barometer des Blutgasgerätes übernommen.

### 2.5.3.4. Messvorgang

Die Elektrode wurde mit Hilfe eines genau angepassten Plexiglas-Hohlzylinders auf die Oberfläche des rechten Leberlappens sowie auf die Serosa und die Mukosa des Dünndarms platziert. Am Unterrand des Hohlzylinders befand sich eine Gummimembran, um eine von der Umgebungsluft unabhängige Messung zu gewährleisten. Jeder Messstatus beinhaltete mindestens 200 Messungen.

Zur Datenerfassung und Datenspeicherung diente ein elektronisches Kompaktsystem (Ingenieurbüro für Mess- und Datentechnik, Dipl.-Ing. K. Mußler, Aachen, Deutschland). Die Messergebnisse wurden zusätzlich in Form von pO<sub>2</sub>-Histogrammen dargestellt und gespeichert.

#### 2.5.4. Intestinaler mukosaler Kohlendioxidpartialdruck

Der intestinale mukosale Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{piCO}_2$ ) wurde tonometrisch mittels des TONOCAP<sup>®</sup>-Systems ermittelt.

Das TONOCAP<sup>®</sup>-System besteht aus einer Tonometriesonde, die im Jejunallumen liegt und einem Kapnometer (TC-200, Datex, Helsinki, Finnland). Die mukosalen  $\text{piCO}_2$ -Werte wurden ermittelt, indem die Luft aus einem semipermeablen Ballon an der Tonometriesondenspitze im Abstand von 10 Minuten aspiriert wurde. Der im Gasgemisch enthaltene Kohlendioxidpartialdruck wurde photometrisch gemessen. Anschließend wurde das aspirierte Gas an den Ballon zurückgegeben, so dass die Äquilibration zwischen intestinalem Kohlendioxidpartialdruck und dem Gasgemisch im Ballon fortgesetzt werden konnte.

Das Prinzip der Messung beruht darauf, dass sich die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid im umgebenden Gewebe äquilibrieren (Bergofsky 1964, Dawson 1965). Innerhalb einer bestimmten Zeit diffundiert  $\text{CO}_2$  sowohl durch die Darmmukosa als auch durch die semipermeable und für  $\text{CO}_2$  durchgängige Ballonwand.

#### 2.5.5. Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate

Als Indikator der Plasmaverschwinderate wurde Indocyaningrün (ICG) verwendet. ICG ist ein gut verträglicher Farbstoff, der sich nach Injektion an Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht  $> 70.000$  bindet und selektiv von der Leber aus dem Blut extrahiert wird. Die Verschwinderate des Indocyaningrüns spiegelt den Prozentsatz der hepatischen Elimination des Farbstoffes wider und ist somit ein Maß für die hepatozelluläre Funktion der Leber. Ermittelt wird ein Konzentrationsabfall des Farbstoffs im Blut zwischen Injektion und nach vier Minuten. Folgende Formel liegt der Berechnung zugrunde:

$$\text{PDR}_{\text{ICG}} = 100 \times \ln 2 / t_{1/2}$$

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

### 2.5.6. Klinische Chemie

Die Ermittlung der Glucose-, Laktat- und Elektrolytwerte erfolgte mit dem ABL 615 Autoanalyzer (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark). Weiterhin erfolgte die Bestimmung der Serumtransaminasen und der Katecholamine. Nach der Blutentnahme zu den bestimmten Messzeitpunkten aus den katheterisierten Gefäßregionen wurden die Blutproben bei 4000 U/min für 5 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum abpipettiert und bei -70 °C tiefgefroren. Die Analysen der Katecholamine erfolgte nach standardisierten Methoden zeitversetzt im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Rostock (Direktor: Prof. Dr. med. P. Schuff-Werner). Die Analyse der Serumtransaminasen wurde im Institut für Experimentelle Chirurgie der Universität Rostock (Direktorin: Prof. Dr. med. B. Vollmar) durchgeführt.

## 2.6. Sympathikolyse

### 2.6.1. Induktion der Sympathikolyse

Die regionale Sympathikolyse wurde durch den thorakalen Periduralkatheter erzeugt.

Zur Periduralanästhesie wurde isobares Bupivacain 0,5% (Carbostesin<sup>®</sup>, Astra, Wedel, Deutschland) in einer Dosis von 0,75 ml pro zu blockierendem Segment (Th5 - Th12) injiziert. Dies entspricht einer Menge von 6 ml Bupivacain. Nach der Bolusgabe erfolgte die kontinuierliche Applikation von 2 ml h<sup>-1</sup> Bupivacain bis zum Versuchsende.

### 2.6.2. Beweis der Sympathikolyse

Als Beweis einer tatsächlichen Sympathikolyse durch die Periduralanästhesie wurden die Serumkonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin aus dem arteriellen und dem gemischtvenösen Blut bestimmt. Ein verminderter Wert der Adrenalinkonzentration nach Injektion und während der laufenden Periduralanästhesie verifiziert das Vorhandensein

der Sympathikolyse (Nöldge-Schomburg 1996). Ein 30%iger Abfall der Katecholaminkonzentration im Serum zum Messzeitpunkt 2 beweist das Vorliegen einer Sympathikolyse.

## **2.7. Induktion der Endotoxinämie**

Zur Induktion der Endotoxinämie wurde nach Präparation, Stabilisierungsphase und Sympathikolysebeginn das Endotoxin des Bakteriums *Salmonella abortus equi* in einer Dosierung von  $0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{KG}$  kontinuierlich über eine Spritzenpumpe in die Vena portae infundiert.

## **2.8. Versuchsablauf**

Am Morgen des Operationstages erfolgte die Randomisierung in zwei Gruppen. In beiden Gruppen wurde ein PDK angelegt, der in der Sympathikolysegruppe mit dem Lokalanästhetikum bestückt wurde.

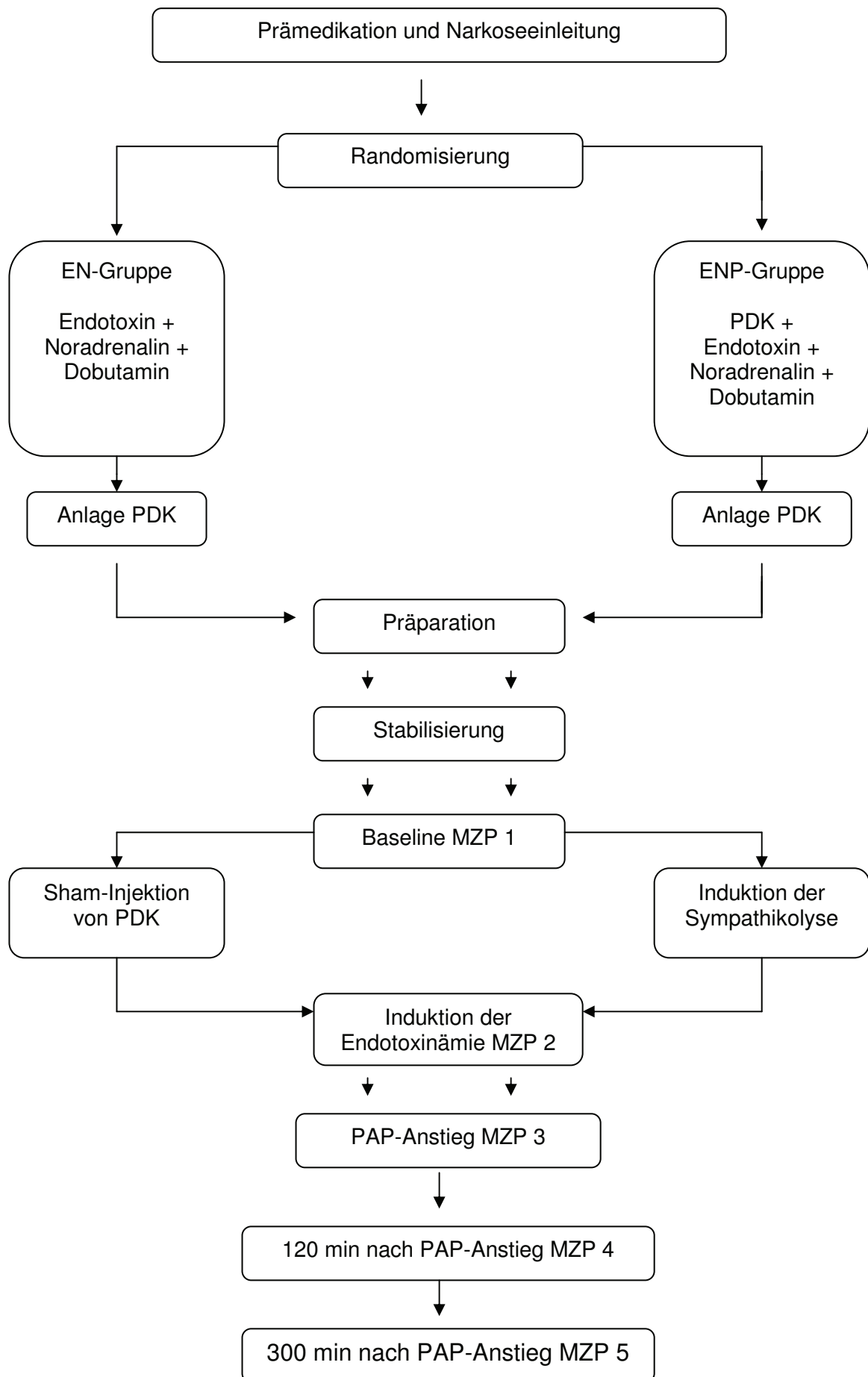
Nach Durchführung aller chirurgischen Maßnahmen erfolgte eine Stabilisierungsphase von 120 Minuten. Nach der Stabilisierungsphase wurde die Baseline-Messung (Messzeitpunkt MZP 1) durchgeführt. Anschließend erfolgte bei den Tieren der Endotoxin-Noradrenalin/Dobutamin-Periduralanästhesie-Gruppe (ENP-Gruppe) die Induktion der Sympathikolyse mit einem Lokalanästhetikum. 45 Minuten nach Sympathikolyse-Beginn erfolgte die Infusion des Endotoxins in einer Dosierung von  $0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{KG h}^{-1}$  über die Portalvene. Nach Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) als Reaktion auf die Endotoxin-Applikation erfolgte der dritte Messzeitpunkt. 120 Minuten nach Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes erfolgte der vierte, 300 Minuten nach PAP-Anstieg der fünfte Messzeitpunkt.

Bei den Kontrolltieren ohne Sympathikolyse (EN-Gruppe) wurden die Messzeitpunkte analog festgelegt. Über den Periduralkatheter wurde in dieser Gruppe 6 ml NaCl 0,9% appliziert.

Nach Abschluss des Versuchs erfolgte die Tötung der Tiere mittels zentralvenöser Gabe von 60 mmol Kaliumchlorid.

Der Versuchsablauf ist in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9: Versuchsablauf



## 2.9. Statistik

Die erhobenen Messwerte und die daraus abgeleiteten Parameter wurden in einer Datenbank (Access, Microsoft) gesammelt. Die Datenbank diente als Grundlage für die anschließende statistische Auswertung mit dem Programm „JMP 4.0.0“ (SAS Institut Inc.).

Im Verlauf der statistischen Bearbeitung wurden zunächst die Unterschiede innerhalb der Gruppen mit Hilfe des Friedman Tests und nachfolgendem Wilcoxon Test verifiziert. Für die vergleichende Statistik wurden ausschließlich nichtparametrische Testverfahren angewandt.

Die Abweichungen zwischen den beiden Gruppen wurden durch den Mann-Whitney Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte als Median mit erster und dritter Quartile in Tabellenform und Boxplots mit Hilfe des Programms SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die deskriptive Statistik wurde angepasst an die Gruppengröße als Median mit 25%-75% Konfidenzintervall (Interquartile Range). § = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  $p < 0,05$ .

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Biometrische Daten**

Das Körpergewicht der Versuchstiere betrug 31,5 kg in der Gruppe der Endotoxin-Noradrenalin/Dobutamin-Tiere (EN) und 30 kg in der Gruppe der Endotoxin-Noradrenalin/Dobutamin-Periduralanästhesie-Tiere (ENP).

### **3.2. Beweis der Sympathikolyse**

Der Beweis der korrekten Lage des Periduralkatheters wurde mittels radiologischer Kontrolle erbracht (Abbildung 6).

Der Beweis der Sympathikolyse wurde anhand der verminderten Serumkonzentration des Katecholamins Adrenalin geliefert.

In Abbildung 10 ist zu erkennen, dass mit Ausnahme des zweiten Versuchstieres die Adrenalin-Konzentrationen im Serum ohne Periduralanästhesie anstiegen. Abbildung 11 zeigt den deutlichen Abfall der Serumadrenalin-Konzentration bei allen Versuchstieren mit Periduralanästhesie.

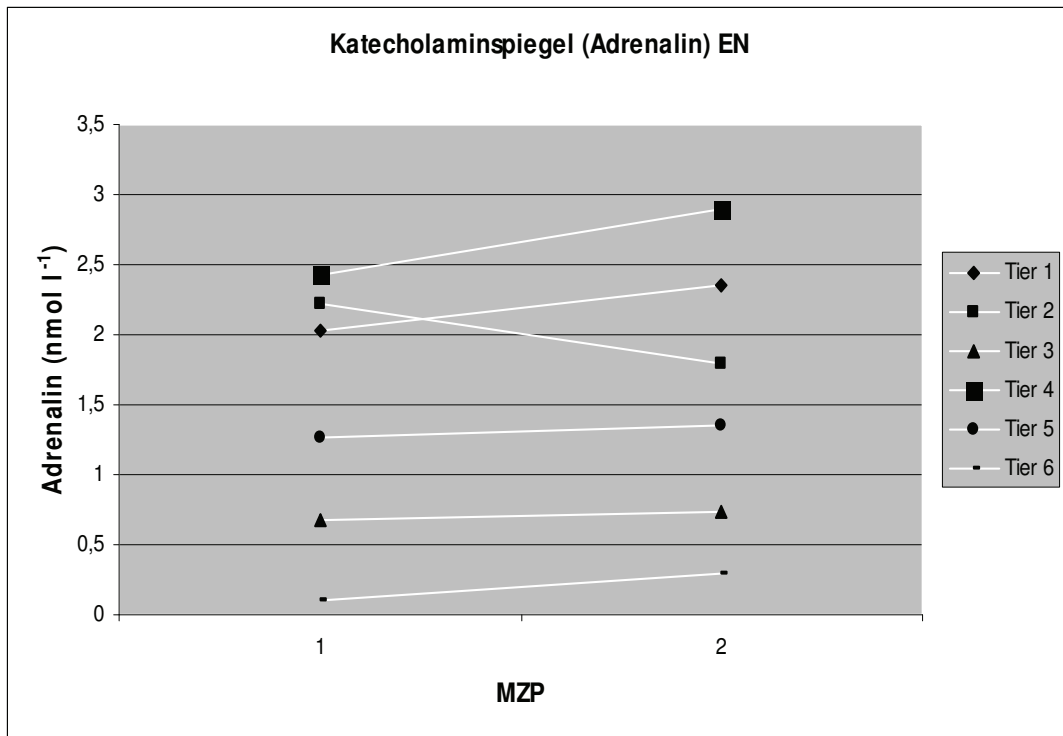


Abbildung 10: Katecholaminspiegel (Adrenalin) EN-Gruppe

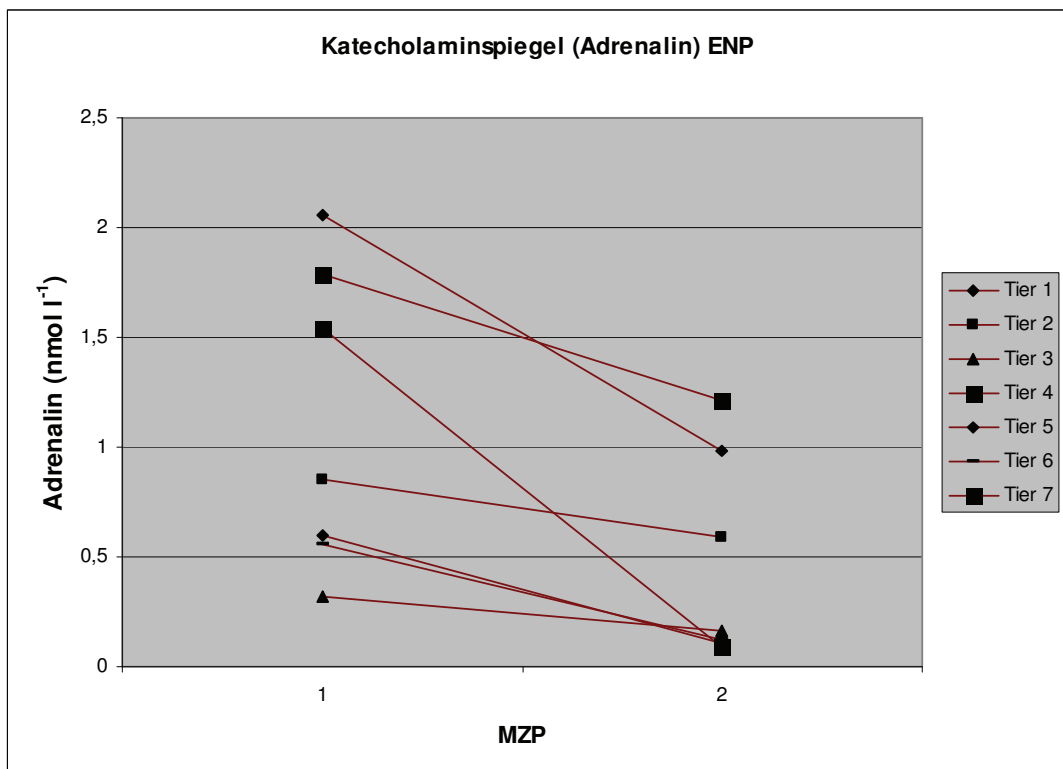


Abbildung 11: Katecholaminspiegel (Adrenalin) ENP-Gruppe

### **3.3 Hämodynamik und Oxygenierung**

#### 3.3.1. Systemische Hämodynamik

##### Zentralvenöser Druck

Der zentralvenöse Druck (ZVD) stieg in beiden Gruppen am Messzeitpunkt 5.

##### Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

In beiden Gruppen kam es zu einem Anstieg des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP).

##### Systemischer vaskulärer Widerstand

Der systemische vaskuläre Widerstand (SVR) blieb in beiden Gruppen unverändert.

##### Totales Blutvolumen

In beiden Gruppen blieb das totale Blutvolumen (TBV) konstant.

##### Extravasales Lungenwasser

In beiden Gruppen blieb das extravasale Lungenwasser (EVLW) konstant.

Alle Parameter der systemischen Hämodynamik sind in Tabelle 1 und in den Abbildungen 12 – 16 dargestellt. Das Schlagvolumen, der totale Blutfluss sowie das extravasale Lungenwasser sind auf die Körperoberfläche bezogen.

	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP
<b>MZP</b>	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
<b>SV</b> (ml kg <sup>-1</sup> )	1,3 (1,0-1,6)	1,4 (1,2-1,7)	1,3 (1,2-1,7)	1,5 (1,2-1,6)	1 (0,8-1,8)	1 (0,8-1,4)	1,1 (0,8-1,4)	1,1 (1-1,3)	0,8 (0,7-1,2)	1,2 (0,8-1,4)
<b>ZVD</b> (mmHg)	2 (1-3)	1 (1,-2)	2 (1-6)	2 (1-3)	4 (2-5)	4 (1-5)	4 (2-6)	3 (2-3)	6 § (4-7)	5 § (5-8,)
<b>PCWP</b> (mmHg)	3 (1,7-3,6)	3 (1,2-5,2)	3 (2,7-4,0)	3 (2,2-3,3)	5 § (3,0-8,8)	7 § (4,9-8,5)	6 § (4,0-8,0)	8 § (5,5-9,8)	6 § (6,0-9,3)	9 § (7-11)
<b>TBV</b> (ml kg <sup>-1</sup> )	82 (77-94)	83 (74-89)	86 (79-100)	76 (68-96)	80 (72-97)	81 (73-91)	81 (69-88)	77 (67-84)	80 (64-80)	74 (63-84,)
<b>EVLW</b> (ml kg <sup>-1</sup> )	5,2 (4,9-6,3)	6,5 (5,6-7,7)	5,2 (4,9-11,7)	6,2 (4,8-8,1)	6,2 (5,0-9,7)	6,1 (4,4-7,8)	8,8 (5,2-9,5)	5,4 (4,6-8,6)	7,1 (5,9-8,0)	5,6 (4,3-7,5)

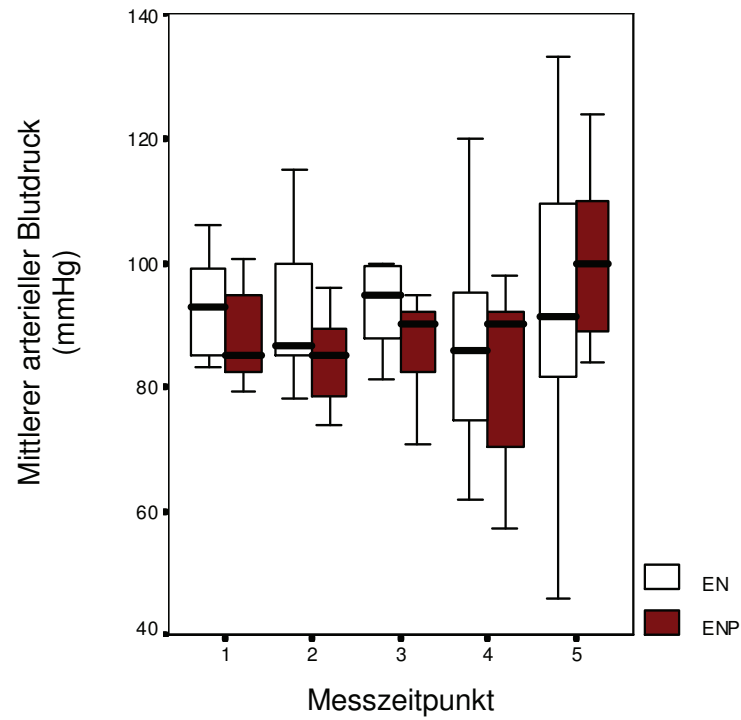
**Tabelle 1: systemische Hämodynamik**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.

p < 0,05.

## Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) blieb in beiden Gruppen unverändert.



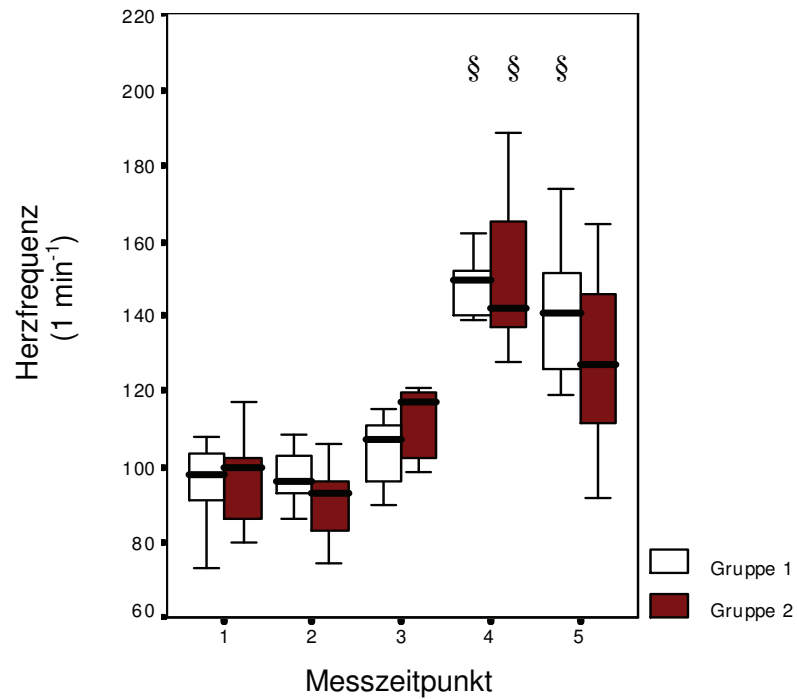
**Abbildung 12: Mittlerer arterieller Blutdruck**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.

p < 0,05.

## Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (HF) stieg in der EN-Gruppe zu den Messzeitpunkten 4 und 5, in der ENP-Gruppe zum Messzeitpunkt 4.



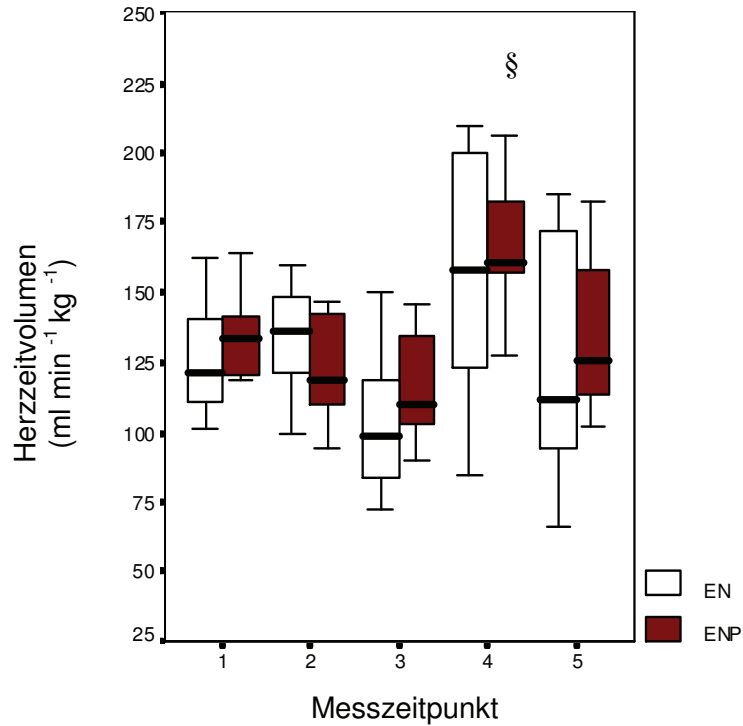
**Abbildung 13: Herzfrequenz**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.

p < 0,05.

## Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) blieb in der EN-Gruppe unverändert. In der ENP-Gruppe wurde ein Anstieg zum Messzeitpunkt 4 beobachtet.

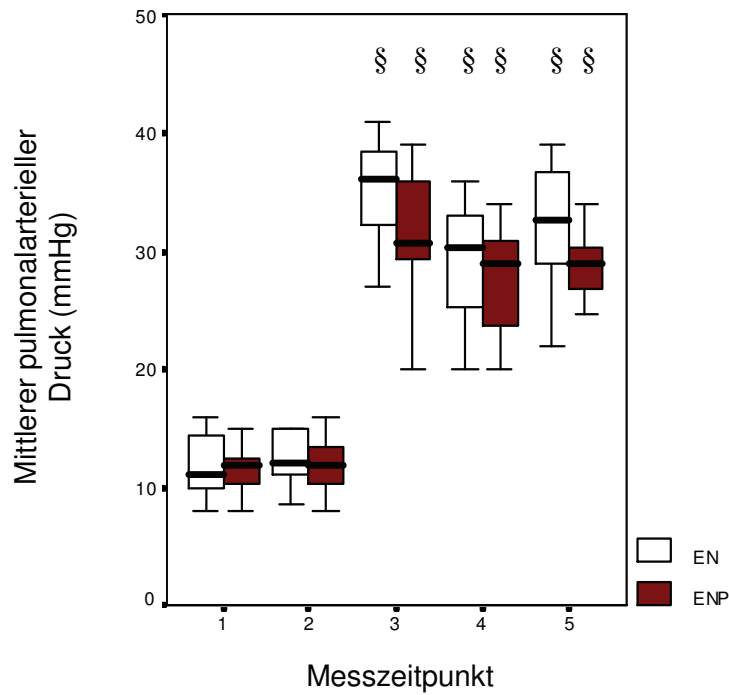


**Abbildung 14: Herzzeitvolumen**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  
p < 0,05.

## Mittlerer pulmonalarterieller Druck

In beiden Gruppen kam es infolge der Applikation des Endotoxins zu einem Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (MPAP) zum dritten Messzeitpunkt. Der Anstieg persistierte bis zum Ende des Experiments.

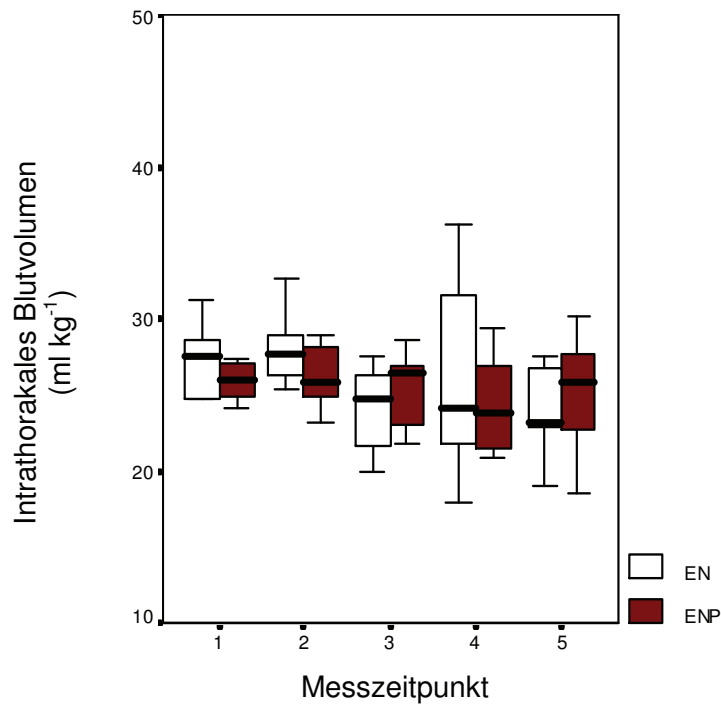


**Abbildung 15: Mittlerer pulmonalarterieller Druck**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  
p < 0,05.

## Intrathorakales Blutvolumen

In beiden Gruppen blieb das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) konstant.



**Abbildung 16: Intrathorakales Blutvolumen**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  
 $p < 0,05$ .

### 3.3.2. Regionale Hämodynamik

#### 3.3.2.1. Leber

Die Daten des portalvenösen Blutdrucks (PVP) und des hepatovenösen Blutdrucks (HVP) sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Der portalvenöse, hepatoarterielle und totalhepatische Blutfluss sind auf die Körperoberfläche bezogen und sind in den Abbildungen 17 bis 19 dargestellt.

	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP
<b>MZP</b>	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
<b>PVP</b> (mmHg)	2,5 (2,2-4,9)	3,2 (2,4-4,2)	2,7 (1,3-5,4)	2,7 (1,2-3,6)	5,3 (2,9-7,5)	3,9 (2,5-7,2)	5,9 (3,6-6,9)	5,4 (4,2-6,6)	6,0 (3,4-11,0)	6,6 (2,7-11,5)
<b>HVP</b> (mmHg)	1,6 (1,2-2,5)	1,8 (1,3-2,9)	1,2 (1,0-3,5)	1,5 (1,2-2,0)	1,9 (1,5-2,2)	3,4 (1,1-4,3)	2,4 (1,6-3,2)	3,1 (1,6-4,3)	2,5 (2,3-4,2)	3,4 (2,6-8,9)

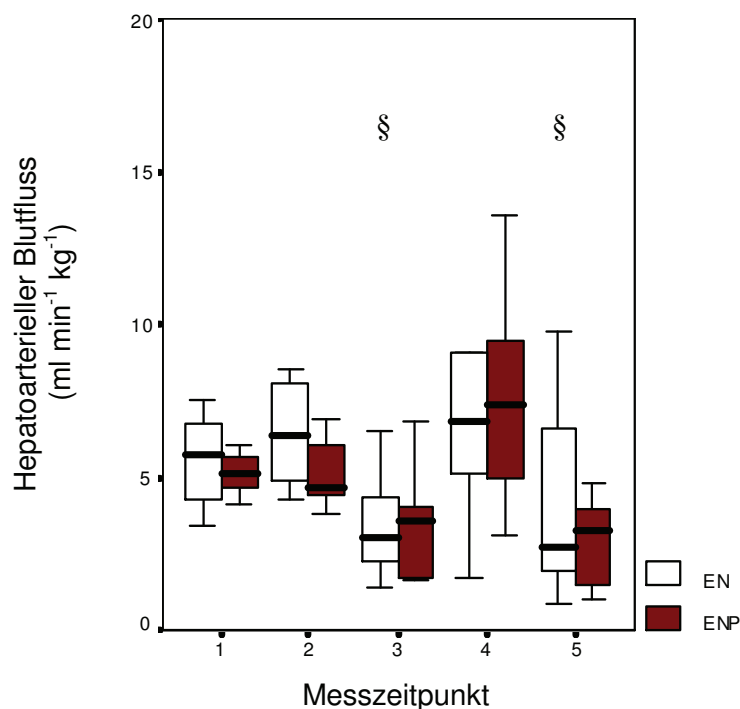
**Tabelle 2: Hepatische Hämodynamik**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  
p < 0,05.

### Hepatoarterieller Blutfluss

Sowohl bei den Tieren der EN-Gruppe als auch in der ENP-Gruppe sank der hepatoarterielle Blutfluss (HABF).

In der EN-Gruppe konnte in den Messzeitpunkten 3 und 5 eine Reduktion im Vergleich zur Baseline-Messung gesehen werden. Am vierten Messzeitpunkt wurde in beiden Gruppen eine tendenzielle Erhöhung des HABF beobachtet.

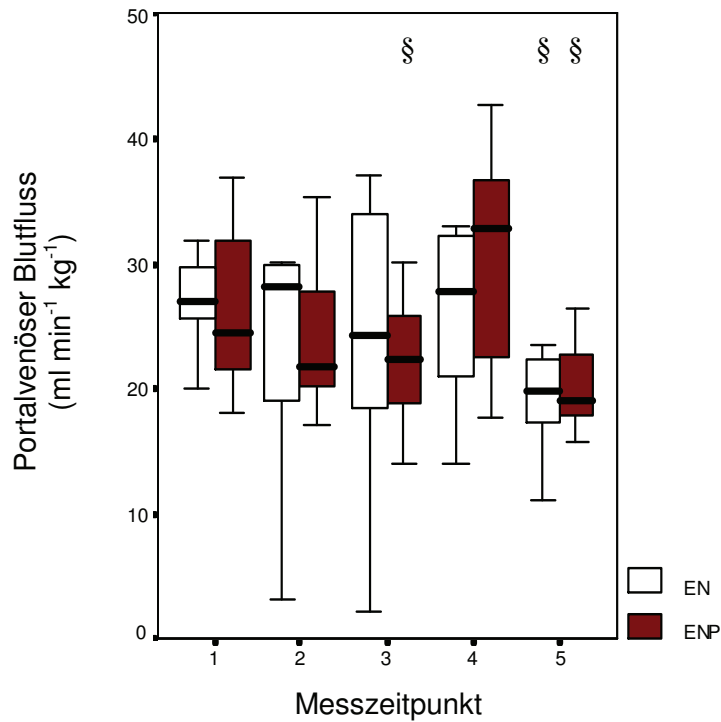


**Abbildung 17: Hepatoarterieller Blutfluss**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  
p < 0,05

## Portalvenöser Blutfluss

Der portalvenöse Blutfluss (PVBF) sank in der EN-Gruppe zum Messzeitpunkt 5 im Bezug zum ersten Messzeitpunkt. In der ENP-Gruppe wurden Reduktionen im Vergleich zur Baseline im MZP 3 und 5 gesehen.

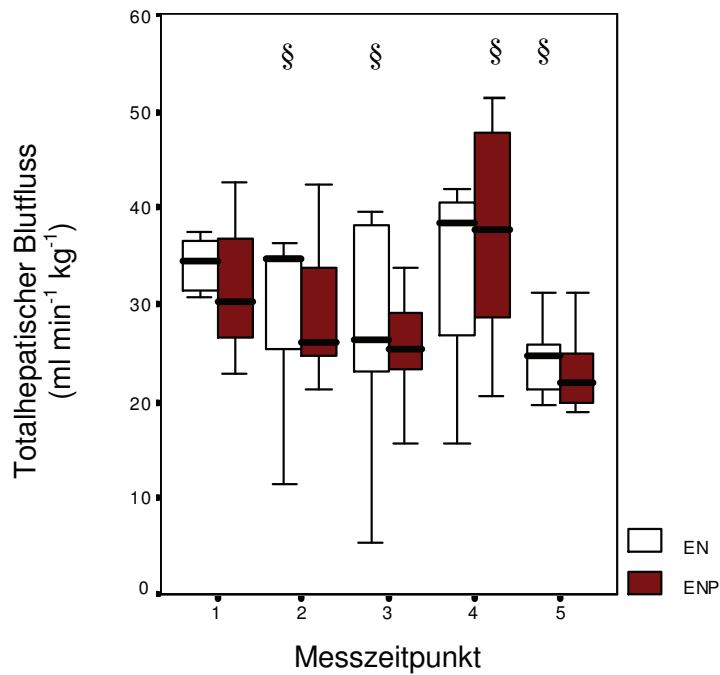


**Abbildung 18: Portalvenöser Blutfluss**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  
p < 0,05

## Totalhepatischer Blutfluss

Beim totalen hepatischen Blutfluss (THBF) kam es im Vergleich zur Baseline-Messung in der EN-Gruppe zu den Messzeitpunkten 3 und 5 zu Reduktionen. In der ENP-Gruppe wurde während des vierten Messstatus eine Erhöhung des Blutflusses beobachtet. Während der letzten Messung kam es in beiden Gruppen zu einer Erniedrigung der Blutflüsse.



**Abbildung 19: Totalhepatischer Blutfluss**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  
p < 0,05.

### 3.3.2.2. Darm

#### Mesenterial-arterieller Blutfluss

Der mesenterial-arterielle Blutfluss (SMABF) zeigte in beiden Gruppen keine Veränderungen zum Ausgangsstatus. Es bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Der SMABF ist in Tabelle 3 aufgezeigt.

MZP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP
	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
SMABF (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	15 (12-18)	15 (11-18)	17 (14-21)	14 (12-17)	15 (10-18)	14 (13-17)	16 (12-19)	21 (13-30)	12 (9-15)	14 (12-18)

**Tabelle 3: Intestinale Hämodynamik**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.

p < 0,05.

### 3.3.3 Regionale Oxigenierung

#### 3.3.3.1. Leber

##### Hepatisches Sauerstoffangebot

Das hepatische Sauerstoffangebot (hepDO<sub>2</sub>) zeigte zum Messzeitpunkt 4 in der ENP-Gruppe eine Erhöhung im Vergleich zur Baseline-Messung innerhalb derselben Gruppe.

##### Hepatischer Sauerstoffverbrauch

Der hepatische Sauerstoffverbrauch (hepVO<sub>2</sub>) wies zum Messzeitpunkt 4 in der ENP-Gruppe eine Reduktion im Vergleich zum gleichen Messzeitpunkt in der EN-Gruppe auf.

##### Hepatovenöse Sauerstoffsättigung

Die hepatovenöse Sauerstoffsättigung wies in der EN-Gruppe zum Messzeitpunkt 3 eine Erhöhung und zum Messzeitpunkt 5 eine Reduktion im Bezug zum ersten Messzeitpunkt auf.

In der ENP-Gruppe wurde ebenfalls eine Reduktion zum Messzeitpunkt 5 beobachtet.

Die Daten zur hepatischen Oxigenierung sind in Abbildung 20 und in Tabelle 4 gezeigt.

MZP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP
	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
<b>hepDO<sub>2</sub></b> (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	1,6 (1,2- 2,0)	1,4 (1,1- 1,7)	1,4 (0,9- 1,8)	1,1 (0,9- 1,6)	1,16 (0,9- 1,9)	1,20 (0,9- 1,6)	1,9 (1,3- 2,3)	2,1 § (1,3- 2,8)	1,2 (1,0- 1,6)	1,0 (0,9- 1,4)
<b>hepVO<sub>2</sub></b> (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	0,4 (0,4- 0,5)	0,4 (0,3- 0,5)	0,4 (0,3- 0,6)	0,3 (0,2- 0,5)	0,5 (0,2- 0,5)	0,3 (0,1- 0,4)	0,5 (0,4- 0,5)	0,3 # (0,1- 0,3)	0,5 (0,4- 0,7)	0,4 (0,3- 0,5)
<b>hvsO<sub>2</sub></b> (%)	60 (49-66)	51 (47-62)	53 (44-66)	45 (41-74)	50 § (37-58)	63 (36-76)	58 (54-64)	72 (54-78)	39 § (34-46)	48 § (36-55)

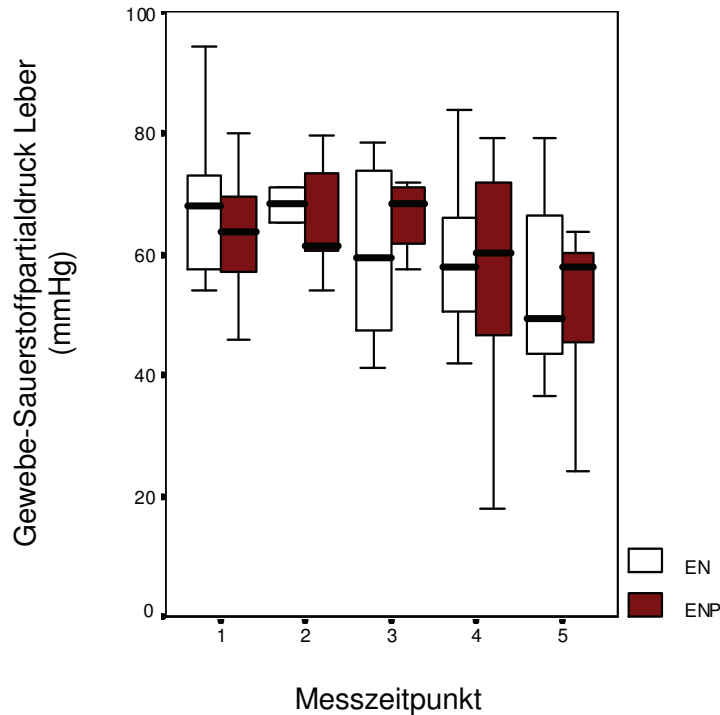
**Tabelle 4: Hepatische Oxigenierungsparameter**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.

p < 0,05.

## Gewebe-Oberflächensauerstoffpartialdruck der Leber

Der Gewebe-Oberflächensauerstoffpartialdruck der Leber ( $\text{htpO}_2$ ) zeigte in beiden Gruppen die deutlichste Reduktion zum Messzeitpunkt 5.



**Abbildung 20: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck Leber**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  
 $p < 0,05$ .

### 3.3.3.2. Darm

#### Intestinales Sauerstoffangebot

Das intestinale Sauerstoffangebot ( $\text{intDO}_2$ ) zeigte in der EN-Gruppe keine Veränderungen. In der ENP-Gruppe konnte eine signifikante Erhöhung zu den Messzeitpunkten 4 und 5 im Vergleich zum Status 1 beobachtet werden.

#### Intestinaler Sauerstoffverbrauch

Der intestinale Sauerstoffverbrauchs ( $\text{intVO}_2$ ) zeigte in beiden Gruppen eine Erhöhung bei der letzten Messung.

## Intestinaler mukosaler CO<sub>2</sub>-Gehalt

Der intestinale mukosale CO<sub>2</sub>-Gehalt (piCO<sub>2</sub>) stieg in beiden Gruppen und erreichte das Maximum beim letzten Messstatus

Die intestinalen Oxigenierungs-Messdaten sind in den Abbildungen 21 bis 23 und in Tabelle 5 dargestellt.

MZP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP
	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
<b>intDO<sub>2</sub></b> (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	0,9 (0,7- 1,0)	0,8 (0,6- 1,2)	1,0 (0,9- 1,2)	0,8 (0,6- 1,0)	0,9 (0,7- 1,2)	0,9 (0,9- 1,1)	1,1 (0,9- 1,2)	1,4 § (0,9- 2,0)	0,8 (0,6- 1,0)	1,1 § (0,8- 1,2)
<b>intVO<sub>2</sub></b> (ml min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	0,3 (0,2- 0,4)	0,3 (0,3- 0,4)	0,3 (0,3- 0,4)	0,3 (0,3- 0,4)	0,4 (0,3- 0,4)	0,4 (0,3- 0,4)	0,3 (0,3- 0,4)	0,3 (0,3- 0,4)	0,4 (0,3- 0,5)	0,4 (0,2- 0,5)
<b>piCO<sub>2</sub></b> (kPa)	6,8 (5,9- 7,7)	6,5 (6,0- 7,3)	7,6 (6,4- 7,8)	6,9 (6,4- 6,9)	7,3 (6,0- 8,3)	6,8 (6,3- 7,2)	8,7 (7,3- 9,6)	7,1 (6,9- 8,1)	8,8 (7,1- 13,2)	8,2 (6,7- 11,6)
<b>dpiaCO</b> (%)	1,7 (0,8- 2,8)	1,8 (1,3- 2,7)	2,7 (1,6- 3,4)	2,4 (1,7- 2,4)	2,1 (1,2- 3,6)	2,2 (1,4- 2,5)	2,9 (1,6- 4,3)	2,2 (1,3- 3,0)	3,0 (1,1- 7,0)	3,0 (2,0- 5,6)
<b>Laktat</b> (µmol min <sup>-1</sup> )	5,7 (2,8- 7,4)	4,7 (2,1- 7,2)	4,6 (3,3- 7,1)	3,3 (2,6- 6,3)	4,2 (2,5- 5,3)	3,5 (2,1- 5,6)	4,0 (3,5- 5,2)	4,6 (3,7- 6,4)	4,2 (2,7- 6,4)	5,5 (2,7- 7,6)

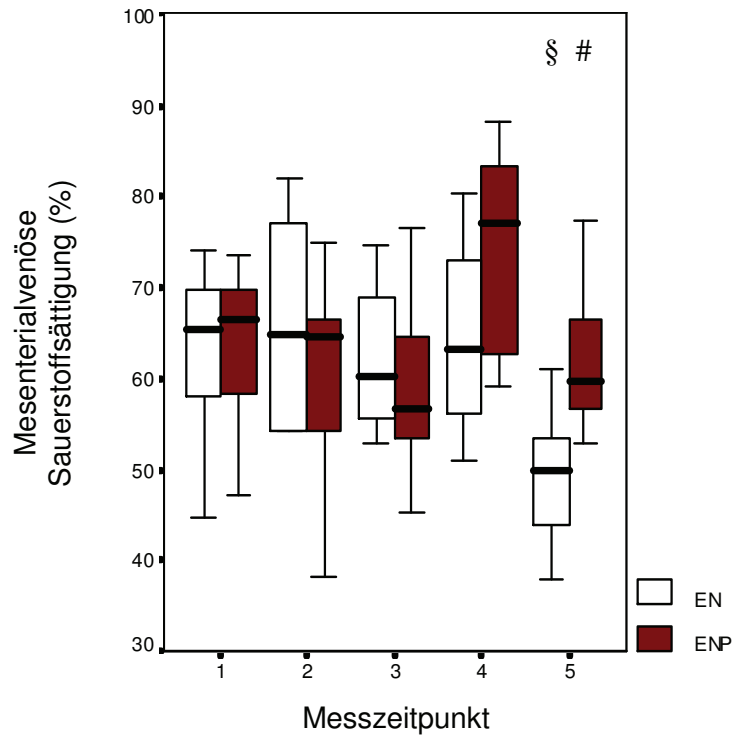
**Tabelle 5: Intestinale Oxigenierungsparameter**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.

p < 0,05.

## Mesenterial-venöse Sauerstoffsättigung

Die mesenterial-venöse Sauerstoffsättigung ( $mvsO_2$ ) zeigte einen drastischen Abfall zum Status 5 in beiden Versuchsgruppen auf und war während dieses Messzeitpunktes in der EN-Gruppe im Vergleich zur ENP-Gruppe deutlich erniedrigt.

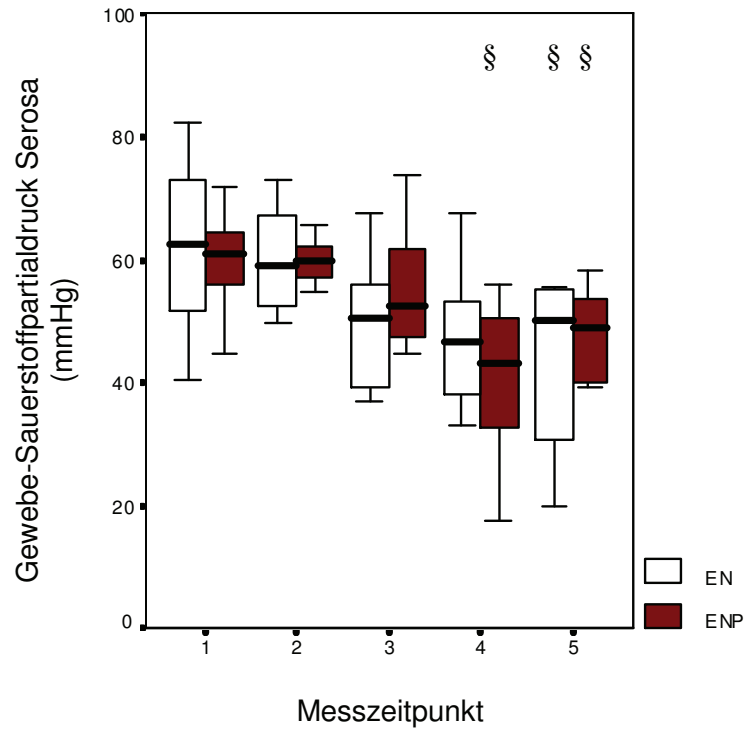


**Abbildung 21: Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  
 $p < 0,05$ .

## Gewebe-Sauerstoffpartialdruck (tpO<sub>2</sub>) der Serosa

Ein deutliches Absinken des Gewebe-Sauerstoffpartialdruckes (tpO<sub>2</sub>) der Serosa konnte in beiden Gruppen beobachtet werden.



**Abbildung 22: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck Darm (Serosa)**

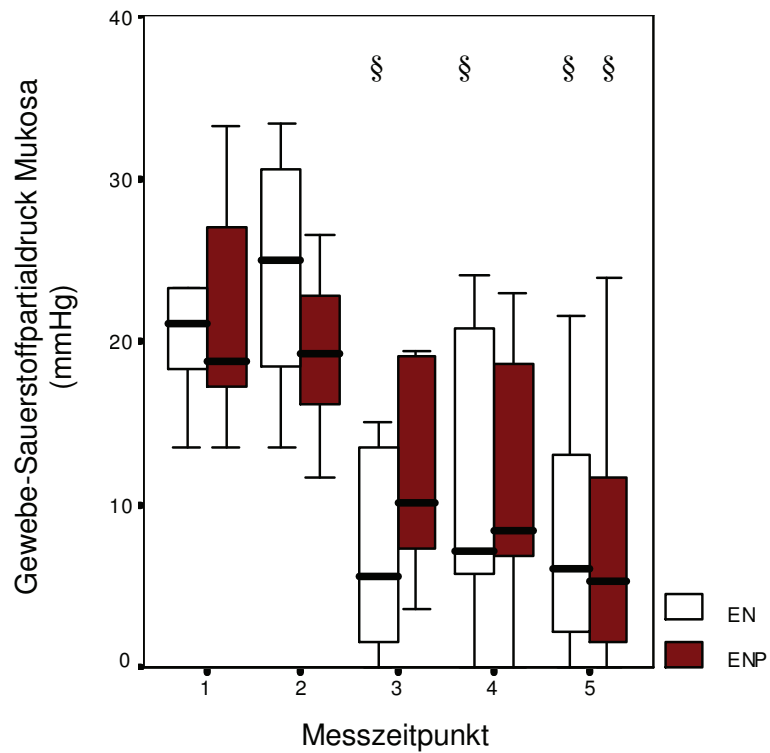
§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.

p < 0,05.

## Gewebe-Sauerstoffpartialdruck (tpO<sub>2</sub>) der Mukosa

Der mukosale Partialdruck fiel in der EN-Gruppe zu den Messzeitpunkten 3, 4 und 5 im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt ab.

In der ENP-Gruppe zeigte der Messzeitpunkt 5 die deutlichste Reduktion im Bezug zum Messzeitpunkt 1.



**Abbildung 23: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck Darm (Mukosa)**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.

p < 0,05.

### 3.4. Respiratorische Parameter

#### Mitteldruck

Der Mitteldruck war in der EN-Gruppe zum Messzeitpunkt 4 und 5 erhöht im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt. In der ENP-Gruppe zeigte sich zur fünften Messung eine signifikante Verminderung des Mitteldruckes im Vergleich zum Messzeitpunkt 5 in der EN-Gruppe.

#### Inspiratorische Sauerstoffkonzentration

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ ) zeigte in der EN-Gruppe zum Messzeitpunkt 5 eine höhere Einstellung als zur Baseline-Messung. In der ENP-Gruppe musste die inspiratorische Sauerstoffkonzentration nicht signifikant geändert werden.

#### Verhältnis Sauerstoffpartialdruck zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration

Das Verhältnis Sauerstoffpartialdruck zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ( $PaO_2/FiO_2$ ) war zum letzten Messzeitpunkt in beiden Gruppen gegenüber der Baseline erhöht.

#### Compliance

Die Compliance (COMP) zeigte in der EN-Gruppe zu den Messzeitpunkten 4 und 5 eine signifikante Erhöhung gegenüber Messzeitpunkt 1.

#### Plateaudruck

Der Plateaudruck ( $P_{plat}$ ) zeigte in beiden Gruppen eine Erhöhung zum Messzeitpunkt 5 im Vergleich zur Baseline-Messung. In der EN-Gruppe kam es schon beim vierten Messzeitpunkt zu einer Erhöhung.

Alle respiratorischen Parameter sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP	EN	ENP
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
<b>PaO<sub>2</sub></b> (kPa)	13,3 (12,9- 15,3)	15,4 (14,2- 18,1)	14,8 (14,3- 16,9)	17,2 (13,9- 17,6)	11,0 (10,1- 13,9)	16,9 (12,7- 17,7)	13,6 (12,1- 16,6)	14,5 (12,9- 16,7)	12,9 (11,4- 14,6)	14,1 (13,1- 14,9)
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (kPa)	4,9 (4,8- 5,2)	4,8 (4,6- 4,8)	4,5 (4,4- 5,0)	4,5 § (4,4- 4,6)	5,0 (4,5- 5,3)	4,7 (4,6- 4,9)	5,3 (5,1- 5,7)	5,2 (4,9- 6,0)	5,5 (4,9-6,3)	5,1 (4,6- 6,0)
<b>Tidal Volumen</b> (ml kg <sup>-1</sup> )	10 (10-11)	11 (11-12)	10 (10-11)	11 (11-11)	10 (9-11)	11 (11-11)	10 (10-11)	11 (10-12)	11 (10-11)	11 (11-12)
<b>Pplat</b> (cm H <sub>2</sub> O)	15 (14-16)	15 (14-18)	16 (12-17)	16 (14-18)	16 (15-19)	18 (17-19)	20 § (19-25)	19 (17-28)	28 § (22-30)	20 § (19-30)
<b>Mittel- druck</b> (cm H <sub>2</sub> O)	8,2 (7,7- 9,0)	8,4 (7,1- 9,1)	8,4 (7,8- 11,3)	8,1 (7,1- 9,0)	9,1 § (8,2- 10,9)	9,2 (8,1- 10,7)	11,5 § (9,4- 13,4)	10,8 (8,1- 12,2)	15,5 § (13,5- 18,2)	11,8 # (8,7- 12,7)
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21 (0,21- 0,21)	0,21 (0,21- 0,21)	0,21 (0,21- 0,21)	0,21 (0,21- 0,21)	0,21 (0,21- 0,21)	0,21 (0,21- 0,3)	0,33 (0,22- 0,48)	0,25 (0,21- 0,5)	0,38 § (0,28- 0,8)	0,3 (0,21- 0,85)
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> (mmHg)	443 (431- 510)	514 (414- 605)	493 (476- 562)	574 (424- 586)	367 (335- 463)	412 (301- 567)	292 (202- 416)	361 (139- 555)	252 § (125- 299)	305 § (123- 461)
<b>COMP</b> (ml cm <sup>-1</sup> H <sub>2</sub> O)	12 (11-13)	12 (11-15)	14 (9-14)	13 (11-15)	13 (10-16)	15 (13-16)	16 § (15-20)	16 (14-22)	19 § (18-23)	16 (13-25)
<b>AF</b> (min <sup>-1</sup> )	23 (20-26)	23 (22-24)	25 (22-26)	23 (22-23)	23 (21-26)	23 (22-23)	24 (22-26)	23 (22-23)	24 (23-28)	23 (22-23)
<b>PEEP</b> (cm H <sub>2</sub> O)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3,8)	3 (3-3)	5 (3-5,8)	3 3-5	7 § (6-10)	4 (3-6)

**Tabelle 6: respiratorische Parameter**

§ = Signifikanz innerhalb der Gruppe vs Baseline. # = Signifikanz zwischen den Gruppen zum gleichen MZP.  
p < 0,05.

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Methodik

#### 4.1.1. Tierauswahl

Die gesamte Versuchsreihe wurde am „Deutschen Hausschwein“ vorgenommen. Die Auswahl dieses Versuchstieres liegt darin begründet, dass die physiologischen und anatomischen Gegebenheiten von Mensch und Schwein sehr ähnlich sind (Becker 1979). Dies trifft besonders auf das Herz-Kreislaufsystem sowie die Mikrozirkulation im Gastrointestinaltrakt zu (Dodds 1982). Auch die hepatische Enzymausstattung ist der des Menschen sehr ähnlich (Short 1973). So können die Ergebnisse gut auf den menschlichen Organismus übertragen werden.

#### 4.1.2. Prämedikation, Narkoseeinleitung und Narkoseaufrechterhaltung

Da Schweine sehr empfindlich auf Stresssituationen reagieren und sich schlimmstenfalls das sogenannte „Porcine Stress Syndrome“ – ein schwer zu beherrschendes, der malignen Hyperthermie ähnliches Krankheitsbild - entwickeln kann (Klip 1987, Tomarken 1987), war eine ausreichende Prämedikation unabdingbar. Diese erfolgte mittels einer intramuskulären Injektion von Ketamin und Flunitrazepam. Erst nach Einsetzen der Wirkung des Ketamins erfolgte die Punktion einer Ohrvene mittels Venenverweilkanüle. So konnte ein Stress-Syndrom mit einer erhöhten Katecholaminausschüttung und daraus resultierender veränderter Hämodynamik vermieden werden.

Mittels Venenverweilkanüle erfolgte die Einleitung der Narkose mit Ketamin, Fentanyl und Pancuronium.

Ketamin wurde wegen folgender Kriterien als Anästhetikum gewählt: Nur in den ersten 30 Minuten nach Injektion erfolgt eine Stimulation des Herz-Kreislaufsystems mit begleitendem Anstieg von arteriellem Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen (Tweed 1972, Idvall 1979, Tokics 1983, White 1983). Danach kommt es zu keinen hämodynamischen

Veränderungen mehr. Folglich ist davon auszugehen, dass sich die veränderte Hämodynamik auf den Zeitraum der Präparation begrenzt, nicht aber auf die gesamte Versuchsdauer einschließlich der Messzeitpunkte.

Zur Einleitung der Narkose wurde Fentanyl als Analgetikum und Pancuronium zur Muskelrelaxation verwendet.

Da Opiate nach verschiedenen Studien zu einer Verminderung des vaskulären Widerstandes führen und es so zu hämodynamischen Beeinflussungen kommt, wurden diese nicht zur kontinuierlichen Applikation während der Narkose hinzugezogen (Leaman 1978, Tverskoy 1985) und nur während der Präparationsphase verwendet. Ketamin ist als alleiniges Anästhetikum für Schweine nicht geeignet, da zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Narkosetiefe hohe Dosierungen notwendig sind und es so zu Temperaturanstieg, Tachykardie und Muskelzittern kommt (Nöldge 1992). Um dies zu vermeiden, wurde zusätzlich Flunitrazepam kontinuierlich appliziert.

Zur Aufrechterhaltung der Muskelrelaxation diente weiterhin Pancuronium. Pancuronium zeigt bei kontinuierlicher Infusion keine Auswirkung auf die Hämodynamik (Saxena 1983). Die initiale Bolusapplikation während der Narkoseeinleitung und ein damit einhergehendes erhöhtes HZV durch eine erhöhte Herzfrequenz hat keine Auswirkungen auf die Messergebnisse, da nach Bolusapplikation ausreichend Zeit bis zum Beginn der Messungen verstrichen war.

Da volatile Anästhetika die Splanchnikusperfusion beeinflussen, wurde hierauf verzichtet. So kommt es beispielsweise unter Verwendung von Halothan zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens (Brismar 1982). Unter Verwendung von Enfluran und Desfluran wurde eine Reduktion des mittleren arteriellen Blutdruckes festgestellt (Nöldge 1992, Armbruster 1997). Sevoflurane beeinflusst die Splanchnikusregion hinsichtlich eines geringeren Blutflusses in der Pfortader und eines gesteigerten Blutflusses in der Arteria hepatica (Crawford 1992).

#### 4.1.3. Respiration

Während der gesamten Versuchsdauer wurden die Tiere kontrolliert und mit möglichst wenig positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) beatmet, da eine Beatmung mit PEEP unter hypovolämen Bedingungen den venösen Rückstrom und somit die Hämodynamik von Leber und Darm beeinflussen kann. Es wurde im Besonderen auf eine Normokapnie und eine Normoxämie geachtet, da Verschiebungen sowohl des CO<sub>2</sub>-Gehaltes als auch des Sauerstoffgehaltes des Blutes störende Effekte auf die Splanchnikusperfusion und -oxigenierung haben (Hughes 1979, Fujita 1989).

#### 4.1.4. Präparation

Da das Splanchnikusgebiet für die Untersuchung nur schwer zugänglich ist, bedarf es einer medianen Laparotomie und einer bestmöglichen Präparation der von den Messungen betroffenen Gefäße.

Chirurgische Interventionen haben zur Folge, dass durch die Stresssituation vasoaktive Substanzen, wie Vasopressin und Katecholamine, ausgeschüttet werden. Dies führt zu hämodynamischen Veränderungen im Splanchnikusgebiet im Sinne einer Reduktion der Splanchnikusperfusion (Bohrer 1981, Selzer 1985). Das muss bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Um die Beeinflussung der Splanchnikusdurchblutung möglichst gering zu halten, wurde auf eine kurze Dauer der Präparation unter möglichst atraumatischen Bedingungen unter ausreichender Analgesie in tiefer Narkose geachtet. Im Anschluss an die Operation erfolgte eine Stabilisierungsphase von 120 Minuten. Am gleichen Modell entstammende Katecholaminmessungen haben gezeigt, dass dieses Modell eine ausreichend tiefe Narkose mit sehr niedrigen Katecholaminausschüttungen gewährleistet (Vagts 2003, Vagts 2004).

Ein weiteres Problem bei abdominalchirurgischen Eingriffen ist der Wärmeverlust und eine damit einhergehende veränderte Perfusion der Leber und des Darmes (Nagano 1990). Auch hierdurch kann es zu einer Beeinflussung der Messergebnisse kommen. Um den Temperaturabfall

möglichst gering zu halten und somit Veränderungen in der Hämodynamik und Oxygenierung auszuschließen, wurden verschiedene Maßnahmen getroffen, wie die Infusion von vorgewärmten Elektrolytlösungen, die Lagerung des Tieres auf einer Wärmematte, das Abdecken der Bauchorgane mit feuchtwarmen Tüchern während der Instrumentierphase sowie das Abdecken des Tieres während der Stabilisierungsphase und zwischen den Messzeitpunkten.

Analog zu den im Methodikteil beschriebenen Vorgehensweisen wurden die Vena portae, die Vena mesenterica und die Vena hepatica katheterisiert. Die Kanülierung der Vena hepatica sinistra erfolgte transparenchymatös. Im Anschluss wurden Flussmessköpfe an die Pfortader, die Arteria hepatica und die Arteria mesenterica angebracht. Die Größe der Ultraschallmessköpfe wurde dem jeweiligen Gefäßdurchmesser angepasst. Um Fehlmessungen weiterhin auszuschließen, wurden die Oberflächen der Messköpfe mit Ultraschallgel versehen.

Die Diskussion des gesamten tierexperimentellen Modells erfolgte ausführlich in vorangegangenen Untersuchungen von Vagts und Iber (Vagts 2003, Vagts 2004, Iber 2008).

#### 4.1.5. Wahl der Katecholaminkombination Noradrenalin/Dobutamin

Um im Rahmen der Sepsis-Therapie einen ausreichenden arteriellen Mitteldruck zu erreichen, wird eine adäquate Volumensubstitution empfohlen, bevor es zum Einsatz vasoaktiver Substanzen kommt. Ist trotz Volumensubstitution kein ausreichender Mitteldruck zu erreichen, müssen zusätzlich Vasopressoren appliziert werden (Dellinger 2008).

In den aktuellsten Leitlinien zur Therapie der Sepsis werden Noradrenalin und Dobutamin als Katecholamine der ersten Wahl empfohlen (Dellinger 2008).

Als Vasopressor wurde in der vorliegenden Studie Noradrenalin verwendet. Es konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass unter septischen Bedingungen unter Noradrenalin-Therapie die Diurese und zum Teil die Kreatinin-Clearance stiegen (Desjars 1987, Desjars 1989, Hesselvik 1989, Martin 1990). Die konstringierenden Effekte des Noradrenalins im

Splanchnikusgebiet, die eine Minderperfusion zur Folge hätten, waren früher ein Grund für ein eher zögerliches Einsetzen dieser Substanz. Aktuell wird jedoch die Meinung vertreten, dass die  $\alpha$ -Adrenorezeptoren im septischen Geschehen vermindert auf Noradrenalin ansprechen (Bersten 1992, Meier-Hellmann 2006). Im Vergleich zum Dopamin hat Noradrenalin den Vorteil, dass es nur durch Vasokonstriktion zur Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks kommt. Die Herzfrequenz sowie das Schlagvolumen bleiben durch Noradrenalin nahezu unbeeinflusst. Dopamin hingegen erhöht den arteriellen Mitteldruck im Wesentlichen durch eine Erhöhung des Schlagvolumens infolge einer erhöhten myokardialen Kontraktilität und einer Steigerung der Herzfrequenz durch bevorzugte Stimulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren.

Die Annahme, dass Dopamin in der sogenannten „Nierendosis“ von  $3\text{-}5\ \mu\text{g}\ \text{kg}^{-1}\ \text{min}^{-1}$  über eine Stimulation der dopaminergen  $\text{DA}_1$ -Rezeptoren die renale und mesenteriale Perfusion durch Vasodilatation verbessert und so zu einer Nephroprotektion beitragen könnte, wurde in einer Multicenter-Studie der Australian and New Zealand Intensive Care Society an 328 Patienten mit beginnender Sepsis und frühem Nierenversagen widerlegt. Es konnte keine klinisch signifikante Nierenprotektion im Vergleich mit einem Placebo beobachtet werden. Daher sollte low-dose Dopamin nicht mehr als Katecholamin zur Erhaltung der Nierenfunktion eingesetzt werden (Weigand 2003, Dellinger 2008). Zudem wurde belegt, dass mit der Applikation von Dopamin ein erhöhtes Risiko einhergeht, Tachykardien und Arrhythmien auszulösen (Regnier 1977). Eine weitere Nebenwirkung von Dopamin ist die Umverteilung des Blutflusses im Splanchnikusgebiet von der ohnehin schon besonders hypoxiegefährdeten intestinalen Mukosa zur Muscularis (Nevière 1996, Bailey 1997, Weigand 2003). Durch die entstehende Ischämie wird die Barrierefunktion der Mukosa zerstört, was ein septisches Krankheitsbild triggern kann.

Adrenalin sollte erst dann eingesetzt werden, wenn ein Anstieg des arteriellen Mitteldrucks durch Volumensubstitution und mittels Noradrenalin oder Dobutamin nicht erreicht wurde und ist somit nur als Alternativsubstanz anzusehen (Dellinger 2008). Meier-Hellmann zeigte, dass es unter Adrenalin-Applikation zur selektiven Minderperfusion im

Splanchnikusgebiet kommt. In einer prospektiven klinischen Studie mit intensivpflichtigen septischen Patienten wurde die systemische und die regionale Perfusion im Splanchnikusgebiet unter der Katecholamintherapie mit der Kombination Noradrenalin/Dobutamin und der alleinigen Applikation von Adrenalin verglichen. Die Ergebnisse zeigten bei den Patienten unter Adrenalin-Therapie einen selektiv verminderten Blutfluss im Splanchnikusgebiet mit vermindertem Sauerstoff-Angebot und -Verbrauch sowie einen erhöhten Laktatspiegel (Meier-Hellmann 1997).

Dobutamin als primär  $\beta_1$ -mimetische Substanz wird als das Katecholamin der Wahl betrachtet, um der eingeschränkten myokardialen Pumpfunktion entgegenzuwirken und zur Kontraktilitätssteigerung des Herzens beizutragen. Dobutamin führt zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens und zu einer verbesserten Perfusion der Magenmukosa (Gutierrez 1994, Levy 1997, Meier-Hellmann 2006). Infolge eines erhöhten globalen Blutflusses kommt es weiterhin zu einer Zunahme des hepatischen Blutflusses (Reinelt 1997). Überdies bewirkte Dobutamin im Vergleich zu Dopamin eine verbesserte glomeruläre Filtrationsrate (Duke 1994, Meier-Hellmann 2006). Um die hämodynamische Stabilität zu gewährleisten, kann Dobutamin als positiv inotropes Katecholamin in Kombination mit Noradrenalin als Vasopressor eingesetzt werden.

In der frühen Phase der Sepsis verdient die Verwendung von Dobutamin besondere Aufmerksamkeit. Prognostisch günstig sind ein arterieller Mitteldruck von mindestens 64 mmHg und eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung von mindestens 70% (Varpula 2005). Um diese Vorgaben zu erreichen, sollte neben adäquater Volumentherapie die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sowie die Infusion von Dobutamin im Vordergrund stehen, um die ausreichende Gewebeoxygenierung sicherzustellen (Dellinger 2008).

Als synthetisch hergestelltes Katecholamin, welches zur Verbesserung der intestinalen Perfusion beitragen könnte, wurde Dopexamin propagiert. Dopexamin führt bei Patienten mit Sepsis zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens. Bei nicht septischen Patienten wurde festgestellt, dass es zu einer verbesserten Nieren- und Splanchnikusperfusion kam. Allerdings wurde die verbesserte regionale Durchblutung durch eine

Zunahme des Herzzeitvolumens erreicht (Leier 1988, Kiefer 2000, Meier-Hellmann 2006). Ferner wurde eine Verminderung des intestinalen pH-Wertes festgestellt (Meier-Hellmann 2006). Birnbaum beobachtete in einer Untersuchung an Ratten mit induzierter Endotoxinämie und anschließender Dopexamin-Applikation einen verbesserten mikrovaskulären intestinalen Blutfluss, eine reduzierte Leukozyten-Adhärenz in intestinalen submukosalen Venolen und eine verminderte Produktion von TNF- $\alpha$ , einem frühen Marker der Sepsis (Birnbaum 2006). Insgesamt sind die Daten über Dopexamin-Applikation in der Sepsis noch uneinheitlich, so dass weitere Untersuchungen von Nöten sind, um die Annahme einer verbesserten Splanchnikusperfusion zu bestätigen.

#### 4.1.6. Blutflussmessung

Die Blutflussmessung der Portalvene, der Arteria mesenterica cranialis und der Arteria hepatica erfolgte mittels Ultraschalllaufzeitverfahren (transit-time). Die Messung beruhte auf einer Erfassung der Blutflussgeschwindigkeit und dem Gefäßdurchmesser.

Es wurden Flussmessköpfe verwendet, die eine ähnliche Größe wie das jeweilige Gefäß hatten. Um weitere Fehlerquellen zu vermeiden, wurden die betroffenen Gefäße sauber dargestellt und auf ihre Intaktheit geachtet. Freier Raum zwischen Messsensor und Gefäß, der für Messungenauigkeiten verantwortlich sein kann, wurde mit sterilem Ultraschallgel ausgefüllt. So wurde eine möglichst fehlerfreie Schallleitung gewährleistet.

Ein Nachteil dieser Methode ist die hohe Invasivität. Der Zugangsweg zu den zu untersuchenden Gefäßen ist nur per Laparotomie zu erreichen. Deshalb ist die gewählte Methode hauptsächlich tierexperimentell nutzbar, wenngleich auch beim Menschen nach Lebertransplantationen diese Technik schon eingesetzt wurde (Payen 1990). Weiterhin ist von Nachteil, dass lediglich der quantitative Blutfluss gemessen wird, nicht aber Parameter des Sauerstofftransportes.

Eine nicht-invasive Methode der Blutflussmessung ist die Duplex-Sonographie. Bei dieser Methode sind nur Einzelmessungen möglich. Somit

ist eine gleichzeitige Betrachtung der Blutflüsse nicht möglich. Ein entscheidender Nachteil der Duplex-Sonographie ist die Tatsache, dass deutliche Messungenauigkeiten durch untersucherabhängige Techniken entstehen. Schon durch geringe Winkeländerungen kann es zu Abweichungen im gemessenen Gefäßquerschnitt sowie in den gemessenen Strömungsgeschwindigkeiten kommen. Durch Unregelmäßigkeiten im Strömungsprofil kann es zu weiteren Fehlmessungen kommen (Hagl 1974). Aufgrund der aufgeführten Gefahr der Messfehler ist die Duplex-Sonographie für die vorliegende Studie nicht geeignet.

Alternativen zur sonographischen Blutflussmessung sind die Indikatorverdünnung- und Clearancemethoden. Im klinischen Alltag wird meist die Indocyaningrün-Clearance-Methode angewendet. Hierbei wird jedoch nur die Lebergesamtdurchblutung betrachtet, da der Farbstoff Indocyaningrün rein hepatisch eliminiert wird. Die intestinale Perfusion wird dabei nicht berücksichtigt. Weiterhin besteht eine erhebliche Variation in der individuellen ICG-Clearance. Im Krankheitszustand wird von ICG-Clearanceraten von 15% bis zu 95% berichtet (Uusaro 1995). Aufgrund der dargestellten Einschränkungen der Technik der ICG-Clearance-Bestimmung ist deren Verwendung in unserer Studie als problematisch und ungünstig einzustufen. Im Vergleich zu den aufgeführten Methoden zur Blutflussmessung bietet die Messung mittels Ultraschalllaufzeitverfahren im Splanchnikusgebiet eindeutige Vorteile. Wegen der differenzierten Regulationsmechanismen der hepatischen Gefäße ist es unabdingbar, die Blutflüsse getrennt und gleichzeitig zu betrachten. Bei einer Minimierung der Fehlerquellen ist zudem die Gefahr der Fehlmessung weitaus geringer. Außerdem wurde das Verfahren der Ultraschalllaufzeit in ähnlichen Studien mit Erfolg eingesetzt (Vagts 1998) und gilt derzeit als Goldstandard zur regionalen Blutflussbestimmung.

#### 4.1.7. Gewebesauerstoffpartialdruck-Messung auf Organoberflächen

Um Änderungen der Gewebesauerstoffpartialdrücke in der Mikrozirkulation zu erfassen, wurden die Oberflächensauerstoffpartialdrücke der Leber, der Mukosa und der Serosa des Dünndarms mittels einer

Mehrdrahtoberflächenelektrode nach Kessler und Lübbers (Kessler 1976, Lübbers 1977) bestimmt. Das Prinzip der Messung unterliegt einer elektrochemischen Reduktion von Sauerstoff an einer Edelmetallelektrode bei Anlegen einer Negativspannung. Die Durchführung des Messvorgangs ist im Methodikteil näher erläutert.

Die Vorteile dieses Messverfahrens bestehen darin, den Sauerstoffpartialdruck auf Gewebsoberflächen, im Gegensatz zu Nadel- oder Mikroelektroden, ohne Verletzungen durchzuführen. So werden Mikrotraumen und Hämatome, die ihrerseits die Messungen verfälschen, vermieden. Ein weiterer Vorteil ist das geringe Eigengewicht der Sonde von 1,2 g (Kopp 1982), so dass Druckischämien im Bereich der Kapillaren vermieden werden.

Um eine ausreichende Stabilität der Elektrode während einer Messperiode zu gewährleisten, wurde sie vor jeder Messung über eine Zweipunktkalibration neu geeicht. Die Messspitzen wurden durch eine Teflonmembran vor Verunreinigungen geschützt. Um Messungenauigkeiten zu vermeiden, wurde der mittlere arterielle Blutdruck, das Herzzeitvolumen sowie der Sauerstoffpartialdruck während der Messungen konstant gehalten, da diese Parameter den Gewebesauerstoffpartialdruck beeinflussen können.

Die Ergebnisse der Messungen wurden in Form von  $pO_2$ -Histogrammen dargestellt.

Negative Aspekte der Mehrdrahtoberflächenelektrode sind die hohe Invasivität, die das Verfahren nur tierexperimentell anwendbar macht, sowie die Frage, ob auch die Sauerstoffversorgung tieferer Organschichten repräsentiert wird. Hier ist die Datenlage widersprüchlich. Greenway zeigte eine gleichmäßige Durchblutung innerhalb, als auch zwischen den Leberlappen (Greenway 1972). Lautt hingegen tendierte eher zu einer stärkeren Perfusion kapselnaher Leberregionen (Lautt 1997). Dies bedeutet, dass der Sauerstoffpartialdruck an Organoberflächen nicht zwangsläufig die Gewebeoxigenierung in tieferen Organschichten widerspiegelt. Bei der Auswertung der Ergebnisse muss diese Tatsache berücksichtigt werden. Weitere hepatische Oxigenierungsparameter sollten daher bei der Interpretation der Messergebnisse herangezogen werden.

Eine alternative Möglichkeit zur Messung der Gewebeoxygenierung ist die Laser-Doppler-Flussmessung. Hier wird durch Lichtreflexion an Erythrozyten anhand der Veränderungen der Lichtwellenlänge die Mikrozirkulation betrachtet. Allerdings werden nur relative Veränderungen der Mukosa-Perfusion gemessen (Ahn 1988, Lunde 1988), nicht aber Absolutwerte des Blutflusses. Auch diese Technik erfordert eine hohe Invasivität, so dass auch diese Methode nicht im klinischen Alltag zur Anwendung kommen kann.

#### 4.1.8. Intestinale mukosale Kohlendioxidpartialdruckmessung

Die Messung der mukosalen CO<sub>2</sub>-Partialdrücke erfolgte tonometrisch mittels des TONOCAP<sup>®</sup>-Systems. Das Messprinzip beruht darauf, dass sich Sauerstoff und Kohlendioxid im umgebenden Gewebe äquilibrieren und es zu einem Ausgleich zwischen intramukosalem pCO<sub>2</sub> und intraluminalem pCO<sub>2</sub> kommt. Weitere Details des Messvorgangs sind im Methodikteil erläutert. Steigt der intraluminale pCO<sub>2</sub>, kann dies aufgrund zweier Mechanismen geschehen: Einerseits kann es durch einen Perfusions-Abfall zu einer verminderten Auswaschung und anschließender Akkumulation von CO<sub>2</sub> im Gewebe kommen. Andererseits ist infolge eines gestörten Metabolismus in der Mukosa eine anaerobe Energiegewinnung mit konsekutiver Ansammlung von Protonen möglich.

Die angewandte Tonometrie ist eine Weiterentwicklung der herkömmlichen Tonometrie. Bei letztgenannter wurde ein Ballon mit salziger Lösung gefüllt, und der Balloninhalt nach erfolgter Äquilibration aspiriert. Anschließend wurde der pCO<sub>2</sub> im Aspirat in einem Blutgasmessgerät bestimmt. In jedem dieser Schritte waren potentielle Fehlerquellen möglich, wie beispielsweise durch die Injektion der salzhaltigen Lösung in den Ballon, die stark vom Untersucher abhängige Aspiration der Probe sowie die Tatsache, dass CO<sub>2</sub> nur schwach an die Salzlösung bindet und so leicht in die Umgebungsluft abdiffundieren kann (Creteur 1997). Dies kann zu falsch-niedrigen Messwerten führen. Ein weiterer negativer Aspekt der herkömmlichen Tonometrie ist die lange Äquilibrationszeit von ca. 90 Minuten. Um Messungen in kürzeren Intervallen durchführen zu können, wurden vom

Hersteller Korrekturfaktoren festgesetzt. Hierbei blieb ein „Todraumeffekt“ (Steверink 1997) unberücksichtigt. Darunter ist die beim Aspirationsvorgang verbliebene Menge an Probenmaterial in Ballon oder Katheter zu verstehen. Die Vorteile des mit Luft gefüllten Ballons im neueren TONOCAP<sup>®</sup>-System bestehen in der kürzeren Äquilibrationszeit von 10 Minuten und der vollautomatischen Messung. Der pCO<sub>2</sub> wird alle 15 Minuten automatisch im eigenen Analysator gemessen.

Die Tonometriesonde wurde in den vorliegenden Untersuchungen im Jejunum platziert, da dies zum Versorgungsgebiet der Arteria mesenterica superior gehört. Außerdem wurde am Jejunum die Gewebe-pO<sub>2</sub>-Messung mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode vorgenommen. So konnten die Ergebnisse verschiedener Messmethoden in einer anatomischen Region miteinander verglichen werden.

Ein entscheidender Nachteil des TONOCAP<sup>®</sup>-Systems ist trotz kürzerer Äquilibrationszeit im Vergleich zur herkömmlichen Tonometrie die Reaktionszeit auf kurzzeitige akute Veränderungen des CO<sub>2</sub>-Gehalts, wie beispielsweise ein kurzzeitiger pCO<sub>2</sub>-Abfall zu Beginn der Periduralanästhesie. Ein Rückschluss auf den Metabolismus und die Perfusion in kritischen Situationen muss daher als zu ungenau betrachtet werden.

#### 4.1.9. Durch Periduralanästhesie induzierte regionale Sympathikolyse

Mittels Periduralanästhesie wurde bei den vorliegenden Versuchen eine regionale Sympathikolyse erzeugt. Die Anlage des Periduralkatheters erfolgte in Höhe der Segmente Th 9/10. Die Katheterspitze wurde bis Th 8 vorgeschoben. Pro zu blockierendem Element wurde 0,8-1 ml Lokalanästhetikum verwendet. Die Periduralanästhesie umfasste die Segmente Th 5 bis Th 11. Es erfolgte die sympathische Blockade des gesamten Splanchnikusgebietes einschließlich des Pankreas (Th 6 – Th 10) und der Nebennieren (Th 6 – L 1). Die korrekte Lage wurde gemäß der im Methodikteil beschriebenen Maßnahme radiologisch überprüft. Die Darstellung der Kontrastmittelwolke ist in Abbildung 6 dargestellt.

Ein wesentliches Problem bei der Verwendung einer Periduralanästhesie ist die Bestimmung der Ausbreitungshöhe der sympathischen Blockade. Ein „Goldstandard“ für den Nachweis der Sympathikolyse existiert nicht (Grassi 1999). Methoden zum Nachweis der verminderten Sympathikusaktivität sind die Katecholaminbestimmungen im Serum (Szabo 1990), Hautwiderstandsmessungen (Bengtsson 1985) sowie Flussmessungen mittels Laserdoppler (Bengtsson 1983). In der vorliegenden Studie wurden als Beweis der verringerten Sympathikusaktivität die Katecholaminkonzentrationen von Adrenalin im Serum im Vergleich zum Ausgangsstatus bestimmt. Zur Baseline-Messung sowie eine Stunde nach Injektion des Lokalanästhetikums wurden die Katecholamine arteriell sowie portalvenös bestimmt.

Da Adrenalin hauptsächlich in den Nebennieren gebildet wird, welche von den Segmenten Th 6 – L 1 sympathisch innerviert werden, ist ein Abfall der Serumadrenalinkonzentration ein Beweis dafür, dass die Nebennieren durch die Periduralanästhesie geblockt sind. Da auch Leber und Dünndarm aus diesen Segmenten mitinnerviert werden, ist dies als ein Zeichen für eine Sympathikolyse der Splanchnikusorgane zu deuten (Stevens 1990, Vagts 2003).

Bei den vorliegenden Untersuchungen fielen die Serumspiegel von Adrenalin bei allen Tieren mit thorakaler Periduralanästhesie deutlich ab. Folglich kann man davon ausgehen, dass die Injektion des Lokalanästhetikums eine Sympathikolyse zur Folge hatte.

Die gesehene Reduktion der Serumcatecholaminkonzentration stimmt mit Beobachtungen bei Studien am identischen Tiermodell überein (Vagts 2003).

Bei Untersuchungen am Hund sah Stevens nach Induktion einer Periduralanästhesie von S 5 bis Th 1 eine Reduktion von bis zu 35% der Noradrenalin- und bis zu 50% der Adrenalin Spiegel (Stevens 1990).

## 4.2. Diskussion der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, welchen Effekt eine regionale Sympathikolyse mittels Periduralkatheter unter Aufrechterhaltung des arteriellen Mitteldruckes mit Noradrenalin und Dobutamin auf die Splanchnikusperfusion im Rahmen einer Endotoxinämie hat.

### 4.2.1. Systemische Hämodynamik

Bezüglich der systemischen Hämodynamik zeigten die Tiere in beiden Gruppen beim mittleren arteriellen Blutdruck, beim intrathorakalen Blutvolumen, beim Schlagvolumen sowie beim systemisch vaskulären Widerstand keine Veränderungen.

Die Herzfrequenz, der pulmonalkapilläre Verschlussdruck, der zentralvenöse Druck sowie der mittlere pulmonalarterielle Druck stiegen in beiden Gruppen an. Der Anstieg der Herzfrequenz und infolgedessen des Herzzeitvolumens sowie die Konstanz des mittleren arteriellen Blutdrucks sind als Zeichen der Katecholaminwirkung zu werten. Das gleichbleibende intrathorakale Blutvolumen, welches als Maß der Vorlast des Herzens dient (Lichtwarck-Aschoff 1992), spricht für eine Normovolämie.

Die Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes deckt sich mit früheren Untersuchungen bei früher Endotoxinämie (Nöldge-Schomburg 1996). Allerdings wurde in dieser Studie auf eine Katecholaminzufuhr sowie auf eine Sympathikolyse verzichtet.

Nöldge-Schomburg beobachtete eine multiphasische Reaktion der Hämodynamik auf eine Endotoxinämie. In der Frühphase nach Injektion des Endotoxins kam es zu einer vorübergehenden generalisierten Vasokonstriktion mit einhergehenden erhöhten systemischen Widerständen. Verantwortlich für die Vasokonstriktion scheinen direkte Wirkungen des Endotoxins auf das Gefäßendothel (Harlan 1983) und die Freisetzung vasoaktiver Substanzen zu sein (Sugiura 1989, Nöldge-Schomburg 1996, Fink 1998). Es ist davon auszugehen, dass diese Mechanismen auch für die Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen

Druckes in unserer Studie verantwortlich sind. In einer späteren Phase der Endotoxinämie kam es wiederum zu einer generalisierten Vasokonstriktion mit den gleichen Effekten wie in der Frühphase. Verantwortlich für die zweite Vasokonstriktionsphase waren freie Sauerstoffradikale sowie steigende Blutkonzentrationen von  $\beta$ -Endorphinen (Nöldge-Schomburg 1996).

Vorausgegangene Arbeiten befassten sich am identischen Versuchsmodell mit einer regionalen Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie unter Endotoxinämie ohne hämodynamische Stabilisierung mittels Volumen oder Katecholaminen (Vagts 2004, Flamann 2005). Diese Studien endeten mit einer 100%igen Mortalität nach vorausgegangenem akutem Rechtsherzversagen. Das Versterben der Tiere wurde mit einer sympathischen Denervierung der katecholaminproduzierenden Nebennieren durch die Periduralanästhesie begründet. Dies wurde verdeutlicht an drastisch sinkenden AdrenalinKonzentrationen im Serum nach Induktion der regionalen Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen überlebten in unserer Studie mittels Katecholaminapplikation alle Tiere den Versuchszeitraum.

Auch andere Studien belegen, dass die Applikation von Katecholaminen bei Periduralanästhesie einen Abfall des mittleren arteriellen Druckes verhindert. Lundberg kombinierte eine Periduralanästhesie mit dem Katecholamin Dopamin während Laparotomie am Menschen. Dabei beobachtete er ein nur mildes Absinken des mittleren arteriellen Druckes. Allerdings wurde die Ausbreitung der Periduralanästhesie nicht belegt (Lundberg 1990).

Derselbe Autor untersuchte ein Jahr zuvor an Katzen die dosisabhängige Dopaminzufuhr während Periduralanästhesie. Er zeigte in dieser Studie, dass sowohl die Herzfrequenz als auch der mittlere arterielle Druck dosisabhängig gesteigert werden konnte. Allerdings gelang es nicht, den mittleren arteriellen Druck bis zum Ausgangswert anzuheben. Artspezifische Unterschiede können eine Erklärung hierfür sein (Lundberg 1989). Bei den letztgenannten Arbeiten ist allerdings zu bemerken, dass keine Endotoxinämie induziert wurde.

Die Wirkung einer Periduralanästhesie auf die systemische Hämodynamik ohne kompensatorische Mechanismen, wie Katecholaminapplikation oder Volumengabe wurde in mehreren Untersuchungen belegt. Die überwiegende Mehrheit der Autoren stellte eine Reduktion des mittleren arteriellen Druckes und der systemischen Widerstände fest (Sjögren 1972, Greitz 1983, Hogan 1995, Sielenkämper 2000, Adolphs 2004). Die Reduktion des arteriellen Blutdrucks beruht vor allem auf einer erhöhten vaskulären Dissensibilität der Kapazitätsgefäße und auf einer verringerten Widerstandsfähigkeit der prä- und postkapillären Widerstandsgefäße infolge der Denervierung sympathischer Nervenfasern (Shimosato 1969).

Durch kolloidale Volumensubstitution gelang es Vagts, die Reduktion des mittleren arteriellen Blutdruckes etwas abzumildern. Hier kam es jedoch infolge einer Hämodilution zu einem Hämoglobin-Abfall, der durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen nicht vollständig kompensiert werden konnte (Vagts 2004).

#### 4.2.2. Hepatische Hämodynamik und Sauerstoffvariablen

Der hepatoarterielle Blutfluss zeigte unter thorakaler Periduralanästhesie keine Steigerung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Stattdessen sanken in beiden Gruppen die Blutflüsse in der Arteria hepatica. Es kam gleichsam zu einer verminderten Flussrate in der Portalvene während des 3. und des 5. Messzeitpunktes. In der frühen Phase der Endotoxinämie verringerte sich der Blutfluss der Pfortader in der Gruppe mit thorakaler Periduralanästhesie stärker als in der Vergleichsgruppe. Weiterhin ging mit der Induktion der Endotoxinämie in beiden Versuchsgruppen eine ausgeprägte portale Hypertonie einher. Innerhalb der beiden Versuchsgruppen zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Gefäßwiderstände und der portalen Hypertension. Auch der totale hepatische Blutfluss zeigte in beiden Gruppen die gleiche Tendenz. Während des 4. Messzeitpunktes stieg er vorübergehend. Bei der letzten Messung war eine Verminderung des totalen hepatischen Blutflusses zu erkennen. Das Sauerstoffangebot fiel in beiden Gruppen in gleichem Maße. Der Gewebe-Sauerstoffpartialdruck fiel in der ENP-Gruppe weniger stark ab als in der EN-Gruppe.

Der zu erwartende Ausgleichsmechanismus im Rahmen der „hepatic arterial buffer response“ mit erhöhter Flussrate der Portalvene als Reaktion auf verringerten Blutfluss in der Arteria hepatica trat nicht ein. Stattdessen verringerte sich auch der portalvenöse Blutfluss drastisch. Die nicht vorhandene Autoregulation und der stattdessen verminderte Blutfluss der Pfortader deckt sich mit den Ergebnissen von Vagts am identischen Tiermodell (Vagts 2003 (a), 2003 (b)) und könnte als ein Hinweis auf eine Störung der „hepatic arterial buffer response“ bei Endotoxinämie verstanden werden. In einer Studie mit Hunden mit Periduralanästhesie fand Greitz einen ähnlichen fehlenden Effekt einer hepato-arteriellen Autoregulation (Greitz 1983). Die Verminderung des hepatoarteriellen Blutflusses ist mit einer regionalen Vasokonstriktion der hepatoarteriellen Gefäßprovinz zu erklären. Die Ursache der Vasokonstriktion bleibt unklar.

Die portale Hypertonie ist mit der Aktivierung der Kupffer`schen Sternzellen zu erklären. Diese schwellen an und verengen den sinusoidalen Raum. Weiterhin sezernieren sie vasoaktive Mediatoren, wie Endothelin-1 (Wake 1989). Es kommt somit zu einer Erhöhung des intrahepatischen Gefäßwiderstandes. Die Reduktion des hepatoarteriellen Blutflusses sowie der verminderte Oberflächenpartialdruck der Leber decken sich mit den Untersuchungen von Vagts. Dies spricht in beiden Studien für eine verminderte hepatische Oxigenierung.

Auch Nöldge-Schomburg beobachtete einen -wenn auch moderaten- Rückgang des Oberflächenpartialdruckes der Leber während der Endotoxinämie (Nöldge-Schomburg 1996). Allerdings wurde in dieser Arbeit keine Periduralanästhesie induziert.

Betrachtet man die Ergebnisse der beiden Gruppen der vorliegenden Arbeit, kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine regionale Sympathikolyse bei Endotoxinämie eine Verbesserung der hepatischen Perfusion zur Folge hat. Auch die Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdruckes zeigte diesbezüglich keinen Erfolg.

#### 4.2.3. Intestinale Hämodynamik und Sauerstoffvariablen

Der mesenterialarterielle Blutfluss zeigte in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen. Allerdings stieg der intestinale mukosale CO<sub>2</sub>-Gehalt. Das Sauerstoffangebot zeigte einen Anstieg in der ENP-Gruppe. Weiterhin ist zu beobachten, dass die Sauerstoffoberflächenpartialdrücke der Serosa, wie auch die der Mukosa abnahmen. Dabei fiel der mukosale Partialdruckabfall weitaus drastischer als der der Serosa. Der Anstieg des mukosalen CO<sub>2</sub>-Gehalts in beiden Gruppen kann als Störung des Abtransportes von Kohlendioxid im Rahmen eines verminderten intestinalen Blutflusses oder als Zeichen einer Hypoxie gedeutet werden. Da der mesenterialarterielle Blutfluss konstant war, ist der Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes somit eher der Hypoxie zuzuordnen. Unter hypoxischen Bedingungen kommt es infolge anaerober Glykolyse zur Anhäufung von CO<sub>2</sub>.

Der drastische mukosale Sauerstoffpartialdruckabfall sowie der bereits bei der ersten Messung verminderte Partialdruck der Mukosa stehen in Zusammenhang mit dem „Countercurrent blood flow“ (Hallback 1978, Lundgren 1978, Shepherd 1992) und den speziellen Perfusionbedingungen der Dünndarmmukosa, die bereits in vorhergehenden Kapiteln dieser Arbeit gezeigt wurden. Der dramatische Abfall des Sauerstoffpartialdruckes verdeutlicht abermals die mukosale Hypoperfusion während einer Endotoxinämie, wie bereits in anderen Arbeiten beschrieben (Vallet 1994, Nöldge-Schomburg 1996). Bei Nöldge-Schomburg waren parallel zum mukosalen pO<sub>2</sub>-Abfall entsprechend niedrige pH-Werte von 7,1 und erhöhte pCO<sub>2</sub>-Werte zu erkennen. Die mukosale Hypoxie mit deutlicher Azidose muss als Beweis für eine regionale Minderperfusion des Splanchnikusgebietes gedeutet werden.

Durch die in dieser Studie zusätzlich induzierte Sympathikolyse und die kontinuierliche Infusion von Katecholaminen wurde keine Verbesserung hinsichtlich der Perfusion der Dünndarmmukosa festgestellt. Dies steht im Gegensatz zu anderen Arbeiten, in welchen gezeigt wurde, dass eine thorakale Epiduralanästhesie günstige Effekte auf die intestinale Perfusion hat.

Adolphs zeigte an Versuchen mit Sprague-Dawley-Ratten eine verbesserte intestinale mikrovaskuläre Perfusion unter Periduralanästhesie (Adolphs 2003). Die Untersuchungen wurden allerdings nicht während Endotoxinämie, sondern nach Induktion eines hämorrhagischen Schocks mit nachfolgender Hypotension durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass aufgrund einer fehlenden sympathischen Innervation der Mukosa diese weniger anfällig ist für eine sympathische Stimulation bezüglich einer kapillären Vasokonstriktion im Vergleich zur Muscularis. Weiterhin beobachtete Adolphs, dass nach thorakaler Periduralanästhesie die Kapillardichte der Muscularis weit weniger abfiel als bei seiner Kontrollgruppe ohne Periduralanästhesie. Zudem wiesen die Zottenarteriolen während thorakaler Periduralanästhesie einen unveränderten Durchmesser auf. Auf Basis dieser Beobachtungen postulierte er eine Verbesserung der intestinalen Mikroperfusion während Periduralanästhesie. Messungen der Gewebesauerstoffpartialdrücke und der Blutflüsse wurden allerdings nicht vorgenommen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Spackman. In einer klinischen Doppelblind-Studie wurden 21 Patienten mit Peritonitis und atonischem Dünndarm nach abdominalchirurgischen Eingriffen hinsichtlich des Benefits, der Darmmotilität und gastraler Tonometrie-Werten untersucht. In allen drei Kategorien profitierten die Patienten von einer Periduralanästhesie mit Bupivacain. Es wurde unter anderem eine gesteigerte mukosale Perfusion festgestellt (Spackman 2000). Allerdings wurden bei Spackman solche Patienten untersucht, die nur wenig Katecholamin- oder Volumenbedarf aufwiesen. Patienten mit schwerer hämodynamischer Instabilität schieden aus der Studie aus. Weiterhin wurden nicht nur Effekte einer thorakalen Periduralanästhesie erfasst, sondern auch lumbale Periduralanästhesien untersucht. Die Ergebnisse wurden nicht separiert, sondern gemeinsam ausgewertet.

Kapral zeigte in einer Studie, dass die thorakale Epiduralanästhesie während abdominalchirurgischen Eingriffen einem intramukosalem pH-Abfall vorbeugt und so einer intestinalen Ischämie entgegentritt (Kapral 1999). Allerdings wurden keine septischen Patienten in die Studie miteinbezogen. Seine Ergebnisse umfassten lediglich den intestinalen pH-

Wert als indirektes Zeichen der mukosalen Perfusion. Tonometrisch wurde der intramukosale CO<sub>2</sub>-Gehalt ermittelt und anhand dieses Wertes auf den intestinalen pH-Wert geschlossen. Gewebesauerstoffpartialdrücke oder regionale Blutflüsse wurden nicht ermittelt.

Ferner sah Lazar eine verbesserte gastrale Mikrozirkulation unter Epiduralanästhesie bei Hunden nach einer Magenoperation (Lazar 2003). Auch in seiner Arbeit wurden nur gesunde Tiere untersucht. Eine Katecholaminzufuhr, welche die intestinale Mikrozirkulation beeinflussen könnte, erfolgte nicht. In den beiden letztgenannten Studien wurden unter anderem die intestinalen pH-Werte als Parameter der Mikrozirkulation herangezogen. Dieser Wert errechnet sich aus dem luminalen CO<sub>2</sub> und dem arteriellen Bikarbonat. Folglich wird dieser Parameter durch systemische Säure-Basen-Störungen, unabhängig von der Splanchnikusperfusion, beeinflusst. Daher ist es nicht ratsam, den intestinalen pH-Wert als indirekten Parameter der regionalen Splanchnikusperfusion heranzuziehen.

Sielenkämper zeigte in einem Modell an Ratten, dass eine thorakale Periduralanästhesie den mukosalen Blutfluss unter anderem durch eine Erhöhung des arteriolen Blutflusses in der Darmzotte verbessert (Sielenkämper 2000). Anhand der gestiegenen Erythrozytengeschwindigkeit in Zottenarteriolen und des gleichzeitig unveränderten Durchmessers der Arteriolen schlussfolgerte Sielenkämper eine verbesserte intestinale Perfusion während thorakaler Periduralanästhesie. Auch hier sind im Gegensatz zu unserer Studie gesunde Tiere untersucht worden, so dass nur bedingt Rückschlüsse auf die mikrozirkulatorische intestinale Perfusion während Endotoxinämie gezogen werden können, da eine endotoxinbedingte intestinale Vasokonstriktion nicht vorherrschte.

Adolphs zeigte 2004 in einer an Ratten durchgeführten Studie, dass es während einer durch E. coli Lipopolysaccharide induzierten Endotoxinämie zu einer Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten der Mukosa kam. Der zu Grunde liegende Mechanismus wurde in einer sympathisch innervierten Rekrutierung von Kapillaren gesehen. Diese Kapillar-Rekrutierung wird als prinzipieller Regulationsmechanismus der intestinalen Mikroperfusion angesehen. Simultan wurde allerdings eine signifikante intestinale

Minderperfusion erkennbar. Adolphs beobachtete eine verminderte kapilläre Erythrozytengewindigkeit und eine erhöhte Dichte nicht-perfundierter Kapillaren, sowohl mukosal als auch in der Muscularis. Eine induzierte Periduralanästhesie verhinderte -wahrscheinlich durch Sympathikus-Denervierung sowie durch verminderte Perfusionsdrücke- die Kapillar-Rekrutierung. Der Autor postulierte daraufhin, dass eine hämodynamische Stabilität mit Hilfe sympathomimetischer Substanzen oder Volumentherapie während einer Endotoxinämie gewährleistet sein muss, sollte eine Periduralanästhesie als mögliche Therapieoption zur Verbesserung der Splanchnikusperfusion eingesetzt werden (Adolphs 2004).

Vagts kam im Rahmen der hämodynamischen Stabilität in einer tierexperimentellen Studie am instrumentierten Hausschwein mit thorakaler Periduralanästhesie zu dem Ergebnis, dass eine alleinige Volumentherapie ohne Sympathomimetika keine Verbesserung der intestinalen Perfusion und Oxygenierung zur Folge hat. Allerdings wurden in dieser Arbeit nur gesunde Tiere untersucht (Vagts 2003).

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen der Sepsis kann ein Multiorganversagen mit hoher Mortalität entstehen. Trotz weitreichender Forschungsbemühungen ist die Pathophysiologie der Sepsis noch immer nicht vollständig geklärt. Vor allem das Hepatosplanchnikusgebiet ist von großer Bedeutung. Zum einen stellt es ein intensivmedizinisch wichtiges Organsystem dar, bei dem bei einem möglichen Organversagen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Zum anderen wird es als eines der Organsysteme betrachtet, welches für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Sepsis von zentraler Bedeutung ist. Charakterisiert wird die frühe Sepsis unter anderem durch eine erhöhte Sympathikusaktivität, die infolge einer Vasokonstriktion zur negativen Beeinflussung der regionalen Hämodynamik des Hepatosplanchnikusgebietes führt. Durch die Minderperfusion kommt es zu einer Hypoxie insbesondere der Darmmukosa. Die Folge ist eine Translokation von Bakterien und Toxinen in das Pfortaderstromgebiet der Leber und in das umliegende Gewebe. So wird die septische Reaktion des Organismus aufrechterhalten und weiter verstärkt. Eine Therapieoption, dem erhöhten Sympathotonus und der nachfolgenden Vasokonstriktion entgegenzutreten, kann in der regionalen Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie bestehen. In einer vorausgegangenen Studie wurde gezeigt, dass Versuchstiere während der Phase der Endotoxinämie im Rahmen einer regionalen Sympathikolyse mittels Periduralanästhesie verstarben. Begründet wurde dies mit einer durch die Sympathikolyse blockierten Sekretion von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark, was schließlich zu einer akuten kardialen Dekompensation führte.

Anhand eines etablierten Großtiermodells am Schwein sollte in der vorliegenden Studie untersucht werden, welchen Effekt eine regionale Sympathikolyse mittels Periduralkatheter unter Aufrechterhaltung des arteriellen Mitteldruckes mit Noradrenalin und Dobutamin auf die Splanchnikusperfusion im Rahmen einer Endotoxinämie hat.

Nach Randomisierung in zwei Gruppen mit und ohne Periduralanästhesie erfolgte die Untersuchung am kontrolliert beatmeten Tier in Allgemeinanästhesie. Sowohl Parameter der systemischen Hämodynamik

als auch die regionale Perfusion der Leber und des Darmes wurden erfasst. Weiterhin wurden Daten zur Oxigenierung der Leber und des Dünndarms, Gewebesauerstoffpartialdrücke der Leberoberfläche, der Serosa und der Mukosa sowie die intestinalen mukosalen Kohlendioxidpartialdrücke ermittelt.

In den Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass eine durch thorakale Periduralanästhesie induzierte Sympathikolyse mit Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Druckes mittels kontinuierlicher Infusion von Dobutamin und Noradrenalin eine kardiale Dekompensation mit letalem Ausgang vermeiden konnte. Allerdings wurde weiterhin beobachtet, dass die durch frühe Endotoxinämie hervorgerufene Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet nicht positiv beeinflusst wurde. Somit sollte die Verbesserung der Oxigenierung und Perfusion der Splanchnikusregion unter Endotoxinämie Gegenstand von weiteren Untersuchungen darstellen.

## 6. Literatur

- 1) Adolphs J, Schmidt DK, Mousa SA, Kamin B, Korsukewitz I, Habazettl H, Schäfer M, Welte M: Thoracic Epidural Anesthesia Attenuates Hemorrhage-induced Impairment of Intestinal Perfusion in Rats. *Anesthesiology* 2003; 99: 685-692.
- 2) Adolphs J, Schmidt DK, Kamin B, Korsukewitz I, Habazettl H, Schäfer M, Welte M: Effects of thoracic epidural anaesthesia on intestinal microvascular perfusion in a rodent model of normotensive endotoxaemia. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2094-2101.
- 3) Ahn H, Ivarsson LE, Johansson K, Lindhagen J, Lundgren O: Assessment of gastric blood flow with laser Doppler flowmetry. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1203-1210.
- 4) Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall J: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108-121.
- 5) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidents, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
- 6) Armbruster K, Nöldge-Schomburg GFE, Dressler IM, Fittkau AJ, Haberstroh J, Geiger K: The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. *Anesth Analg* 1997; 84: 271-277.

- 7) Bahrami S, Redl H, Yao YM, Schlag G: Involvement of bacteria/endotoxin translocation in the development of multiple organ failure. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 216: 239-258.
- 8) Bailey AR, Burchett KR: Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *Br J Anaesth* 1997; 78: 97-99.
- 9) Bauer M, Brunckhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K: Sepsis. *Anästhesist* 2006; 55: 835-845.
- 10) Becker M, Beglinger R: Beitrag zur Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln beim Göttinger Miniaturschwein. *Anästhesist* 1979; 28: 334-338.
- 11) Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hicklingk, Myburgh J: Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZIS) Clinical Trials Group: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2139-2143.
- 12) Bengtsson M, Nilsson GE, Lofström JB: The effect of spinal analgesia on skin blood flow, evaluated by laser Doppler flowmetry. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 206-210.
- 13) Bengtsson M, Lofström JB, Malmqvist LA: Skin conductance responses during spinal analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 67-71.
- 14) Bergofsky EH: Determination of tissue O<sub>2</sub> tensions by hollow visceral tonometers: Effect of breathing enriched O<sub>2</sub> mixtures. *J Clin Invest* 1964; 43: 193-200.

- 15) Bersten AD, Hersch M, Cheung H, Rutledge FS, Sibbald WJ: The effect of various sympathomimetics on the regional circulations in hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1992; 112: 549-561.
- 16) Birnbaum J, Klotz E, Spies CD, Lorenz B, Stuebs P, Vargas Hein O, Gründling M, Pavlovic D, Usichenko T, Wendt M, Kox WJ, Lehmann C: Effects of dopexamine on the intestinal microvascular blood flow and leucocyte activation in a sepsis model in rats. *Crit Care* 2006; 10: 117-124.
- 17) Bohlen HG: Intestinal tissue PO<sub>2</sub> and microvascular responses during glucose exposure. *Am J Physiol* 1980; 238: H164-H171.
- 18) Bohrer SL, Rogers EL, Koehler RC, Traystam RJ: Effect of hypovolemic hypotension and laparotomy on splanchnic and hepatic arterial blood flow in dogs. *Curr Surg* 1981; 38: 325-328.
- 19) Brismar B, Hedenstierna G, Lundh R, Tokics L: Oxygen uptake, plasma catecholamines and cardiac output during neurolept-nitrous oxide and halothane anaesthesias. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 541-549.
- 20) Brodner G, Van Aken H, Kehlet H: Influence of thoracic epidural anaesthesia on metabolic stress response. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 1999; 13: 23-29.
- 21) Brunkhorst FM, Engel C, Reinhart K, Bone HG, Brunkhorst R, Burchardi H, Eckhardt KU, Forst H, Gerlach H, Grond S, Gründling M, Huhle G, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seeger W, Stüber F, Weiler N, Welte T, Loeffler M for the German Competence Network Sepsis (SepNet): Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany – Results from the German Prevalence Study. *Crit Care* 2005; 9: 83.

- 22) Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, Carmichael FJ: Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 1992; 75: 1000-1006.
- 23) Creteur J, De Backer D, Vincent JL: Monitoring gastric mucosal carbon dioxide pressure using gas tonometry. *Anesthesiology* 1997; 87: 504-510.
- 24) Curatolo M, Scaramozzino P, Venuti FS, Orlando A, Zbinden AM: Factors associated with hypotension and bradycardia after epidural blockade. *Anesth Analg* 1996; 83: 1033-1040.
- 25) Dellinger RP, Mitchell M, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Taylor Thompson B, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-326.
- 26) Dawson AM, Trenchard D, Guz A: Small bowel tonometry: assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man. *Nature* 1965; 206: 943-944.
- 27) Desjars P, Pinaud M, Postel G, Tasseau F, Touze MD: A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987; 15: 134-137.
- 28) Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F: Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17: 426-429.

- 29) Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R: Norepinephrine and vital organ blood flow during experimental hyperdynamic sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29:1774-1781.
- 30) Dodds WJ: The pig model for biochemical research. *Fed Proc* 1982; 41: 247-256.
- 31) Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA: Renal support in critically-ill patients: low dose dopamine- or low-dose dobutamine. *Crit Care Med* 1994; 22: 1919-1925.
- 32) Fink MP: Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19: 627-641.
- 33) Fink MP: Therapeutic options directed against platelet activating factor, eicosanoids and bradykinin in sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 81-94.
- 34) Flamann B: Wirkung von Periduralanästhesie unter Endotoxinämie beim Schwein. Dissertation; Rostock 2005.
- 35) Frey C, Takala J, Krähenbühl L: Non-occlusive small bowel necrosis during gastric tube feeding: A case report. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1422-1425.
- 36) Fujita Y, Sakai T, Oshumi A, Takaori M: Effects of hypocapnia and hypercapnia on splanchnic circulation and hepatic function in the beagle. *Anaesth Analg* 1989; 69: 152-157.
- 37) Ganapathy S, Mc Cartney CJ, Beattie WS, Chan VW: Best evidence in anesthetic practice: prevention: epidural anesthesia and analgesia does not reduce 30-day all-cause mortality and major morbidity after abdominal surgery. *Can J Anaesth* 2003; 50: 143-146.

- 38) Grassi G, Esler M: How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 719-734.
- 39) Greenway CV, Oshiro G: Intrahepatic distribution of portal and hepatic arterial blood flows in anaesthetized cats and dogs and the effects of portal occlusion, raised venous pressure and histamine. *J Physiol* 1972; 227: 473-485.
- 40) Greitz T, Andreen M, Irestedt L: Haemodynamics and oxygen consumption in the dog during high epidural block with special reference to the splanchnic region. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 211-217.
- 41) Grocott-Mason R, Shah A: Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 1998; 24: 286-295.
- 42) Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C: Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 324-329.
- 43) Hagl S, Messmer K, Pfau B, Meisner H: Influence of stenosis on the velocity profile analyzed by a pulsed Doppler ultrasonic flowmeter. Reneman RS (ed): *Cardiovascular applications of ultrasound*. North-Holland Publ, Amsterdam, London 1974; 216-225.
- 44) Hesselvik JF, Brodin B: Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med* 1989; 17: 179-180.
- 45) Hogan Q, Stadnicka A, Stekiel T, Bosniak Z, Kampine J: Region of epidural blockade determines sympathetic and mesenteric capacitance effects in rabbits. *Anesthesiology* 1995; 83: 604-610.
- 46) Holte K, Kehlet H: Effect of postoperative epidural analgesia on surgical outcome. *Minerva Anesthesiol* 2002; 68: 157-161.

- 47) Hughes RL, Mathie RT, Campbell D, Fitch W: Systemic hypoxia and hyperoxia and liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound. *Pflügers Arch* 1979; 381: 151-157.
- 48) Iber T: Hämodynamik und Oxygenierung von Leber und Dünndarm unter mechanischer PEEP-Beatmung und Kontrolle des intrathorakalen Blutvolumens bei normaler und reduzierter Lungencompliance. Habilitationsschrift; Rostock 2008.
- 49) Idvall J, Aronsen KF, Stenberg P: Tissue perfusion and distribution of cardiac output during ketamine anesthesia in normovolemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 257-263.
- 50) Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, Prohaska B, Likar R, Jandrasits O, Weinstabl C, Lehofer F: The Effects of Thoracic Epidural Anesthesia on Intraoperative Visceral Perfusion and Metabolism. *Anesth Analg* 1999; 88: 402-406.
- 51) Kessler M, Hoepfer J, Krumme BA: Monitoring of tissue perfusion and cellular function. *Anesthesiology* 1976; 45: 184-197.
- 52) Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Geldner G, Georgieff M, Radermacher P: Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 775-779.
- 53) Klip A, Britt BA, Elliot ME, Pegg W, Frodis W, Scott E: Anaesthetic-induced increase of ionised calcium in blood mononuclear cells from malignant hyperthermia patients. *Lancet* 1987; 1: 463-466.
- 54) Knichwitz G, Kruse C, Van Aken H: Intestinale Perfusionsstörungen beim Intensivpatienten. *Anästhesist* 2005; 54: 41-48.

- 55) Kopp KH: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum hypo- und hyperdynamen Verlauf der Sepsis unter Berücksichtigung der peripheren Sauerstoffversorgung. Habilitationsschrift; Freiburg 1982.
- 56) Larsen R: Anästhesie. 8. Auflage; Elsevier GmbH; München 2006; 23: 625-667.
- 57) Lutt WW, Macedo MP: Hepatic circulation and toxicology. Drug Metabolism Reviews 1997; 29: 369-395.
- 58) Lazar G, Kaszaki J, Abraham S, Horvath G, Wolfard A, Szentpali K, Paszt A, Balogh A, Boros M: Thoracic epidural anesthesia improves the gastric microcirculation during experimental gastric tube formation. Surgery 2003; 134: 799-804.
- 59) Leaman DM, Levenson L, Zelis R, Shiroff R: Effect of morphine on splanchnic blood flow. Br Heart J 1978; 40: 569-571.
- 60) Leier CV: Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. Am J Cardiol 1988; 62: 86-93.
- 61) Levy B, Bollaert PE, Luchelli JP, Sadoune LO, Nace L, Larcan A: Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. Crit Care Med 1997; 25: 1649-1654.
- 62) Lichtwark-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ: Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. Intens Care Med 1992; 18: 142-147.
- 63) Lübbers DW: Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des pO<sub>2</sub>-Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs. Prakt Anästh 1977; 12: 184-193.

- 64) Lundberg J, Biber B, Delbro D, Martner J, Werner O: Effects of dopamine on intestinal hemodynamics and motility during epidural analgesia in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 487-493.
- 65) Lundberg J, Lundberg D, Norgren L, Ribbe E, Thörne J, Werner O: Intestinal hemodynamics during laparotomy: effects of thoracic epidural anesthesia and dopamine in humans. *Anesth Analg* 1990; 71: 9-15
- 66) Lunde OC, Kvernebo K, Larsen S: Evaluation of endoscopic laser Doppler flowmetry for measurement of human gastric blood flow. Methodologic aspects. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1072-1078.
- 67) Lundgren O, Haglund U: The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger. *Life sciences* 1978; 23: 1411-1422.
- 68) Malmqvist LA, Tryggvason B, Bengtsson M: Sympathetic blockade during extradural analgesia with mepivacaine or bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 444-449.
- 69) Marshall JC, Christou NV, Meakins JL: The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993; 218: 111-119.
- 70) Martin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F: Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 282-285.
- 71) Meier-Hellmann A: Volumen- und Catecholamin-Therapie der Sepsis. *Arzneimitteltherapie* 2006; 24: 157-161.
- 72) Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Critical Care Med* 1997; 25: 399-404.

- 73) Moerer O, Burchardi H: Kosten der Sepsis. *Anaesthesist* 2006; 55: 36-42.
- 74) Muckart DJ, Bhagwanjee S: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1991; 25: 1789-1795.
- 75) Nagano K, Gelman S, Parks DA, Bradley EL: Hepatic oxygen supply-uptake relationship and metabolism during anesthesia in miniature pigs. *Anesthesiology* 1990; 72: 902- 910.
- 76) Nevière R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F: The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 1684-1688.
- 77) Nöldge GFE, Priebe HJ, Geiger K: Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in the anesthetized pig. *Anesth Analg* 1992; 75: 660-674.
- 78) Nöldge-Schomburg GFE, Priebe HJ, Armbruster K, Pannen BH, Haberstroh J, Geiger K: Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs. *Intensive Care Med* 1996; 22: 795-804.
- 79) Paschen U, Müller MJ: Serial blood sampling from the portal and hepatic vein in conscious unrestrained miniature pigs. *Res Exp Med* 1986; 186: 87-92.
- 80) Payen DM, Fratacci MD, Dupuy P, Gatecel C, Vigouroux C, Ozier Y, Houssin D, Chapuis Y: Portal and hepatic arterial blood flow measurements

of human transplanted liver by implanted Doppler probes: interest for early complications and nutrition. *Surgery* 1990; 107: 417-427.

- 81) Rasmussen A, Skak C, Kristensen M, Ott P, Kirkegaard P, Secher NH: Preserved arterial flow secures hepatic oxygenation during haemorrhage in the pig. *J Physiol* 1999; 516: 539-548.
- 82) Regnier B, Rapin M, Gory G: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3: 47-53.
- 83) Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, Geisser W, Wachter U, Wiedeck H, Georgieff M, Vogt J: Effects of dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 1997; 86: 818-824.
- 84) Reilly PM, Bulkley GB: Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med* 1993; 21: 55-86.
- 85) Rigg JR, Jamorozik K, Myles PS, Silbert BS, Plyton PJ, Parsons RW, Collins KS: MASTER Anaesthesia Trial Study Group: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome for major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1276-1282.
- 86) Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, Van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from overview of randomised trials. *Br Med J* 2000; 321: 1-12.
- 87) Saxena PR, Dhasmana KM, Prakash O: A comparison of systemic and regional hemodynamic effects effects of d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium. *Anesthesiology* 1983; 59: 102-108.
- 88) Selzer JL, Ritter DE, Starsnic MA, Marr AT: The hemodynamic response to traction on the abdominal mesentery. *Anesthesiology* 1985; 63: 96-99.

- 89) Shepherd AP, Kiel JW, A: A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus. *Am J Physiol* 1992; 262: H1136-H1142.
- 90) Shimosato S, Etsten BE: The role of the venous system in cardiocirculatory dynamics during spinal and epidural anesthesia in man. *Anesthesiology* 1969; 30: 619-628.
- 91) Short CR, Stith RD: Perinatal development of hepatic microsomal mixed function oxidase activity in swine. *Biochem Pharmacol* 1973; 22: 1309-1319.
- 92) Sielenkämper AW, Eicker K, Van Aken H: Thoracic Epidural Anesthesia Increases Mucosal Perfusion in Ileum of Rats. *Anesthesiology* 2000; 93: 844-851.
- 93) Silverman HJ, Tuma P: Gastric tonometry in patients with sepsis. Effect of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusions. *Chest* 1992; 102: 394-399.
- 94) Sjögren S, Wright B: Circulatory changes during continuous epidural blockade. *Acta Anaesthesiol. Scand Supp.* 1972; 46: 5-25.
- 95) Spackmann DR, McLeod ADM, Prineas SN, Leach RM, Reynolds F: Effect of epidural blockade on indicators of splanchnic perfusion and gut function in critically ill patients with peritonitis: a randomised comparison of epidural bupivacaine with systemic morphine. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1638-1645.
- 96) Stevens RA, Lineberry PJ, Arcario TJ, Bacon GS, Cress LW: Epidural anaesthesia attenuates the catecholamine response to hypoventilation in dogs. *Can J Anaesth* 1990; 37: 867-872.
- 97) Steverink PJGM, Kolkman JJ, Groeneveld ABJ, de Vries JW, Klein WR, van der Velden MA: Catheter dead space as a preventable source of error during tonometrie. *Br J Anaesth* 1997; 80: 337-341.

- 98) Sugiura M, Inagami T, Kon V: Endotoxin stimulates endothelin-release in vivo and in vitro as determined by radioimmunoassay. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 1220-1227.
- 99) Szabo B, Schultheiss A: Desipramine inhibits sympathetic nerve activity in the rabbit. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 1990; 342: 469-476.
- 100) Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 639-660.
- 101) Tokics L, Brisma B, Hedenstierna G, Lundh R: Oxygen uptake and central circulation during ketamine anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 318-322.
- 102) Tomarken JL, Britt BA: Malignant hyperthermia. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 1253-1265.
- 103) Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL: Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation. *Anesth Analg* 1985; 64: 577-584.
- 104) Tweed WA, Minuck M, Mymin D: Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 1972; 37: 613-619.
- 105) Uusaro A, Ruokonen E, Takala J: Estimation of splanchnic blood flow by the fick principle in man and problems in the use of indocyaninegreen. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 106-112.
- 106) Uusaro A, Ruokonen E, Takala J: Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74: 149-154.

- 107) Vagts DA, Iber T, Puccini M, Haberstroh J, Villinger F, Nöldge-Schomburg GFE: Effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic oxygenation and function in healthy pigs. *AINS* 1998; 33: 619.
- 108) Vagts DA, Iber T, Puccini M, Szabo B, Haberstroh J, Villinger F, Geiger K, Nöldge-Schomburg GFE: The Effects of Thoracic Epidural Anesthesia on Hepatic Perfusion and Oxygenation in Healthy Pigs During General Anesthesia and Surgical Stress. *Anesth Analg* 2003; 97: 1824-1832.
- 109) Vagts DA, Iber T, Szabo B, Haberstroh J, Reising K, Pucchini M, Geiger K, Nöldge-Schomburg GFE: Effects of epidural anaesthesia on intestinal oxygenation in pigs. *Br J Anaesth* 2003; 90: 212-220.
- 110) Vagts DA: Effekte einer regionalen und systemischen Sympathikolyse auf die Perfusion und Oxigenierung der Splanchnikusorgane unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen im akut instrumentierten Tiermodell. Habilitationsschrift; Rostock 2004.
- 111) Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM: Gut and mucosal tissue PO<sub>2</sub> in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994; 76: 793-800.
- 112) Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1066-1071.
- 113) Vincent JL, Van der Linden P, Domb M, Blečić S, Azimi G, Bernard A: Dopamine compared with Dobutamine in experimental septic shock: relevance to fluid administration. *Anesth Analg* 1987; 66: 565-571.

- 114) Wake K, Decker K, Kirn A, Knoo Cuskey RS, Bouwens L, Wisse E: Cell biology and kinetics of Kupffer cells in the liver. *Int Rev Cytol* 1989; 118: 173-229.
- 115) Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW: Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis. *Anaesthesist* 2003; 52: 3-22.
- 116) White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-136.
- 117) Wright PMC, Carabine UA, McClune S, Orr DA, Moore J: Preanaesthetic medication with clonidine. *Br J Anaesth* 1990; 65: 628-632.
- 118) Xu D, Qi L, Guillory D, Cruz N, Berg R, Deitch EA: Mechanisms of endotoxin-induced intestinal injury in a hyperdynamic model of sepsis. *J Trauma* 1993; 34: 676-682.
- 119) Yu DT, Black E, Sands KE, Schwartz JS, Hibberd PL, Graman PS: Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers. *Crit Care* 2003; 7: 24-34.

## 7. Anhang

### 7.1 Formeln

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

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

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

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

THBF = totaler hepatischer Blutfluss, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD= zentralvenöser Blutdruck, PVP = portalvenöser Blutdruck, HVP = hepatovenöser Blutdruck, HZV = Herzzeitvolumen, HABF = hepatoarterieller Blutfluss, PVBF = portalvenöser Blutfluss, SVR = systemisch vaskulärer Widerstand

Sauerstoffgehalt im Blut [ $\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}$ ]

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

$$\text{gemischtvenös: } C_{\text{gv}} = (\text{Hb} [\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot \text{SO}_2 \text{ gv} [\%] \cdot 1,34) + (\text{pO}_2 \text{ gv} [\text{mmHg}] \cdot 0,0031)$$

$$\text{portalvenös: } C_{\text{pv}} = (\text{Hb} [\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot \text{SO}_2 \text{ pv} [\%] \cdot 1,34) + (\text{pO}_2 \text{ pv} [\text{mmHg}] \cdot 0,0031)$$

$$\text{lebervenös: } C_{\text{vh}} = (\text{Hb} [\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot \text{SO}_2 \text{ vh} [\%] \cdot 1,34) + (\text{pO}_2 \text{ vh} [\text{mmHg}] \cdot 0,0031)$$

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

Sauerstoffangebot = Sauerstoffgehalt · Blutfluss

$$\text{systemisch: } \text{DO}_2 \text{ tot} = C_a [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] \cdot \text{HZV} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10$$

$$\text{leberarteriell: } \text{DO}_2 \text{ ah} = C_a [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] \cdot \text{HABF} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}$$

$$\text{portalvenös: } \text{DO}_2 \text{ pv} = C_{\text{pv}} [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] \cdot \text{PVBF} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}$$

$$\text{Leber (gesamt): } \text{DO}_2 \text{ th} = \text{DO}_2 \text{ ah} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] + \text{DO}_2 \text{ pv} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$$

Sauerstoffverbrauch [ml · min<sup>-1</sup>]

systemisch:  $VO_2 \text{ tot} = (C_a [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] - C_{gv} [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}]) \cdot \text{HZV} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}]$

Leber:  $VO_2 \text{ th} = [(C_a [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] - C_{vh} [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}]) \cdot \text{HABF} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}] + [(C_{pv} [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}] - C_{vh} [\text{ml} \cdot 100 \text{ min}^{-1}]) \cdot \text{PVBF} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] \cdot 10^{-2}]$

$C_a$  = systemisch arterieller Sauerstoffgehalt,  $C_{gv}$  = gemischtvenöser Sauerstoffgehalt  $C_{pv}$  = portalvenöser Sauerstoffgehalt,  $C_{vh}$  = hepatovenöser Sauerstoffgehalt

$DO_2 \text{ th}$  = Gesamtversorgung der Leber mit Sauerstoff,  $DO_2 \text{ ah}$  = hepatoarterielle Sauerstoffversorgung,  $DO_2 \text{ pv}$  = portalvenöse Sauerstoffversorgung,  $DO_2 \text{ tot}$  = systemisches Sauerstoffangebot

$VO_2 \text{ th}$  = gesamter hepatischer Sauerstoffverbrauch,  $VO_2 \text{ tot}$  = systemischer Sauerstoffverbrauch

## 7.2. Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
C <sub>ICG</sub>	Indocyaningrün-Clearance
COMP	Compliance
CO	<b>C</b> ardiac <b>O</b> utput
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COLD <sup>®</sup>	<b>C</b> ardiac output, <b>O</b> xygenation, <b>L</b> ung water/ <b>L</b> iver function, <b>D</b> iagnosis
DO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Angebot
EN	Endotoxin/Noradrenalin/Dobutamin
ENP	Endotoxin/Noradrenalin/Dobutamin/Periduralanästhesie
EVLW	Extravasales Lungenwasser
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Fr	French
G	Gauge
HABF	Arterieller hepatischer Blutfluss ( <b>h</b> epatic <b>a</b> rteriell <b>b</b> lood <b>f</b> low)
HAVR	Widerstand der Arteria hepatica ( <b>h</b> epatic <b>a</b> rtery <b>v</b> ascular <b>r</b> esistance)
HF	Herzfrequenz
HVP	Hepatovenöser Blutdruck ( <b>h</b> epatic <b>v</b> enous <b>b</b> lood <b>p</b> ressure)
hvSO <sub>2</sub>	Hepatovenöse Sauerstoffsättigung
htpO <sub>2</sub>	Gewebe-Oberflächensauerstoffpartialdruck der Leber ( <b>h</b> epatic <b>t</b> issue <b>p</b> ressure)
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
IE	Internationale Einheiten
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
KG	Körpergewicht
KCL	Kaliumchlorid
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck ( <b>m</b> ean <b>a</b> rteriell <b>p</b> ressure)
MPAP	Mittlerer pulmonalerarterieller Druck ( <b>m</b> ean <b>p</b> ulmonal <b>a</b> rteriell <b>p</b> ressure)
MVBF	Mesenterialvenöser Blutfluss ( <b>m</b> esenteric <b>v</b> enous <b>b</b> lood <b>f</b> low)
mvsO <sub>2</sub>	Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung

MZP	Messzeitpunkt
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PAP	Pulmonalarterieller Blutdruck ( <b>p</b> ulmonary <b>a</b> rtery <b>p</b> ressure)
PEEP	Positiv endexpiratorischer Druck ( <b>p</b> ositive <b>e</b> ndexpiratory <b>p</b> ressure)
PVBF	Portalvenöser Blutfluss ( <b>p</b> ortal <b>v</b> enous <b>b</b> lood <b>f</b> low)
PVP	Portalvenöser Blutdruck ( <b>p</b> ortal <b>v</b> enous <b>b</b> lood <b>p</b> ressure)
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck ( <b>p</b> ulmonary <b>c</b> apillary <b>w</b> edge <b>p</b> ressure)
PDK	Periduralkatheter
PDA	Periduralanästhesie
PDR <sub>ICG</sub>	Indocyaninplasmaverschwinderate ( <b>p</b> lasma <b>d</b> isappearance <b>r</b> ate)
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
piCO <sub>2</sub>	Intestinaler mukosaler Kohlendioxidpartialdruck
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
Pplat	Plateaudruck
PVVR	Gefäßwiderstand der Vena portae ( <b>p</b> ortal <b>v</b> enous <b>v</b> ascular <b>r</b> esistance)
SB	Produktbezeichnung der Transsonic Ultraschallflussmessköpfe
SMABF	Mesenterialarterieller Blutfluss ( <b>s</b> uperior <b>m</b> esenteric <b>a</b> rtery <b>b</b> lood <b>f</b> low)
SMAVR	Widerstand der Arteria mesenterica cranialis ( <b>s</b> uperior <b>m</b> esenteric <b>a</b> rtery <b>v</b> ascular <b>r</b> esistance)
smvO <sub>2</sub>	Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand ( <b>s</b> ystemic <b>v</b> ascular <b>r</b> esistance)
TBV	Totales Blutvolumen
THBF	Totalhepatischer Blutfluss ( <b>t</b> otal <b>h</b> epatic <b>b</b> lood <b>f</b> low)
VO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Verbrauch
ZVD	Zentraler Venendruck

### 7.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von Dobutamin	-13-
Abbildung 2: Strukturformel von Noradrenalin	-14-
Abbildung 3: Perfusion einer Darmzotte	-17-
Abbildung 4: Ischämische neben gesunder Darmzotte	-17-
Abbildung 5: Anlage des Periduralkatheters	-20-
Abbildung 6: Radiologische Kontrolle der korrekten Lage des Periduralkatheters. Darstellung der Kontrastmittelwolke	-21-
Abbildung 7: Schleuse zum Einführen des Pulmonalkatheters und zentraler Venenkatheter in der Vena jugularis interna	-23-
Abbildung 8: Tonometriesonde im Jejunum	-26-
Abbildung 9: Versuchsablauf	-35-
Abbildung 10: Katecholaminspiegel (Adrenalin) EN-Gruppe	-38-
Abbildung 11: Katecholaminspiegel (Adrenalin) ENP-Gruppe	-38-
Abbildung 12: Mittlerer arterieller Blutdruck	-41-
Abbildung 13: Herzfrequenz	-42-
Abbildung 14: Herzzeitvolumen	-43-
Abbildung 15: Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck	-44-
Abbildung 16: Intrathorakales Blutvolumen	-45-
Abbildung 17: Hepatoarterieller Blutfluss	-46-
Abbildung 18: Portalvenöser Blutfluss	-47-
Abbildung 19: Totalhepatischer Blutfluss	-48-
Abbildung 20: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck der Leber	-51-
Abbildung 21: Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung	-53-
Abbildung 22: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck Darm (Serosa)	-54-
Abbildung 23: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck Darm (Mukosa)	-55-

#### **7.4. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Systemische Hämodynamik	-40-
Tabelle 2: Hepatische Hämodynamik	-46-
Tabelle 3: Intestinale Hämodynamik	-49-
Tabelle 4: Hepatische Oxigenierungsparameter	-50-
Tabelle 5: Intestinale Oxigenierungsparameter	-52-
Tabelle 6: Respiratorische Parameter	-57-

## 7.5. Lebenslauf

## **7.6. Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur mit den darin aufgeführten Hilfsmitteln angefertigt habe.

Außerdem bestätige ich, dass eine Antragsstellung auf Eröffnung des Promotionsverfahrens ausschließlich an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock erfolgte.

Jürgen Schommer, Rostock, 13.02.2009

## **7.7 Danksagung**

Für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung und geduldige fachliche Beratung möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. habil. Dierk A. Vagts, Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock herzlich bedanken.

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Christian Mutz, allen Assistenten, allen Mitarbeitern des Experimentellen Forschungszentrums der Universität Rostock und allen anderen Doktoranden für die gute Zusammenarbeit während der Versuche bedanken. Zudem bedanke ich mich bei Christine, für ihre Geduld und aufmunternden Worte.

Danke!

## 7.8 Thesen

1. Im Rahmen der Sepsis kann ein Multiorganversagen mit hoher Mortalität entstehen. Ein intensivmedizinisch wichtiges Organsystem stellt das Hepatosplanchnikusgebiet dar, da bei einem möglichen Organversagen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist die Pathophysiologie der Sepsis immer noch nicht vollständig bekannt. Vor allem das Splanchnikusgebiet als eines der bedeutsamen Organsysteme des Körpers ist entscheidend für die Entstehung und Aufrechterhaltung eines septischen Krankheitsbildes.
2. Charakterisiert wird die frühe Sepsis unter anderem durch eine erhöhte Sympathikusaktivität, die zur negativen Beeinflussung der regionalen Hämodynamik des Hepatosplanchnikusgebietes führt.
3. Durch die Minderperfusion kommt es zu einer Hypoxie insbesondere der Darmmukosa. Die Folge ist eine Translokation von Bakterien und Toxinen in das Pfortaderstromgebiet der Leber und in das umliegende Gewebe. So wird die septische Reaktion des Organismus aufrechterhalten und weiter verstärkt.
4. Eine mögliche Therapieoption, der erhöhten Sympathikusaktivität und der nachfolgend hervorgerufenen Vasokonstriktion des Hepatosplanchnikusgebietes entgegenzutreten, kann in der regionalen Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie bestehen.
5. In einer vorausgegangenen Studie wurde beobachtet, dass Versuchstiere während der Phase der Endotoxinämie im Rahmen einer regionalen Sympathikolyse mittels thorakalem Periduralkatheter verstarben. Dies wurde zurückgeführt auf eine durch die Sympathikolyse blockierte Ausschüttung von Katecholaminen aus

dem Nebennierenmark, was in der Folge zu einer akuten kardialen Dekompensation führte.

6. Nicht geklärt ist deshalb, ob die Applikation von Katecholaminen mit dem Ziel der Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Druckes und somit der Vermeidung einer kardialen Dekompensation während einer Endotoxinämie mit paralleler Sympathikolyse mittels thorakaler Epiduralanästhesie zu einer Erhöhung oder Reduktion der Perfusion und Oxigenierung im Splanchnikusgebiet führt.
7. Deshalb wurde in der vorliegenden Untersuchung im Tiermodell beim akut instrumentierten Schwein eine Endotoxinämie mit paralleler Sympathikolyse mittels thorakaler Epiduralanästhesie induziert und der mittlere arterielle Druck durch die Gabe der Katecholamine Noradrenalin und Dobutamin aufrechterhalten. Nachfolgend wurde die Hämodynamik und Oxigenierung sowohl systemisch als auch im Hepatosplanchnikusgebiet untersucht.
8. Im Untersuchungsablauf wurden die Hämodynamik und die Oxigenierung sowohl systemisch als auch regional im Splanchnikusgebiet gemessen. Die Daten wurden erhoben beim Ausgangsstatus, nach Induktion und während der Phase der Endotoxinämie.
9. In den Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass eine durch thorakale Periduralanästhesie induzierte Sympathikolyse mit Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Druckes mittels kontinuierlicher Infusion von Dobutamin und Noradrenalin eine kardiale Dekompensation mit letalem Ausgang vermeiden konnte.
10. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine regional induzierte Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie die durch die frühe Endotoxinämie hervorgerufene Vasokonstriktion des Splanchnikusgebietes nicht positiv beeinflusst.



ERROR: undefined  
OFFENDING COMMAND:

STACK: