

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

**Einfluss verschiedener Beatmungsregime
(alpha-stat versus pH-stat) unter kontrollierter Hypothermie
auf die Perfusion und Oxygenierung des Dünndarms am akut
instrumentierten Schweinemodell**

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

vorgelegt von Mattes Lüth,
geboren am 15.08.1982 in Neubrandenburg

Rostock 10.12.2009

urn:nbn:de:gbv:28-diss2010-0150-9

1. Gutachter: PD Dr. med. Dierk A. Vagts
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Krankenhaus Hetzelstift, Neustadt/Weinstraße

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Brigitte Vollmar
Institut für Experimentelle Chirurgie, Medizinische Fakultät
Universität Rostock

3. Gutachter: PD Dr. med. Lothar A. Schwarte
Departement of Anesthesiology
University Medical Center, Amsterdam

Tag der Verteidigung: 08.09.2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Hypothermie	6
1.1.1 Historischer Überblick.....	7
1.1.2 Protektive Wirkmechanismen.....	8
1.1.3 Physiologische Effekte und Nebenwirkungen.....	9
1.1.4 Säure-Basen-Haushalt und Beatmungsverfahren	11
1.2 Anatomische Grundlagen des Darmes.....	14
1.3 Der Darm als Ischämieorgan in der Intensivmedizin	16
1.4 Fragestellung/Hypothese.....	17
2. Methodik	19
2.1 Versuchsgenehmigungen	19
2.2 Versuchstiere	19
2.3 Anästhesie	19
2.3.1 Prämedikation und Narkose.....	19
2.3.2 Basisflüssigkeitszufuhr	20
2.4 Beatmung.....	21
2.5 Präparation	21
2.5.1 Präparation der extraabdominellen Gefäße.....	21
2.5.1.1 Präparation der Vena jugularis interna	21
2.5.1.2 Präparation der Arteria und Vena femoralis.....	22
2.5.2 Präparation des Abdomens	23
2.5.2.1 Präparation der Arteria mesenterica superior	24
2.5.2.2 Präparation der Vena mesenterica superior	24
2.5.3 Anlage der Tonometriesonde.....	25
2.5.4 Blasenkatheter und Magensonde	25
2.6 Messmethoden	26
2.6.1 Hämodynamik.....	26
2.6.1.1 Herzfrequenz.....	26
2.6.1.2 Herzzeitvolumen.....	26
2.6.1.3 Blutflussmessung.....	27
2.6.1.4 Intravasale Druckmessung.....	28
2.6.1.5 Berechnete hämodynamische Parameter	28
2.6.2 Blutgase	28

2.6.3	Sauerstoffangebot und -verbrauch	29
2.6.4	Messung des Gewebesauerstoffpartialdruckes	29
2.6.5	Messung des intestinalen mukosalen Kohlendioxidpartialdruckes	31
2.6.6	Messverfahren mit COLD [®] -Katheter	32
2.6.6.1	Farbstoffmessung.....	33
2.6.6.2	Kältemessung.....	33
2.6.7	Temperaturmessung.....	33
2.7	CoolGard [®] -System.....	34
2.8	Versuchsprotokoll.....	34
2.9	Statistik	35
3.	Ergebnisse.....	37
3.1	Biometrische Daten.....	37
3.2	Säure-Basen-Haushalt und respiratorische Parameter	38
3.2.1	Nicht-temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert.....	38
3.2.2	Temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert.....	39
3.2.3	Nicht-temperaturkorrigierter arterieller Kohlendioxidpartialdruck.....	40
3.2.4	Temperaturkorrigierter arterieller Kohlendioxidpartialdruck.....	41
3.2.5	Nicht-temperaturkorrigierter arterieller Sauerstoffpartialdruck	42
3.2.6	Temperaturkorrigierter arterieller Sauerstoffpartialdruck	42
3.2.7	Sonstige respiratorische und metabolische Parameter.....	43
3.3	Systemische Hämodynamik und Oxygenierung.....	44
3.3.1	Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck.....	44
3.3.2	Pulmonalarterieller Verschlussdruck	44
3.3.3	Extravaskuläres Lungenwasser.....	44
3.3.4	Sonstige hämodynamische Parameter	44
3.3.5	Arterielle Hämoglobinkonzentration	44
3.3.6	Herzindex.....	46
3.3.7	Systemischer vaskulärer Widerstand	47
3.3.8	Systemischer Sauerstoffangebot-Index.....	48
3.3.9	Systemischer Sauerstoffverbrauch-Index	49
3.4	Intestinale Hämodynamik und Oxygenierung	50
3.4.1	Blutfluss der Arteria mesenterica superior	50
3.4.2	Intestinaler Sauerstoffangebot-Index	51
3.4.3	Intestinaler Sauerstoffverbrauch-Index.....	52

3.4.4	Intestinaler intramukosaler Kohlendioxidpartialdruck	53
3.4.5	Intestinaler Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa.....	54
3.4.6	Intestinaler Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa	55
3.4.7	Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung	56
4.	Diskussion	57
4.1	Diskussion Methodik	57
4.1.1	Tiermodell.....	57
4.1.2	Prämedikation und Narkose.....	57
4.1.3	Verfahren zur Erzeugung einer kontrollierten Hypothermie	59
4.1.4	Gewebesauerstoffpartialdruckmessung	61
4.1.5	Intramukosale Kohlendioxidpartialdruckmessung	62
4.1.6	Blutflussmessung	63
4.2	Diskussion Ergebnisse	65
4.2.1	Säure-Basen-Haushalt.....	65
4.2.2	Systemische Hämodynamik und Oxygenierung.....	66
4.2.3	Regionale Hämodynamik und Oxygenierung.....	67
5.	Zusammenfassung	72
6.	Literaturverzeichnis	74
7.	Anhang	91
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	91
7.2	Formeln	93
7.3	Tabellenverzeichnis	94
7.4	Abbildungsverzeichnis.....	94
7.5	Selbständigkeitserklärung.....	95
7.6	Thesen.....	96
8.	Danksagung	98

1. Einleitung

1.1 Hypothermie

Der Mensch als Säugetier ist ein homoiothermes (gleichwarmes) Lebewesen und reguliert seine Körperkerntemperatur eng um einen Wert von $36,6 \pm 0,38$ °C. Seine Temperatur bleibt auch dann in gewissen Grenzen konstant, wenn er sich nicht in einer thermisch neutralen Umgebung befindet. Die Aufrechterhaltung der Homoiothermie erfolgt über die thermoregulatorischen Mechanismen der Wärmeabgabe und Wärmeproduktion. Die Thermoregulation findet über einen Regelkreis mit negativer Rückkopplung statt. Der Hypothalamus im Zwischenhirn als übergeordnetes Zentrum besitzt zu diesem Zweck zwei anatomische und funktionelle Zentren, ein "Kühlzentrum" und ein "Erwärmungszentrum". Hier wird der an den Thermorezeptoren gemessene "IST"-Wert mit dem vorgegebenen "SOLL"-Wert verglichen. Bei festgestellten Differenzen werden Steuersignale an Erfolgsorgane gesendet, die dann entsprechende Reaktionen bewirken. Bei der chemischen Wärmeproduktion kann bei Bedarf durch zusätzliche Steigerung des Stoffwechsels (z.B. Muskelzittern) Wärme bereitgestellt werden. Dabei steigen Energie- und Sauerstoffverbrauch an. Die physikalische Wärmeregulation erfolgt durch Vasokonstriktion oder Vasodilatation der arterio-venösen Shunts der Akren über die Mechanismen Konduktion (kinetische Wärmestrahlung), Konvektion (dynamische Wärmeleitung mittels Medium), Evaporation (Wärmeabgabe von Flüssigkeiten an Gas) sowie Ionisation (Austausch von ionisierender Strahlung über Absorption und Emission) [1, 2].

Im Gegensatz zu den Säugetieren haben poikilotherme (wechselwarme) Tiere, wie z.B. Fische und Reptilien, keine konstante und regulierte Körpertemperatur. Erhöht sich die Umgebungstemperatur, so steigen die Bluttemperatur und die physiologischen Aktivitäten des Organismus. Fällt die Umgebungstemperatur, dann kann der Energieverbrauch durch entsprechende Stoffwechselanpassung auf ein Minimum reduziert werden [3].

Fällt die Körperkerntemperatur (KKT) beim Menschen unter den physiologischen Normbereich, so spricht man von einer Hypothermie. Die Hypothermie kann akzidentiell, d.h. durch unwillkürliche Kälteexposition, infolge verminderter Wärmebildung (Kollaps, Hypothyreose, Kachexie) entstehen oder therapeutisch induziert sein. Im Rahmen der therapeutischen Hypothermie bezeichnet man üblicherweise heutzutage beim Menschen eine KKT von 34-35,9 °C als milde

Hypothermie, eine KKT von 32-33,9 °C als moderate Hypothermie und eine KKT unterhalb von 32 °C als tiefe Hypothermie [4].

1.1.1 Historischer Überblick

Die ersten Fallbeschreibungen der klinischen Anwendung der Hypothermie gehen auf die 40er Jahre zurück. Schon damals wurde in vielen Tierexperimenten die Beobachtung gemacht, dass durch Induktion von Hypothermie Zellschädigungen, die infolge von Ischämie und Reperfusion, aber auch sekundär nach Trauma auftraten, eingedämmt oder verhindert werden konnten [5]. 1937 wurde von Dr. Temple Fay der erste klinisch therapeutische Versuch unternommen, mit Hilfe einer induzierten Hypothermie von 32 °C über 24 Stunden die Symptome eines metastasierenden Krebses zu lindern [6]. Die induzierte Hypothermie konnte das Krebswachstum nicht aufhalten, wohl aber hatte die Patientin die Unterkühlung ohne zusätzliche Beschwerden gut überstanden. Im Rahmen ähnlicher Versuche fanden Fay und Smith außerdem heraus, dass die induzierte Hypothermie die Bewusstseinslage von Patienten mit schweren Kopfverletzungen verbesserte [7].

Im Jahre 1950 führte man erste Versuche einer induzierten Hypothermie in der Herzchirurgie durch [8]. Auffällig bei diesen Versuchen und in einer Vielzahl der historischen Studien ist die Häufigkeit und Stärke der Nebenwirkungen wie z.B. eine erhöhte Blutungsneigung und Infektionsgefahr, die insbesondere bei tiefen Temperaturen unter 30 °C zunahm. Die schlecht oder nicht zu beherrschenden Nebenwirkungen, die inhomogenen Versuchsdurchführungen und die stark variierenden Ergebnisse [9], insbesondere der klinischen Versuche, führten zunächst zu einer Fokussierung auf tierexperimentelle Studien.

Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre zeigten Ergebnisse in einer Vielzahl von Tierexperimenten die Vorteile einer milden gegenüber einer tiefen Hypothermie, die einfacher zu induzieren war und mit weniger Nebenwirkungen einherging [10-12].

Auf der Grundlage dieser positiven und einheitlichen tierexperimentellen Ergebnisse wurden einige wenige klinische Versuche wieder aufgenommen. Diese konnten im Rahmen einer milden bis moderaten Hypothermie ein besseres neurologisches Outcome für Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand konstatieren [13].

Heutzutage ist die Anwendung der therapeutischen Hypothermie in der modernen Intensivmedizin überwiegend als neuroprotektives Verfahren darauf ausgerichtet, neuronale Sekundärschäden nach hypoxischen Ereignissen zu minimieren oder zu verhindern. Andererseits dient es der Verlängerung der Ischämietoleranz im Rahmen kardiovaskulärer oder neurochirurgischer Eingriffe [14].

Im Rahmen einer globalen Hypoxie, insbesondere nach Kammerflimmern oder nach pulsloser Kammertachykardie mit schneller Kreislaufstabilisation, wird die therapeutische Hypothermie zur Verbesserung der neurologischen Funktion heute international mit hoher Evidenz empfohlen [15-17].

1.1.2 Protektive Wirkmechanismen

Die metabolischen und zellulären Effekte der Hypothermie sind vielfältig. Traditionellerweise wurde davon ausgegangen, dass die protektiven Effekte der Hypothermie allein auf die Reduzierung des Metabolismus und der damit einhergehenden Verringerung des Glukose- und Sauerstoffverbrauchs zurückzuführen wäre. Diese findet in einem Umfang von 5-7 % pro Grad Celcius Abkühlung statt [10], kann aber die außerordentlich protektiven Wirkungen nicht allein erklären. Das Verhalten von Zellen nach destruktiven Einflüssen, insbesondere von neuronalen Zellen nach Ischämie und Reperfusion, wurde in vielen Studien untersucht [18, 19]. Die Effekte einer kontrollierten Hypothermie auf diese Prozesse sind trotz allem nicht im vollen Umfang aufgeklärt.

Länger anhaltende Ischämie führt in den betroffenen Geweben zu einem nekrotischen Zelluntergang oder dem programmierten Zelltod, der Apoptose. Ob eine Zelle in Apoptose geht, ist u.a. abhängig von dem Ausmaß des mitochondrialen Funktionsverlustes und der Freisetzung von proapoptotischen Proteinen, den Caspasen. Unter dem Einfluss von Hypothermie werden Caspasen vermindert produziert und der Funktionsverlust der Mitochondrien aufgehalten [18, 20].

Außerdem kommt es während einer Ischämie zu einer schnellen Abnahme energiereicher Metabolite, wie z.B. ATP, und kompensatorisch durch die anaerobe Glykolyse zu einer Zunahme von anorganischen Phosphat, Laktat und Wasserstoffionen. Ein Konzentrationsanstieg dieser Metabolite führt zu einer intra- und extrazellulären Azidose, die zusammen mit dem Funktionsverlust der Natrium-Kalium-

ATPase und dem Verlust des Natrium-Gradienten zu einem Einstrom von Calcium führt. Der Calcium-Influx bewirkt über eine Depolarisation ein massives Freisetzen des neuroexzitatorischen Transmitters Glutamat in den Extrazellulärraum. Hohe Glutamatkonzentrationen wirken neurotoxisch und können einen Zelltod verursachen [19]. Der Überschuss an Ca^{2+} führt zu einem Funktionsverlust der Mitochondrien sowie zu einer Aktivierung von Proteinkinasen, die zusätzlich Zellinstabilitäten und Zelltod begünstigen können. Eine Hypothermie kann den exzessiven Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle verhindern oder abschwächen und wirkt damit auch einer Akkumulation von Glutamat entgegen [21]. Eine stabilisierte Ionen-Homöostase sowie eine Verlangsamung neuroexzitatorischer destruktiver Prozesse sind die Folge [11, 19].

Weitere zellprotektive Faktoren einer induzierten Hypothermie sind die Zunahme der Membranstabilität und die Abnahme der Zellmembranpermeabilität von Blutgefäßen sowie der Blut-Hirn-Schranke [22, 23]. Auf diesem Wege wird einer Ödembildung entgegengewirkt und ein möglicher Reperfusionsschaden nach Zellischämie verhindert [24].

Hypothermie reduziert die Ischämie induzierte inflammatorische Reaktion [25] und erschwert die Bildung von Sauerstoffradikalen, wie Hyperoxid (O_2^-), Nitrit (NO_2^-), Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Hydroxidion (OH^-) [26].

1.1.3 Physiologische Effekte und Nebenwirkungen

Eine Hypothermie hat weitreichenden Einfluss auf das Kreislaufsystem. Durch die Kälteexposition kommt es zu einer allgemeinen Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit peripherer Vasokonstriktion und einer Erhöhung des Plasma-Noradrenalin-Spiegels [27, 28]. Hierdurch kommt es zu einer Verschiebung von Blut aus den oberflächlichen Hautvenen in das zentrale Gefäßkompartiment. Der venöse Rückfluss zum Herzen nimmt zu, und der mittlere arterielle Blutdruck sowie die Herzfrequenz steigen zunächst an. Bedingt durch das verstärkte venöse Volumenangebot zum rechten Herzen kommt es hier zur Dehnung kardialer Rezeptoren mit Freisetzung von atrialem natriuretischen Faktor (ANF) und Hemmung der Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH). Eine Zunahme der Diurese ist die Folge [29], welche bei Absenken der KKT unter 35 °C durch eine tubuläre Dysfunktion noch verstärkt wird [30]. Außerdem nimmt die Viskosität des Blutes mit abnehmender

Körpertemperatur um 2 % pro °C zu. Dies kann zusammen mit einer durch die Diurese verursachten Hämokonzentration Mikrozirkulationsstörungen verursachen [5].

Am Herzen kommt es zu Beginn der Kühlung initial zu einem Anstieg der Sauerstoffnachfrage und des Herzzeitvolumens, ausgelöst durch erhöhte Noradrenalin- und Adrenalin-Plasmaspiegel [31]. Mit fortwährender Kühlung unter 35 °C entwickelt sich aber eine Bradykardie, die Ausdruck einer Verlangsamung der spontanen diastolischen Depolarisation der Schrittmacherzellen des Herzens ist. Im Bereich einer milden bis moderaten Hypothermie fällt das Herzzeitvolumen um bis zu 25 %, der Gefäßwiderstand und der zentralvenöse Druck steigen an. Unterhalb von 30-32 °C können atriale und ventrikuläre Rhythmusstörungen auftreten. Sinkt die Temperatur weiter unter 30 °C, dann steigt das Risiko für Ventrikelfibrillationen drastisch an.

An den Nieren kommt es zur Vasokonstriktion und zu einer Abnahme des renalen Blutflusses. Folglich sinkt die glomeruläre Filtrationsrate mit leichtem Anstieg des Serumkreatinins und der Harnstoffkonzentration. Infolge einer tubulären Dysfunktion nimmt die Rückresorption von Elektrolyten stark ab. Die verstärkte Ausscheidung hauptsächlich von Natrium- und Chlorid-Ionen führt zu einer klinisch sehr bedeutsamen osmotischen Diurese [29, 32]. Der Verlust von Magnesium, Kalium, Phosphat und Calcium kann kardiale Rhythmusstörungen, zentralnervöse Störungen und eine arterielle Hypotonie verursachen [29, 33].

Die Auswirkungen auf den Stoffwechsel sind vielfältig. Beim nicht sedierten Patienten steigen die Plasmaspiegel von Adrenalin, Noradrenalin, Kortisol und Glukagon bei abnehmender Körperkerntemperatur an, die Rate der Insulinsekretion nimmt ab [27, 28]. Daraus resultiert eine vermehrte Lipolyse, Glykogenolyse und Glukoneogenese mit Anstieg der Plasmaspiegel von Glukose, Glycerol, freien Fettsäuren, Ketonensäuren und Laktat. Dies wiederum kann zu einer metabolischen Azidose sowie zu diversen anderen Komplikationen führen, wie z.B. einer Neuropathie und Nierenfunktionseinschränkungen [34]. Der erhöhte Metabolismus und das zusätzlich einsetzende Muskelzittern führen zu einem erhöhten Grundumsatz, der den Ruheumsatz um das 5-6 fache übersteigen kann [35, 36]. Werden die Patienten allerdings sediert und das Muskelzittern durch Muskelrelaxantien unterdrückt, so nimmt die Stoffwechselrate mit Absinken der Körperkerntemperatur um 6-10 % pro °C ab [10, 37]. Der globale Sauerstoffverbrauch ist bei 32 °C um etwa 25 % und bei 28 °C um etwa 50 % reduziert. Die CO₂-Produktion nimmt ab [30].

Hinsichtlich des Hämostase- und Immunsystems zeigen sich folgende Reaktionen auf Hypothermie: Die Thrombozyten- und Leukozytenzahlen nehmen ab und die Funktion der Thrombozyten, Leukozyten und Makrophagen ist gestört. Außerdem kommt es mit absinkender Temperatur zur Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnung, einer Hemmung der Freisetzung von Zytokinen und einer Unterdrückung der Leukozytenchemotaxis und Phagozytoseaktivität. Hieraus resultieren eine Blutungsdiathese und eine Beeinträchtigung der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr mit Anstieg der Infektanfälligkeit [25, 38, 39].

Die Auswirkungen auf den Darm sind hinsichtlich einer möglichen intestinalen Minderperfusion von Bedeutung [73, 140] und werden im Rahmen dieser Arbeit noch genauer dargestellt.

1.1.4 Säure-Basen-Haushalt und Beatmungsverfahren

Hypothermie führt zu einer erhöhten Löslichkeit von Gasen (Sauerstoff und Kohlendioxid) im Blut. Dadurch sinkt bei gleicher Gaskonzentration der Partialdruck mit abfallender Temperatur und das Verhältnis von Partialdruck und Gehalt an Sauerstoff sowie Kohlenstoffdioxid verändert sich [40].

Die Ergebnisse der Blutgasanalysen sind davon abhängig, ob die zu messende Blutprobe bei 37 °C oder temperaturkorrigiert, also bei der aktuellen hypothermen Temperatur bestimmt wurde [14].

Wird eine Blutprobe bei 37 °C und stabilen Druck mit einem bestimmten Gehalt an Kohlendioxid gekühlt, so bleibt der Kohlendioxidgehalt konstant. Durch die Zunahme der Löslichkeit sinkt jedoch der Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) bei der aktuell gemessenen Temperatur (temperaturkorrigierte Messung) [40].

Die Auswirkungen einer Temperaturänderung auf den Sauerstoffpartialdruck ($p\text{O}_2$) unterscheiden sich von denen auf den Kohlendioxidpartialdruck. Gleichfalls sinkt der Sauerstoffpartialdruck initial mit abnehmender Temperatur. Erfolgt im Rahmen einer kontrollierten Hypothermie eine suffiziente Sauerstoffgabe, so diffundiert der Sauerstoff entlang der steigenden Partialdruckdifferenz zwischen Lungen- und Blutkompartiment in die Blutbahn. Bei gleich bleibendem inspiratorischen Sauerstoffangebot kommt es so zu einem Anstieg des Sauerstoffgehaltes im Blut [14].

Ein weiterer Effekt der Hypothermie ist das veränderte Bindungsverhalten von Sauerstoff zum Hämoglobin. Mit abnehmender Körpertemperatur kommt es zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Diese ist Folge einer durch die Hypothermie induzierten Erhöhung der Sauerstoffaffinität zum Hämoglobin mit erhöhten O_2Hb -Werten [41].

Eine weitere wichtige Größe zur Beurteilung des Säure-Basen-Haushaltes ist die Basenabweichung (BE). Diese gibt an, wie viel $mmol \cdot l^{-1}$ Säure oder Base notwendig sind, um den pH-Wert des Blutes bei einem p_aCO_2 -Wert von 40 mmHg auf 7,40 zu halten. Der BE beschreibt den metabolischen Schenkel des Säure-Basen-Haushaltes und ist nicht direkt abhängig von der Hämoglobinkonzentration (cHb) und dem pCO_2 [42]. Außerdem ist der BE eine von der Temperatur unabhängige Größe [43, 44].

Für die klinische Praxis gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Beatmung unter Hypothermie; den alpha-stat-Modus und den pH-stat-Modus.

Der alpha-stat-Modus wird realisiert, indem der gesamte CO_2 -Gehalt des Blutes konstant gehalten wird, d.h. die Ventilation wird an die temperaturbedingte Reduzierung des Metabolismus und die CO_2 -Produktion angepasst. In diesem Fall nimmt der temperaturkorrigierte (bei aktueller Körpertemperatur) gemessene pCO_2 ab und der korrespondierend gemessene pH steigt dementsprechend an, d.h. das hypotherme Blut ist in vivo alkalotisch und hypokapnisch. Pro sinkendem Grad Celcius fällt der pCO_2 um 4,5 % und der pH steigt um 0,015 [45]. Werden die beiden Parameter bei 37 °C gemessen, so liegen pH und pCO_2 im physiologischen Normbereich [40].

Eine weitere Möglichkeit zur Steuerung des Säure-Basen-Haushaltes unter kontrollierter Hypothermie ist der pH-stat-Modus mit Aufrechterhaltung des temperaturkorrigierten pH-Wertes von 7,4 und p_aCO_2 von 5,1-5,6 kPa (gemessen bei der jeweils aktuellen Temperatur des Patienten). Gesteuert wird dieses Regime durch eine über die Stoffwechselreduktion hinausgehende Einschränkung der alveolären Ventilation. Im Rahmen dieses Regimes kommt es zu einem Anstieg des CO_2 -Gehaltes im Blut, der pCO_2 bleibt wie der pH-Wert im Normbereich [40]. Temperaturkorrigiert stellt sich unter optimalen Ventilationsbedingungen zwischen dem verstärkt in Lösung gehenden CO_2 und dem steigenden CO_2 -Gehalt durch temperaturangepasste überproportionale Ventilationsminderung ein Gleichgewicht ein. Eine nicht temperaturkorrigierte Messung bei 37 °C hätte dann einen erhöhten pCO_2 und

erniedrigten pH zur Folge [14], d.h. einen azidotischen und hyperkapnischen Zustand. Die Abbildung 1 stellt die beiden oben beschriebenen Verfahren nochmals gegenüber:

	alpha-stat	pH-stat
Modus der pH-Einstellung in Hypothermie	$\Delta\text{pH} \cdot \Delta T^{-1} = 0,0147 \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ scheinbare Alkalose $[\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-]^{-1} = \text{konstant}$	pH = Konstant relative Azidose $[\text{H}^+] = 10^{-7,4} \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
Ventilationsbedingungen	$[\text{CO}_2]_{\text{Blut}} = \text{Konstant}$, $\text{pCO}_2 \downarrow$ Ventilationsminderung stoffwechselentsprechend	$[\text{CO}_2]_{\text{Blut}} \uparrow$, $\text{pCO}_2 = \text{Konstant}$ überproportionale Ventilationseinschränkung
Messvorschrift	Messung bei 37 °C	Messung bei aktueller Körpertemperatur
Einstellmodus erfüllt	pH bei 37 °C = 7,4	pH bei der aktuellen Körpertemperatur = 7,4
Temperaturkorrektur	nicht erforderlich	erforderlich
Vorteil	- erhält die zerebrale Autoregulation - erhält die zelluläre Enzymfunktion	- erhöht den zerebralen Blutfluss - effektive Kühlung des Gehirns
Nachteil	- geringere Reduktion des Metabolismus	- erhöhtes Risiko für Mikroembolien - Schaden durch freie Radikale

Abbildung 1: Übersicht über das alpha- und pH-stat-Regime. (Mod. nach Singer u. Knichwitz [42, 44])

Mit dem Einsatz einer therapeutischen Hypothermie im klinischen intensivmedizinischen Alltag stellt sich die Frage, welche Methode für den Patienten vorteilhafter ist.

Bei der Gewichtung der Vor- und Nachteile steht die psychokognitive Kompetenz des Patienten nach einem operativen Eingriff im Vordergrund. Sie ist nach moderater

Hypothermie unter dem alpha-stat-Regime seltener gestört als unter dem pH-stat-Management [42].

Der Vorteil des pH-stat-Modus ist eine verbesserte Durchblutung des Gehirns durch Vasodilatation und effektivere Kühlung sowie eine schnellere Wiederherstellung energiereicher Phosphate insbesondere bei tiefer Hypothermie. Nachteil ist ein Verlust der Autoregulation mit der Gefahr der Mikroembolisation [46, 47].

Bei der alpha-stat-Methode bleibt die Autoregulation der zerebralen Durchblutung erhalten, aber die Abkühlung des Gehirns ist weniger effektiv und weniger homogen. Im Rahmen dieses pH-Einstellungsmusters bleibt der $H^+ \cdot (OH)^{-1}$ -Quotient unabhängig von der Temperatur konstant und damit der Ionisationsgrad wichtiger Enzyme erhalten [14, 48].

Die Auswirkungen der beiden Beatmungsverfahren auf das Gastrointestinalsystem sind in diesem Zusammenhang unzureichend untersucht.

1.2 Anatomische Grundlagen des Darmes

Der Darm gehört neben Magen, Leber, Pankreas und Milz zum sogenannten Splanchnikusgebiet. Die Durchblutung des Dün- und Dickdarms sowie der Oberbauchorgane erfolgt über die Aortenäste Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und Arteria mesenterica inferior.

Die Arteria mesenterica superior ist das bedeutendste Gefäß des Splanchnikusgebietes [49] und versorgt das Duodenum, den Pankreaskopf, das gesamte Dünndarmkonvolut und den Kolonrahmen bis zur linken Flexur. Die Arteria mesenterica superior erhält ca. $700 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ vom Herzzeitvolumen.

Die Steuerung des Blutflusses im Splanchnikusgebiet erfolgt hauptsächlich im Bereich der Mikrozirkulation, während die viszerale Stammarterien keine nennenswerte Bedeutung für die Blutflussregulierung haben [50]. Die wichtigsten Stellgrößen sind dabei die präkapillären Arteriolen, die präkapillären Sphinkter und postkapillären Venolen im Endstrombereich. Die Konstriktion oder Relaxation der Muskelschicht dieser Widerstandsgefäße führt zu Veränderungen im mesenterialen Blutstrom. Der Muskeltonus dieser Gefäße wird reguliert durch kardiovaskuläre Faktoren, das autonome Nervensystem und zirkulierende vasoaktive Substanzen [51].

Die Mikrozirkulation des Darmtraktes beginnt mit den Vasa recta, die aus der äußersten Arkade der Darmarterien entspringen. Nach ihrem Durchtritt durch die Tunica muscularis der Darmwand bilden sie einen submukösen Plexus, der sich als durchgehendes arterielles Netzwerk über die gesamte Länge des Darmrohres erstreckt. Aus ihm entspringen die Arteriolen, die als singuläre Gefäße seitenastfrei relativ zentral in jeder einzelnen Zotte verlaufen und sich erst in deren Spitze in ein direkt unterhalb des Schleimhautepithels verlaufendes Kapillarnetz aufteilen. Dieses drainiert dann wiederum sein Blut in eine abführende, meist der Arteriole parallel verlaufende Venole. Da jede Zotte mit ihrer Arteriole im Zentrum eine hämodynamische Einheit bildet, besteht auf dieser vaskulären Ebene keine Möglichkeit der Kollateralkompensation, so dass die Darmzotten die Bausteine des Intestinums sind, die am empfindlichsten auf eine Ischämie reagieren [52, 53].

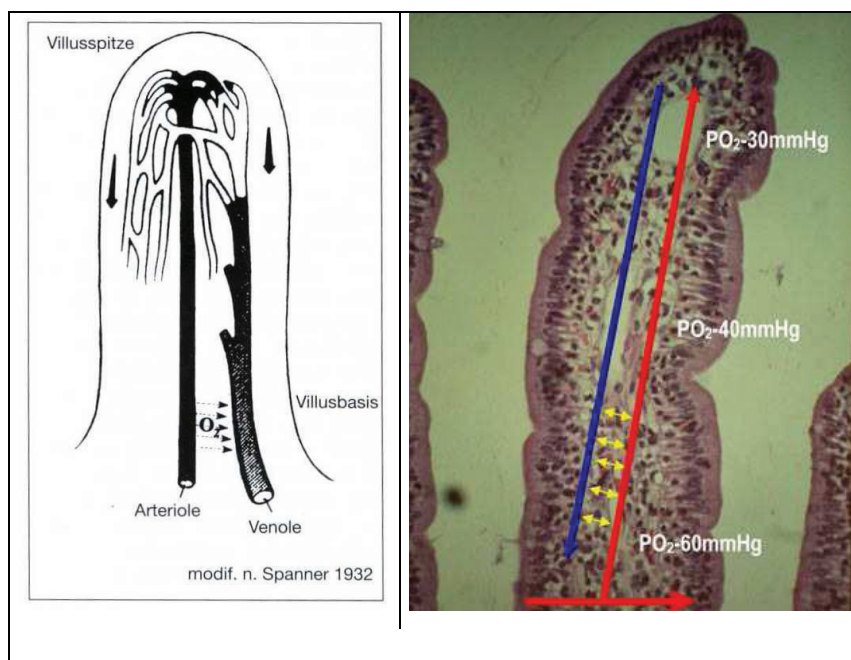


Abbildung 2: Das Gegenstromprinzip (Counter-Current-Exchange) der Darmzotte [54]. Die zentrale Arteriole verläuft in einem Abstand von 20 μm zur Venole. Eine vorzeitige Diffusion von O_2 in die Venole ist möglich.

Diese charakteristische Gefäßanordnung bildet die anatomische Basis für das sogenannte „Countercurrent exchange“ (Gegenstromprinzip). Die in Abbildung 2 dargestellte Anatomie bedingt, dass der Blutfluss in der zentralen Arteriole dem Blutstrom in der zentralen Venole entgegengesetzt ist. Hinzu kommt, dass Arteriole und Venole in sehr enger Nachbarschaft (10-20 μm) parallel nebeneinander verlaufen. Der Mechanismus des „Countercurrent exchange“ hat die Konsequenz, dass fettlösliche

Substanzen, wie der Sauerstoff, von der zentralen Arteriole aus die Endothelbarriere passieren können und unter Umgehung der Zottenspitze in die Venole diffundieren [55, 56]. Dieser extravaskuläre Shuntmechanismus ist umso stärker ausgeprägt, je geringer der Blutstrom ist. Bei reduziertem Blutstrom steigt der Anteil des direkt zwischen den Zottengefäßen diffundierenden Sauerstoffs erheblich. Dies führt zu einer Abnahme der Sauerstoffkonzentration von der Basis bis zur Spitze der Zotten [50]. Die durch die Hypoxie bedingten charakteristischen Gewebsschäden sind initial nur an der Zottenspitze und nach länger bestehender Gewebshypoxie auch an der Villusbasis histologisch erkennbar [57].

Eine weitere Besonderheit ist der rechtwinklige Abgang der Arteriolen aus den vorgeschalteten Arterien. Dieser Abgang führt zu einem Vorbeiströmen der mit Sauerstoff beladenen Erythrozyten, so dass überwiegend Plasma in die Zottenarteriolen strömt („plasma skimming“). Die Sauerstofftransportkapazität des Hämoglobins halbiert sich dadurch nahezu [58].

Das reduzierte Sauerstoffangebot an der Zottenspitze in Verbindung mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf aufgrund der hohen Resorptions- und Regenerationsrate im Bereich der Zottenspitze [59, 60] lässt das Gewebe der Darmmukosa bei einem entsprechenden Sauerstoffmangel empfindlicher reagieren.

1.3 Der Darm als Ischämieorgan in der Intensivmedizin

Die Perfusion der Mukosa unterliegt den unter Punkt 1.2 beschriebenen Besonderheiten (Gegenstromprinzip; rechtwinkliger Abgang der Zentralarterien; metabolische Aktivität der Darmmukosa). Diese Ischämie anfälligen anatomischen sowie physiologischen Begebenheiten und die Funktion des Darmes als Barriere gegenüber mehr als 100 Billionen darmständigen Bakterien machen den Darm zu einem Schlüsselorgan in der modernen Intensivmedizin.

Eine Hypoperfusion und Hypoxie der Mukosa kann zu einer gesteigerten Permeabilität der Darmmukosa und zum Verlust der physiologischen Barrierefunktion führen. Die Translokation von Mikroorganismen und Endotoxinen in die portalvenöse Zirkulation ist die Folge [61, 62]. Auch kommt es zur Freisetzung und Aktivierung von Granulozyten [63] und zur Ausschüttung verschiedener Mediatoren wie Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8, C-reaktives Protein und TNF-alpha [64, 65]. Die intestinale

Minderperfusion mit mukosaler Hypoxie spielt eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung eines „Systemic Inflammatory Response Syndrom“ (SIRS), einer Sepsis und eines „Multiple Organ Dysfunction Syndrom“ (MODS) [66].

Die Mechanismen, die eine Hypoxie der Mukosa und damit eine bakterielle Translokation fördern, sind vielfältig. Eine Hypoxie der Mukosa kann durch Ischämie, Hypoxämie oder Anämie im Rahmen von traumatischen Ereignissen, Sepsis oder Operationen entstehen. Weitere Ursachen sind eine durch Anästhetika ausgelöste Hypoperfusion [67] im Rahmen von Blutdruck- und Herzzeitvolumenabfällen, eine systemische Vasokonstriktion bei chirurgischer Manipulation [68], intravasale Blutvolumenverschiebungen aus dem Splanchnikusgebiet in Vitalorgane bei akuten größeren Blutverlusten [69] sowie die Einschwemmung von Endotoxinen in die Blutbahn [70, 71]. Eine stattfindende Gewebeischämie der Darmmukosa begünstigt zusätzlich die Bildung hochtoxischer O₂-Radikale durch das Enzym Xanthinoxidase, das in den Villusspitzen in hoher Konzentration vorkommt. Die gebildeten O₂-Radikale schädigen die Mukosabarriere und begünstigen so die Translokation von Bakterien und Bakterienbestandteilen aus dem Darmlumen [72].

Neben diesen Faktoren gibt es Hinweise darauf, dass eine Hypothermie als Ursache einer intestinalen Minderperfusion und damit einhergehenden Darmischämie angesehen werden kann [73].

1.4 Fragestellung/Hypothese

Die kontrollierte, therapeutische Hypothermie ist in der Intensivmedizin mittlerweile ein etabliertes Verfahren mit Klasse 1 Evidenz und internationalen Empfehlungen zur Neuroprotektion nach Kammerflimmern und pulsloser Kammertachykardie mit Reduzierung von Mortalität und Morbidität [15, 17]. Die therapeutische Hypothermie zeigt aber Nebenwirkungen auf andere Organsysteme, wie z.B. das Splanchnikusgebiet, mit einer Minderperfusion und folgender Hypoxie mit Zellintegritätsstörung. Mögliche Folge ist die Translokation von Bakterien und Endotoxinen in die Blutbahn sowie die Entwicklung und Aufrechterhaltung einer generalisierten entzündlichen Reaktion des Körpers (SIRS) bis hin zum Multiorganversagen [54], welche die Vorteile einer Neuroprotektion aufheben könnte. Die im Rahmen der kontrollierten Hypothermie eingesetzten Beatmungsverfahren alpha-stat und pH-stat zeigen eine mögliche

unterschiedliche Einflussnahme auf die Hämodynamik von Organsystemen, wie dies bisher an Studien am Gehirn gezeigt werden konnte.

Die Auswirkungen einer kontrollierten, therapeutischen Hypothermie auf die Perfusion und insbesondere die Oxygenierung des Darmes generell und vor allem hinsichtlich der Beeinflussung durch die oben beschriebenen Beatmungsregime sind bisher nur unzureichend untersucht. Aus diesem Grund war das Ziel dieser Studie zu untersuchen, in wie weit Hypothermie unter den zwei verschiedenen Beatmungsregimen (alpha-stat versus pH-stat) die Perfusion und Oxygenierung des Dünndarms beeinflusst.

2. Methodik

2.1 Versuchsgenehmigungen

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, tierexperimentelle Studie. Die Versuche sind vom Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern in Rostock unter dem Aktenzeichen LALLFM-V/TSD/7221.3-1.1-048/06 gemäß §8 Absatz 1-6 Tierschutzgesetz in Fassung der Bekanntmachung vom 25.05.1998 Bundesgesetzblatt I, Seite 1105, genehmigt worden.

2.2 Versuchstiere

Die Versuche wurden an Schweinen der Gattung „Deutsches Hausschwein“ durchgeführt. Das Alter der Tiere betrug zwischen 3 und 4 Monaten mit einem Gewicht zwischen 31,5 kg und 34,75 kg. Die für die Untersuchung eingesetzten Tiere stammten aus der Sauenaufzucht Johannes Wübbel (Parkentin, Deutschland). Eine Woche vor Versuchsbeginn wurden die Tiere in das tierexperimentelle Forschungszentrum der medizinischen Fakultät der Universität Rostock angeliefert und dort tierärztlich betreut. Damit gewährleistete man eine Akklimatisation der Tiere und schaffte so bestmögliche Voraussetzungen für den Beginn der Untersuchungen.

2.3 Anästhesie

2.3.1 Prämedikation und Narkose

Die Prämedikation der Tiere erfolgte intramuskulär durch Gabe von $0,2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht Flunitrazepam (Rohypnol[®], Hofmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht Ketamin (Ketanest[®], Parke-Davis GmbH Freiburg, Deutschland). Fünfzehn bis dreißig Minuten nach der Prämedikation war das Tier soweit sediert, dass eine Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle (Vasofix[®] 20 G, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) ohne Stress für das

Tier punktiert werden konnte. Die Narkose wurde nach Präoxygenierung mit 1,6 bis 3,3 mg*kg⁻¹ Körpergewicht Ketamin, 3 µg*kg⁻¹ Körpergewicht Fentanyl-dihydrogencitrat (Fentanyl-Janssen[®] Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland), 0,3 mg/kg Körpergewicht Pancuronium-Bromid (Pancuronium Hikma[®], Hikma Pharma GmbH, Klein-Winternheim, Deutschland) und 0,3 mg*kg⁻¹ Körpergewicht Flunitrazepam intravenös eingeleitet. Nach Einleitung wurde die Trachea orotracheal mit einem 7,5 mm Innendurchmesser messenden Tubus (Rüsch Tubus[®] ID 7,5; Firma Rüsch, Waiblingen, Deutschland) intubiert. Die Narkose wurde mittels Spritzenperfusoren über den gesamten Operationszeitraum intravenös mit 0,08 mg*kg⁻¹*h⁻¹ Flunitrazepam (Rohypnol[®]), 0,2 mg*kg⁻¹*h⁻¹ Pancuronium (Pancuronium Hikma[®]) und 5,2 mg*kg⁻¹*h⁻¹ Ketanest aufrechterhalten.

2.3.2 Basisflüssigkeitszufuhr

Um intravasale Flüssigkeitsverluste durch Verdunstung und Verschiebungen in das Interstitium auszugleichen und um eine Isovolumie aufrecht zu erhalten, erhielten alle Tiere initial auf 37°C vorgewärmte Vollelektrolytlösungen (Jonosteril[®], Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland) mit einer Infusionsrate von 10 bis 15 ml*kg⁻¹*h⁻¹ intravenös infundiert.

Unter hypothermen Bedingungen wurden gekühlte Infusionslösungen verwendet. Die Flüssigkeitszufuhr wurde so bemessen, dass der in einer mit Versuchsbeginn entnommenen arteriellen Blutprobe gemessene Hämatokritwert sowie das kurz nach Anlage eines zentralvenösen und pulmonalarteriellen Katheters gemessene intrathorakale Blutvolumen während der Präparationsphase und der anschließenden Stabilisierungsphase konstant blieben. Während der Versuchsphasen wurde die Flüssigkeitssubstitution jeweils in den Mengen fortgesetzt, wie sie während der Stabilisierungsphase (Baseline) zur Aufrechterhaltung der obigen Werte notwendig waren.

2.4 Beatmung

Die Beatmung der Tiere erfolgte druckkontrolliert mit einem Beatmungsgerät vom Ventilator-Typ Servo 300 mit Rückatmungsteil (Siemens, Erlangen, Deutschland). Für die initiale Einstellung des Beatmungsgerätes in beiden Gruppen wurde ein Atemzugvolumen von $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ Körpergewicht, eine Atemfrequenz von $22 \cdot \text{min}^{-1}$ und eine inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) von 0,21 gewählt.

Im alpha-stat-Modus wurde die Ventilation an die durch die Hypothermie hervorgerufene Stoffwechselreduktion angepasst. Um diesen Einstellmodus zu erfüllen, erfolgte eine regelmäßige Kontrolle des nicht-temperaturkorrigierten arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes und des nicht-temperaturkorrigierten arteriellen pH-Wertes mittels Blutgasanalysen (ABL 715-Autoanalyser, Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark). Die Zielvorgaben bei diesem Beatmungstyp waren konstante, bei $37 \text{ }^\circ\text{C}$ gemessene p_aCO_2 -Werte zwischen 5,1-5,6 kPa und pH-Werte im Bereich von 7,4. Außerdem erfolgte mit Hilfe eines Kapnometers die Kontrolle des endexpiratorischen pCO_2 .

Im pH-stat-Modus wurde die Ventilation über die Stoffwechselreduktion hinausgehend eingeschränkt. Als Kontrollparameter diente hier der temperaturkorrigierte pH-Wert, d.h. ein bei aktueller Körpertemperatur gemessener pH-Wert, der bei Erfüllung dieses Einstellmodus konstant im Bereich 7,4 liegt. Eine weitere Orientierungshilfe war ein konstanter temperaturkorrigierter p_aCO_2 , der mittels Blutgasanalyse zu jedem Messzeitpunkt bestimmt wurde. Während der Abkühlphase wurde in diesem Modus eine Reduzierung der Atemfrequenz im Sinne des pH-stat-Modus vorgegeben.

2.5 Präparation

2.5.1 Präparation der extraabdominellen GefäÙe

2.5.1.1 Präparation der Vena jugularis interna

Die Vena jugularis interna wurde durch einen ca. 8 cm langen Hautschnitt im ventromedialen Halsbereich und mittels anschließender stumpfer Präparation freigelegt. Die Eröffnung des Halses erfolgte nach Hautdesinfektion und sterilem Abdecken. Nach

Darstellung der Vena jugularis interna wurde sie kranial und kaudal zunächst locker mit einem Faden umschlungen. Anschließend wurde das Gefäß in Seldingertechnik punktiert und eine 8,5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) eingeführt und ca. 6 cm vorgeschoben. Mit einer weiteren Punktion in Seldingertechnik wurde in das gleiche Gefäß kranial von der ersten Punktion ein dreilumiger Katheter (7 Fr Three-Lumen Central Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) eingebracht. Dieser wurde 12 cm in die Vena cava superior vorgeschoben bis seine Spitze kurz vor dem rechten Vorhof platziert war. Der zentralvenöse Katheter (ZVK) diente in der Folge zur weiteren intravenösen Applikation der Narkotika und zur Messung des zentralen Venendruckes. Schleuse und Katheter wurden nach festziehen und verknoten der kaudalen Ligatur am Gefäß und an der Haut fixiert.

In die Schleuse wurde dann ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (7 Fr Swan-Ganz Thermodilution Catheter, American Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) eingeführt und nach vorheriger Überprüfung der Intaktheit des sich an der Spitze befindenden Ballons via rechten Vorhof und rechten Ventrikel in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt. Mit Hilfe dieses Katheters konnten das Herzzeitvolumen (HZV), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) und der pulmonalarterielle Druck (PAD) gemessen werden.

2.5.1.2 Präparation der Arteria und Vena femoralis

Die Arteria femoralis dextra wurde durch einen Hautschnitt zwischen den Bäuchen des Musculus gracilis und des Musculus vastus medialis unter stumpfer Präparation freigelegt und in Seldingertechnik kanüliert. Die in das Gefäß eingebrachte 5 Fr Schleuse diente dann als Einführhilfe für einen COLD[®]-Katheter (4 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland), der ca. 30 cm bis in die Aorta descendens geschoben wurde. Der COLD[®]-Katheter diente der Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens, des thorakalen Blutvolumens sowie des extravaskulären Lungenwassers.

Mit Hilfe des COLD[®]-Katheters wurden außerdem arterielle Blutproben für Blutgasanalysen entnommen.

In die Vena femoralis sinistra wurde nach gleicher Präparation ein Wärmetauscherkatheter (8,5 F Icy[™] Katheter-Kit, Alsius Corporation, Irvine, CA 92618, USA) eingeführt und in die untere Hohlvene vorgeschoben. Der Katheter wurde

anschließend an ein CoolGard®-Einmal-Starter-Kit von Alsius und an das CoolGard®-System angeschlossen. Über den Icy™-Katheter wurde in Verbindung mit dem CoolGard®-System die in dem Katheter zirkulierende temperaturgeregelte sterile Kochsalzlösung dazu benutzt, die Körperkerntemperatur des Schweines der jeweiligen Zieltemperatur anzupassen.

2.5.2 Präparation des Abdomens

Nach sorgfältiger Desinfektion und sterilem Abdecken des Bauchbereiches erfolgte ein Längsschnitt zwischen Processus xiphoideus und ca. 5 cm oberhalb der Symphyse. Mithilfe eines Bauchspreizers wurde das Operationsgebiet offen gehalten. Der Kontakt der Spreizerschaufeln zum umliegenden Gewebe wurde durch Einlage nasser, warmer Bauchtücher unter Schonung von Milz, Leber, Darmkonvolut und perivaskulären Gefäßplexus hergestellt.

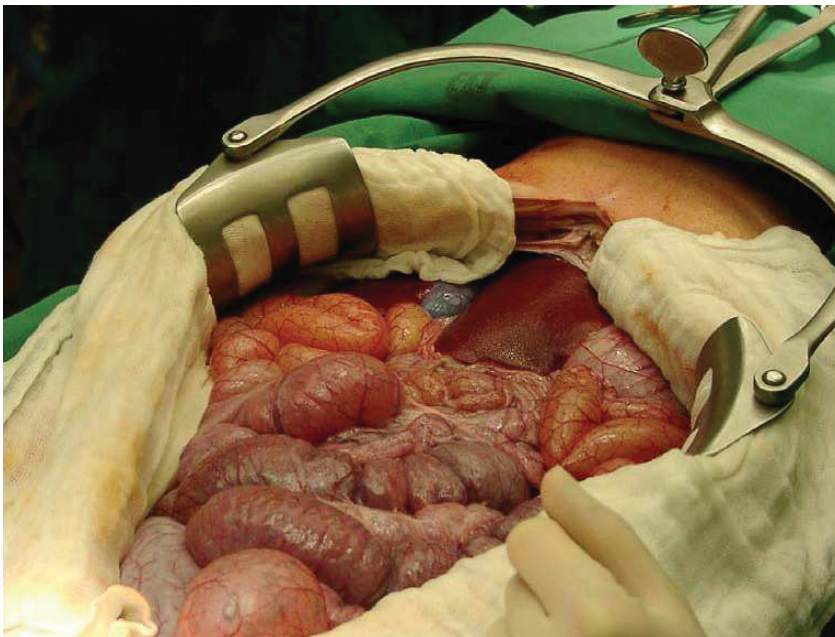


Abbildung 3: Bauchraum nach Laparotomie

Diese Schonung war wichtig, um Durchblutungsstörungen durch Druck und Scherkräfte zu vermeiden, sowie Nervenverletzungen und damit einhergehenden Gefäßtonusveränderungen entgegenzuwirken.

2.5.2.1 Präparation der Arteria mesenterica superior

Die Arteria mesenterica superior wurde proximal des Pankreas und distal der großen Magenkurvatur freigelegt und mit Gefäßloops angeschlungen. Anschließend wurde ein Transit Time Ultraschallmesskopf (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) mit einem Innendurchmesser von 5 oder 6 mm (6 oder 8 SB) um das Gefäß befestigt. Zur Stabilisierung wurde der Flussmesskopf mit dem umliegenden Gewebe vernäht. Außerdem konnte durch Applikation eines sterilen Sonogels zwischen Messkopf und Gefäß eine optimierte Leitung des Schallsignals sichergestellt werden.

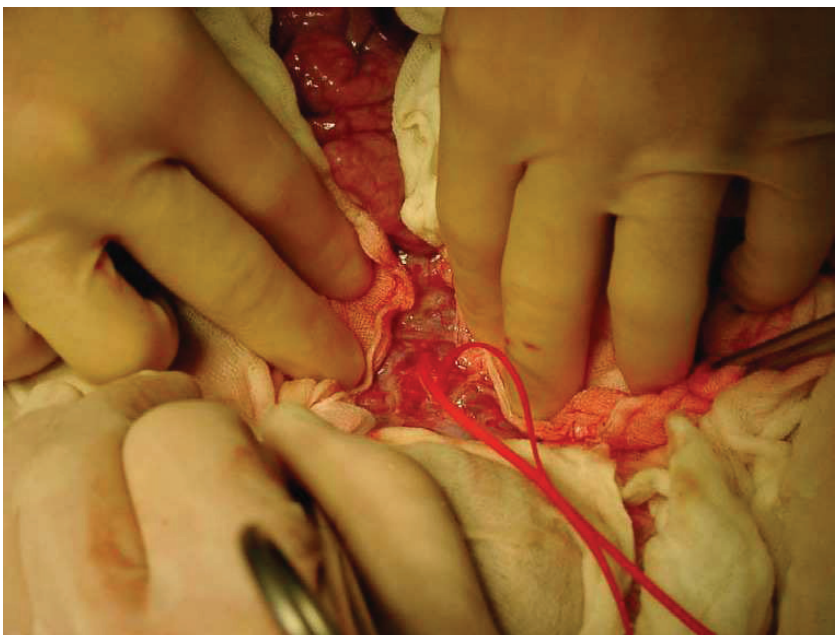


Abbildung 4: Darstellung der Arteria mesenterica superior (mit Gefäßloop umschlungen)

2.5.2.2 Präparation der Vena mesenterica superior

Die Vena mesenterica superior wurde kaudal ihres Zusammenflusses mit der Vena lienalis zur Pfortader aufgesucht, mit einem 16 G Einlumenkatheter (16 G Central Venous Catheterization Set, Arrow, Raeding, PA, USA) kanüliert und der Katheter durch Annäht an der Mesenterialwurzel fixiert. Dieser Katheter diente der Blutprobenentnahme.

2.5.3 Anlage der Tonometriesonde

Über einen 0,5 cm langen Schnitt am Jejunum wurde nach Desinfektion eine 8 F Tonometrie Magensonde (Firma Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) in das Darmlumen vorgeschoben und fixiert. Die Tonometriesonde wurde an ein Kapnometer (TC-200, Datex, Helsinki, Finnland) angeschlossen.

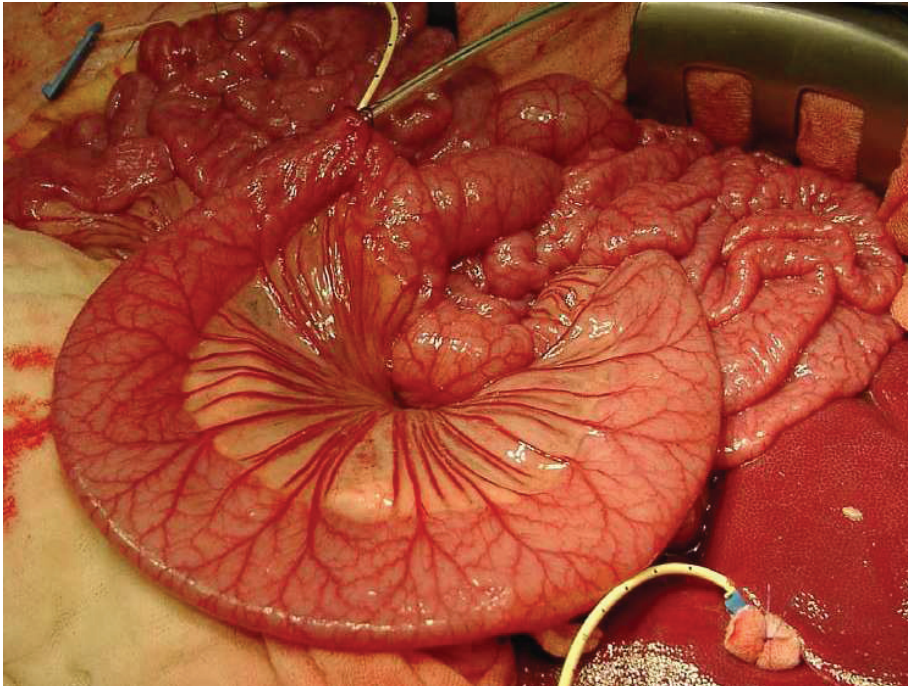


Abbildung 5: Tonometriesonde im Jejunum. Links oben Katheter in der Vena mesenterica superior

2.5.4 Blasenkatheter und Magensonde

Für die kontinuierliche Harnableitung wurde ein suprapubischer Blasenkatheter über den offenen Situs nach Stichinzision mit einem Skalpell in die Blase eingeführt und mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert. Für die Entlastung des Magens wurde eine Magensonde gelegt. Dies erfolgte nach Intubation unter Zuhilfenahme eines Laryngoskopes.

Am Ende der Präparation wurde das Abdomen bis auf eine ca. 10 cm lange Öffnung verschlossen, um die im Verlauf anstehenden oberflächlichen Sauerstoffpartialdruckmessungen von Serosa und Mukosa des Dünndarms komplikationslos zu ermöglichen.

2.6 Messmethoden

2.6.1 Hämodynamik

2.6.1.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde über die Pulsoxymetrie (Oxisensor[®] und Edwards critical care Explorer, BAXTER GmbH, Deutschland) gemessen.

2.6.1.2 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mit Hilfe des pulmonalarteriellen Katheters nach der Thermodilutionsmethode gemessen. Dazu erfolgte eine Applikation von 10 ml eisgekühlter 0,9%iger NaCl-Lösung über den Swan-Ganz-Katheter in die rechte Vena cava superior. Ein in der Spitze des Pulmonalis-Katheters sitzender Thermistor registrierte die auftretende Temperaturdifferenz und deren zeitlichen Verlauf. Mittels eines Computers (Edwards critical care Explorer, BAXTER GmbH, Deutschland) wurde daraus das Herzzeitvolumen nach folgender Gleichung berechnet:

$$\text{HZV} = (\text{Tb} - \text{Ti}) * \text{Vi} * \text{K} / \int \Delta \text{Tb} * \text{dt}$$

Tb: Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus

Ti: Temperatur der injizierten Lösung (Injektat)

Vi: Injektatvolumen

$\int \Delta \text{Tb} * \text{dt}$: Fläche unter der Thermodilutionskurve

K: Korrekturkonstante, welche sich aus spezifischen Gewichten und spezifischer Wärmeleitfähigkeit von Blut und Injektat zusammensetzt

Dabei wurde kontinuierlich durch Messung der Temperatur distal des Injektionsortes und aus dem Integral der entstehenden Temperaturänderung nach Injektion das HZV berechnet.

Die Messungen wurden solange fortgesetzt bis sich mindestens 3 Messungen von ihrem Mittelwert um nicht mehr als 10% unterschieden. HZV-Messungen wurden zu jedem Messzeitpunkt vorgenommen.

2.6.1.3 Blutflussmessung

Der Blutfluss der Arteria mesenterica superior wurde durch einen Transit-Time Ultraschallflussmesskopf (Transsonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) gemessen. Die Größe des Flussmesskopfes wurde dem jeweiligen Gefäßkaliber angepasst. Um die Leitfähigkeit zu verbessern, wurde Ultraschallkontaktgel auf die Messflächen aufgetragen. Der Ultraschallmesskopf besteht aus 2 Transducern (Ultraschallwandler) und einem akustischen Reflektor. Nach Anlegen des Messkopfes liegt das Gefäß zwischen den Transducern und dem Reflektor, der mittig zwischen den Transducern positioniert ist (siehe Abbildung 6). Das Messprinzip besteht darin, dass die vom Transducer produzierten Schallsignale vom Reflektor zurückgeworfen werden und die reflektierten Schallwellen dann durch den Transducer in ein elektrisches Signal konvertiert werden. Durch das Aussenden von 2 unterschiedlichen Schallrichtungen misst der Transducer bidirektional die Zeit, die die Ultraschallwelle via Gefäß und Reflektor benötigt, um von einem Transducer zum anderen zu gelangen. Diese Zeit wird auch Transit-Zeit genannt. Die Geschwindigkeit des durch das Gefäß strömenden Blutvolumens entspricht dann der Differenz der integrierten Transit-Zeiten der bidirektionalen Ultraschallwellen.

Durch die Verwendung von 2 Transducern und der Emittierung von 2 Schallwellen entsteht eine Unabhängigkeit vom rechtwinkligen Sitz der Sonde auf dem Gefäß.

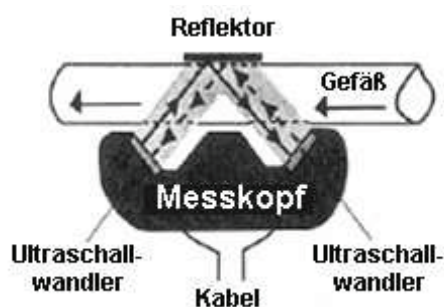


Abbildung 6: Flussmesskopf

Mit dem nicht rechtwinkligen Einfall der Schallwellen via Blutgefäß und Reflektor entsteht auf beiden Schallseiten ein Vektor, der in der Summation einem theoretisch rechtwinkligen Sitz der Sonde auf dem Gefäß entsprechen würde. Damit können auch Ungleiche Transit-Zeiten, verursacht durch eine nicht rechtwinklige Positionierung, in ihrer Differenz die korrekte Geschwindigkeit des Blutflusses wiedergeben.

Für genaue nicht verfälschte Messungen ist eine 75-100%ige Passgenauigkeit des Gefäßes innerhalb des akustischen Fensters des Reflektors notwendig. Die Registrierung und Darstellung der Messdaten erfolgte mit einem Blutflussmesser (Flowmeter T 208, Transsonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) und dem PO-NE-MAH[®]-Datenaufnahmesystem (Digital Aquisition Analysis and Archive Systems, Plugsys[®], Simsbury, USA).

2.6.1.4 Intravasale Druckmessung

Die Messung des systemischen diastolischen und systolischen Blutdruckes, des diastolischen und systolischen pulmonalarteriellen Druckes, des pulmonalkapillären Verschlussdruckes sowie des zentralvenösen Druckes erfolgte über Druckaufnehmer (Medex Medical, Rogial MX 960, Haslingden, Rossendale, Lancashire, Großbritannien), die über Spülsysteme (Medex Mediacal Inc., Haslingden, Rossendale, Lancashire, Großbritannien) mit den entsprechenden Kathetern (siehe Präparation) konnektiert waren. Die Druckkurven wurden kontinuierlich aufgenommen und über einen Bildschirm dargestellt. Die Speicherung der Daten übernahm das Datenverarbeitungsprogramm PO-NEMAH[®]. Die Nullpunktkalibration erfolgte nach Aufwärmen des Gerätes. Referenzpunkt aller Druckmessungen war der rechte Herzvorhof.

2.6.1.5 Berechnete hämodynamische Parameter

Aus den erhobenen Messwerten ließ sich folgender weiterer Parameter berechnen (siehe Formelverzeichnis):

- systemischer vaskulärer Widerstand

2.6.2 Blutgase

Zu jedem Messzeitpunkt wurden aus der Arteria pulmonalis (gemischtvenös), der Vena mesenterica superior (mesenterialvenös) sowie aus der Arteria femoralis (arteriell) über

heparinisierte Blutgasröhrchen Blutproben entnommen. Die Analyse der Blutgase erfolgte mit einem Blutgasautomaten ABL 715 (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark).

Mittels des Blutgasautomaten wurden die Hämoglobinkonzentration, der pH-Wert, der Sauerstoffpartialdruck, der Kohlendioxidpartialdruck sowie die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins gemessen. Berechnet wurden die Bicarbonatkonzentration und die Basenabweichung. Die Messungen erfolgten für jeden Status zum einen bei 37 °C sowie korrigiert der jeweiligen Temperatur angepasst.

2.6.3 Sauerstoffangebot und -verbrauch

Die in der Blutgasanalyse gemessenen Werte O₂-Partialdruck, Hämoglobingehalt und Sauerstoffsättigung erlauben zusammen mit den bereits genannten hämodynamischen Parametern die Berechnung folgender Größen (siehe auch Formelverzeichnis):

Sauerstoffgehalt: - arteriell
 - gemischtvenös
 - mesenterialvenös

Sauerstoffangebot: - systemisch
 - intestinal

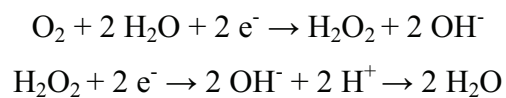
Sauerstoffverbrauch: - systemisch
 - intestinal

2.6.4 Messung des Gewebesauerstoffpartialdruckes

Mit Hilfe einer Mehrdrahtoberflächenelektrode (Sauerstoff-8-Kanalelektrode, Firma Eschweiler, Kiel, Deutschland) wurde der Oberflächensauerstoffpartialdruck von Serosa und Mukosa des Dünndarms bestimmt. Die Messung erfolgte nach der Methode von Kessler und Lübbers [74-76].

Die Mehrdrahtelektrode verfügt über 8 Platindrähte mit einem Durchmesser von 15 µm. Für eine optimale Isolierung sind die Platindrähte in einem Abstand von 500 µm in

einem Glaszylinder eingeschmolzen. Ein um den Glaszylinder gelegter Silberchloridring dient als Bezugsanode. Als Elektrolytmedium fungiert eine 0,2 molare Kaliumchloridlösung, die mit einer 12 µm dicken, semipermeablen Cuprophanmembran (Trolab Medizintechnik, Schwabach, Deutschland) abgeschlossen wird. Um Proteinverunreinigungen zu vermeiden, wird der gesamte Messkopf mit einer 12 µm starken Teflonmembran luftblasenfrei überzogen. Zur Arretierung der Membran wurde ein Gummiring um den Messkopf gespannt, so dass das System wasserdicht aber durchlässig für Sauerstoff bleibt. Der Sauerstoffpartialdruckmessung liegt folgende Redoxgleichung zugrunde:



Aus der Gleichung wird ersichtlich, dass mit zunehmender Reduzierung des Sauerstoffs der Reduktionsstrom steigt. Durch stetige Erhöhung der Elektrodenspannung werden alle Sauerstoffmoleküle reduziert, so dass eine weitere Erhöhung der Spannung zu keiner weiteren Steigerung der Stromstärke führt. Damit hat die Stromspannungskurve (Polarogramm) mit ihrer elektrodenspezifischen geeigneten Polarisationsspannung ein polarographisches Plateau erreicht. Die Polarisationsspannung liegt in einem Bereich von -600 bis -900 mV, bei den genutzten Elektroden um -700 mV. Auf dieser Grundlage erfolgen alle Messungen nach Erreichen des polarographischen Plateaus. Innerhalb dieses Bereiches besteht ein lineares Verhältnis zwischen dem zusätzlich benötigten Reduktionsstrom und dem Sauerstoffpartialdruck der Gewebeoberfläche [76].

Um eine repräsentative Datenerhebung der Gewebeoxygenierung der Mukosa und Serosa des Dünndarms zu ermöglichen, wurden für einen Messstatus mindestens 200 Einzelmessungen an jeweils 10 verschiedenen Orten vorgenommen. Dieses Vorgehen war notwendig, da z.B. zwischen der arteriellen und venösen Seite einer Kapillare Gradienten bestehen, die lokale pO₂-Unterschiede an der Gewebeoberfläche verursachen.

Die Messelektroden wurden für jeden Messzeitpunkt neu kalibriert, wobei als Kalibrationslösungen zum einen ein 20,8%iges Luft-Sauerstoffgemisch und zum anderen eine Natriumdithionidlösung verwendet wurden. Das Luft-Sauerstoffgemisch wurde dabei durch eine Glasspirale geleitet und durch von außen zugeführtes Wasser

der erforderlichen Temperatur des Versuchsstatus angepasst. Über die Glasspirale gelangt das temperaturangepasste Gasgemisch in ein mit Aquadest gefülltes Wasserbad, in dem die Mehrdrahtelektrode eingehängt ist. Die Elektrode kann so auf eine definierte Temperatur geeicht werden. Die Natriumdithionidlösung diente als Null-Lösung mit einem Sauerstoffpartialdruck von 0 kPa. Weiterhin wurde der aktuelle Luftdruck jeweils vor Versuchsbeginn vom Barometer des Blutgasmessgerätes abgelesen und in das Programm zur Kalibrierung der pO₂-Sonden eingegeben. Vor dem Aufsetzen der Messelektrode auf die Serosa bzw. Mukosa wurde die Elektrode mit einem exakt angepassten Aufsetzhütchen versehen, welches von einem Gummiplättchen umgeben war, um eine optimale, von der Umgebungsluft unabhängige Messung zu gewährleisten. Zur Aufnahme und Speicherung der Messdaten diente ein Mikroprozessor gesteuertes System des Ingenieurbüros für Mess- und Datentechnik, Dipl.-Ing. K. Mußler in Aachen, Deutschland.

Nach Nylander [77] spiegeln die Mittelwerte der erfassten Werte nicht nur den Sauerstoffpartialdruck wieder, sondern auch die gesamte Gewebeoxygenierung. Jeder gemessene Partialdruck entspricht der Differenz von Sauerstoffversorgung und Sauerstoffverbrauch.

2.6.5 Messung des intestinalen mukosalen Kohlendioxidpartialdruckes

Der piCO₂ wurde tonometrisch mit Hilfe eines Tonocap-Systems bestimmt. Es besteht aus einem Tonometrikatheter (TRIP[®]-Tonometrikatheter, 14F, Tonometrics, Finnland), der intraluminal in das Jejunum gelegt wurde und über einen Biofilter an den zugehörigen Kapnographen (TONOCAP TC-200, Datex, Helsinki, Finnland) angeschlossen wurde.

Hypoxische oder ischämische Veränderungen in einem Perfusionsgebiet führen neben einem Abfall des pH-Wertes zu einem Anstieg des pCO₂. Pathophysiologisch stehen hierbei zwei Mechanismen zur Diskussion. Im ersten Fall führt eine verminderte Auswaschung von CO₂ durch einen gestörten Blutfluss zu einer Akkumulation von CO₂ im Gewebe. Daneben kommt es im Rahmen der anaeroben Glykolyse über zwei Stoffwechselwege zum Anfall saurer Valenzen (H⁺) [78]: erstens über die anaerobe Glykolyse mit Bildung zweier Wasserstoffionen durch Abbau von Glukose zu Milchsäure (D-Glukose → 2 ATP + 2 Laktat⁻ + 2 H⁺), zweitens über die Adenylatkinase-Reaktion, wobei es durch die weitere Umsetzung des ATP in

Energie zu einem intrazellulären Anfall von Wasserstoffionen kommt, die unter anaeroben Bedingungen nicht zur ATP-Resynthese verbraucht werden können ($\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P} + \text{H}^+ + \text{Energie}$). Der vermehrte Anfall dieser Wasserstoffionen führt nun innerhalb der hypoxischen Stoffwechsellage zu einer vermehrten Produktion von CO_2 durch Abpufferung der Wasserstoffionen mit Bikarbonat ($\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$).

Das tonometrische Prinzip beruht auf der Tatsache, dass sich Partialdrücke von Gasen in Hohlorganen mit den Gasspannungen in dem umgebenen Gewebe äquilibrieren, d.h. ein Verteilungsgleichgewicht eingehen [79, 80]. Dabei diffundiert Kohlendioxid durch die Mukosa des Darmes und äquilibriert mit dem Milieu des Darmlumens. Die Sonde besteht aus einem gasundurchlässigen Katheter, der an seinem Ende einen semipermeablen Ballon aufweist. Dieser wird mit Luft gefüllt, wobei alle 10 min die Luft aspiriert und der darin enthaltene pCO_2 photometrisch bestimmt wird. Das aspirierte Gasgemisch wird anschließend wieder in den Ballon zurückgegeben, so dass die Äquilibration zwischen dem intestinalen Kohlendioxidpartialdruck und dem Partialdruck im Gasgemisch des Ballons fortgesetzt werden kann. Wichtige Voraussetzung für die Messungen ist das nahe Platzieren des luftgefüllten Ballons an die Darmmukosa, so dass die Diffusion des Kohlendioxids von der Mukosa durch die Darmwand direkt in den semipermeablen Ballon erfolgt. Der intraluminale CO_2 -Partialdruck entspricht somit dem der oberflächlichen Mukosaschicht.

2.6.6 Messverfahren mit COLD[®]-Katheter

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

2.6.6.1 Farbstoffmessung

Der Indikator Indocyaningrün (ICG-Pulsion[®], Pulsion München) ist ein gut verträglicher Infrarotfarbstoff, der sich sofort nach Injektion in der Blutbahn an Plasmaproteine, vorwiegend an β -Lipoproteine, bindet. Da diese sich auch bei schwerwiegenden Lungenschäden zu mehr als 99 % intravasal befinden, kann auf diese Weise der intravasale Lungenraum markiert werden. Das während der ersten Herz-Lungen-Passage durchströmte intravasale Volumen umfasst das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und nach komplettem Durchmischen das total zirkulierende Blutvolumen (TBV) [81].

2.6.6.2 Kältemessung

Der Indikator Kälte durchmischt sich mit den enddiastolischen Volumina der vier Herzkammern. Während der Lungenpassage kann die Kälte, im Gegensatz zum Indikator Farbstoff, infolge direkter Wärmeleitung (Konvektion) und über Teilchentransport (Diffusion) den intravasalen Raum verlassen und durchströmt zusätzlich den extravasalen Raum der Lunge, vorwiegend den Lungenwasserraum. Wegen der großen Austauschfläche im Lungengefäßsystem betrifft die durchlaufende Kältewelle neben dem intrathorakalen Blutvolumen (ITBV) auch das extravasale Thermovolumen der Lunge. Da die Wärmekapazität des Wassers im Vergleich zu der von trockenem Gewebe sehr hoch ist, entspricht das extravasale thermoakzessible Volumen in praxi dem extravasalen Lungenwasser (EVLW) [81].

2.6.7 Temperaturmessung

Die kontinuierliche Temperaturmessung der Körperkerntemperatur erfolgte über eine Sonde an der Spitze eines pulmonalarteriellen Katheters (Swan-Ganz-Katheter).

2.7 CoolGard[®]-System

In die Vena femoralis sinistra wurde nach Präparation ein Wärmetauscherkatheter (8,5 F Icy[™] Katheter-Kit, Alsius Corporation, Irvine, CA 92618, USA) eingeführt und in die untere Hohlvene vorgeschoben. Der Katheter wurde anschließend an ein CoolGard[®] Einmal-Starter-Kit von Alsius und an das CoolGard[®]-System angeschlossen. Über den Icy[™]-Katheter wurde in Verbindung mit dem CoolGard[®]-System die in dem Katheter zirkulierende temperaturgeregelt sterile Kochsalzlösung dazu benutzt, die Körperkerntemperatur des Versuchstieres der erforderlichen Temperatur anzupassen.



Abbildung 7: CoolGard[®]-System

2.8 Versuchsprotokoll

Nach Beendigung der Präparationsphase erfolgte eine Ruhephase zur Stabilisation über ca. 1,5 Stunden. In diesem Zeitraum wurden keine weiteren invasiven Eingriffe oder Untersuchungen vorgenommen. Nach der randomisierten Zuteilung der Versuchstiere

in die alpha-stat- oder pH-stat-Gruppe erfolgte die Erhebung des Ausgangsstatus (Baseline) bei physiologischer, unbeeinflusster Körpertemperatur.

Nach Erhebung des Baselinestatus (Messzeitpunkt 1) wurde stufenweise eine Hypothermie induziert. Die jeweiligen Zieltemperaturen waren 33 °C, 30 °C und 27 °C. Die weiteren Datenerhebungen erfolgten dann jeweils nach Erreichen dieser definierten Zieltemperaturen sowie nach Wiedererwärmung. Das Versuchsprotokoll ist schematisch in Abbildung 8 dargestellt.

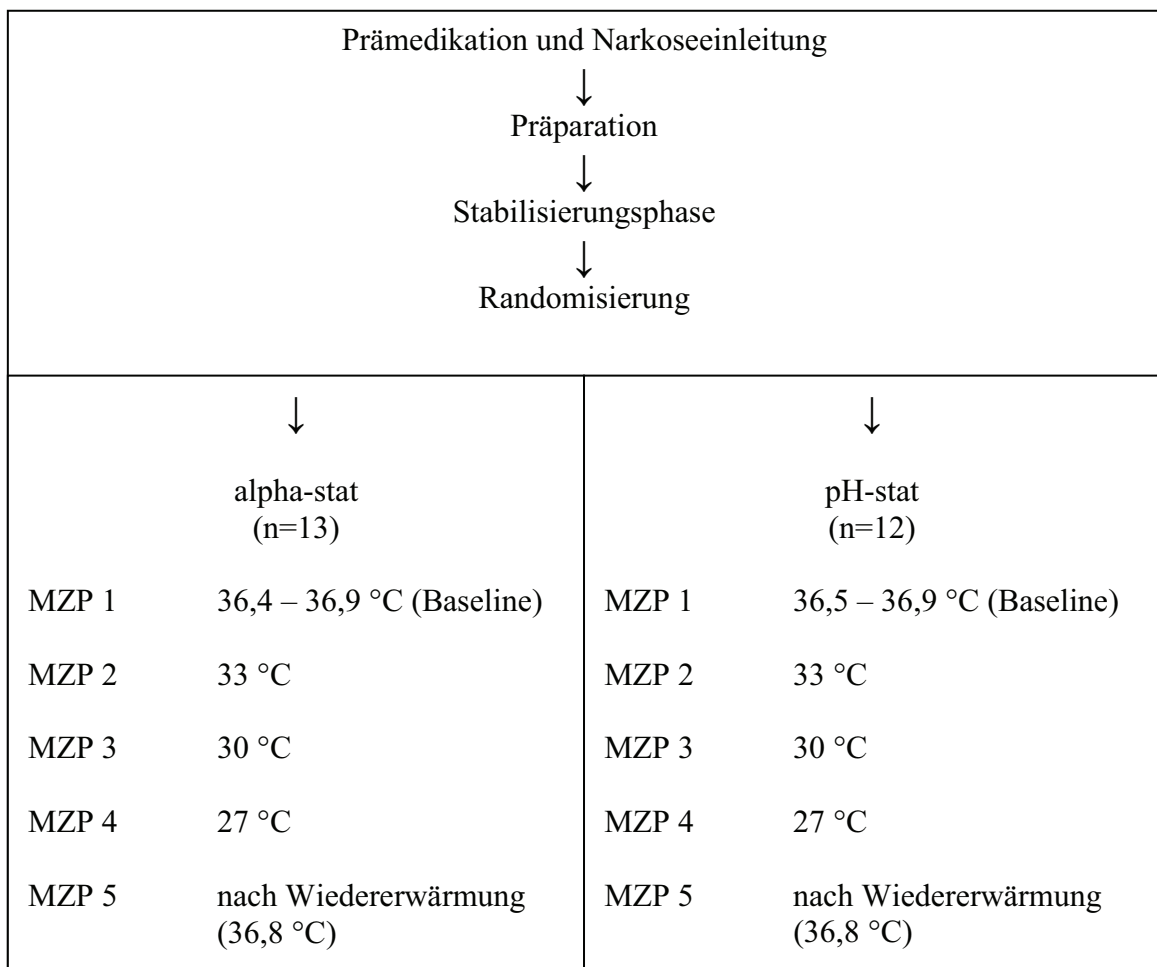


Abbildung 8: Versuchsprotokoll; MZP = Messzeitpunkt

2.9 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels JMP Software-Paket (SAS, Cary, NC, USA). Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit SPSS (Statistik-Software). Die deskriptive Statistik wurde dargestellt als Median mit 25 % - 75 % Konfidenzintervall.

Für die vergleichende Statistik wurden ausschließlich nichtparametrische Verfahren verwendet. Für Unterschiede innerhalb der Messungen einer Gruppe wurde die Friedmanns Statistik, nachfolgend Wilcoxon signed-rank Test verwendet. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf p kleiner 0,05 festgesetzt.

Für alle Abbildungen und Tabellen gilt:

= $p < 0.05$ im Vergleich innerhalb der Gruppe versus Baseline

§ = $p < 0.05$ im Vergleich zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt

3. Ergebnisse

3.1 Biometrische Daten

Tabelle 1: Biometrische Daten

	alpha-stat	pH-stat
Anzahl der Tiere [n]	13	12
Gewicht [kg]	33 (31,5-34,0)	33 (32,0-34,8)
Temperatur Baseline [°C]	36,6 (36,4-36,9)	36,75 (36,5-36,9)

Bezüglich ihrer biometrischen Daten unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant und sind damit vergleichbar.

3.2 Säure-Basen-Haushalt und respiratorische Parameter

3.2.1 Nicht-temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert

Der nicht-temperaturkorrigierte arterielle pH-Wert bleibt in der alpha-stat-Gruppe für jeden Messzeitpunkt konstant. In der pH-stat-Gruppe zeigt sich ein Abfall des arteriellen pH-Wertes bei 30 °C und 27 °C. Der pH-Wert nach Wiedererwärmung entspricht dem des Ausgangsstatus. Gegenüber der alpha-stat-Gruppe ist der Wert in der pH-stat-Gruppe bei Temperaturen von 30 °C und 27 °C erniedrigt (siehe Abbildung 9).

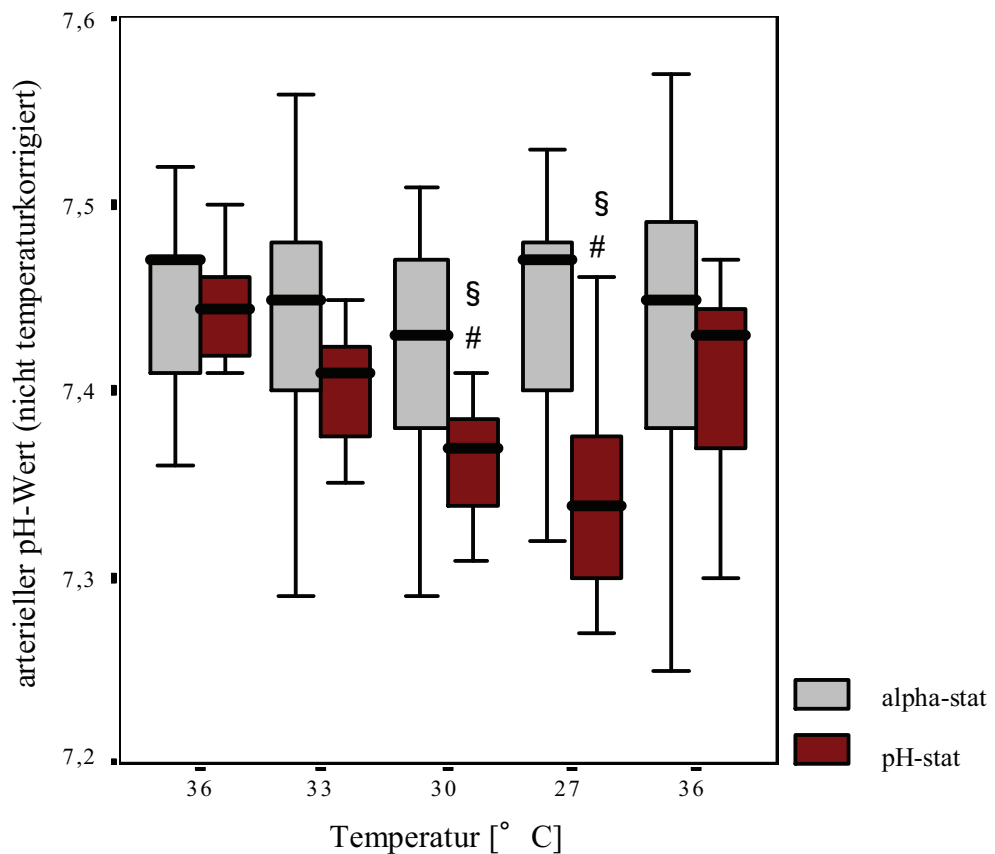


Abbildung 9: Nicht-temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.2.2 Temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert

Der temperaturkorrigierte arterielle pH-Wert steigt bei Abkühlung in der alpha-stat-Gruppe an und erreicht bei Wiedererwärmung Ausgangsniveau. Die Werte der pH-stat-Gruppe sind zu jedem Messzeitpunkt konstant. Im Vergleich der beiden Gruppen zueinander ist der pH-Wert bei 30 °C und 27 °C in der pH-stat-Gruppe niedriger als in der alpha-stat-Gruppe (siehe Abbildung 10).

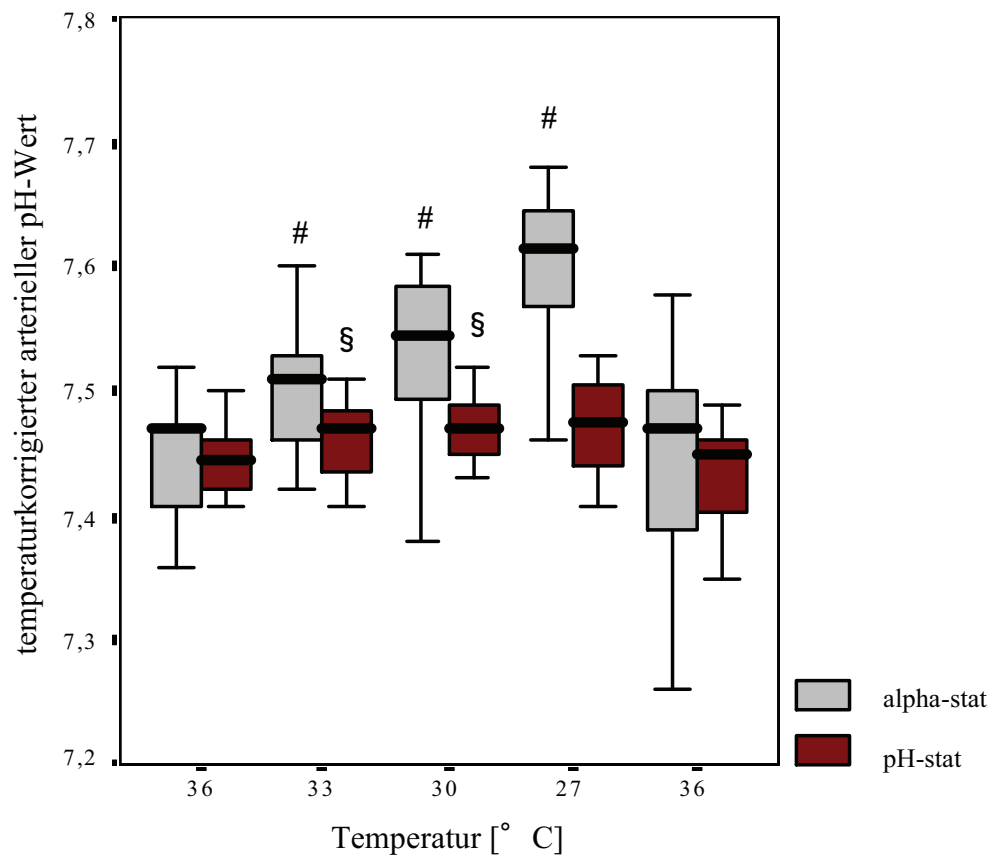


Abbildung 10: Temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.2.3 Nicht-temperaturkorrigierter arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Der nicht-temperaturkorrigiert gemessene Kohlendioxidpartialdruck ist in der alpha-stat-Gruppe konstant, während es in der pH-stat-Gruppe zu einem Anstieg bei 30 °C, 33 °C und 27 °C im Vergleich zum Ausgangsstatus kommt. Bei diesen Temperaturen gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen der pH-stat- und alpha-stat-Gruppe (siehe Abbildung 11).

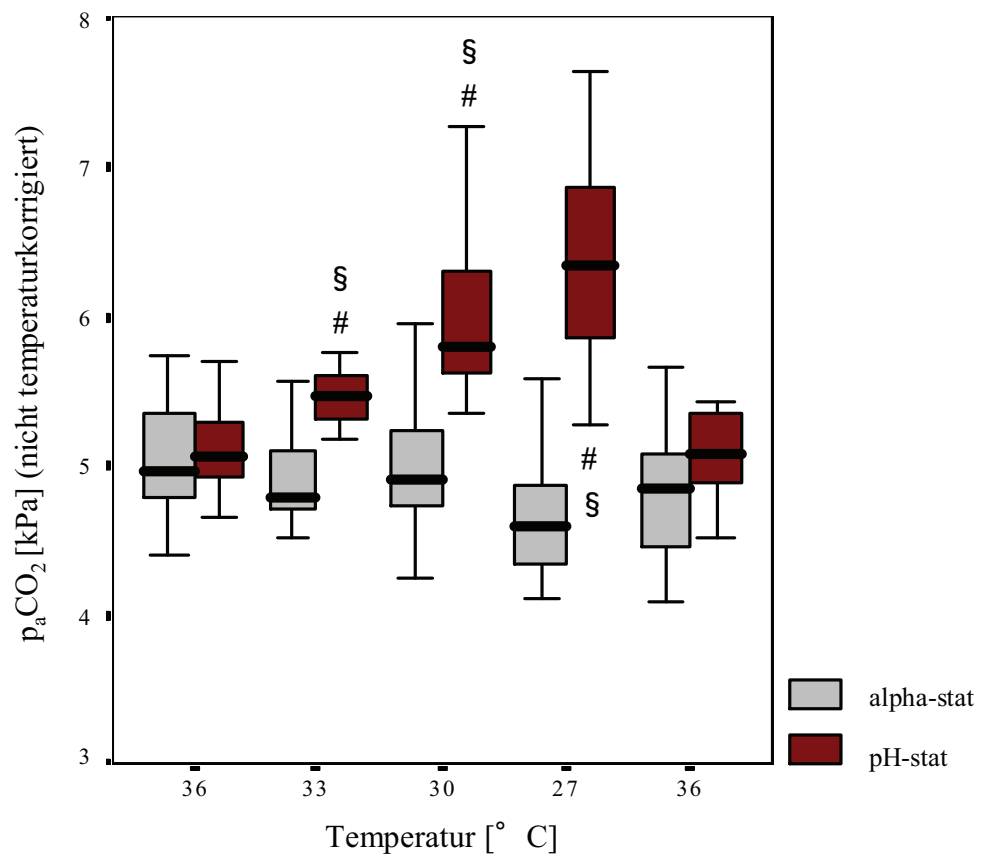


Abbildung 11: Nicht-temperaturkorrigierter arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen (p < 0,05) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen (p < 0,05) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.2.4 Temperaturkorrigierter arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Die temperaturkorrigierte Kohlendioxidpartialdruck ($p_a\text{CO}_2$) zeigt in der alpha-stat-Gruppe eine Abnahme gegenüber dem Ausgangswert bei 33 °C, 30 °C und 27 °C. In der pH-stat-Gruppe kommt es ebenfalls zu einer Abnahme des $p\text{CO}_2$ zu denselben Messzeitpunkten. Im Vergleich der Gruppen ergibt sich ein Unterschied zu den Messzeitpunkten bei 33 °C, 30 °C und 27 °C (siehe Abbildung 12).

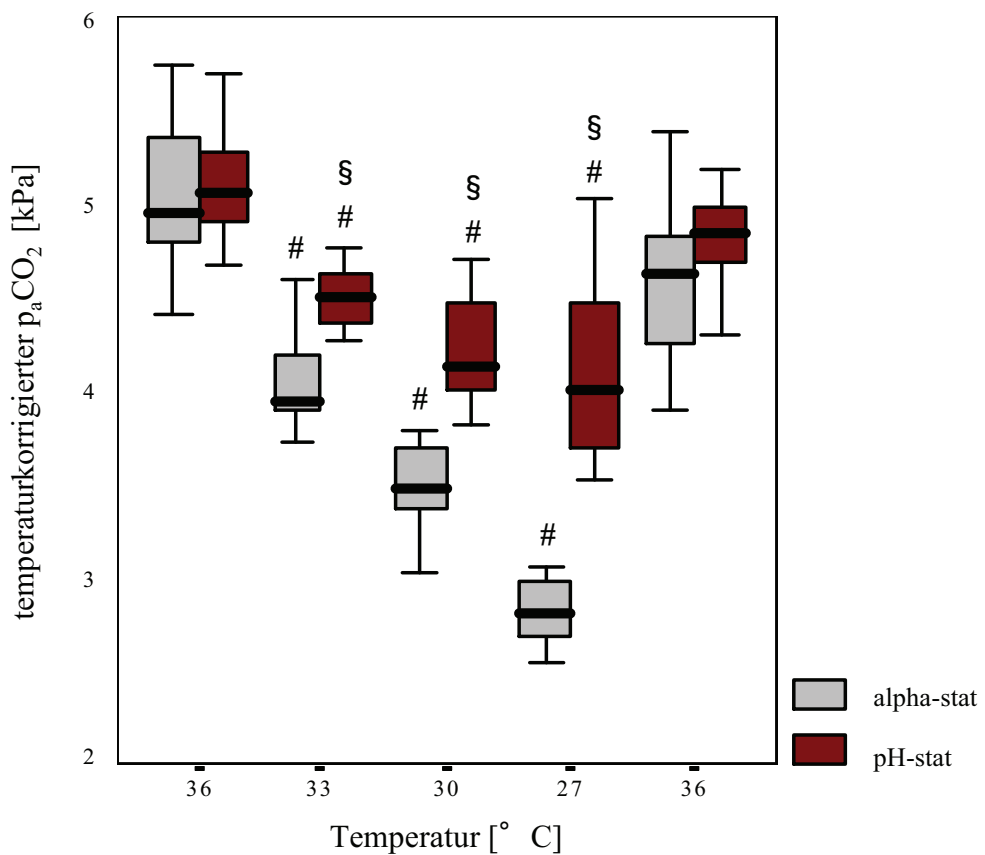


Abbildung 12: Temperaturkorrigierter arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.2.5 Nicht-temperaturkorrigierter arterieller Sauerstoffpartialdruck

Im alpha-stat-Modus steigt der nicht temperaturkorrigierte Sauerstoffpartialdruck bei 33 °C, 30 °C und 27 °C an und erreicht den Wert des Ausgangsstatus nach Wiedererwärmung. Auch in der pH-stat-Gruppe kommt es zu diesen Messzeitpunkten zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes. Bei 30 °C und 27 °C ist der pO_2 in der pH-stat-Gruppe niedriger im Vergleich zur alpha-stat-Gruppe (siehe Tabelle 2).

3.2.6 Temperaturkorrigierter arterieller Sauerstoffpartialdruck

Der temperaturkorrigierte p_aO_2 steigt in der alpha-stat Gruppe zum Ausgangswert bei 30 °C und 27 °C. Im pH-stat-Modus bleibt der p_aO_2 im Verlauf konstant. Im Vergleich der Gruppen ergibt sich ein niedrigerer p_aO_2 in der pH-stat-Gruppe bei 30 °C und 27 °C (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (nicht temperaturkorrigiert und temperaturkorrigiert)

Alle Ergebnisse sind Mediane, sowie 25 % und 75 % Quartilen. # $p < 0,05$ vs Baseline (MZP 1) innerhalb der Gruppen, § $p < 0,05$ zwischen alpha-stat-Gruppe und pH-stat-Gruppe zum selben Messzeitpunkt.

Messzeitpunkt	alpha-stat					pH-stat				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Nicht temperaturkorr. p_aO_2 [kPa]	14,6 (13,6-15,8)	18,3 # (16,2-19,4)	21,3 # (19,9-21,9)	23,6 # (20,5-24,4)	14,6 (13,1-15,6)	14,2 (13,4-15,3)	16,6# (15,3-18,1)	18,6 #§ (17,6-20,3)	19,5 #§ (17,6-21,5)	14,0 (13,3-14,9)
Temperaturkorr. p_aO_2 [kPa]	14,6 (13,6-15,5)	15,7 (13,7-16,8)	17,5 # (16,0-18,2)	18,2 # (15,3-19,8)	13,9 (12,4-14,9)	14,1 (13,4-15,3)	14,1 (12,8-15,7)	14,7 (13,5-16,3)	14,8 § (12,0-16,4)	13,3 (12,5-14,0)

p_aO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck

3.2.7 Sonstige respiratorische und metabolische Parameter

Die Atemfrequenz in der alpha-stat-Gruppe wurde konstant gehalten, wohingegen die Atemfrequenz in der pH-stat-Gruppe bei Abkühlung gesenkt wurde, um den Anforderungen der pH-stat-Einstellung gerecht zu werden.

Die Bikarbonatkonzentration und der Base Excess bleiben über den gesamten Messzeitraum konstant. In gleicher Weise verhält es sich mit dem Atemzugvolumen, der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration, dem Plateau-Druck, dem mittleren Beatmungsdruck sowie der statischen Compliance (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Sonstige respiratorische und metabolische Parameter

Alle Ergebnisse sind Mediane, sowie 25 % und 75 % Quartilen. # p<0,05 vs Baseline (MZP 1) innerhalb der Gruppen, § p<0,05 zwischen alpha-stat-Gruppe und pH-stat-Gruppe zum selben Messzeitpunkt.

Messzeitpunkt	alpha-stat					pH-stat				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
AF [min ⁻¹]	22 (21-24)	22 (21-24)	22 (20-24)	22 (20-24)	22 (21-24)	24 (22-24)	20 (17-20)	16 #§ (16-20)	12 #§ (8-12)	24 (21-24)
AZV [ml*kg ⁻¹]	10,3 (9,9-10,9)	10,3 (9,9-10,3)	9,7 # (9,4-10,0)	10,0 (9,4-10,2)	10,3 (9,7-10,6)	10,0 (9,8-10,3)	10,0 (9,5-10,3)	10,0 (9,7-10,2)	10,0 (9,6-10,3)	10,0 (9,7-10,0)
FiO₂	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
PD [cmH ₂ O]	15,2 (13,8-15,7)	15,4 (14,1-15,8)	14,6 (13,6-15,7)	15,3 (14,0-16,3)	15,4 (14,3-16,2)	15,7 (14,5-16,3)	15,2 (14,0-15,4)	15,0 (14,4-15,4)	13,9 § (13,0-14,8)	14,9 (14,0-16,9)
MD [cmH ₂ O]	8,0 (7,7-8,7)	8,1 (7,7-9,0)	8,1 (7,7-8,5)	8,0 (7,8-8,6)	8,4 (8,2-9,0)	8,2 (7,9-8,5)	8,1 (7,5-8,5)	8,1 (7,6-8,5)	7,7 (7,0-8,3)	8,4 (7,6-8,8)
Statische Compliance [ml*cmH ₂ O ⁻¹]	12,1 (10,8-12,7)	12,4 (11,0-12,8)	11,4 (10,6-12,7)	11,8 (11,0-13,3)	12,4 (11,0-13,2)	12,7 (11,5-13,4)	12,2 (11,0-12,4)	11,9 (11,4-12,4)	10,9 § (10,0-11,8)	11,9 (11,0-13,9)
HCO₃⁻ [mmol*l ⁻¹]	25,6 (23,8-28,2)	24,5 (21,9-27,7)	23,3 (22,1-26,7)	23,2 (21,6-24,9)	24,6 (20,0-27,2)	25,9 (24,6-27,6)	25,0 (23,9-26,8)	24,7 (23,8-26,9)	24,3 (23,6-26,8)	25 (21,5-26,1)
BE [mmol*l ⁻¹]	2,2 (-0,45-4,75)	1 (-2,4-4,25)	0,1 (-2,05-3,2)	-0,1 (-2,75-1,75)	1,1 (-4,5-4,05)	2,2 (0,73-3,88)	0,9 (-0,65-2,56)	0,3 (-1,25-2,18)	-0,2 (-1,83-1,9)	1,1 (-2,7-2,6)

AF = Atemfrequenz, AZV = Atemzugvolumen, FiO₂ = inspiratorischer Sauerstoffgehalt, PD = Plateaudruck, MD = Atemwegsmitteldruck, HCO₃⁻ = Bikarbonatkonzentration, BE = Base Excess (Basenabweichung)

3.3 Systemische Hämodynamik und Oxygenierung

3.3.1 Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck

Der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck (MPAD) ist in der alpha-stat-Gruppe konstant, in der pH-stat-Gruppe kommt es nach Wiedererwärmung zu einem Anstieg des Druckes (siehe Tabelle 4).

3.3.2 Pulmonalarterieller Verschlussdruck

In beiden Gruppen sind die Werte bis auf Messzeitpunkt 4 bei 27 °C unverändert. Der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP) steigt in der alpha-stat-Gruppe, in der pH-stat-Gruppe fällt er zu diesem Messzeitpunkt (siehe Tabelle 4).

3.3.3 Extravaskuläres Lungenwasser

Nach Wiedererwärmung ist das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) in der pH-stat-Gruppe höher als in der alpha-stat Gruppe (siehe Tabelle 4).

3.3.4 Sonstige hämodynamische Parameter

In der alpha-stat- sowie in der pH-stat-Gruppe kommt es zu keinen Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAD), des zentralvenösen Druckes (ZVD), der Herzfrequenz, des totalen thorakalen Blutvolumens (TBV) sowie dem intrathorakalen Blutvolumen (ITBV) während der Abkühlungsphase und nach Wiedererwärmung. Auch zwischen den Gruppen zur selben Zeit ist kein Unterschied erkennbar (siehe Tabelle 4).

3.3.5 Arterielle Hämoglobinkonzentration

Mit abfallender Temperatur steigt die Hämoglobinkonzentration (cHb) bei Werten von 30 °C und 27 °C in der alpha-stat-Gruppe sowie in der pH-stat-Gruppe. Zwischen

den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt gibt es keine Unterschiede. Nach Wiedererwärmung sind die Werte in beiden Gruppen auf Höhe des Ausgangsniveaus (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Systemische Hämodynamik und Oxygenierung

Alle Ergebnisse sind Mediane, sowie 25 % und 75 % Quartilen. # p<0,05 vs Baseline (MZP 1) innerhalb der Gruppen, § p<0,05 zwischen alpha-stat-Gruppe und pH-stat-Gruppe zum selben Messzeitpunkt.

	alpha-stat					pH-stat				
Messzeitpunkt	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
MAD [mmHg]	85 (78-93)	89 (80-99)	93 (88-98)	83 (73-94)	93 (82-108)	80 (75-89)	87 (71-97)	89 (83-99)	82 (69-92)	85 (77-97)
MPAD [mmHg]	10 (9-13)	12 (9-13)	11 (9-16)	12 (11-13)	14 (12-18)	9 (7-12)	12 (7-14)	13 (8-15)	12 (8-16)	16 # (12-20)
PCWP [mmHg]	1,8 (1,3-2,6)	2,1 (0,9-3,5)	2,1 (0,9-3,5)	2,7 # (2,2-5,6)	2,6 (1,7-3,6)	2,1 (1,3-2,8)	2,3 (1,0-3,2)	2,3 (1,1-3,2)	1,7 # (1,0-2,1)	3,3 (2,2-3,6)
ZVD [mmHg]	1,0 (0,5-1,8)	1,1 (0,5-1,9)	1,0 (0,7-1,5)	1,0 (0,5-1,6)	1,5 (0,9-2,2)	0,7 (0,5-1,3)	1,2 (0,7-1,9)	0,8 (0,7-2,4)	1,0 (0,9-1,4)	2,0 (0,9-4,5)
HF [min ⁻¹]	100 (89-110)	92 (81-115)	102 (92-116)	91 (82-96)	96 (90-109)	99 (89-109)	103 (76-113)	103 (83-117)	88 (79-91)	107 (84-132)
TBV-Index [ml*kg ⁻¹]	82,9 (73,2-98,8)	73,4 (63,0-96,2)	86,5 (64,9-91,4)		90,5 (78,9-98,4)	79,0 (74,8-95,1)	86,6 (72,9-92,4)	71,4 (32,4-82,7)		89,0 (75,9-98,9)
ITBV-Index [ml*kg ⁻¹]	29,9 (28,6-32,1)	22,7 (22,5-41,1)	25,4 (22,5-33,9)		31,1 (24,6-33,3)	27,3 (25,7-29,1)	25,9 (22,1-31,0)	26,4 (22,4-28,7)		26,0 (21,5-28,9)
cHb [mmol*l ⁻¹]	5,4 (4,8-5,7)	5,8 (5,3-7,3)	6,5 # (5,9-7,4)	6,4 # (5,9-7,3)	5,9 (5,6-6,5)	5,8 (5,2-6,0)	6,0 (5,6-7,1)	6,8 # (5,6-7,2)	6,8 # (6,1-7,3)	6,5 (5,7-6,9)
EVLW-Index [ml*kg ⁻¹]	6,1 (5,4-8,9)		7,1 (6,3-9,0)		8,0 (6,9-12,6)	5,0 (4,4-6,6)		5,9 (3,7-9,7)		6,1 § (5,1-8,9)

MAD = mittlerer arterieller Druck, MPAD = mittlerer pulmonalarterieller Druck, PCWP = Pulmonary Capillary Wedge Pressure (pulmonalkapillärer Verschlussdruck), ZVD = Zentraler Venendruck, HF = Herzfrequenz, TBV-Index = Thorakaler Blutvolumen-Index, ITBV-Index = Intrathorakaler Blutvolumen-Index, cHb = Hämoglobinkonzentration, EVLW-Index = Extravaskulärer Lungenwasser-Index

3.3.6 Herzindex

Der Herzindex (CI) fällt in beiden Gruppen während des Kühlens ab und erholt sich nach Wiedererwärmung. Bei 33 °C ist der Herzindex in der pH-stat-Gruppe niedriger als in der alpha-stat-Gruppe (siehe Abbildung 13).

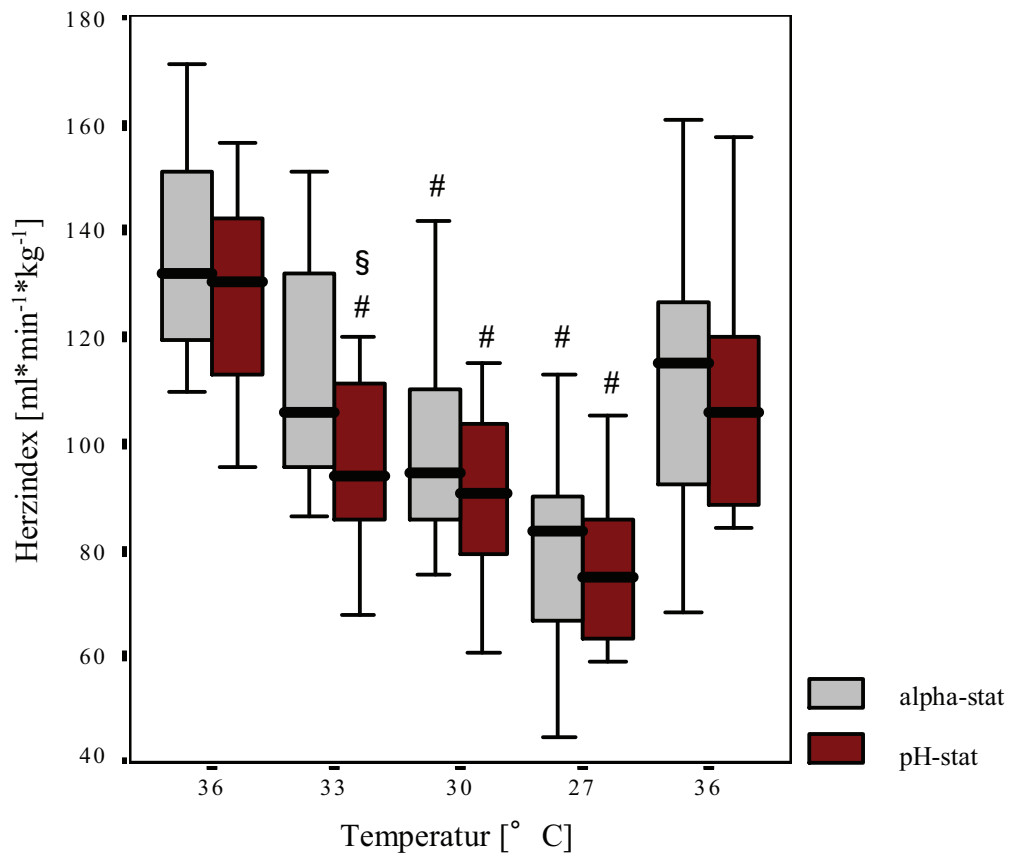


Abbildung 13: Herzindex

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.3.7 Systemischer vaskulärer Widerstand

In der alpha-stat- sowie in der pH-stat-Gruppe steigt der systemische Gefäßwiderstand (SVR) zum Messzeitpunkt bei 33 °C, 30 °C und 27 °C. Zwischen den Gruppen gibt es keine Unterschiede (siehe Abbildung 14).

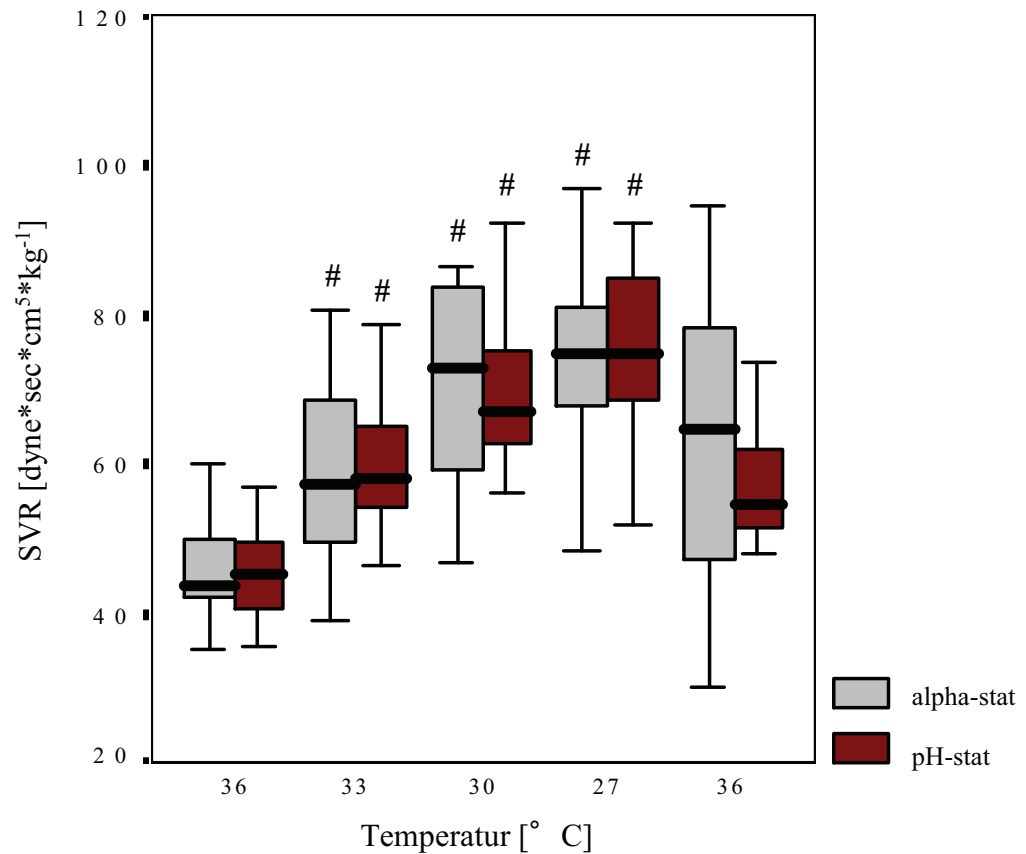


Abbildung 14: Systemischer vaskulärer Widerstand

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.3.8 Systemischer Sauerstoffangebot-Index

In beiden Gruppen kommt es zu einem reduzierten systemischen Sauerstoffangebot (DO_{2tot}) bei 27 °C. Bei den übrigen Messzeitpunkten entsprechen die Werte den Baselinewerten. Zwischen den Gruppen ergeben sich keine Unterschiede (siehe Abbildung 15).

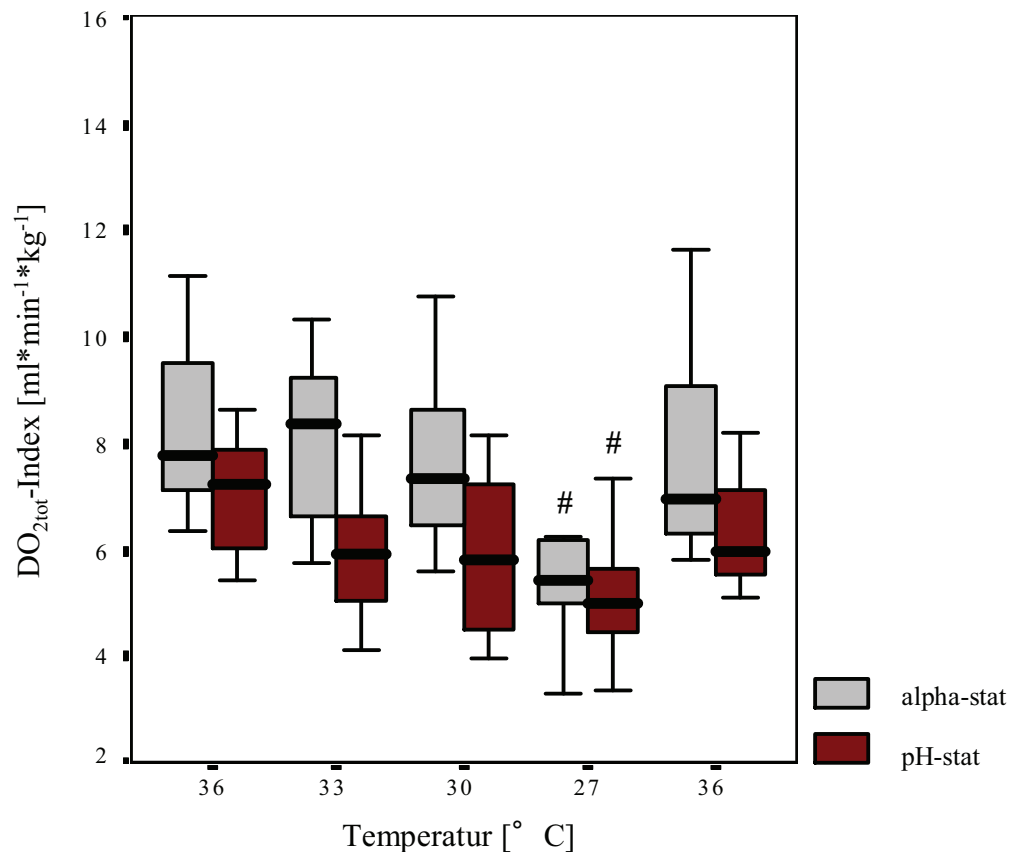


Abbildung 15: Systemischer Sauerstoffangebot-Index

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.3.9 Systemischer Sauerstoffverbrauch-Index

Der systemische Sauerstoffverbrauch ($VO_{2\text{tot}}$) sinkt im Rahmen beider Beatmungsverfahren bei 33 °C, 30 °C und 27 °C. Nach der Wiedererwärmung erreichen die Werte Ausgangsniveau. Die unterschiedlichen Beatmungsregime wirken sich in gleicher Weise auf den systemischen Sauerstoffverbrauch aus (siehe Tabelle 16).

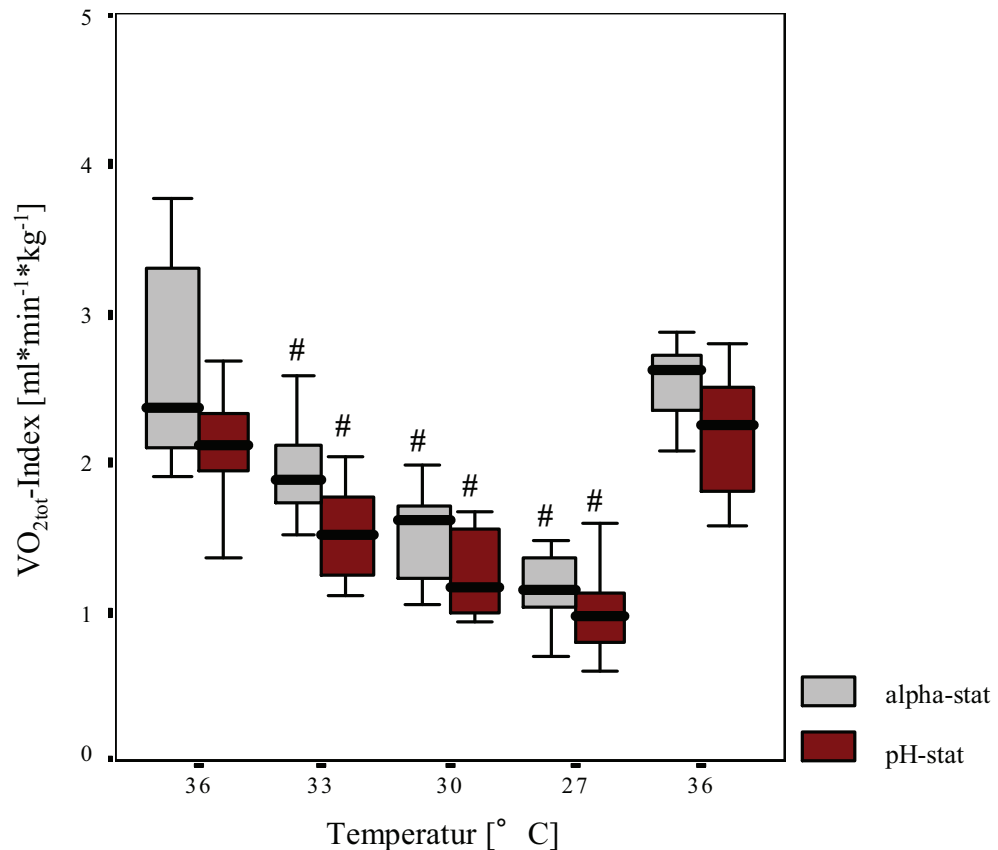


Abbildung 16: Systemischer Sauerstoffverbrauch-Index

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.4 Intestinale Hämodynamik und Oxygenierung

3.4.1 Blutfluss der Arteria mesenterica superior

Während es im alpha-stat-Modus bei 27 °C zu einem Abfall des Blutflusses kommt, ist der mesenterialarterielle Blutfluß (SMABF) in der pH-stat-Gruppe über den gesamten Versuchsablauf konstant. Zwischen den Gruppen gibt es keine Unterschiede.

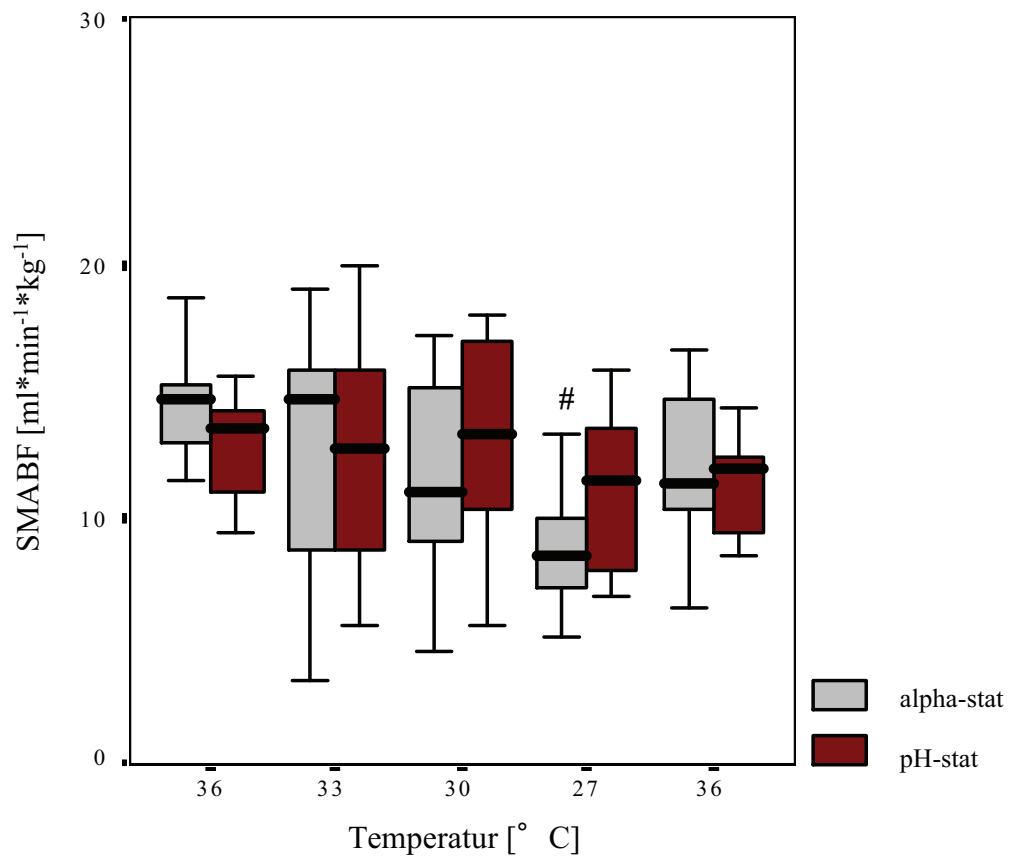


Abbildung 17: Blutfluss der Arteria mesenterica superior

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen (p<0,05) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen (p<0,05) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.4.2 Intestinaler Sauerstoffangebot-Index

Im Rahmen beider Beatmungsregime ist das Sauerstoffangebot an den Darm (DO_{2int}) konstant. In der pH-stat-Gruppe ist das Sauerstoffangebot bei 27 °C im Vergleich zum Wert in der alpha-stat-Gruppe höher.

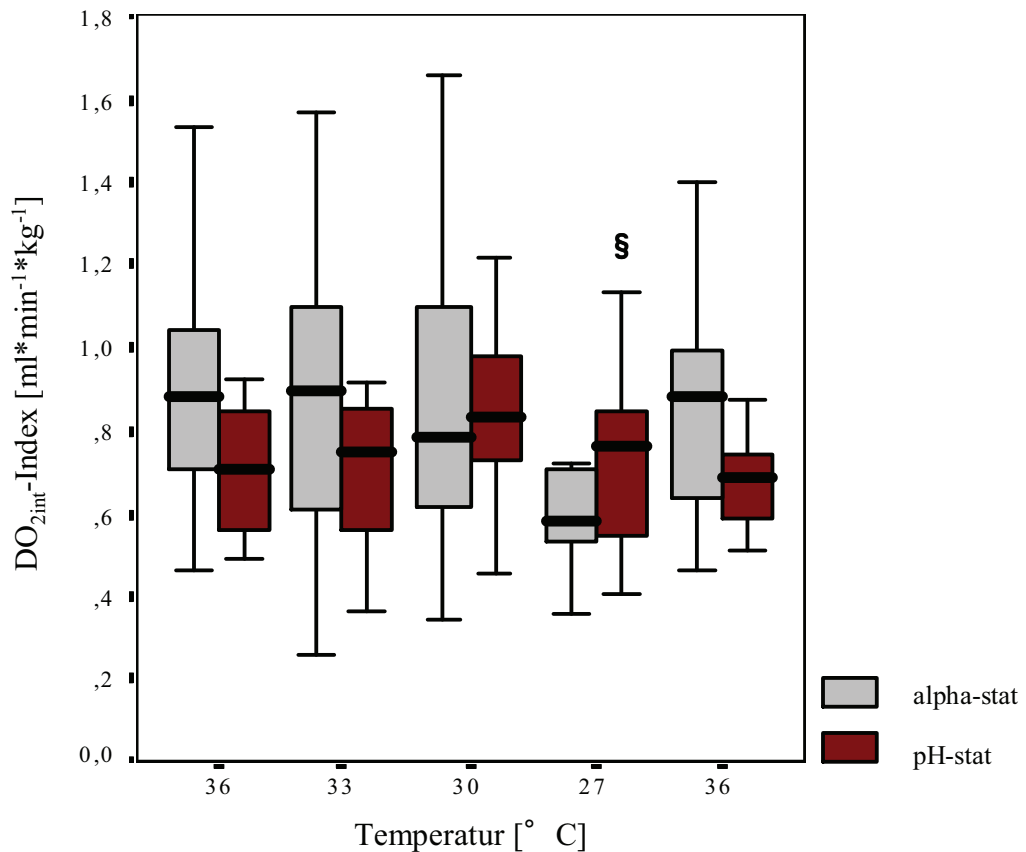


Abbildung 18: Intestinaler Sauerstoffangebot-Index

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt

3.4.3 Intestinaler Sauerstoffverbrauch-Index

Der intestinale Sauerstoffverbrauch (VO_{2int}) ist in der alpha-stat-Gruppe bei 33 °C, 30 °C und 27 °C und in pH-stat-Gruppe bei 30 °C und 27 °C reduziert. Die Werte nach Wiedererwärmung entsprechen den Werten des Ausgangsstatus. Im Gruppenvergleich gibt es keine Unterschiede.

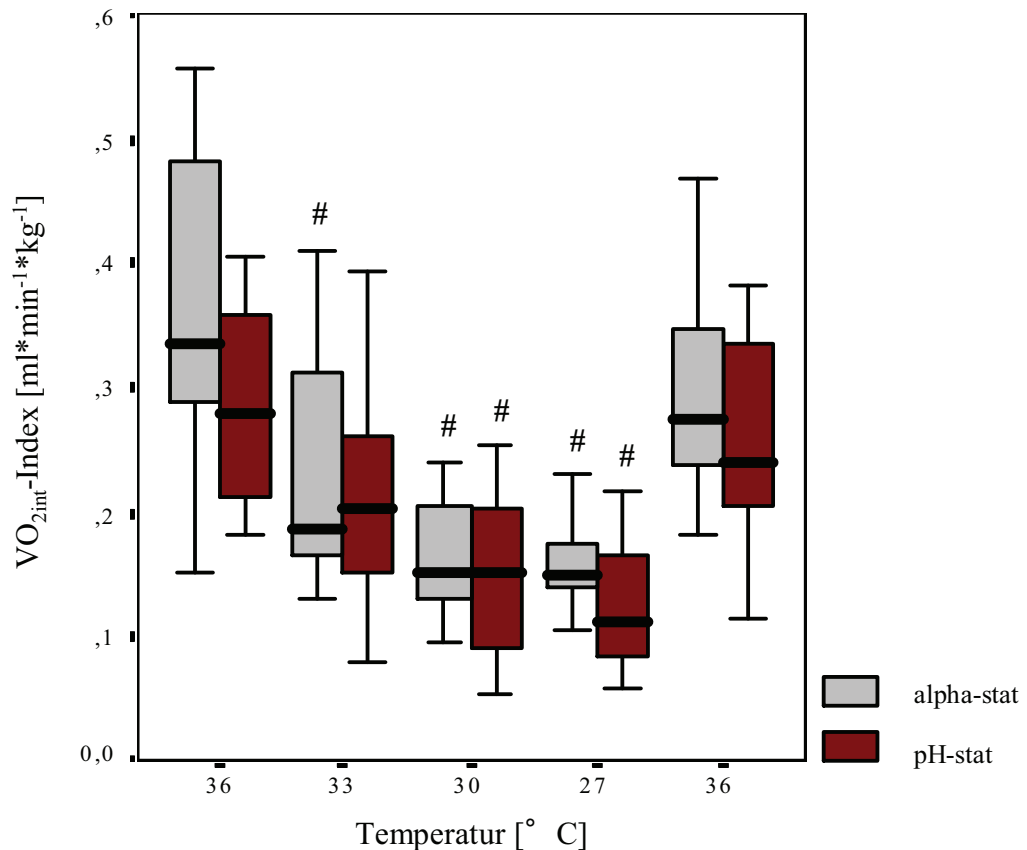


Abbildung 19: Intestinaler Sauerstoffverbrauch-Index

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.4.4 Intestinaler intramukosaler Kohlendioxidpartialdruck

Während der Abkühlung sinkt in beiden Gruppen der intramukosale Kohlendioxidpartialdruck (piCO_2) und erreicht nach Wiedererwärmung Ausgangsniveau. Zwischen den Gruppen gibt es keine Unterschiede.

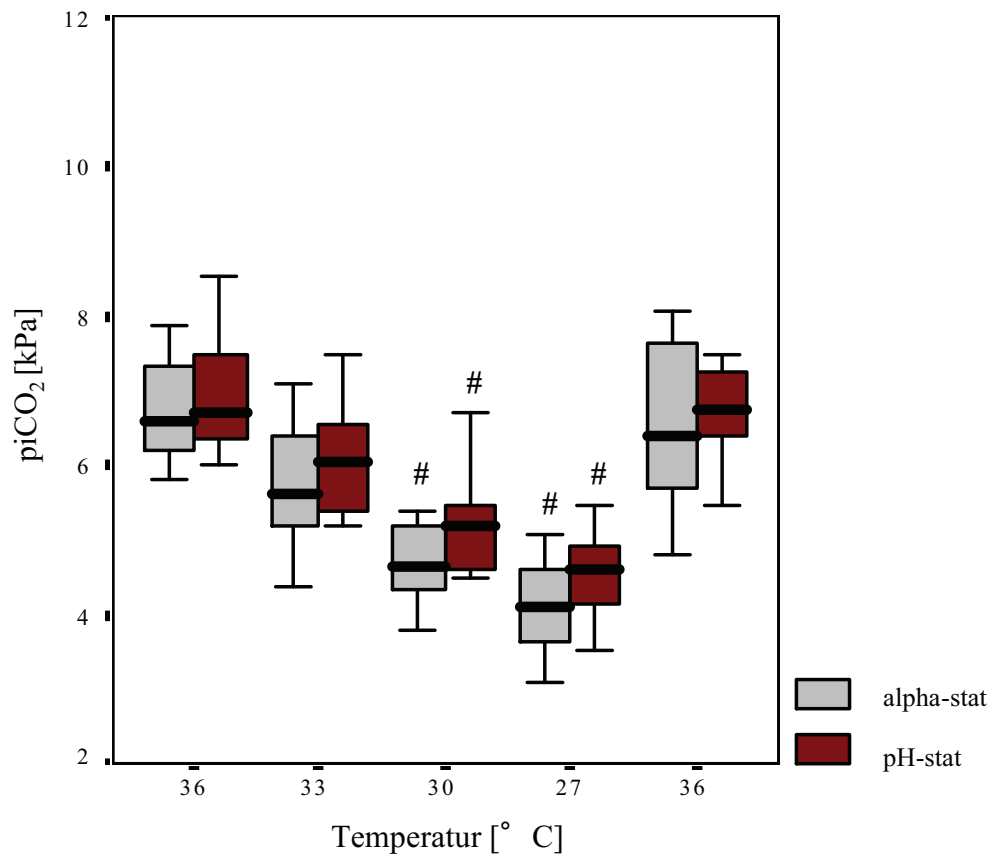


Abbildung 20: Intestinaler intramukosaler Kohlendioxidpartialdruck

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.4.5 Intestinaler Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa

Der Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa (tPO₂) fällt in der alpha-stat- als auch in der pH-stat-Gruppe bei einer Temperatur von 27 °C. Nach Wiedererwärmung bleiben die Werte in beiden Gruppen reduziert. Zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt gibt es keine Unterschiede.

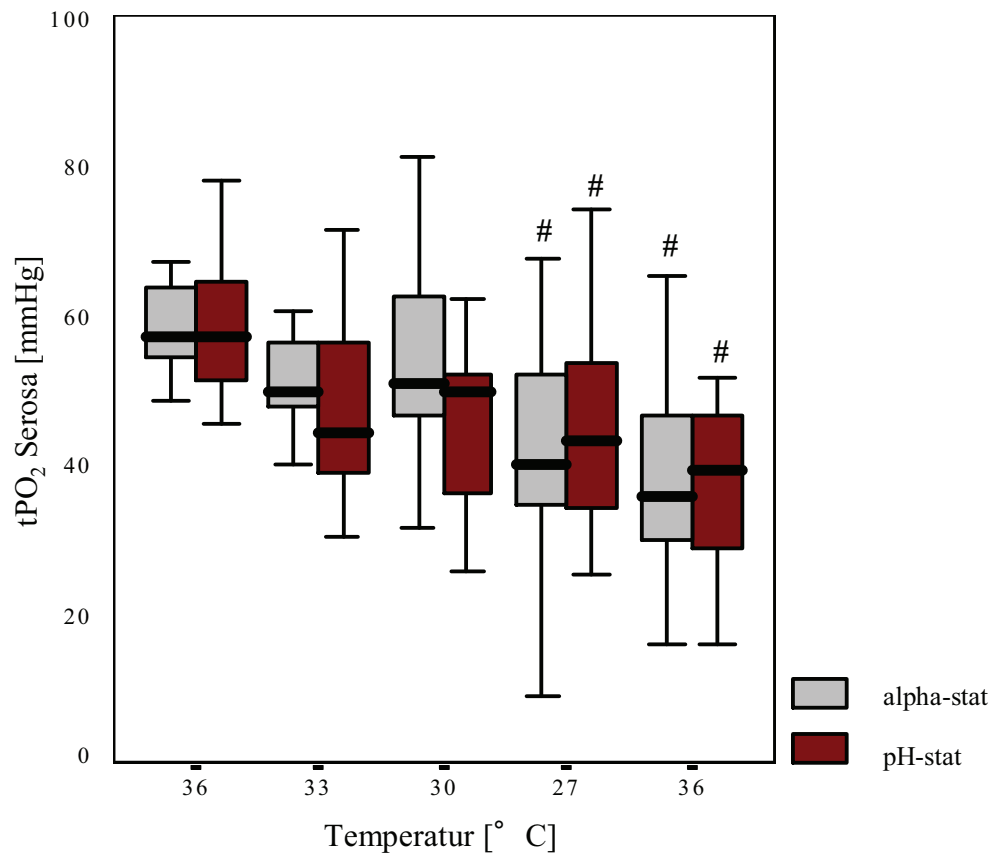


Abbildung 21: Intestinaler Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen (p < 0,05) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen (p < 0,05) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.4.6 Intestinaler Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa

Der Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa (tPO_2) sinkt ab 33 °C im Rahmen beider Beatmungsregime auf niedrige Werte ab. Auch nach Wiedererwärmung ist die Oxygenierung der Mukosa in beiden Gruppen reduziert.

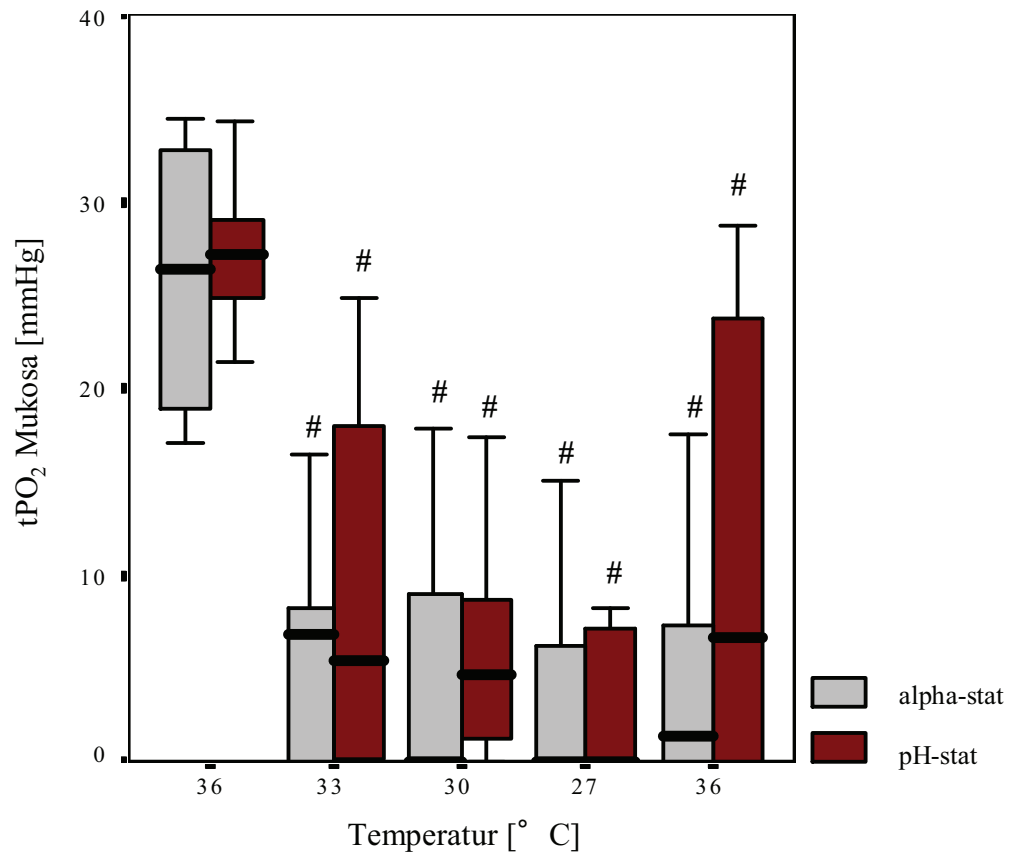


Abbildung 22: Intestinaler Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa

Werte als Boxplots des Median, sowie 10 % und 90 % Perzentile und 25 % und 75 % Interquartile. # signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zum Ausgangsstatus. § signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt.

3.4.7 Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung

Im Verlauf der Abkühlung kommt es zu einem Anstieg der mesenterialvenösen Sauerstoffsättigung (SO_{2mv}) bei 30 °C in der alpha-stat-Gruppe. Zusätzlich zu 30 °C ist die Sättigung bei 27 °C im pH-stat-Modus erhöht. Die Sättigung im pH-stat-Modus bei 27 °C ist höher als die Sättigung zum selben Messzeitpunkt in der alpha-stat-Gruppe (siehe Tabelle 4).

Tabelle 5: Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung

Alle Ergebnisse sind Mediane, sowie 25 % und 75 % Quartilen. # $p < 0,05$ vs Baseline innerhalb der Gruppen, § $p < 0,05$ zwischen alpha-stat-Gruppe und pH-stat-Gruppe zum selben Messzeitpunkt.

	alpha-stat					pH-stat				
Messzeitpunkt	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Mesenterial- venöse SO_2 [%]	62,4 (52,5- 67,6)	73,8 (60,5- 81,9)	76,7# (67- 87,9)	72,0 (62,2- 80,3)	63,2 (55,5- 69,9)	57,9 (51,8- 67,1)	66,4 (55,2- 84,2)	81,8 # (73,9- 89,9)	85,8 #§ (78,1- 89,2)	66,3 (54,1- 69,5)

4. Diskussion

4.1 Diskussion Methodik

4.1.1 Tiermodell

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

Die anatomischen und physiologischen Strukturen der Organismen von Mensch und Schwein ähneln sich sehr stark [82]. Insbesondere im Bereich des kardiovaskulären Systems [83, 84] und der Mikrozirkulation des Gastrointestinaltraktes besteht eine generelle Übereinstimmung [85]. Andere Tierarten, wie z. B. Hunde und Katzen, sind für die regionalen hämodynamischen Messungen im Splanchnikusgebiet ungeeignet, da bei diesen Spezies der Mechanismus eines starken venösen Blutpoolings im Leber-Milz-Bereich vorliegt [86].

Ein Kleintiermodell (z.B. Ratte) kann aufgrund von technischen Unzulänglichkeiten (großer Volumenverlust durch häufige Blutentnahmen; Unmöglichkeit der Platzierung von geeigneten Kathetern) sowie der anatomischen und physiologischen Unterschiede als nicht sinnvoll für die hier zu beantwortende Fragestellung betrachtet werden.

4.1.2 Prämedikation und Narkose

Die Spezies Schwein reagiert sehr sensibel auf Stresssituationen, so dass bereits minimale Irritationen ausreichen, um über eine Erhöhung des Sympathikotonus und einer damit verbundenen verstärkten Ausschüttung endogener Katecholamine die Hämodynamik und den Stoffwechsel des Tieres nachteilig zu beeinflussen [87]. Eine suffiziente Prämedikation ist dementsprechend unbedingt erforderlich. Für die Prämedikation wurden Ketamin und Flunitrazepam verwendet. Die Applikation erfolgte in einer für die Schweine gewohnten Umgebung. Die Auswahl der Prämedikation erfolgte nach den Gesichtspunkten der minimalsten Einflussnahme auf die systemische und regionale Hämodynamik. Ketamin gehört in die Gruppe der intravenösen Anästhetika und hat weitestgehend keinen Einfluss auf die Splanchnikusperfusion.

Initial kommt es jedoch zu einer etwa 30 min dauernden Stimulierung des kardiovaskulären Systems mit Anstieg des arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens [88]. Im Anschluß erfolgt keine weitere Veränderung der hämodynamischen Parameter. Aus diesem Grund erfolgte eine Stabilisierungsphase über 90 min, mit der Annahme, dass durch die konstante Dosierung des Ketamins von Beginn an hämodynamische Veränderungen auf die Präparationsphase beschränkt blieben und keinen Einfluss auf die Versuchsmesswerte hatten. Aufgrund ungenügender analgetischer Wirkung ist Ketamin als Monoanästhetikum bei invasiven Eingriffen nicht geeignet [89]. Durch die zusätzliche Gabe von Flunitrazepam konnte die Ketamindosis reduziert werden. Neben der narkotischen Wirkung wurden durch Flunitrazepam die unerwünschten hämodynamischen Nebenwirkungen des Ketamin abgeschwächt [90].

Auf die Anwendung von Opiatderivaten wurde unter dem Gesichtspunkt einer Beeinflussung des Kreislaufs durch diese Substanzgruppe verzichtet, da verschiedene Autoren von einer Abnahme des Gefäßwiderstandes und einer Reduktion der Durchblutung des Splanchnikusgebietes berichteten [91, 92].

Eine Anästhesie mit Propofol kam durch die dabei auftretende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes nicht in Frage. Außerdem verursacht dieses Narkosemittel eine Reduktion des systemischen Widerstandes, was wiederum zu einem Absinken des Perfusionsdruckes führt [93, 94].

Aus ähnlichen Gründen kam die Verwendung volatiler Anästhetika nicht in Frage. So kommt es unter Stickoxydulnarkose (Lachgasnarkose) zur Abnahme des intestinalen Blutflusses durch eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes in der Splanchnikusregion [95, 96].

Ein ähnlicher Effekt ist unter Isoflurannarkose zu beobachten, bei der sowohl die Sauerstofftransportkapazität des Blutes, sowie allgemein die Splanchnikusoxygenierung eingeschränkt wird [97, 98].

Unter Enfluran hingegen sinkt sowohl der mittlere arterielle Blutdruck und das Herzzeitvolumen, als auch der mesenteriale, portalvenöse und leberarterielle Blutfluss sowie die Sauerstoffaufnahme des Gewebes [99, 100].

Desfluran senkt die Herzfrequenz, den mittleren arteriellen Blutdruck und das Herzzeitvolumen, und regional im Splanchnikusgebiet die Perfusion der Arteria mesenterica superior [101].

Eine Halothannarkose erschien ungeeignet durch die dabei vorkommende Senkung des Herzzeitvolumens und der Sauerstoffextraktion des Gewebes, sowie durch den Abfall der intestinalen Perfusion [102].

Zur Muskelrelaxation wurde Pancuronium verwendet. Obwohl dieses als Bolus gegeben zwar einen Blutdruckanstieg und Tachykardie zur Folge hat [103], verursacht es bei kontinuierlicher Infusion jedoch keine hämodynamischen Veränderungen [104].

4.1.3 Verfahren zur Erzeugung einer kontrollierten Hypothermie

Alle Kühlverfahren beruhen auf der Kombination oder dem alleinigen Auftreten der Grundmechanismen Konvektion, Konduktion, Strahlung und Verdunstung. Man unterscheidet periphere, externe nichtinvasive von zentralen, internen invasiven Verfahren zur Kühlung. Zu den ältesten Methoden der Kühlung gehört die Exposition mit kaltem Wasser, kalter Luft und der Verwendung von Schnee- und Eispaketen. Nachteile dieser Verfahren waren jedoch lokale Durchblutungsstörungen und Erfrierungen an den Auflagestellen [5].

In vielen klinischen Hypothermiestudien hat sich die Thermoregulation über wasser- oder luftgekühlte Matten als Standard durchgesetzt. Die Zeitspanne zum Erreichen der definierten Zieltemperatur war jedoch relativ groß und variierte dabei zwischen 2 und 8 Stunden oder mehr [105, 106]. Die Kühlung über Kühlmatten ist neben den technischen Aspekten abhängig vom Alter, Geschlecht, „Bodymass-Index“ sowie der Art und Schwere der bestehenden Erkrankung oder Verletzung. Außerdem nehmen vasodilatatorische Medikamente und die physiologische Gegenregulation zur Thermogenese, wie Muskelzittern, Einfluss auf Ausmaß und Geschwindigkeit der Kühlung [107]. Weiterer Kritikpunkt ist die schlechte Steuerbarkeit der Hypothermie innerhalb des erwünschten Zielbereiches und die langsame Wiedererwärmungsphase [108]. Durch den Einsatz von zwei wassergekühlten Matten von ventral und dorsal mit einer Temperatur von 4 °C sowie von Wasser und Alkoholsprays war es in einer Studie an 136 Personen möglich bei 95 % der Patienten eine Zieltemperatur von 34 °C innerhalb von 2 h zu erreichen [109].

Eine Weiterentwicklung der Wärme- bzw. Kühlmatte ist eine „thermoregulatorische Umhüllung“, das sogenannte Allon-System, bei dem der gesamte Körper komplett von einer wassergekühlten Matte umgeben ist, welche für chirurgische Eingriffe geöffnet werden kann [110].

Auch steht mit dem „Arctic-sun-System“, bei dem die Kühlmatte direkt auf die Haut geklebt und damit die Konduktion verbessert wird, ein effektives Kühlsystem zur Verfügung [111].

Ein weiteres und nicht invasives Verfahren beruht auf der Manipulation der Körpertemperatur durch kalte Luft. Diese wird entweder in ein Kühlzelt (TheraKool, Kinetic Concepts, Wareham, UK) oder über ein Gebläse mit Kühlaggregat in spezielle Matten eingeleitet. Bei dieser Technik wird der Konvektionseffekt ausgenutzt: die Wärmeübertragung vom Körper auf die Luft verläuft bei stehender Luft langsamer und ist umso effektiver, je stärker die Luft den Körper umströmt [108].

Auch besteht die Möglichkeit einer selektiven Kopfkühlung, die bisher hauptsächlich bei Neugeborenen und Kleinkindern angewandt wurde [112]. In Kombination mit anderen nicht-invasiven Kühlverfahren eignet sich auch das Besprühen der Haut mit Wasser- und Alkoholsprays zur unterstützenden Verdunstung von Wärmeenergie.

Zu den invasiven Methoden zählen die nasale oder gastrale Lavage mit Eiswasser, die Infusion von kalten Flüssigkeiten, die kalte Peritoneallavage, die Kühlung mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation sowie intravaskuläre Kühlkatheter.

Die Verwendung kalter Infusionslösungen hat sich als eine einfache Möglichkeit erwiesen, Patienten rasch abzukühlen [106, 113, 114]. Für die rasche Kühlung werden allerdings große Flüssigkeitsmengen in kurzer Zeit benötigt, so dass sich diese Methode nur zur Induktion und eher nicht zur Aufrechterhaltung einer therapeutischen Hypothermie eignet.

Das sicherste und schnellste Verfahren nicht nur zur Hypothermieeinleitung, sondern auch zur Aufrechterhaltung und Beendigung der induzierten Hypothermie ist der Gebrauch von intravaskulären Kühlkathetern, insbesondere des Icy-Katheters (Alsius, Irvine, CA, USA). Mit diesem Katheter wurden nahezu alle bisher publizierten Daten zur endovaskulären Kühlung erhoben. Seit 2001 wurden verschiedene Studien zur Anwendbarkeit und Sicherheit der Kühlkatheter veröffentlicht [115-117]. In keiner dieser Studie traten Nebenwirkungen auf. In der größten Studie von Steinberg im Jahr 2004 wurden 153 Patienten untersucht, die im Rahmen einer elektiven Kraniotomie aufgrund eines zerebralen Aneurysmas zum einen endovaskulär und zum anderen extern mit Luftkissendecken gekühlt wurden. Die Kühlrate in der endovaskulären Gruppe betrug $4,77\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{h}^{-1}$ versus $0,87\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{h}^{-1}$ in der Gruppe mit externer Kühlung. Weitere Vorteile des endovaskulären Verfahrens sind die Unabhängigkeit von Alter,

Geschlecht und dem Ernährungszustand des Patienten sowie der im Vergleich zur oberflächlichen Kühlung nicht erhöhten Gefahr einer katheterassoziierten Thrombose, Blutung oder Infektion [118].

Aufgrund dieser Überlegungen, bei denen die gute Steuerbarkeit der Hypothermie durch intravaskuläre Kühlkatheter im Vordergrund stand, wurde diese Methode benutzt. Die Konstanz von Abkühlung und Wiedererwärmung innerhalb des gesamten Versuchsablaufs ermöglichte die Erhebung vergleichbarer Daten, welche mit einem anderen inkonstanten Kühlverfahren nicht möglich gewesen wäre. Dahingehend bestätigt diese Arbeit hinsichtlich der Kühlmethode die bestehenden Voruntersuchungen [116].

4.1.4 Gewebesauerstoffpartialdruckmessung

Die Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes auf der Oberfläche der Mukosa und Serosa des Jejunums erfolgte unter Verwendung der von Kessler und Lübbers entwickelten Mehrdrahtoberflächenelektrode [74, 119]. Durch diese Elektrode ist es möglich, die Sauerstoffversorgung im Bereich der Mikrozirkulation zu messen und auch einzelne Areale mit vermindertem Sauerstoffpartialdruck zu erfassen. Die Sauerstoffbilanzierung zwischen arteriellem und venösem Schenkel kann Gewebehypoxien sowie Mikrozirkulationsstörungen nicht erfassen. So kann man mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode schon Frühstadien registrieren, auch wenn sich die systemischen hämodynamischen Parameter noch im Normbereich befinden [120]. Die Stabilität der Messung wurde durch eine konstante Polarisierungsspannung von -700 mV und eine einstündige Vorlaufzeit gesichert. Des Weiteren wurde die Mehrdrahtoberflächenelektrode vor jedem Messzeitpunkt geeicht und während der Messung darauf geachtet, dass sich kein Luftsauerstoff, Darminhalt oder Blut an der Elektrodenoberfläche befanden, die die Messgenauigkeit einschränken könnten. Die Messung erfolgte in etwa 200 Einzelmessungen, wobei die Sonde mehrmals leicht gedreht wurde. Dieses diente der möglichst genauen Erfassung des Sauerstoffpartialdruckes in dem Messbereich und eventueller lokaler Unterschiede. Nach der Messung wurde die Elektrodenoberfläche gereinigt.

Im Vergleich zu anderen Methoden der Gewebesauerstoffpartialdruckmessung bietet die Mehrdrahtoberflächenelektrode einige Vorteile. So führt das geringe Eigengewicht der Sonde ($0,7 \text{ g} \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$) und das Vermeiden von Druck durch leichtes Aufsetzen dazu,

dass druckbedingte Gewebeischämien verhindert werden können [121]. Des Weiteren stellen Hämatome oder Mikrotraumen, wie sie bei den Nadel- oder Mikrostichelektroden auftreten und zu Ergebnisverfälschungen führen können, bei der Mehrdrahtoberflächenelektrode keine Fehlerquelle dar [122]. Die Darstellung der Messwerte erfolgte in Form von Histogrammen. Die Darstellungsform ist besonders gut geeignet, da unterschiedlich oxygenierte Gewebereiche gleichzeitig dargestellt werden können [74]. Physiologisch hat das Histogramm die Form einer Gauß'schen Glockenkurve und ist sowohl durch das Fehlen anoxischer Regionen, als auch durch eine homogene Verteilung um einen Mittelwert gekennzeichnet. Eine Linksverschiebung der Kurve würde auf eine schlechte Oxygenierung der untersuchten Region, eine Verbreiterung der Basis sowie die Ausbildung mehrerer Gipfel auf eine Mikrozirkulationsstörung hindeuten [74, 76, 119].

4.1.5 Intramukosale Kohlendioxidpartialdruckmessung

Die intramukosale pCO₂-Messung ist ein sehr sensitives Monitoring bei der Erfassung gastrointestinaler Perfusionsstörungen und beim Erkennen einer mukosalen Azidose auf der Grundlage einer intramukosalen CO₂-Akkumulation [123, 124]. Die in der klinischen Praxis eingesetzte Tonometriesonde misst den intramukosalen pCO₂ des Magens. Die Perfusion des Magens spiegelt jedoch nicht zwangsläufig die Perfusion der übrigen Splanchnikusgebiete wieder. Aus diesem Grund wurde die Tonometriesonde im Bereich des Jejunums platziert. Das Jejunum ist zum einen Versorgungsgebiet der Arteria mesenterica superior, zum anderen wurde in diesem Abschnitt auch der Oberflächensauerstoffpartialdruck gemessen. Aufgrund der gleichen anatomischen Position konnten die Messergebnisse der Tonometriesonde und der Mehrdrahtoberflächensauerstoffpartialdrucksonde korreliert werden. Zudem ermöglichte dieser Untersuchungsort Fehlbestimmungen durch Magensaft und bikarbonathaltiges Duodenalsekret auszuschließen.

Die Messung des Oberflächenkohlendioxidpartialdruckes nach dem tonometrischen Messprinzip wurde bereits 1964 von Bergofsky an der Harn- sowie Gallenblase durchgeführt, in dem er NaCl-Lösung direkt in die Hohlorgane füllte [125].

Kivisaari benutzte 1973 als erster einen mit NaCl-Lösung gefüllten Schlauch, welcher aus einem für O₂ und CO₂ durchlässigen Material bestand. Daraus entwickelte sich die Tonometrie mittels Kochsalz gefülltem Ballon, bei der durch Aspiration der

Lösung nach einer Äquilibrationszeit mit einem Blutgasanalysegerät der Kohlendioxidpartialdruck ermittelt wird [126]. Die starke Abweichung der Messwerte in Abhängigkeit vom verwendeten Blutgasgerät [127], den verschiedenen Messmedien im Katheter, den individuellen Schwankungen verschiedener Tonometriesonden und den sehr langen Äquilibrationszeiten von ca. 90 Minuten stellten hierbei methodische Probleme dar [128].

Heute steht dieser Methode die in dieser Studie verwendete Gas-Tonometrie gegenüber, die sich in den letzten Jahren entwickelte und eine kontinuierliche Messung durch ein geschlossenes Kreislaufsystem sowie kurze Äquilibrationszeiten bietet (siehe Methodik 2.6.5).

Eine weitere Methode, die zur Bestimmung des pCO₂ und des pH genutzt werden könnte, ist die Messung mit einem Paratrend-Katheter. Diese Sonde wurde ursprünglich für das intravasculäre Blutgasmonitoring entwickelt, kann jedoch auch für die Bestimmung mukosaler Werte zuverlässig eingesetzt werden [129].

4.1.6 Blutflussmessung

Die Messung des Blutflusses in der Arteria mesenterica superior erfolgte mit Hilfe einer nicht gefäßinvasiven, direkten Messmethode mittels Doppler-Ultraschallmessung. Die Messmethode basiert auf der Messung der Strömungsgeschwindigkeit (V) und dem Gefäßdurchmesser (D). Das Produkt der Gleichung

$$SMABF = V * (D * 2^{-1})^2 * \pi$$

erlaubt die Berechnung des mesenterialarteriellen Blutflusses (SMABF). Bei der Präparation war darauf zu achten, dass die Gefäße unter Schonung der Nervenplexus sauber abpräpariert waren, um den Durchmesser möglichst genau abschätzen zu können. Da der Messkopf jederzeit engen Kontakt zur Gefäßwand haben sollte wurden die Messköpfe der Größe des Gefäßes entsprechend angepasst und eine sorgfältige Fixierung durchgeführt. Eine mögliche Fehlerquelle war die korrekte Wahl der Größe des Flussmesskopfes. Da dieser lediglich nur geschätzt werden kann, liegt hier eine Ungenauigkeit in der Messmethode verborgen, wenn der Gefäßdurchmesser weniger als 75 % des Flußmesskopfdurchmessers aufweist. Dieser systematische Fehler ist dann jedoch in sämtlichen Messungen enthalten und verursacht absolute

Messungengenauigkeiten, die relativ gesehen eine Interpretation der Werte nicht verhindert. Um die Messgenauigkeit zu verbessern, wurde zwischen Flussmesskopf und Gefäß Ultraschallgel gegeben. Dadurch wurde zum einen die Leitfähigkeit verbessert, aber auch nicht zu vermeidende Kaliberunterschiede konnten so ausgeglichen werden.

Da der Ultraschall am Reflektor und nicht an korpuskulären Bestandteilen des Blutes, z.B. an Erythrozyten, gespiegelt wird, besteht eine Unabhängigkeit des Messverfahrens von Hämatokritwerten. Die Messergebnisse werden z.B. durch eine Hämodilution nicht verfälscht. Die Transit-Time Ultraschallflussmessung gilt derzeit als der Gold-Standard in der physiologischen Forschung, da das Messverfahren keinen Einfluss auf den Blutfluss in den entsprechenden Gefäßen ausübt. Schon in früheren Studien wurde diese Methode zur Blutflussmessung erfolgreich angewendet [101, 130].

Eine weitere Methode zur Blutflussmessung wäre die Verwendung radioaktiv-markierter Mikrosphären [131]. Mit dieser Methode kann man die regionale Durchblutung mehrerer Organe messen, ebenso die Blutverteilung innerhalb dieser Organe. Auch ist die Durchführung am wachen Tier möglich, also ohne Einsatz von Anästhetika oder vorheriger Präparation.

Problematisch sind jedoch der große apparative Aufwand sowie die Beeinflussung der Messwerte durch eine Vielzahl von Faktoren, wie zum Beispiel die homogene Durchmischung der Mikrosphären mit dem Blut, Größe und Zahl der verwendeten Mikrosphären, exakte Bestimmung der Radioaktivität in den Organen, sowie die Möglichkeit der Entstehung von Mikroembolisationen in den Kapillarstrombahnen der Organe [132, 133]. Da für die vorliegende Studie eine ausgedehnte Präparation aus Gründen der Druckmessung nicht zu umgehen war, wurde auf den Einsatz von radioaktiv markierten Mikrosphären verzichtet, da die direkte Ultraschallflussmessung den genannten Bedürfnissen bei akzeptablem Aufwand und genauer Flussmessung am ehesten entsprach.

Die Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) ist eine weitere Möglichkeit zur Messung des intestinalen mikrovaskulären Blutflusses [134]. Bei dieser Messmethode trifft monochromatisches Licht unter verschiedenen Winkeln auf kleinere und größere Blutgefäße und wird von diesen reflektiert. Das Produkt aus der mittleren Konzentration der sich bewegenden Teilchen im Gefäß und der mittleren Geschwindigkeit der sich bewegenden Teilchen im Gefäß ergibt den intestinalen mikrovaskulären Blutfluss. Die

LDF eignet sich zur Erfassung von relativen Veränderungen des mikrozirkulatorischen Blutflusses, soweit jene durch Änderungen der Geschwindigkeit der sich bewegenden Teilchen hervorgerufen werden. Nachteilig ist die Abhängigkeit der Messung von intravasalen Parametern (z.B. der Hämoglobinkonzentration), aber auch von der interstitiellen Teilchenkonzentration (Ödem). Da Veränderungen dieser Parameter nicht auszuschließen waren, wurde auf die Messung mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie verzichtet.

4.2 Diskussion Ergebnisse

4.2.1 Säure-Basen-Haushalt

Rahmenbedingung und Grundlage für den Vergleich der Untersuchungsergebnisse war die Einstellung der Beatmung im Sinne des alpha- und ph-stat-Modus unter Hypothermie.

Im alpha-stat-Modus wurde die Beatmung stoffwechselentsprechend angepasst, wobei über den gesamten Messzeitraum ein konstanter nicht temperaturkorrigierter (bei 37 °C gemessen) pH-Wert und pCO₂-Wert angestrebt wurde. Um den theoretischen Überlegungen des pH-stat-Modus gerecht zu werden, wurde die Ventilation über die Hypothermie induzierte Stoffwechselreduktion hinaus eingeschränkt. Bei dieser Strategie werden konstante temperaturkorrigierte pH- und pCO₂-Werte angestrebt.

In unserer Studie zeigte sich im alpha-stat-Modus ein konstanter arterieller pH- und pCO₂-Wert bei nicht temperaturkorrigierten gemessenen Werten (Messung bei 37 °C). Die Beatmung im Sinne des alpha-stat-Modus war damit erfüllt.

Der Anstieg des arteriellen pH und Abfall des arteriellen pCO₂ bei temperaturkorrigierten Werten im alpha-stat-Modus ist auf die erhöhte Löslichkeit von Gasen im Blut und Gewebe bei sinkender Temperatur zurückzuführen [40].

In der pH-stat-Gruppe konnten die Zielvorgaben konstanter arterieller temperaturkorrigierter pH und pCO₂ nur für den pH realisiert werden. Während dieser konstant blieb entwickelte sich ein Abfall des p_aCO₂ während der Abkühlungsphase von 5,1 kPa auf 4,0 kPa. Durch die überproportionale Ventilationseinschränkung kommt es im pH-stat-Modus zu einem Anstieg des CO₂-Gehaltes im Blut. Es ist anzunehmen, dass die Ventilationseinschränkung nicht ausgeprägt genug war, um die bei sinkender Körperkerntemperatur erhöhte Löslichkeit des Kohlendioxids zu kompensieren.

Während es unter Hypothermie in der alpha-stat-Gruppe zu einer scheinbaren Alkalose kommt, entwickelt sich im pH-stat-Modus eine relative Azidose. Eine im pH-stat-Modus bei nicht temperaturkorrigierten Werten gemessene Azidose ist entsprechend relativ zu betrachten, da der temperaturkorrigierte Kohlendioxidpartialdruck diese Azidose nicht anzeigt.

Eine Vielzahl an Studien demonstriert die in diesem Modell erhobenen Einflüsse des alpha- und pH-stat-Modus auf die Blutgase [135, 136].

Zur Beurteilung des Säure-Basen-Status unter Hypothermie war außerdem die Erfassung der Bikarbonatkonzentration und der Basenabweichung notwendig. Mit Hilfe dieser Werte kann der metabolische Schenkel des Säure-Basen-Haushaltes beurteilt werden. Aufgrund der Konstanz der Werte über den gesamten Versuchsablauf konnte eine metabolische Azidose oder metabolische Alkalose ausgeschlossen werden. Die Interpretation von der Basenabweichung und dem Standardbikarbonat kann temperaturunabhängig erfolgen, da Temperaturänderungen keinen Einfluss auf diese Werte haben [44].

4.2.2 Systemische Hämodynamik und Oxygenierung

Im Gegensatz zum konstanten systemischen Sauerstoffangebot kam es beim systemischen Sauerstoffverbrauch zu einer stetigen Abnahme in beiden Gruppen um annähernd 50 %. Ähnliche Ergebnisse liefert Pozos in seiner Untersuchung [30]. Die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs ist im Wesentlichen auf die Reduktion der Stoffwechselrate zurückzuführen. Studien haben gezeigt, dass die Stoffwechselrate am muskelrelaxierten Patienten mit Absinken der KKT um $6-10\% \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ abnimmt [37, 137]. Gleichfalls sinkt das Herzzeitvolumen in beiden Gruppen signifikant. Der mittlere arterielle Blutdruck bleibt bei einem zunehmend steigenden systemischen vaskulären Widerstand in beiden Gruppen konstant.

Der Einfluss des pH-Managements unter Hypothermie auf die Hämodynamik und den Metabolismus wurde auch von Hering an anästhesierten Schafen untersucht. Bei Kühlung auf $28\text{ }^\circ\text{C}$ kam es ebenfalls zu einem Abfall des Herzzeitvolumens und einer Reduzierung des Sauerstoffverbrauchs. Zusätzlich wurde ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes beobachtet. Zwischen der alpha-stat- und der pH-stat-Gruppe stellte er keine Unterschiede im Bezug zu den erhobenen hämodynamischen Parametern fest [138]. Der im Vergleich zu unserem Modell gemessene Abfall des mittleren

arteriellen Blutdruckes kann durch eine unzureichende sympathoadrenerge Gegenregulation im Schaf begründet sein oder auch Ausdruck einer unzureichenden Volumensubstitution. Um die Einflussnahme des Volumenstatus auf die systemische Hämodynamik zu vermeiden, wurde die Flüssigkeitssubstitution entsprechend eines konstanten intrathorakalen Blutvolumens angepasst. Das ITBV wurde von Lichtwarck-Aschoff als ein Parameter zur Beurteilung des zirkulierenden Blutvolumens bei schwer kranken Patienten entwickelt. Die Gruppe um Lichtwarck-Aschoff wies sowohl eine gute Korrelation zwischen ITBV und Herzzeitvolumenindex, als auch eine gute Korrelation zwischen ITBV und dem Sauerstoffangebot nach [139]. Durch ein konstantes ITBV konnte dementsprechend der Einfluss auf die o.g. Parameter verhindert werden. Bei 27 °C reichte die Thermodilution, d.h. die Temperaturdifferenz von Blut und Injektat (0,9 %ige NaCl-Lösung) nicht mehr aus, um entsprechende ITBV-Werte zu berechnen. Man kann jedoch auch hier von einem konstanten Volumenstatus ausgehen, da die Flüssigkeitssubstitution entsprechend dem vorherigen Verlauf in gleicher Weise fortgeführt wurde.

Ein weiterer wichtiger Faktor zur Beurteilung der systemischen und auch regionalen Hämodynamik und Oxygenierung ist die arterielle Hämoglobinkonzentration. Mit abnehmender Körpertemperatur kommt es zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Diese ist Folge einer durch die Hypothermie induzierten Erhöhung der Sauerstoffaffinität zum Hämoglobin mit erhöhten O₂Hb-Werten [41]. Einerseits führt dies zu einer ausreichenden Sättigung des Blutes mit Sauerstoff, aber andererseits zu einer schlechteren Sauerstoffabgabe im Gewebe.

4.2.3 Regionale Hämodynamik und Oxygenierung

Der mesenterialarterielle Blutfluss blieb unter Hypothermie trotz Abfall des Herzindex erhalten. Im Bereich der tiefen Hypothermie bei 27 °C verringert sich der mesenterialarterielle Blutfluss in der alpha-stat Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert bei 36 °C. Dies könnte zu einem verringerten intestinalen Sauerstoffangebot in der alpha-stat-Gruppe gegenüber der pH-stat-Gruppe bei 27 °C geführt haben. Der arterielle Hämoglobingehalt stieg indessen in beiden Gruppen bei fallender Temperatur. Die Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Perfusionsdruckes erfolgte durch eine Erhöhung des systemisch vaskulären Widerstandes.

Der intestinale Sauerstoffverbrauch verringerte sich in beiden Gruppen im Verlauf der Kühlung auf nahezu 50 % bei 27 °C. Hinsichtlich der verschiedenen Beatmungsregime sind nur marginale Unterschiede in den wichtigsten Parametern zur Beurteilung der regionalen Hämodynamik und Oxygenierung erkennbar.

Die Einflussnahme einer induzierten Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung des Gastrointestinaltraktes wurde bisher größtenteils im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe unter Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB) untersucht. So konnten Mathie und Hampton im Rahmen des CPB und Kühlung auf 28 °C am Menschen eine Abnahme des gastrointestinalen Blutflusses unter Hypothermie sowie eine induzierte Hämodilution konstatieren [140, 141]. Die hier beschriebene Hämodilution entsteht durch den Anschluß des Patienten/Versuchstieres an das mit kolloidaler sowie kristalloider Flüssigkeit gefüllte Herz-Lungen-Maschinen-System. Von besonderer Bedeutung ist dabei, daß die Hämodilution während der Operation unter kardiopulmonalem Bypass genutzt wird, um die durch Anwendung der Hypothermie erhöhte Blutviskosität zu senken [142, 143]. Weiterhin zeigte sich unter CPB und Verwendung einer Laser-Doppler-Flowmetrie in Studien von Ohri und Sicsic eine Abnahme der gastralen mukosalen Perfusion bei konstantem Sauerstoffangebot [73, 144]. Diesen Ergebnissen entgegen stehen Arbeiten von Thoren und Gardeback, bei denen es zu keiner Einflussnahme auf den intestinalen Blutfluss [145] oder sogar zu einer Zunahme der jejunalen mukosalen Perfusion kommt [146]. Ursächlich für diese widersprüchlichen Daten kann eine unterschiedlich eingestellte Pumpleistung der Herz-Lungen-Maschine sein. Diese Vermutung wird durch eine tierexperimentelle Untersuchung von Bastien unterstützt, die besagt, dass eine lineare Abhängigkeit zwischen Flussrate der Herz-Lungen-Maschine und Blutfluss von Magen, Jejunum, Ileum und Leber besteht [147].

Der konstante mesenterialarterielle Blutfluss in der pH-stat-Gruppe unserer Studie spricht für einen adäquaten Sauerstofftransport zum Dünndarm in diesem Regime. In der alpha-stat-Gruppe entwickelte sich bei 27 °C ein gegenüber dem pH-stat-Modus geringeres Sauerstoffangebot, dass durch den Abfall der mesenterialarteriellen Perfusion im alpha-stat bei 27 °C bedingt sein könnte. Der Abfall der Perfusion bei 27° C in der alpha-stat-Gruppe könnte durch den sinkenden $p_a\text{CO}_2$ unter Hypothermie in diesem Modus erklärt werden. Kohlendioxid ist ein Vasodilatator im Bereich der Mikrozirkulation. Fällt dieser Weg oder ist reduziert kann eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes zu einer Einschränkung der Perfusion führen.

Ein wichtiger Parameter zur Erfassung einer gastrointestinalen Perfusionsstörung und Ischämie ist der intramukosale $p\text{CO}_2$. Die in der klinischen Praxis eingesetzte Tonometriesonde misst den intramukosalen $p\text{CO}_2$ des Magens. Die Perfusion des Magens spiegelt jedoch nicht zwangsläufig die Perfusion der übrigen Splanchnikusgebiete wieder. Aus diesem Grund wurde die Tonometriesonde im Bereich des Jejunums platziert. In unserer Untersuchung konnten wir eine Abnahme des $pi\text{CO}_2$ bei 30 °C und 27 °C feststellen. Das könnte an einer verringerten CO_2 -Akkumulation in der jejunalen Mukosa oder an der erhöhten CO_2 -Löslichkeit unter Hypothermie liegen. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Daten von Ohri und Croughwell, die eine Erhöhung des intramukosalen Kohlendioxidpartialdruckes im Rahmen einer kardiopulmonalen Bypass induzierten Hypothermie postulierten [73, 148]. Dies könnte zum einen durch die unterschiedliche Lokalisation der Tonometriesonde bedingt sein und zum anderen Ausdruck einer möglichen durch die Herz-Lungen-Maschine induzierten Dysregulation des Blutflusses. Außerdem spiegelt die Messung mit Hilfe des Tonocap-Systems einen bei aktueller Temperatur erniedrigten intramukosalen Partialdruck des CO_2 wider, der durch eine verstärkte Löslichkeit von Kohlendioxid im kalten Blut verursacht wird. Dies korreliert mit einem Abfall des temperaturkorrigierten arteriellen $p\text{CO}_2$ bei 33 °C, 30 °C und 27 °C. Der in unserer Untersuchung festgestellte Abfall des intramukosalen Kohlendioxidpartialdruckes spricht daher nur bedingt für das Vorhandensein einer intakten Gewebepfusion mit ausreichender CO_2 -Auswaschung und kann eine intramukosale Ischämie nur unzureichend anzeigen. Zusätzlich ist eine geringere anaerobe CO_2 -Produktion als Ausdruck einer allgemeinen Reduzierung des Metabolismus unter Hypothermie zu berücksichtigen.

Die Messungen mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode auf der Serosa und Mukosa des Dünndarms geben Auskunft über die Oxygenierung auf Mikrozirkulationsebene und können so frühzeitig auf eine Minderperfusion hinweisen. In den Ergebnissen dieser Studie zeigt sich ein Abfall der Gewebeoxygenierung der Serosa bei 27 °C und nach Wiedererwärmung in beiden Gruppen. Die Gewebeoxygenierung der Mukosa ist bereits bei einer Temperatur von 33 °C stark reduziert und sinkt im Verlauf auf noch niedrigere Werte. Auch nach Wiedererwärmung wird die anfängliche Gewebeoxygenierung nicht erreicht. Die niedrigeren Oberflächensauerstoffpartialdruckwerte der Mukosa im Vergleich zur Serosa konnten auch schon in früheren Arbeiten erhoben werden [149]. Der Grund für den Gradienten innerhalb der Darmwand liegt in der spezifischen

anatomischen Situation der Dünndarmwand und speziell der Mukosa. Hier kommen vor allem das Gegenstromprinzip („countercurrent exchange“) [60], sowie der rechtwinklige Abgang der die Darmzotten versorgenden Arteriolen mit daraus resultierendem „plasma skimming“ und ein gleichzeitig an den Zottenspitzen aufgrund von resorptiven Aufgaben erhöhter Sauerstoffbedarf zum Tragen [59].

Neben diesen anatomischen Besonderheiten kann der Abfall des Herzzeitvolumens mit regulativem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes eine Mikrozirkulationsstörung begünstigen.

Außerdem spielt die Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve eine bedeutende Rolle bei der Oxygenierung von Mukosa und Serosa. Bei abfallender Temperatur steigt die Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff und erschwert damit die Sauerstoffabgabe im Gewebe. Dieses Phänomen könnte zusätzlich zur schlechten Gewebeoxygenierung unter Hypothermie beitragen. Ein weiterer Hinweis für eine schlechte Sauerstoffausschöpfung im Gewebe ist der Anstieg der mesenterialvenösen Sauerstoffsättigung in beiden Gruppen, welcher durch eine erhöhte Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff und der allgemeinen Reduzierung des Sauerstoffverbrauchs bedingt sein könnte. Die höhere mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung im pH-stat-Modus bei 27 °C könnte Ausdruck des verbesserten Sauerstoffangebots bei gleicher Sauerstoffabgabe an das Gewebe sein oder für eine schlechtere Sauerstoffabgabe an das Gewebe gegenüber dem alpha-stat-Modus sprechen. Ähnliche Ergebnisse erhebt Bacher in einer Studie an Patienten, die mit Hilfe endovaskulärer Katheter auf eine Temperatur von 32 °C gekühlt wurden. Auch hier kam es aufgrund der Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve und aufgrund des abfallenden Sauerstoffverbrauchs bei konstantem Sauerstoffangebot zu einem Anstieg der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung [150].

Auch führt die Erhöhung des systemischen vaskulären Widerstandes im Rahmen der Kältestressreaktion und der chirurgischen Manipulation zu einer Einschränkung der mukosalen Sauerstoffversorgung [68] und damit erhöhten Darmpermeabilität [151]. Die Hypothermie-induzierte Zunahme der Blutviskosität von 2 % pro °C führt zu einer Verschlechterung der Rheologie und kann zusätzlich eine Mikrozirkulationsstörung begünstigen. Während der abfallende $p_i\text{CO}_2$ ein nur ungenügender Marker eines ungestörten Abtransports von CO_2 und damit einer suffizienten Gewebepfusion ist, spricht die reduzierte Gewebeoxygenierung, insbesondere der Mukosa, für eine erhebliche Mikrozirkulationsstörung, die zur Schädigung der epithelialen Integrität

führen kann. Mögliche Folge ist eine bakterielle Translokation und Ausschüttung von Endotoxinen in die Blutbahn mit einhergehender Entzündungsreaktion bis hin zum Multiorganversagen.

5. Zusammenfassung

Der therapeutische Einsatz der kontrollierten Hypothermie erfolgt gemäß internationalen Empfehlungen im Rahmen einer globalen Hypoxie bei primären Herzkreislaufstillstand. Weiterhin findet sie u.a. zur Neuroprotektion bei neurochirurgischen und kardiochirurgischen Eingriffen Verwendung. Die Anwendung der therapeutischen Hypothermie führt aber zu Nebenwirkungen in verschiedensten Organsystemen. Hinsichtlich des Darmes belegen Studien, dass die Hypothermie eine intestinale Minderperfusion verursachen kann. Eine folgende Sauerstoffminderversorgung des Darmes, insbesondere der Mukosa, kann Auslöser für die Translokation von Bakterien und Endotoxinen sowie der Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren sein. Dies birgt die Gefahr der Entwicklung und Aufrechterhaltung eines „Systemic Inflammatory Response Syndrom“ (SIRS) und einer Sepsis bis hin zum Multiorganversagen. Die Auswirkungen der Hypothermie auf den Darm könnten durch Verwendung verschiedener Beatmungsregime positiv beeinflussbar sein, wie bereits an einigen Studien am Gehirn gezeigt werden konnte.

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss kontrollierter Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung am Dünndarm unter zwei verschiedenen Beatmungsregimen zu untersuchen. Die Messung der Gewebeoxygenierung mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode stellte im Rahmen dieser Studie den ersten experimentellen Einsatz zur Erfassung von Mikrozirkulationsstörungen unter Hypothermie dar. Im Hinblick auf die Perfusion und Oxygenierung des Dünndarmes ist der Vergleich der beiden Beatmungsregime so noch nicht beschrieben worden.

Die Zielstellungen wurden anhand eines etablierten akut instrumentierten Großtiermodells (Deutsches Hausschwein) untersucht. Das Großtiermodell erlaubte folgende Parameter gleichzeitig zu erfassen: Parameter der systemischen Hämodynamik in Relation zur Durchblutung des Dünndarmes (Ultraschallflussmessköpfe), Sauerstofftransport zum Dünndarm, Gewebesauerstoffpartialdrücke (Serosa und Mukosa) sowie den intestinalen mukosalen Kohlendioxidpartialdruck (Tonometrie). Alle Untersuchungen wurden am kontrolliert beatmeten Tier unter einer Basisanästhesie durchgeführt.

Der therapeutische Einsatz einer kontrollierten Hypothermie mittels invasiven Kühlsystems führte in unserer Studie zur regionalen Hypoxie in der intestinalen Mukosa bei Temperaturen unter 33 °C im Rahmen beider Beatmungsregime, welche auch nach

Wiedererwärmung bestehen blieb. Hinsichtlich der Perfusion und des Sauerstoffangebots bestehen geringe Vorteile für den pH-stat-Modus bei 27 °C. Ein positiver Einfluss auf die festgestellte Oxygenierungsstörung der Darmmukosa besteht jedoch nicht.

Der Einsatz eines geeigneten Beatmungsverfahrens bei induzierter therapeutischer Hypothermie muss in Bezug auf die erhobene Fragestellung weiterhin kontrovers diskutiert werden. In dieser Studie war für keines der verwendeten Verfahren ein eindeutig signifikanter Vorteil bezüglich der Perfusion und Oxygenierung des Dünndarms zu eruieren. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Mechanismen der durch Hypothermie induzierten mukosalen Hypoxie ursächlich aufzuklären und protektive Maßnahmen durch verschiedene Beatmungsverfahren oder therapeutische Maßnahmen zu entdecken.

6. Literaturverzeichnis

1. Zwiener U: Allgemeine und klinische Pathophysiologie Teil 2. Jena, Stuttgart: Fischer Verlag 1993, Seite 1023, 1031.
2. Schubert E: Physiologie des Menschen. Grundriss für medizinische Fachberufe. Verlag Wissenschaftliche Scripten Zwickau 2002, Seite 219.
3. Schmidt R, Lang F, Thews G: Physiologie des Menschen. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2005, 29. Auflage, Seite 894-895.
4. Mackowiak P, Wassermann S: A critical appraisal of 98,6°F; the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. The journal of the American Medical Association 1992; 268: 1578-1580.
5. Brüx A, Girbes ARJ, Poldermann KH: Kontrollierte milde und moderate Hypothermie. Anaesthesist 2005; 54: 225-244.
6. Fay T: Observations on prolonged human refrigeration. New York state journal of medicine 1940; 40: 1351-1354.
7. Fay T: Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease 1945; 4: 611-619.
8. Bigelow W, Lindsay W, Greenwood W: Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery. Annals of surgery 1950; 132: 849-866.
9. Rosomoff H, Clasen R, Hartstock R, Bebin J: Brain reaction to experimental injury after hypothermia. Archives of neurology 1965; 13: 337-345.

10. Milde L: Clinical use of mild hypothermia for brain protection: a dream revisited. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 1992; 4: 211-215.
11. Auer R: Non-pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001; 939: 271-282.
12. Busto R, Dietrich W, Globus M, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg M: Small differences in intranscemic brain temperature critically determine the extend of ischemic neuronal injury. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 1987; 7: 729-738.
13. Bernard S: Induced hypothermia in the intensive care unit: A review. *Anaesthesia and intensive care* 1996; 24: 382-388.
14. Bach F, Mertzluft F: Therapeutic hypothermia and acid-base management. *Anaesthesist* 2007; 56: 366-370.
15. Group HaCAS: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurological outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 2002; 346: 549-556.
16. Bernard SA, Gray T, Buist M: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *The New England journal of medicine* 2002; 346: 557-563.
17. Council ER: Guidelines for resuscitation. *Resuscitation* 2005; 67: 1-189.
18. Ning X, Chen S, Xu C, Li L, Yao L, Qian K, Krueger J, Hyyti O, Portman M: Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *Journal of applied physiology* 2002; 92: 2200–2207.

19. Siesjo B, Bengtsson F, Grampp W, Theander S: Calcium, excitotoxins and neuronal death in brain. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1989; 568: 234–251.
20. Xu L, Yenar iM, Steinberg G, Giffard R: Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 2002; 22: 21–28.
21. Winfree C, Baker C, Connolly EJ, Fiore A, Solomon R: Mild hypothermia reduces penumbral glutamate levels in the rat permanent focal cerebral ischemia model. *Neurosurgery* 1996; 38: 1216–1222.
22. Chi O, Liu X, Weiss H: Effects of mild hypothermia on bloodbrain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 933–938.
23. Huang Z, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan A: Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 1999; 26: 298–304.
24. Jurkovich G, Pitt R, Curreri P, Granger D: Hypothermia prevents increased capillary permeability following ischemia-reperfusion injury. *The Journal of surgical research* 1988; 44: 514–521.
25. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K: Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 1499-1502.
26. Globus M-T, Alonso O, Dietrich W, Busto R, Ginsberg M: Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of post-traumatic hypothermia. *Journal of neurochemistry* 1995; 65: 1704–1711.

27. Frank S, Higgins M, Fleisher L, Sitzmann J, Raff H, Breslow M: Adrenergic, respiratory, and cardiovascular effects of core cooling in humans. *The American journal of physiology* 1997; 272: 557–562.
28. Depocas F: Biochemical changes in exposure and acclimation to cold environments. *Br Med Bull* 1961; 17: 25-31.
29. Polderman K, Girbes A, Peerdeman S, Vandertop W: Hypothermia. *Journal of neurosurgery* 2001; 94: 853–855.
30. Pozos R, Danz I: Human physiological responses to cold stress and hypothermia. In: Pandolf KB, Burr RE (eds) *Medical aspects of harsh environments, Vol 1. Textbooks of military medicine*. Borden Institute, Office of the Surgeon General, US Army Medical Department, Washington, DC 2001: 351-382.
31. Frank S, Satitpunwaycha P, Bruce S, Herscovitch P, Goldstein D: Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake humans. *Clinical science (London)* 2003; 104: 503–508.
32. Polderman K, Peerdeman S, Girbes A: Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *Journal of neurosurgery* 2001; 94: 697–705.
33. Aibiki M, Kawaguchi S, Maekawa N: Reversible hypophosphatemia during moderate hypothermia therapy for brain-injured patients. *Critical Care Medicine* 2001; 29: 1726-1730.
34. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine* 2001; 345: 1359–1367.
35. Granberg P: Human physiology under cold exposure. *Arctic medical research* 1991; 50: 23-27.

36. Glickman N, Mitchell H, Keeton R, Lambert E: Shivering and heat production in men exposed to intense cold. *Journal of applied physiology* 1967; 22: 1-8.
37. Schaller B, Graf R: Hypothermia and stroke: the pathophysiological background. *Pathophysiology* 2003; 10: 7-35.
38. Salman H, Bergman M, Bessler H, Alexandrova S, Beilin B, Djaldetti M: Hypothermia affects the phagocytic activity of rat peritoneal macrophages. *Acta physiologica Scandinavica* 2000; 168: 431-436.
39. Watts D, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C: Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *The Journal of trauma* 1998; 44: 846-854.
40. Bacher A: Effects of body temperature on blood gases. *Intensive Care Medicine* 2005; 31: 24-27.
41. Mitchenfelder J, Theye R: Hypothermia: effect on canine brain and whole-body metabolism. *Anesthesiology* 1968; 29: 1107–1112.
42. Knichwitz G: Der Säure-Basen-Haushalt. *Intensivmedizin up2date* 2005; 1: 205-220.
43. Siggaard-Andersen O: *The Acid-Base Status of the Blood*. 4th edn. Copenhagen: Munksgaard, and Baltimore: William & Wilkins Company, 1974. 1974.
44. Singer D, Hellige G: Vorbereitung und Steuerung der extrakorporalen Zirkulation aus physiologischer Sicht. In: Preuße CJ, Schulte HD (Hrsg) *Extrakorporale Zirkulation - Heute*. Steinkopff, Darmstadt. 1991: 1-29.
45. Rosenthal T: The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. *The Journal of biological chemistry* 1948; 173: 25–30.

46. Hiramatsu T, Miura T, Forbes JM, du Plessis A, Aoki M, Nomura F, Holzman D, Jonas RA: pH strategies and cerebral energetics before and after circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109: 948-958.
47. Plöchl W, Cook DJ: Quantification and distribution of cerebral emboli during cardiopulmonary bypass in the swine: the impact of PaCO₂. *Anesthesiology* 1999; 90:183-190.
48. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, McKenzie FN, Guiraudon G. Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesth Analg* 1987; 66:825-832.
49. Michels N, Siddharth P, Kornblith P, Parke W: The variant blood supply to the small and large intestines. A new anatomic study based on four hundred dissections with a complete review of the literature. *The Journal of the International College of Surgeons* 1963; 39: 127–170.
50. Schwilden E-D: Anatomie und Physiologie im Splanchnikusgebiet. *Gefässchirurgie* 2006; 11: 148–158.
51. Schwilden E: Physiologie und Pathophysiologie der intestinalen Zirkulation. *Langenbecks Archiv für Chirurgie. Supplement II, (Kongressbericht 1990)* 1990: 285–290.
52. Johnson P: Autoregulation of blood flow in the intestine. *Gastroenterology* 1967; 52: 435–443.
53. Lundgren O: The regulation and distribution of intestinal blood flow. In: Marston A (ed) 2. ed *Vascular disease of the gut. Pathophysiology, recognition and management*. E. Arnold, Melbourne 1986; 16-29.
54. Knichwitz G, Kruse C, van Aken H: Intestinale Perfusionsstörungen beim Intensivpatienten. *Anaesthesist* 2005; 54: 41–48.

55. Haglund U: Pathophysiology of the visceral circulation. In: Geroulakos G, Cherry KJ (eds) Diseases of the visceral circulation. Arnold, London 2002; 24–38.
56. Jodal M, Haglund U, Lundgren O: Countercurrent exchange mechanisms in the small intestine. In: Shepherd AR, Granger DN (eds) Physiology of the intestine circulation. Raven Press, New York 1984; 83–96.
57. Brown RA: Ultrastructural changes in the canine ileal mucosal cell after mesenteric arterial occlusion. Archives of surgery 1970; 101: 290-297.
58. Fink M: Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. Critical Care Medicine 1991; 19: 627-641.
59. Takala J: Determinants of splanchnic blood flow. British Journal of Anaesthesia 1996; 77: 50-58.
60. Lundgren O, Haglund U: The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger. Life Sciences 1978; 23: 1411-1422.
61. Meakins J, Marshall J: The gut as the motor of multiple system organ failure. In: Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG et al (eds.): Splanchnic ischemia and multiple organ failure. London. Edwart Arnold 1989: 339-348.
62. Deitch E: The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. Archives of surgery 1990; 125: 403-404.
63. Moore E, Moore F, Franciose R, Kim F, Biffi W, Banerjee A: The postischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. The Journal of trauma 1994; 37: 881-887.
64. Marchant A, Deviere J, Byl B, De Groote D, Vincent J, Goldman M: Interleukin-10 production during septicaemia. Lancet 1994; 343: 707-708.

65. Volk H, Reinke P, Docke W: Clinical aspects: from systemic inflammation to 'immunoparalysis'. *Chemical immunology* 2000; 74: 162-177.
66. Mythen M, Webb A: The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ-dysfunction. *Intensive care medicine* 1994; 20: 203-209.
67. Massarrat S: Transient liver deterioration induced by general anesthesia. *Acta hepato-gastroenterologica* 1979; 2: 106-111.
68. Gelman S: Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Archives of surgery* 1976; 111: 881-883.
69. Reilly P, Bulkley G: Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Critical Care Medicine* 1993; 21: 55-S68.
70. Salzman A, Wang H, Wollert P: Endotoxin-induced ileal mucosal hyperpermeability in pigs: role of tissue acidosis. *American Journal of Physiology* 1994; 266: 633-646.
71. Nöldge-Schomburg G, Priebe H-J, Armbruster K, Pannen B, Haberstroh J, Geiger K: Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs. *Intensive care medicine* 1996; 22: 795-804.
72. Deitch EA: Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation: the role of neutrophils and hydroxyl radicals. *The Journal of trauma* 1990; 30: 942-952.
73. Ohri S, Bowles C, Mathie R: Effects of cardiopulmonary bypass perfusion protocols on gut tissue oxygenation and blood flow. *The Annals of thoracic surgery* 1997; 64: 163-170.
74. Kessler M, Hoeper J, Krumme B: Monitoring of tissue perfusion and cellular function. *Anesthesiology* 1976; 45: 184-197.

75. Spiegel H, Bünte H, In: Ehrly A, Hauss J: Methodik und klinische Anwendung der lokalen Gewebe-pO₂-Messung mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode. 1985: 40-52.
76. Spiegel H, Hauss J, Bünte H: Theory and methods of local tissue pO₂-monitoring in experimental angiology. *Angiology* 1987; 38: 1-12.
77. Nylander E, Lund N, Wranne B: Effect of increased blood oxygen affinity on skeletal muscle surface oxygen pressure fields. *J. Appl. Physiol.* 1983; 54: 99-104.
78. Gutierrez G: Cellular energy metabolism during hypoxia. *Critical Care Medicine* 1991; 19: 619-626.
79. Bergofsky E: Determination of tissue O₂ tensions by hollow visceral tonometers: Effect of breathing enriched O₂ mixtures. *J. Clin. Invest.* 1964; 43: 193-200.
80. Dawson A, Trenchard D, Guz A: Small bowel tonometry: Assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man. *Nature* 1965; 206: 943-944.
81. McLuckie A, Murdoch I, Marsh M, Anderson D: A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 1996; 85: 336-338.
82. Becker M, Beglinger R: Beitrag zur Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln beim Göttinger Miniatur-schwein. *Anaesthesist* 1979; 28: 334-338.
83. Beglinger R, Becker M, Eggenberger E, Lombard C: Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 1. Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter. *Clinical and experimental medicine* 1975; 165: 251-263.

84. Weiskopf R, Holmes M, Rampil I, Johnson B, Yasuda N, Targ A, Eger En: Cardiovascular safety and actions of high concentrations of I-653 and isoflurane in swine. *Anesthesiology* 1989; 70: 793-781.
85. Dodds W: The pig model for biomedical research. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 1982; 41: 247-256.
86. Messmer K, Wanner K, Reulen H, Nordmann K: Initiale Durchblutungsrelationen abdomineller Organe im Endotoxinschock. *Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie* 1966; 316: 659-664.
87. Young J: Catecholamines and intermediary metabolism. *Clinical engineering* 1977; 6: 599-631.
88. Idvall J, Ahlgren I, Aronsen K, Stenberg P: Ketamin infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *British Journal of Anaesthesia* 1979; 51: 1167-1173.
89. Nöldge G, Priebe H-J, Geiger K: Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isofluraneinduced hypotension in the anesthetized pig. *Anesthesia and analgesia* 1992; 75: 660-674.
90. Tarnow J, Hess W: Flunitrazepam-Vorbehandlung zur Vermeidung kardiovaskulärer Nebenwirkungen von Ketamin. *Der Anaesthesist* 1979; 28: 468-473.
91. Kien N, Reitan J, White D, Wu C, Eisele J: Hemodynamic responses to alfentanil in halothan-anesthetized dogs. *Anesthesia and analgesia* 1986; 65: 765-770.
92. Tverskoy M, Gelman S, Fowler K, Bradley E: Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation. *Anesthesia and analgesia* 1985; 64: 577-584.

93. Kling D, Bachmann B, Moosdorf R, Hempelmann G: Das hamodynamische Wirkprofil von Propofol im Vergleich zu Midazolam. Eine Studie bei koronarchirurgischen Patienten. *Anaesthesist* 1987; 36: 640-645.
94. Zwijsen J, Bovill J, Geelkerken R, Delahunt T, van Bockel J, Hermans J: Comparison of sulfentanil/propofol versus isoflurane/nitrous oxide anaesthesia on mesenteric artery blood flow. *Anaesthesia* 1996; 51: 1060-1063.
95. Thomson I, Hughes R, Fitch W, Campbell D: Effects of nitrous oxide on liver hemodynamics and oxygen consumption in the greyhound. *Anaesthesia*. *Anaesthesia* 1982; 37: 548-553.
96. Tverskoy M, Delman S, Fowler K, Bradley E: Intestinal circulation during inhalation anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 62: 462-469.
97. Lundeen G, Manohar M, Parks C: Systemic Distribution of Blood Flow in Swine while Awake and during 1.0 and 1.5 MAC Isoflurane Anesthesia with or without 50% Nitrous Oxide. *Anesthesia and analgesia* 1983; 62: 499-512.
98. Nöldge G, Priebe H, Geiger K: Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in the anesthetized pig. *Anesthesia and analgesia* 1992; 75: 660-674.
99. Irestedt L, Andreen M: Effects of Enflurane on Hemodynamics and Oxygen Consumption in the Dog with Special Reference to the Liver and Preportal Tissues. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1979; 23: 13-26.
100. Nöldge G, Priebe H, Kopp K-H, Pelchen T, Riegel W, Geiger K: Differences in the effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. *Anesthesia and analgesia* 1990; 71: 258-267.

101. Armbruster K, Nöldge-Schomburg G, Dressler I, Fittkau A, Haberstroh J, Geiger K: The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. *Anesthesia and analgesia* 1997; 84: 271-277.
102. Brismar B, Hedenstierna G, Lundh R, Tokics L: Oxygen uptake, plasma catecholamines and cardiac output during neurolept-nitrous oxide and halothane anaesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1982; 26: 541-549.
103. Stoelting R: The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients. *Anesthesiology* 1972; 36: 612-615.
104. Saxena P, Dhasmana K, Prakash O: A comparison of systemic and regional hemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium. *Anesthesiology* 1983; 59: 102-108.
105. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Jr., Muizelaar JP, Wagner FC, Jr., Marion DW, Luerssen TG, Chesnut RM, Schwartz M: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *The New England journal of medicine* 2001; 344(8): 556-563.
106. Bernard SA, Buist M: Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003; 31: 2041-2051.
107. Polderman KH: Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 757-769.
108. Kimberger O, Kliegel A, Popp E: Therapeutische Hypothermie in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin* up2date 2 2006; Heft 3: 257-264.
109. Polderman KH: Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30: 556-575.

110. Hofer C, Worn M, Tavakoli Rea: Influence of body core temperature on blood loss and transfusion requirements during off-pump coronary artery bypass grafting: a comparison of 3 warming systems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 838-843.
111. Mayer S, Kowalski R, Presciutti Mea: Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2508–2515.
112. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger Gea: Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001; 51: 275-281.
113. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR: Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 2744-2751.
114. Kliegel A, Losert H, Sterz Fea: Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest: a feasibility study. *Resuscitation* 2005; 64: 347-351.
115. Dixon S, Whitbourne R, Dae Mea: Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1928-1934.
116. Al-Senani F, Graffagnino C, Grotta J: A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CollGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004; 62: 143-150.
117. Kandzari D, Chu A, Brodie Bea: Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOWTEMP pilot study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 636–639.

118. Steinberg G, Ogilvy C, Shuer Lea: Comparison of endovascular and surface cooling during unruptured cerebral aneurysm repair. *Neurosurgery* 2004; 55(2): 307–314, discussion 314–315.
119. Lübbers D: Die Bedeutung des lokalen Sauerstoffdrucks und des pO_2 -Histogramms für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs. *Praktische Anästhesie, Wiederbelebung und Intensivtherapie* 1977; 12: 184-193.
120. Kessler M, Hoepfer J, Harrison D, Skolasinska K, Klövejorn W, Sebening F, Volkholz H, Beyer I, Kernbach C, Rettig V, Richter H: Tissue O_2 supply under normal and pathological conditions. *Advances in experimental medicine and biology* 1984; 169: 69-80.
121. Conzen P, Hobbhahn J, Goetz A: Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tensions during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 643-651.
122. Riethues M, Baumgärtl H, Buchholz R, Onken U, Lübbers DW: Oxygen Transfer from Gas Bubble into Liquid, in *Proceedings of the ISOTT -Meeting*, Editor^Editors. 1984: Nijmegen. 26-30.
123. Mythen M, Webb A: The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ-dysfunction. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 203-209.
124. Schlichtig R, Mehta N, Gayowski T: Tissue-arterial PCO_2 difference is a better marker of ischemia than intramucosal pH (pHi) or arterial pH-pHi difference. *American journal of critical care* 1996; 11: 51-56.
125. Bergofsky E: Determination of tissue O_2 tension by hollow visceral tonometers: Effect of breathing enriched O_2 mixtures. *The Journal of clinical investigation* 1964; 43: 193-200.

126. Kivisaari J, Niinikoski J: Use of silastic tube and capillary sampling technic in the measurment of tissue pO₂ and pCO₂. American journal of surgery 1973; 125: 623-627.
127. Knichwitz G, Mertes N, Kuhmann M: Improved pCO₂-measurement of six standard blood gas analysers with a phosphat buffered solution for gastric tonometry. Anaesthesia 1995; 50: 532-534.
128. Fiddian-Green R: Tonometry: Theory and Applications. Intensive Care World 1992; 9: 60-65.
129. Knichwitz G, van Aken H, Brüssel T: Gastrointestinal monitoring using measurement of intramucosal PCO₂. Anesth. Analg. 1998; 87: 134-142.
130. Andrási T, Buhmann V, Soós P, Juhász-Nagy A, G. S: Mesenteric complications after hypothermic cardiopulmonary bypass with cardiac arrest: underlying mechanisms. Artificial organs 2002; 26: 943-946.
131. Hof R: Messung der regionalen Durchblutung mit Hilfe von Tracer-Mikrosphären: Eine Methode, ihre Anwendung und ihre Probleme. Triangel 1982; 21: 29-36.
132. Gelman S: Use of microspheres for gut flow determinations. Surgery 1981; 89: 526.
133. Heymann A, Payne B, Hoffmann J, Rudolph A: Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. Progress in cardiovascular diseases 1977; 20: 55-79.
134. Boggett D, Blond J, Rolfe P: Laser Doppler measurements of blood flow in skin tissue. Journal of biomedical engineering 1985; 7: 225-232.

135. Volkert WA, Musacchia XJ: Blood gases in hamsters during hypothermia by exposure to He-O₂ mixture and cold. *The American journal of physiology* 1970; 219: 919-922.
136. Regan MJ, Eger EI: Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia at normothermia and moderate hypothermia during constant-depth halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1966; 27: 624-633.
137. Small D, Morley P, Buchan A: Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42: 185–207.
138. Hering J, Schroder T, Singer D, Hellige G: Influence of pH management on hemodynamics and metabolism in moderate hypothermia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1992; 104: 1388-1395.
139. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer U: Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine* 1992; 18: 142-147.
140. Mathie R, Ohri S, Batten J: Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass operations: the effect of temperature and pulsatility. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997; 114: 292–293.
141. Hampton W, Townsend M, Schirmer W: Effective hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Archives of surgery* 1989; 124: 458 –459.
142. Dittrich S, Schuth A, Aurich H, von Loeper J, Grosse-Siestrup C, Lange P: Haemodilution improves organ function during normothermic cardiopulmonary bypass: investigations in isolated perfused pig kidneys. *Perfusion* 2000; 15: 225-229.
143. Hall T: The pathophysiology of cardiopulmonary bypass. The risks and benefits of hemodilution. *Chest* 1995; 107: 1125-1133.

144. Sicsic J, Duranteau J, Corbineau H: Gastric mucosal oxygen delivery decreases during cardiopulmonary bypass despite constant systemic oxygen delivery. *Anesthesia and analgesia* 1998; 86: 455–460.
145. Gardeback M, Settergren G, Brodin LA, Jorfeldt L, Galuska D, Ekberg K, Wahren J: Splanchnic blood flow and oxygen uptake during cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2002; 16: 308-315.
146. Thorén A, Elam M, Ricksten S-E: Jejunal mucosal perfusion is well maintained during mild hypothermic cardiopulmonary bypass in humans. *Anesthesia and analgesia* 2001; 92: 5-11.
147. Bastien O, Piriou V, Aouifi A: Relative importance of flow versus pressure in splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology* 2000; 92: 457– 464.
148. Croughwell ND, Newman MF, Lowry E: Effect of temperature during cardiopulmonary bypass on gastric mucosal perfusion. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78: 34-38.
149. Nöldge G, Priebe H-J, Armbruster K, Pannen B, Haberstroh J, Geiger K: Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs. *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 795-804.
150. Bacher A, Illievich U, Fitzgerald R, Ihra G, Spiss C: Changes in oxygenation variables during progressive hypothermia in anesthetized patients. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 1997; 9: 205–210.
151. Ascione R, Talpahewa S, Rajakaruna C: Splanchnic organ injury during coronary surgery with or without cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *The Annals of thoracic surgery* 2006; 81: 97-103.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celcius
*	Multiplikationszeichen
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANF	Atrialer Natriuretischer Faktor
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Base Excess; Basenabweichung
C _a	Arterieller Sauerstoffgehalt
C _{gv}	Gemischtvenöser Sauerstoffgehalt
C _{mv}	Mesenterialvenöser Sauerstoffgehalt
cHb	Hämoglobinkonzentration
CPB	Cardio Pulmonary Bypass; kardiopulmonaler Bypass
CI	Cardiac Index, Herzindex
CO ₂	Kohlendioxid
COLD [®]	Cardiac Output, Lung and Liver Diagnostic
DO _{2int}	Intestinal Oxygen Delivery; intestinales Sauerstoffangebot
DO _{2tot}	Systemic Oxygen Delivery; systemisches Sauerstoffangebot
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indocyaningrün
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
KKT	Körperkerntemperatur
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MD	Atemwegsmitteldruck
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndroms; multiples Organversagen
MOV	Multiorganversagen
MPAD	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
O ₂ Hb	Sauerstoffsättigung des Hämoglobins
piCO ₂	Intramukosaler Kohlendioxidpartialdruck

pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PAK	Pulmonalarterienkatheter
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
p _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
p _a CO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	Pulmonary-Capillary Wedge Pressure; pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PD	Plateaudruck
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome; generalisierte Entzündungsreaktion
SMABF	Superior Mesenteric Arterial Blood Flow; mesenterialarterieller Blutfluss
S _a O ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
S _{mv} O ₂	Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung
S _{gv} O ₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	Systemic Vascular Resistance; systemischer Gefäßwiderstand
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor Alpha
TBI	Traumatic Brain Injury
TBV	Thorakales Blutvolumen
tPO ₂ -Serosa	Gewebeoxygenierung der Serosa (Darm)
tPO ₂ -Mukosa	Gewebeoxygenierung der Mukosa (Darm)
VO _{2int}	Intestinaler Sauerstoffverbrauch
VO _{2tot}	Systemischer Sauerstoffverbrauch
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

7.2 Formeln

Gleichung zur Berechnung des systemischen Gefäßwiderstandes

$$\text{SVR} [\text{mmHg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}] = (\text{MAD} [\text{mmHg}] - \text{ZVD} [\text{mmHg}]) \cdot \text{HZV} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]^{-1} \cdot 80 \cdot \text{KG} [\text{kg}]^{-1}$$

MAD = mittlerer arterieller Druck, ZVD = zentralvenöser Druck, HZV = Herzzeitvolumen, SVR = Systemic Vascular Resistance (systemischer Gefäßwiderstand), KG = Körpergewicht

Formel zur Berechnung der Sauerstoffangebots - und Verbrauchsvariablen

Sauerstoffgehalt

Arteriell:

$$C_a [\text{ml O}_2 \cdot \text{dl}^{-1} \text{ Blut}] = \text{Hb} [\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot S_{a\text{O}_2} [\%] \cdot 1,34 [\text{ml O}_2 \cdot \text{g}^{-1} \text{ Hb}] + p_{a\text{O}_2} [\text{mmHg}] \cdot 0,0031 [\text{ml O}_2 \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1} p_{a\text{O}_2}] \cdot$$

Gemischtvenös:

$$C_{\text{gv}} [\text{ml O}_2 \cdot \text{dl}^{-1} \text{ Blut}] = \text{Hb} [\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot S_{\text{gv}\text{O}_2} [\%] \cdot 1,34 [\text{ml O}_2 \cdot \text{g}^{-1} \text{ Hb}] + p_{\text{gv}\text{O}_2} [\text{mmHg}] \cdot 0,0031 [\text{ml O}_2 \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1} p_{\text{gv}\text{O}_2}] \cdot$$

Mesenterialvenös:

$$C_{\text{mv}} [\text{ml O}_2 \cdot \text{dl}^{-1} \text{ Blut}] = \text{Hb} [\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}] \cdot S_{\text{mv}\text{O}_2} [\%] \cdot 1,34 [\text{ml O}_2 \cdot \text{g}^{-1} \text{ Hb}] + p_{\text{mv}\text{O}_2} [\text{mmHg}] \cdot 0,0031 [\text{ml O}_2 \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1} p_{\text{mv}\text{O}_2}] \cdot$$

Sauerstoffangebot

$$\text{Systemisch: } \text{DO}_{2\text{tot}} [\text{ml O}_2 \cdot \text{min}^{-1}] = C_a [\text{ml O}_2 \cdot 100\text{ml}^{-1}] \cdot \text{HZV} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}]$$

$$\text{Dünndarm: } \text{DO}_{2\text{int}} [\text{ml O}_2 \cdot \text{min}^{-1}] = C_a [\text{ml O}_2 \cdot 100\text{ml}^{-1}] \cdot \text{SMABF} \cdot 10^{-2} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}]$$

Sauerstoffverbrauch

$$\text{Systemisch: } \text{VO}_{2\text{tot}} [\text{ml O}_2 \cdot \text{min}^{-1}] = (C_a [\text{ml O}_2 \cdot 100\text{ml}^{-1}] - C_{\text{gv}} [\text{ml O}_2 \cdot 100\text{ml}^{-1}]) \cdot \text{HZV} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}]$$

$$\text{Dünndarm: } \text{VO}_{2\text{int}} [\text{ml O}_2 \cdot \text{min}^{-1}] = (C_a [\text{ml O}_2 \cdot 100\text{ml}^{-1}] - C_{\text{mv}} [\text{ml O}_2 \cdot 100\text{ml}^{-1}]) \cdot \text{SMABF} \cdot 10^{-2} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}]$$

$S_{a\text{O}_2}$ = arterielle Sauerstoffsättigung, $p_{a\text{O}_2}$ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, $S_{\text{gv}\text{O}_2}$ = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, $p_{\text{gv}\text{O}_2}$ = gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck, $S_{\text{mv}\text{O}_2}$ = mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung, $p_{\text{mv}\text{O}_2}$ = mesenterialvenöser Sauerstoffpartialdruck, SMABF = Blutfluss der Arteria mesenterica superior

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Biometrische Daten	37
Tabelle 2: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (nicht temperaturkorrigiert und temperaturkorrigiert).....	42
Tabelle 3: Sonstige respiratorische und metabolische Parameter.....	43
Tabelle 4: Systemische Hämodynamik und Oxygenierung.....	45
Tabelle 5: Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung	56

7.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über das alpha- und pH-stat-Regime.....	13
Abbildung 2: Das Gegenstromprinzip (Counter-Current-Exchange) der Darmzotte...	15
Abbildung 3: Bauchraum nach Laparotomie.....	23
Abbildung 4: Darstellung der Arteria mesenterica superior	24
Abbildung 5: Tonometriesonde im Jejunum	25
Abbildung 6: Flussmesskopf	27
Abbildung 7: CoolGard [®] -System	34
Abbildung 8: Versuchsprotokoll.....	35
Abbildung 9: Nicht-temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert.....	38
Abbildung 10: Temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert.....	39
Abbildung 11: Nicht-temperaturkorrigierter arterieller Kohlendioxidpartialdruck.....	40
Abbildung 12: Temperaturkorrigierter arterieller Kohlendioxidpartialdruck	41
Abbildung 13: Herzindex.....	46
Abbildung 14: Systemischer vaskulärer Widerstand.....	47
Abbildung 15: Systemischer Sauerstoffangebot-Index	48
Abbildung 16: Systemischer Sauerstoffverbrauch-Index	49
Abbildung 17: Blutfluss der Arteria mesenterica superior	50
Abbildung 18: Intestinaler Sauerstoffangebot-Index.....	51
Abbildung 19: Intestinaler Sauerstoffverbrauch-Index	52
Abbildung 20: Intestinaler intramukosaler Kohlendioxidpartialdruck.....	53
Abbildung 21: Intestinaler Gewebesauerstoffpartialdruck Serosa	54
Abbildung 22: Intestinaler Gewebesauerstoffpartialdruck Mukosa	55

7.5 Selbständigkeitserklärung

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

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

7.6 Thesen

1. Eine kontrollierte, induzierte Hypothermie wird heutzutage im Rahmen kardiovaskulärer oder neurochirurgischer Eingriffe sowie bei globaler Hypoxie nach Herz-Kreislaufstillstand zur Verlängerung der Ischämietoleranz mit hoher Evidenz empfohlen.
2. Im Rahmen einer therapeutischen Hypothermie kommt es zu vielfältigen Nebenwirkungen auf die Organsysteme, welche die Vorteile einer Neuroprotektion aufheben könnten.
3. Es gibt Hinweise darauf, dass eine induzierte Hypothermie eine intestinale Minderperfusion und mukosale Hypoxie verursachen kann. Diese Faktoren können zur Entwicklung und Aufrechterhaltung einer generalisierten entzündlichen Reaktion des Körpers und einer Sepsis bis hin zum Multiorganversagen führen.
4. Die Beatmung unter Hypothermie kann durch zwei verschiedene Beatmungsregime erfolgen (alpha-stat versus pH-stat). Zum einen wird angestrebt, pH-Werte auf 7,40 und pCO₂-Werte auf 40 mmHg bei einer Bluttemperatur von 37 °C einzustellen (alpha-stat). Zum anderen werden Blutgas-Normwerte bei jeweiliger hypothermer Temperatur eingehalten (pH-stat).
5. Im Rahmen dieser Beatmungsverfahren konnte in Studien eine unterschiedliche Einflussnahme auf die intrakranielle Hämodynamik festgestellt werden. Bezüglich der Auswirkungen auf die Perfusion und Oxygenierung am hypothermen Darm ist der Vergleich der Beatmungsregime noch nicht beschrieben worden.
6. Das Ziel dieser Studie war zu untersuchen, in wie weit kontrollierte Hypothermie unter den zwei genannten Beatmungsregimen die Perfusion und Oxygenierung des Dünndarms beeinflusst.

7. Ein sicheres und schnelles Verfahren nicht nur zur Hypothermieeinleitung, sondern auch zur Aufrechterhaltung und Beendigung der induzierten Hypothermie ist der Gebrauch von intravaskulären Kühlkathetern.
8. Das Herzzeitvolumen sinkt in beiden Gruppen während der Abkühlung. Der mittlere arterielle Blutdruck bleibt konstant. Mit fallenden Temperaturen kommt es zu einem Anstieg des systemischen vaskulären Widerstandes.
9. Der mesenterialarterielle Blutfluss bleibt unter Hypothermie trotz Abfall des Herzindex in der pH-stat-Gruppe konstant, während es in der alpha-stat-Gruppe zu einer leichten Reduktion bei 27 °C kommt.
10. Die mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode gemessene Gewebeoxygenierung der Dünndarmserosa sinkt bei 27 °C und bleibt nach Wiedererwärmung verringert. Die Gewebeoxygenierung der Dünndarmmukosa ist bereits ab 33 °C stark reduziert und sinkt im Verlauf der Kühlung sowie nach Wiedererwärmung auf noch niedrigere Werte ab.
11. Die Sauerstoffminderversorgung des Darmes im Rahmen der kontrollierten Hypothermie kann durch keines der beiden Beatmungsregime positiv beeinflusst werden.
12. Mögliche Ursachen für die angezeigte intestinale mukosale Oxygenierungsstörung können eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit erschwerter Abgabe von Sauerstoff im Gewebe, ein Anstieg des systemischen vaskulären Widerstandes sowie die unter Hypothermie induzierte Zunahme der Blutviskosität mit einhergehender Verschlechterung der Rheologie sein.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten.

Für die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen Daten und materiellen Voraussetzungen danke ich der Direktorin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Rostock, Frau Prof. Dr. med. Gabriele F. E. Nöldge-Schomburg.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Dierk Vagts und Herrn Dr. med. Christian Mutz, die mich während der Datenerhebung sowie der Erstellung der Dissertationsschrift betreuten und mir in allen fachlichen Fragen stets zur Seite standen.

Weiteren Dank gilt Alexander Gehring, meinem Wegbegleiter während der langen Tage im Tier-OP, der mir ein guter Freund geworden ist.

Für die Durchsicht dieser Arbeit danke ich meinen langjährigen Freunden Martin Behrens und Christian Klopsch.

Meiner Freundin Janine Schersching danke ich für die Motivation und liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen.

Ohne die ausdauernde und vielseitige Unterstützung meiner Eltern Gerlinde und Thomas Lüth wäre die Umsetzung meines Studiums und meiner Promotion nicht möglich gewesen. Ihnen und meiner Schwester Claudia Lüth möchte ich vom ganzen Herzen danken.