

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

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

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

vorgelegt von
Peter Hettenbach
aus Heidelberg
Rostock 2011

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dierk A. Vagts
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Krankenhaus Hetzelstift
Stiftstraße 10, 67434 Neustadt/Weinstraße

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Torsten Loop
Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg

3. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Bünger
Chirurgische Universitätsklinik Rostock
Schillingallee 35, 18057 Rostock

Tag der Einreichung: 08.04.2011

Tag der mündlichen Verteidigung: 30.11.2011

A Inhaltsverzeichnis

A	Inhaltsverzeichnis	-III-
B	Abbildungsverzeichnis	-VII-
C	Tabellenverzeichnis	-VIII-
D	Abkürzungsverzeichnis	-VII-
1	Einleitung	-1-
1.1	Die Bedeutung der Sepsis für die Intensivmedizin	-1-
1.2	Physiologie der Splanchnikusoxygenierung	-3-
1.2.1	Physiologie der Leberdurchblutung	-3-
1.2.2	Physiologie der Dünndarmdurchblutung	-6-
1.3	Sympathikolyse	-8-
2	Methodik	-11-
2.1	Versuchsgenehmigungen	-11-
2.2	Versuchstiere	-11-
2.3	Anästhesie	-11-
2.3.1	Prämedikation und Narkose	-11-
2.3.2	Beatmung	-12-
2.3.3	Basisflüssigkeitssubstitution	-13-
2.3.4	Anlage eines Periduralkatheters	-13-
2.4	Präparation	-14-
2.4.1	Präparation der extraabdominellen Gefäße	-14-
2.4.1.1	Präparation der Halsgefäße	-14-
2.4.1.2	Präparation der Arteria femoralis	-16-
2.4.2	Präparation des Abdomens	-16-
2.4.2.1	Präparation der Arteria mesenterica cranialis	-17-
2.4.2.2	Präparation der Arteria hepatica propria	-17-

2.4.2.3	Präparation der Vena portae	-17-
2.4.2.4	Katheterisierung der Vena hepatica	-18-
2.4.2.5	Präparation der Vena mesenterica superior	-18-
2.4.2.6	Anlage der Tonometriesonde	-18-
2.4.2.7	Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters	-18-
2.5	Messmethoden	-19-
2.5.1	Hämodynamik	-19-
2.5.1.1	Herzfrequenz	-19-
2.5.1.2	Herzzeitvolumen	-19-
2.5.1.3	Intravasale Druckmessung	-20-
2.5.1.4	Blutflussmessung	-21-
2.5.1.5	Berechnete Kreislaufparameter	-22-
2.5.2	Blutgase	-22-
2.5.3	Gewebesauerstoffpartialdruck	-22-
2.5.3.1	Aufbau der Mehrdrahtoberflächensonde	-23-
2.5.3.2	Prinzip der Messung	-24-
2.5.3.3	Eichung	-24-
2.5.3.4	Messvorgang	-24-
2.5.4	Intestinaler mukosaler Kohlendioxidpartialdruck	-25-
2.5.5	Messungen mittels transpulmonaler Indikatorverdünnung	-25-
2.5.5.1	Intrathorakales Blutvolumen (ITBV)	-26-
2.5.5.2	Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)	-27-
2.5.5.3	Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (PDR_{ICG})	-27-
2.5.6	Klinische Chemie	-28-
2.6	Sympathikolyse	-28-
2.6.1	Induktion und Aufrechterhaltung der Sympathikolyse	-28-
2.6.2	Verifikation der Sympathikolyse	-28-
2.7	Induktion der Endotoxinämie	-29-
2.8	Versuchsablauf	-29-
2.9	Statistik	-31-

3	Ergebnisse	-32-
3.1	Biometrische Daten	-32-
3.2	Nachweis der Sympathikolyse	-32-
3.3	Hämodynamik und Oxygenierung	-33-
3.3.1	Systemische Hämodynamik	-33-
3.3.2	Regionale Hämodynamik	-40-
3.3.2.1	Leber	-40-
3.3.2.2	Darm	-43-
3.3.3	Regionale Oxygenierung	-43-
3.3.3.1	Leber	-43-
3.3.3.2	Darm	-46-
3.4	Respiratorische Parameter	-50-
4	Diskussion	-52-
4.1	Diskussion der Methodik	-52-
4.1.1	Tierauswahl	-52-
4.1.2	Prämedikation und Narkose	-52-
4.1.3	Beatmung	-54-
4.1.4	Präparation	-55-
4.1.5	Messmethoden	-56-
4.1.5.1	Blutflussmessung	-56-
4.1.5.2	Gewebesauerstoffpartialdruckmessung	-58-
4.1.5.3	Intestinale mukosale Kohlendioxidmessung	-59-
4.1.6	Durch Epiduralanästhesie induzierte regionale Sympathikolyse	-60-
4.1.7	Wahl des Katecholamins Dopamin	-62-
4.2	Diskussion der Ergebnisse	-68-
4.2.1	Systemische Hämodynamik	-68-
4.2.2	Hepatische Hämodynamik und Sauerstoffversorgung	-70-
4.2.3	Intestinale Hämodynamik und Sauerstoffversorgung	-72-

5	Zusammenfassung	-75-
6	Literatur	-77-
7	Anhang	-102-

B Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Leberläppchen schematisch	- 4-
Abbildung 2: Mallescher Raum	- 5-
Abbildung 3: Perfusion einer Darmzotte	- 7-
Abbildung 4: Ischämische neben gesunder Darmzotte	- 7-
Abbildung 5: Strukturformel von Dopamin	-10-
Abbildung 6: Kontrastmittelwolke zur Lagekontrolle des PDK	-14-
Abbildung 7: Schleuse zum Einführen des Pulmonalkatheters und zentraler Venenkatheter in der Vena jugularis interna rechts	-15-
Abbildung 8: Versuchsablauf	-30-
Abbildung 9: Adrenalin Spiegel im Serum, EDP-Gruppe	-32-
Abbildung 10: Adrenalin Spiegel im Serum, ED-Gruppe	-33-
Abbildung 11: Cardiac Index	-36-
Abbildung 12: Mittlerer arterieller Druck	-37-
Abbildung 13: Mittlerer pulmonalarterieller Druck	-38-
Abbildung 14: Intrathorakales Blutvolumen	-39-
Abbildung 15: THBF/CO	-42-
Abbildung 16: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck der Leber	-46-
Abbildung 17: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck der Dünndarmserosa	-49-
Abbildung 18: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck der Dünndarmmukosa	-50-

C Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Systemische Hämodynamik	-35-
Tabelle 2: Hepatische Hämodynamik	-41-
Tabelle 3: Intestinale Hämodynamik	-43-
Tabelle 4: Hepatische Oxygenierungsparameter	-45-
Tabelle 5: Intestinale Oxygenierungsparameter	-48-
Tabelle 6: Respiratorische Parameter	-52-

D Abkürzungsverzeichnis

C°	Grad Celsius
A.	Arteria
a.	arteriell
Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
AZV	Atemzugvolumen
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CI	Cardiac Index (Herzindex)
CO	Cardiac Output
CO₂	Kohlendioxid
COLD[®]	Cardiac output, Oxygenation, Lung water/Liver function Diagnosis
COMP	Compliance
DO₂	Sauerstoffangebot
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
FiO₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
Fr	French
G	Gauge
GmbH	Gemeinschaft mit beschränkter Haftung
GEDV	gesamenddiastolisches Volumen
h	Stunde
HABF	hepatoarterieller Blutfluss
HABR	hepatic arterial buffer response
HAVR	Strömungswiderstand A. hepatica
HF	Herzfrequenz
hvSO₂	hepatovenöse Sauerstoffsättigung
htpO₂	Gewebe-Sauerstoffpartialdruck der Leber
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indocyaningrün

ID	Innendurchmesser
IE	Internationale Einheiten
int	intestinal
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITTV	intrathorakales Thermovolumen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kPa	Kilopascal
KT	Körpertemperatur
L	lumbal
µg	Mikrogramm
MAP	mittlerer arterieller Druck
mbar	Millibar
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPAP	mittlerer pulmonalerarterieller Druck
mttIT	mittlere Transitzeit
mvsO₂	mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung
MODS	multiple organ dysfunction syndrome
MZP	Messzeitpunkt
NaCl	Natriumchlorid
paCO₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAMP	pathogen associated molecular pattern
paO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	pulmonalerarterieller Druck
PBV	Blutvolumen der Lungenstrombahn
PCWP	pulmonar capillary wedge pressure
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
PDR	Plasmaverschwinderate (plasma disappearance rate)
PEEP	positive endexpiratory pressure

piCO₂	intestinaler mukosaler Kohlendioxidpartialdruck
PVBF	portalvenöser Blutfluss
PVVR	Strömungswiderstand V. portae
PVR	1. pulmonaler Gefäßwiderstand 2. portalvenöser Widerstand
SB	Größenangabe der Transsonic Ultraschallflussmessköpfe
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SMABF	mesenterialarterieller Blutfluss
SMAVR	Strömungswiderstand Arteria mesenterica
smvO₂	mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
TBV	totales Blutvolumen
Th	thorakal
THBF	totalhepatischer Blutfluss
U/min	Umdrehungen pro Minute
V.	Vena
v.	venös
VO₂	Sauerstoffverbrauch
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenenkatheter

1 Einleitung

1.1 Die Bedeutung der Sepsis für die Intensivmedizin

Septische Krankheitsbilder spielen aus vielerlei Hinsicht eine bedeutende Rolle in der heutigen Intensivmedizin. Eine 2003/2004 groß angelegte Querschnittstudie durch das SepNet (Kompetenznetzwerk zur Erforschung der Sepsis), die an 310 Krankenhäusern 454 Intensivstationen erfasste und bei der insgesamt 3877 Patienten untersucht wurden, brachte zutage, dass jährlich in Deutschland hochgerechnet etwa 79000 Einwohner an einer Sepsis und 75000 an einer schweren Sepsis erkranken. Bundesweit sterben jedes Jahr ungefähr 60000 Menschen an einer Sepsis. Damit ist die Sepsis hinter der Koronaren Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache in Deutschland [Bauer 2006]. Die große Bedeutung septischer Erkrankungen spiegelt sich auch in der finanziellen Belastung, nicht nur für das Gesundheitssystem, sondern auch für die Gesellschaft, wider. Im Rahmen der SepNet-Studie durchgeführte Untersuchungen zeigen, dass die Behandlung septischer Patienten teurer ist, als die Behandlung nichtseptischer Patienten. Als Ursache werden teure diagnostische Maßnahmen, wie mikrobiologische Untersuchungen und eine verhältnismäßig lange Therapiedauer mit daraus resultierenden hohen Personalkosten vermutet. Die jährlichen Kosten der Sepsis in Deutschland liegen bei etwa 3,6 bis 7,8 Milliarden Euro, wobei letztlich versterbende Patienten etwa doppelt so hohe Kosten verursachen wie Patienten, die geheilt werden können [Moerer 2002, Moerer 2006, Sage 1986].

Auch wenn die Mechanismen, die von einer Sepsis zum Multiorganversagen (MODS = Multiple Organ Dysfunction Syndrome) führen, trotz intensiver Bemühungen bislang noch nicht bis ins letzte Detail geklärt sind, konnten in den letzten Jahren dennoch große Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie der Sepsis erzielt werden. Dabei fand man heraus, dass das Splanchnikusgebiet im Rahmen einer generalisierten entzündlichen Reaktion (SIRS = Systemic Inflammatory

Response Syndrome), einer Sepsis und eines MODS eine zentrale Rolle einnehmen kann. Das Splanchnikusgebiet reagiert äußerst sensibel auf Hypoxie. Durch die besondere Anatomie sind vor allem die Spitzen der Mukosazotten des Dünndarms gefährdet, an denen es im Falle eines zu niedrigen Sauerstoffangebotes zu Nekrosen kommt [Bohlen 1980]. Durch den Verlust der mukosalen Barriere kann es nun zu einer Translokation von Pathogenen und Pathogen-assoziierten Produkten (so genannten PAMPs = pathogene associated molecular patterns) vom Darmlumen in das portalvenöse und das lokale lymphatische Stromgebiet kommen [Meakins 1989]. Intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden führen zur Aktivierung von Makrophagen, welche in der Folge Zytokine ausschütten, was die Aktivierung des unspezifischen Immunsystems zur Folge hat, so dass die systemische Entzündung im Sinne eines Circulus vitiosus verstärkt wird. In diesem Zusammenhang hat MEAKINS das Splanchnikusgebiet als den „Motor des Multiorganversagens“ bezeichnet [Meakins 1989]. Neben dem Darm nimmt in diesem Zusammenhang die Leber eine besondere Rolle ein. Das die Leber versorgende Blut ist schon unter physiologischen Bedingungen zu einem Großteil desoxygeniert. Auf der anderen Seite enthält das portalvenöse Blut viele Nähr- und auch Giftstoffe. Im Rahmen eines septischen Geschehens sinkt aufgrund von Vasokonstriktion und eines verminderten portalvenösen Blutflusses die Perfusion der Leber [Rasmussen 1999]. Außerdem kommt es im Darm zu einer erhöhten Sauerstoffausschöpfung und zu einem erhöhten Anfall von eingeschwemmten Toxinen und Laktat. So ist also unter septischen Bedingungen die metabolische Belastung und damit der Sauerstoffbedarf der Leber erhöht, das Sauerstoffangebot jedoch erniedrigt, was zu einer Leberdysfunktion und zu einer weiteren Triggerung der Sepsis führt.

1.2 Physiologie der Splanchnikusoxygenierung

1.2.1 Physiologie der Leberdurchblutung

Die Leber, welche eine duale Blutversorgung aufweist, erhält etwa ein Viertel des Herzzeitvolumens (HZV). Etwa 80 % gelangen dabei über die Vena portae zur Leber und 20 % über die Arteria hepatica communis. Die Sauerstoffversorgung erfolgt zu etwa 40 % aus dem arteriellen, sauerstoffreichen Blut der Arteria hepatica, während die Pfortader als Abflussgefäß der prähepatischen Splanchnikusorgane Darm, Pankreas und Milz schon teilweise desoxygeniertes, aber nährstoffreiches Blut zur Leber transportiert.

Die kleinste funktionelle Einheit der Leber ist der Azinus, in dem die Hepatozyten eine zentrale Achse umgeben, welche durch terminale Pfortadervenolen und Leberarteriolen gebildet wird. In radiär angeordneten Sinusoiden, die in einer Zentralvene münden, mischt sich das arterielle mit dem portalvenösen Blut. Die sinusoidalen Kapillaren sind von einem dünnen, lückenhaften Endothel ausgekleidet, welchem eine Basalmembran fehlt, was einen regen Stoffaustausch zwischen Sinusoidallumen und perisinusoidalem Raum erlaubt. Über die Zentralvene gelangt das Blut in die Vena hepatica und damit in die Vena cava inferior. RAPPAPORT teilte den Azinus in drei Zonen ein [Rappaport 1958]. Zone 1 umgibt die terminalen Lebergefäße unmittelbar, das heißt, die Hepatozyten dieser Zone kommen als erstes mit dem der Leber zugeführten Blut in Berührung. Zone 3 liegt in der Azinusperipherie nahe der Zentralvene. Die unidirektionale Richtung des Blutflusses bewirkt also einen Sauerstoff- und Substratgradienten in Richtung Azinusperipherie.

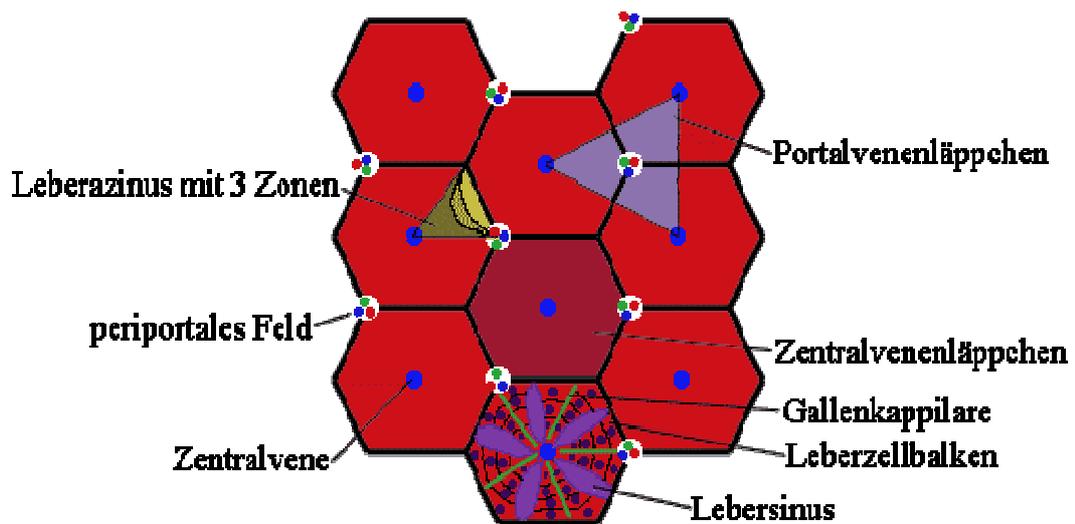


Abbildung 1: Schematische Gliederung des Leberläppchens [aus <http://www.tobias-schwarz.net/medizin/spezielle/leber.htm> vom 16.10.2010]

Die Durchblutung der Pfortader ist einzig vom venösen Zustrom der präportalen Organe abhängig, da die Leber nicht in der Lage ist, den portalvenösen Blutfluss zu beeinflussen. So führt eine maximale Sphinkterkontraktion zwar zu einer Verdopplung bis zur Verdreifachung des portalvenösen Druckes, was jedoch zu keinerlei Veränderung des Blutflusses führt [Lautt 1987]. Dies liegt daran, dass es sich bei der Vena portae um ein Niederdruckgefäß mit sehr geringen Widerständen handelt. Die Regulation der Leberdurchblutung erfolgt also hauptsächlich über Veränderungen des vaskulären Strömungswiderstandes der Arteria hepatica, welcher sowohl extrinsischen als auch intrinsischen Faktoren unterliegt. Extrinsische Faktoren sind zum Beispiel die Sympathikusaktivität. Eine Steigerung der Sympathikusaktivität führt dabei über die Nervi splanchnici zu einer Vasokonstriktion der Splanchnikusgefäße. Weitere extrinsische Faktoren sind humorale Faktoren wie Serotonin und Kinine und die systemische Hämodynamik. Der wichtigste intrinsische Mechanismus der Regulation des hepatoarteriellen Blutflusses ist die semireziproke Beziehung der Blutflüsse von Arteria hepatica und Vena portae, die so genannte „hepatic arterial buffer response“ (HABR). Sie beschreibt die Fähigkeit der Arteria hepatica auf Flussänderungen der Vena portae zu reagieren. Sinkt der portalvenöse Blutfluss, so kommt es zu einer Dilatation der Arteria hepatica und damit zu

einer Steigerung des hepatoarteriellen Blutflusses. Steigt hingegen der portalvenöse Blutfluss, kontrahiert die Arteria hepatica [Lautt 1987]. Andererseits ist die Vena portae aber nicht in der Lage, auf Blutflussänderungen der Arteria hepatica zu reagieren [Brown 1988]. Die der HADR zugrunde liegenden Mechanismen können bis heute noch nicht vollständig erklärt werden. Während man zunächst davon ausgegangen war, die Leberarterie reagiere auf ein vermindertes Sauerstoffangebot oder einen Anstieg des portalvenösen Druckes, beschreibt LAUTT die Auswaschung von Adenosin als Ursache der HADR. Nach dieser Theorie wird Adenosin ständig in den Malleschen Raum ausgeschüttet, welcher die Trias des Azinuszentrums, gebildet von Leberarteriole, Portalvenole und der Endaufzweigung des Gallengangs, umgibt und durch eine zelluläre Grenzplatte von anderen Kompartimenten getrennt ist. Bei einer Reduktion des portalvenösen Blutflusses wird weniger Adenosin aus dem Mall'schen Raum ausgewaschen, und die erhöhte Adenosinkonzentration in der Leberarterie führt zu einer Dilatation derselben und damit zu einem erhöhten hepatoarteriellen Blutfluss.

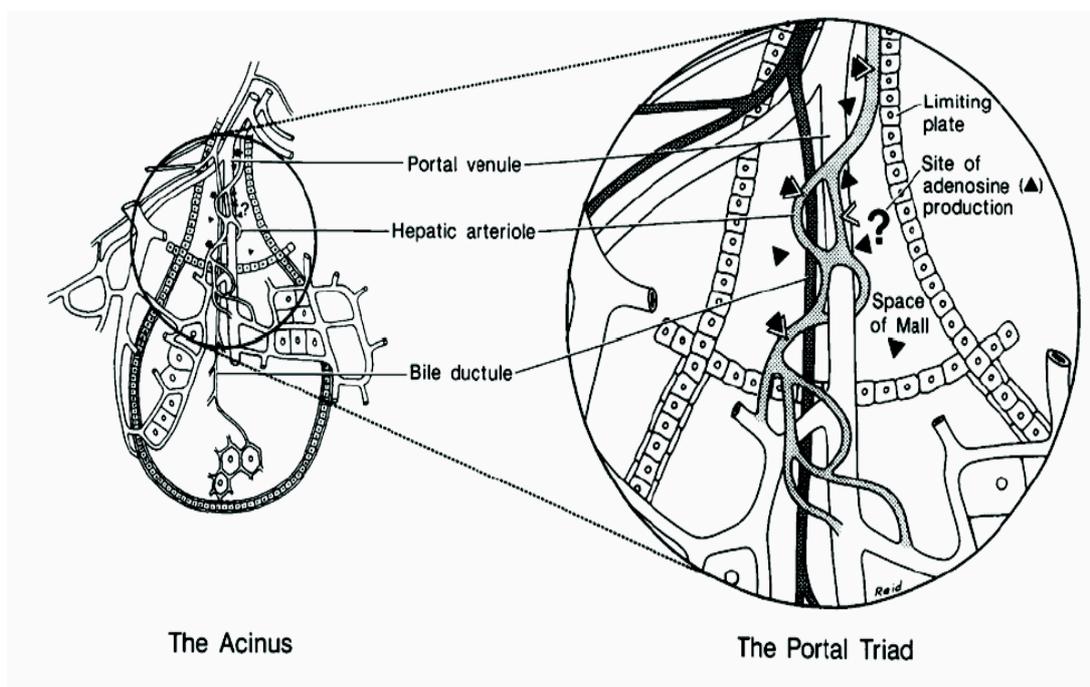


Abbildung 2: Mallescher Raum

1.2.2 Physiologie der Dünndarmdurchblutung

Die Blutversorgung des Dünndarms erfolgt größtenteils durch die Arteria mesenterica superior, teilweise auch aus Ästen des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica inferior. Jede Dünndarmzotte erhält je nach ihrer Größe eine oder mehrere Arteriolen, welche unter dem Epithel ein kapillares Netzwerk bilden, aus dem an der Zottenspitze eine oder mehrere Venolen hervorgehen, welche letztlich in der Vena portae münden [Granger 1987].

Die Perfusion der Dünndarmmukosa unterliegt zwei Besonderheiten. Erstens erfolgt der Abgang der die Dünndarmzotten versorgenden Arteriolen im rechten Winkel aus der vorgeschalteten Arterie. Aufgrund ihres kleinen Durchmessers herrschen in dieser Arterie jedoch hohe Geschwindigkeitsgradienten und Schubspannungen, was zu einer Axialmigration der Erythrozyten und zur Ausbildung einer relativ zellarmen Randzone führt (Fåhræus-Lindqvist-Effekt, Fåhræus 1930). Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz ist in einem Gefäß die Strömungsgeschwindigkeit des Axialstroms höher als die der Gefäßwand angrenzenden Schicht [Poiseuille 1843]. Daher fließt ein großer Teil der Erythrozyten im schnelleren Axialstrom der Arterie am Abgang der Zottenarteriole vorbei, so dass weniger Erythrozyten und verhältnismäßig mehr Plasma in die Zottenarteriole gelangt („Plasmaskimming“), woraus ein verminderter Hämoglobingehalt in der Darmzotte resultiert [Kiel 1989].

Eine weitere Besonderheit der Durchblutung der Dünndarmzotten liegt in der parallelen Anordnung von Zottenarteriole und -venole. Die Strömungsrichtung der Arteriole führt von der Zottenbasis zur Zottenspitze. Die Venole transportiert das postkapilläre, desaturierte Blut gegenläufig in Richtung Zottenbasis. Aufgrund der anatomischen Nähe und der gegenläufigen Strömungsrichtung („countercurrent blood flow“) herrscht an der Zottenbasis ein großer Sauerstoffpartialdruckgradient zwischen den beiden Gefäßen. Folglich diffundiert Sauerstoff entlang des Partialdruckgradienten von der Arteriole zur Venole, was zusätzlich zu einem Sättigungsabfall in Richtung Zottenspitze beiträgt [Shepherd 1992]. Die Mukosa und insbesondere die Zottenspitze erhalten also schon unter

physiologischen Bedingungen teilweise desaturiertes Blut, obwohl die hohe Stoffwechsel- und Regenerationsrate der Darmschleimhaut ein hohes Sauerstoffangebot erfordert.

Daher ist es verständlich, dass eine Minderperfusion, zum Beispiel im Rahmen einer Endotoxinämie, schnell zu einer irreversiblen Schädigung der Mukosa und insbesondere der Dünndarmzotten führen kann [Dubin 2008].

Ferner spielt die Verteilung der Katecholaminrezeptoren in der Mukosa und der Serosa eine wichtige Rolle für die Mikrozirkulation des Dünndarms unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen. So konnte ADOLPHS zeigen, dass sympathische Nervenenden vorwiegend in der Muscularis zu finden sind, nicht aber in der Mucosa. Im Falle eines verminderten Sauerstoffangebotes, etwa im Rahmen einer Hämorrhagie oder einer Sepsis, kommt es zu einer sympathikusvermittelten Vasokonstriktion in der Muskularis, nicht jedoch in der Mukosa. Auf diese Weise resultiert eine Verschiebung des Blutflusses zur vulnerablen Mukosa [Adolphs 2003].

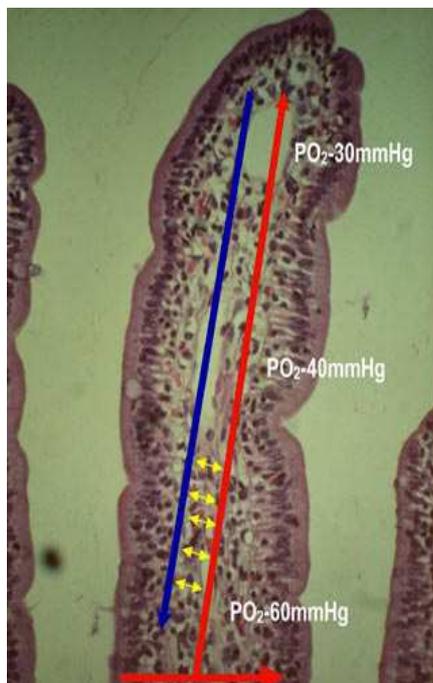


Abbildung 3:
Perfusion einer Darmzotte
[Knichwitz 2005]

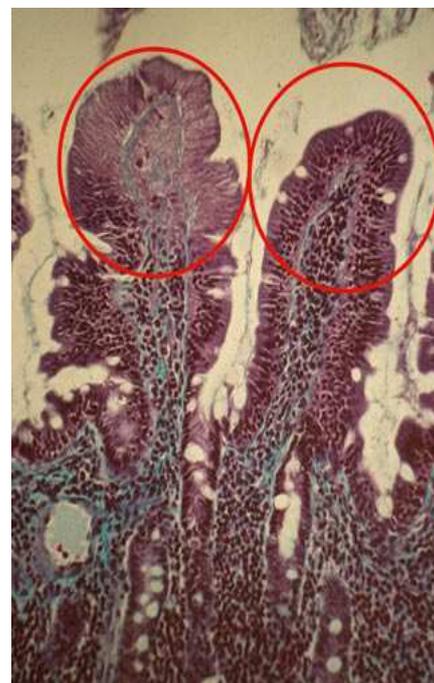


Abbildung 4: Ischämische (links) neben gesunder (rechts) Darmzotte
[Knichwitz 2005]

1.3 Sympathikolyse

Wie bereits erläutert, nimmt die regionale Durchblutung von Leber und Darm eine Schlüsselfunktion in der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Sepsis ein. Der Blutfluss im Splanchnikusgebiet wird aber hauptsächlich durch das autonome Nervensystem reguliert. Ein erhöhter Sympathikotonus, ausgelöst durch chirurgische Manipulation, Schmerz, Hypovolämie, hämorrhagischen Schock, Hypoxämie oder durch Mediatoren im Rahmen einer Endotoxämie, führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen und damit zu einer Vasokonstriktion mit konsekutiver intestinaler und hepatischer Minderperfusion [Schaller 1985, Hershey 1994, Andrew 2001]. Aus diesem Grund scheint es sinnvoll, den Sympathikotonus im Splanchnikusgebiet prophylaktisch oder therapeutisch abzuschwächen. Eine Sympathikolyse kann systemisch durch β -Rezeptor-Blockade oder durch α_2 -Rezeptor-Agonisten erfolgen, oder regional, etwa durch Periduralanästhesie.

Für die Sympathikolyse durch β -Rezeptor-Blockade und durch α_2 -Rezeptor-Agonisten ist eine Verringerung der postoperativen Mortalität nachgewiesen [Mangano 1996, Nishima 2002]. Allerdings legten die Autoren ihr Hauptaugenmerk auf die kardioprotektiven Eigenschaften der β -Rezeptor-Blocker. Ein wichtiger α_2 -Rezeptor-Agonist ist Clonidin [2-(2,6-Dichloraminophenylamino)-2-Imidazolin]. Clonidin bewirkt als partieller Agonist der zentralen α_2 -Rezeptoren und durch Stimulation von Imidazolrezeptoren eine Abnahme des Herzzeitvolumens und des peripheren Gefäßwiderstandes und kann somit lang dauernde Blutdrucksenkungen hervorrufen [Kobinger 1967]. Neben den zentralen sympathikolytischen Effekten werden jedoch auch gastrointestinale α_2 -Rezeptoren stimuliert, was zu Magenentleerungs- und -motilitätsstörungen führen kann [Stieger 1997, Frey 2001].

Eine weitere Möglichkeit den Sympathikotonus im Splanchnikusgebiet zu reduzieren liegt in der regionalen Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie. Schon 1964 hatte FINE beschrieben, dass eine regionale Sympathikusblockade durch chirurgische Denervierung der Splanchnikusorgane vor Induktion eines septischen Schocks bei

Kaninchen die Mortalität erheblich senken kann [Fine 1964]. Auch für die thorakale Periduralanästhesie liegen Studien vor, die eine Reduktion von Morbidität und Mortalität vermuten lassen [Jomura 1997, Rodgers 2000, Rigg 2002]. Allerdings birgt die Periduralanästhesie auch Risiken. Insbesondere führt die durch die Sympathikolyse hervorgerufene Vasodilatation häufig zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes [Malmqvist 1989, Curatolo 1996]. Wie sich eine regionale Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie und gleichzeitiger extensiver Volumentherapie zur Verhinderung eines Blutdruckabfalls auf die regionale Durchblutung der Splanchnikusorgane auswirkt, untersuchte VAGTS in einer früheren Versuchsreihe. Dabei wurde ein deutlicher Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes beobachtet, der zu einer Reduktion des Blutflusses in der Arteria hepatica führte. Das Herzzeitvolumen, der mesenterialarterielle Blutfluss sowie der Blutfluss der Vena portae blieben hingegen unverändert. Aber auch unter zusätzlicher Volumentherapie konnte keine Verbesserung der intestinalen Oxygenierung erzielt werden [Vagts 2004].

Eine darauf folgende Studie beschäftigte sich mit der Frage, wie sich eine regionale Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie unter Konstanz des mittleren arteriellen Blutdruckes durch Infusion von niedrig dosiertem Dopamin auf die Perfusion und Oxygenierung von Leber und Dünndarm eines gesunden Organismus auswirkt. Dabei kam es zu einer Reduktion des hepatoarteriellen Blutflusses und zu einer Steigerung des mesenterialarteriellen und portalvenösen Blutflusses. Ergebnis war dadurch zwar eine Erhöhung der Perfusion von Leber und Dünndarm, die Oxygenierung der Splanchnikusorgane verbesserte sich hierdurch jedoch nicht [Vagts 2004].

Im Folgenden versuchte die Arbeitsgruppe um VAGTS, die Effekte einer thorakalen Sympathikolyse auf die Splanchnikusperfusion und -oxygenierung im Rahmen einer akut induzierten Endotoxinämie zu untersuchen. Dabei verstarben aber alle Versuchstiere durch eine blockierte Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und damit einhergehender kardialer Dekompensation [Vagts 2004].

Bisher ist aber nicht geklärt, wie sich eine Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie unter gleichzeitiger Applikation von Katecholaminen (zur Aufrechterhaltung des arteriellen Mitteldruckes, Inotropiesteigerung des Myokards und somit Überwindung der kardialen Dekompensation) während einer Endotoxinämie auf die Perfusion und Oxygenierung des Splanchnikusgebietes auswirkt. In der vorliegenden Studie wurde zu diesem Zweck Dopamin verwendet, da in früheren Versuchen Dopamin im Vergleich mit Dobutamin und Noradrenalin das einzige Katecholamin war, das zu einer Verbesserung des Blutflusses in der Arteria hepatica und auch der Gesamtleberperfusion führte. Außerdem bewirkte lediglich Dopamin sowohl eine Verbesserung des Sauerstoffangebotes an die Splanchnikusorgane als auch eine Abnahme der Sauerstoffausschöpfung [Priebe 1995]. Daher erschien die Auswahl dieses Katecholamins für diese Studie am sinnvollsten.

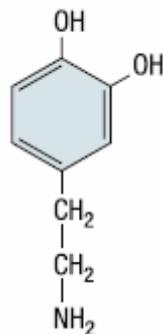


Abbildung 5: Strukturformel von Dopamin [Löffler 2007]

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

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

2 Methodik

2.1 Versuchsgenehmigungen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, tierexperimentelle Studie. Das Untersuchungsprotokoll wurde vom Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt Mecklenburg-Vorpommern in Rostock unter dem Aktenzeichen LVL-MV/TSD/7221.3-1.1-052/04 geprüft und genehmigt.

2.2 Versuchstiere

Sämtliche Untersuchungen wurden an weiblichen Schweinen der Gattung „Deutsches Hausschwein“ durchgeführt, deren Alter zwischen drei und vier Monaten lag. Alle Tiere stammten aus der Sauenzuchtanlage Parkentin J. Wübbel, 18209 Bartenshagen. Um die Ausgangsbedingungen zu verbessern, wurden die Versuchstiere eine Woche vor Versuchsbeginn zur zentralen Großtierhaltung der medizinischen Fakultät der Universität Rostock transportiert, wo sie sich unter artgerechter Haltung und tierärztlicher Betreuung akklimatisieren sollten. Die letzten zwölf Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Tiere unter Nahrungskarenz gehalten, um die perioperative Aspirationsgefahr durch Regurgitation oder Erbrechen zu minimieren. Trinkwasser war dennoch über die ganze Zeit frei für die Tiere verfügbar.

2.3 Anästhesie

2.3.1 Prämedikation und Narkose

Die Prämedikation der Versuchstiere wurde intramuskulär durchgeführt mit 15 mg kg⁻¹ Körpergewicht (KG) Ketamin (Ketanest[®], Parke-Davis GmbH Freiburg, Deutschland) und 0,2 mg kg⁻¹ KG Flunitrazepam (Rohypnol[®], Hofmann-La Roche, Grenzlach-Wyhlen, Deutschland). Nach etwa 15 bis 30 Minuten waren die Tiere ausreichend sediert, so dass zur

Narkoseeinleitung eine Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle (Vasofix[®], 18G, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) punktiert werden konnte. Anschließend wurde die Venenverweilkanüle fixiert. Nach Präoxygenierung wurde dann über die Venenverweilkanüle die Narkose eingeleitet. Es wurden 1,6 bis 3,3 mg kg⁻¹ KG Ketamin (Ketanest[®], Parke-Davis GmbH Freiburg, Deutschland), 3 µg kg⁻¹ KG Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®], Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) und 0,25 mg kg⁻¹ KG Pancuronium (Pancuronium DeltaSelect[®], DeltaSelect GmbH, Dreieich, Deutschland) injiziert. Die orotracheale Intubation erfolgte mit einem Endotrachealtubus mit einem Innendurchmesser von 7,5 mm, Außendurchmesser 32 Charrière (Rüsch Tubus[®] ID 7,5; Firma Rüsch, Waiblingen, Deutschland). Nach der Intubation wurde peroral eine Magensonde platziert. Während des Versuchszeitraumes wurde die Narkose mit 0,07 bis 0,1 mg kg⁻¹ KG h⁻¹ Flunitrazepam [Konzentration der Infusionslösung: 0,5 mg ml⁻¹], 0,15 mg kg⁻¹ KG h⁻¹ Pancuronium [1 mg ml⁻¹] und 7 bis 10 mg kg⁻¹ KG h⁻¹ Ketamin [50 mg ml⁻¹] über Perfusoren intravenös aufrecht erhalten.

2.3.2 Beatmung

Die Beatmung der Versuchstiere erfolgte druckkontrolliert mit dem Beatmungsgerät Servo Ventilator 900C (Siemens, Erlangen, Deutschland). Die Zielvorgaben für die Beatmung waren ein arterieller Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO₂) von 5,1 bis 5,6 kPa (38-42 mmHg) und ein arterieller Sauerstoffpartialdruck (p_aO₂) von 12,6 bis 15,3 kPa (95-115 mmHg). Initial wurde hierfür ein Atemzugvolumen (AZV) von 10 ml kg⁻¹ KG, eine Atemfrequenz von 22 pro Minute, eine inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) von 0,21 und ein positiver endexpiratorischer Druck (positive endexpiratory pressure, PEEP) von 3 mbar eingestellt. Regelmäßig wurden die arteriellen Blutgaspartialdrücke mittels eines 715-Autoanalyzers (Radiometer, Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) analysiert und anhand der Ergebnisse die Einstellung des Beatmungsgerätes so angepasst, dass die Zielvorgaben eingehalten wurden. Der p_aO₂ wurde über eine Anpassung der FiO₂ und des PEEP

eingestellt, der $p_a\text{CO}_2$ wurde durch die Anpassung der inspiratorischen Druckunterstützung reguliert.

2.3.3 Basisflüssigkeitssubstitution

Der Basis-Flüssigkeitssubstitution diente eine Vollelektrolytlösung (Jonosteril[®], Fresenius-Klinik, Bad Homburg, Deutschland), die intravenös mit einer Dosierung von 12-15 ml kg^{-1} KG infundiert wurde. Im Verlauf des Versuches richtete sich die genaue Dosierung nach dem jeweiligen normovolämen intrathorakalen Blutvolumen (ITBV) als Indikator des Flüssigkeitsbedarfs.

2.3.4 Anlage eines Periduralkatheters

Nach Narkoseeinleitung und Intubation erfolgte die Anlage eines Periduralkatheters. Hierzu wurden die Versuchstiere zunächst in Rechtsseitenlage und maximaler Kyphosierung der Wirbelsäule gelagert. Anschließend erfolgte die Desinfektion des Punktionsgebietes. Der Zwischenwirbelraum Th 9/10 wurde palpatorisch aufgesucht und mit einer 18 G-Tuohy-Kanüle nach der Widerstandsverlustmethode punktiert: zunächst wurde die Kanüle in leicht kranialer Richtung vorgeschoben, dann der Mandrin entfernt und eine mit 10 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gefüllte Spritze aufgesetzt. Unter vorsichtigem Stempeldruck wurde dann die Tuohy-Kanüle weiter vorgeschoben, bis der Druck, bedingt durch das Durchdringen des Ligamentum flavum, plötzlich nachließ und sich das Kochsalz leicht infundieren ließ. Nach Identifikation des Periduralraumes wurde ein 20 G-Periduralkatheter (Braun, Melsungen, Deutschland) durch die Nadel so weit vorgeschoben, dass die Spitze des Katheters in Höhe des achten Brustwirbelkörpers lag. Vor der gründlichen Fixierung des Katheters, der Umlagerung auf den Rücken und der Fixierung des Versuchstieres an den Läufen wurde die korrekte Lage des Katheters durch eine radiologische Kontrastmitteluntersuchung verifiziert. Bei korrekter Lage des Katheters im Periduraraum bildete sich nach Injektion von 1 ml Iopromid enthaltendem Kontrastmittel (Ultravist 300[®] Schering AG, Berlin, Deutschland) eine typische, radiologisch nachweisbare

Kontrastmittelwolke, die sich nach nachfolgender Injektion von 1 ml 0,9%iger NaCl-Lösung wieder auflöste (Negativkontrast).



Abbildung 6: Kontrastmittelwolke zur Lagekontrolle des Periduralkatheters

2.4 Präparation

Die gesamte Präparation erfolgte unter streng aseptischen Bedingungen.

2.4.1 Präparation der extraabdominellen Gefäße

2.4.1.1 Präparation der Halsgefäße

Nach Hautdesinfektion und steriler Abdeckung erfolgte die Präparation der rechten Vena jugularis interna. Über einen 6 bis 10 cm großen Hautschnitt in der ventrolateralen Halsregion wurde das Gefäß stumpf und atraumatisch freigelegt, im kranialen Bereich ligiert und kaudal lose umschlungen. Dann wurde das Gefäß mit einem Vasofix-Venenverweilkatheter punktiert und in Seldingertechnik eine 8,5 Fr-Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) eingeführt und intraluminal etwa 6 cm vorgeschoben. Danach erfolgte am selben Gefäß, wiederum in Seldingertechnik, die Anlage eines dreilumigen zentralen Venenkatheters (18 G Trim-Lumen Central-Catheterisation-Set, Arrow, Reading, PA, USA), der etwa 12 cm weit vorgeschoben wurde, mit dem Ziel, die Spitze des Katheters im Einmündungsbereich der Vena cava superior in den rechten Herzvorhof zu

setzen. Der Zentralvenenkatheter (ZVK) diene der Messung des zentralen Venendruckes (ZVD), der Aufrechterhaltung der Narkose, der Volumensubstitution, sowie der Injektion von Indocyaningrün (s.u.). Nach Anlage des ZVK wurde die kaudale Ligatur ebenfalls fest verknotet. Nun wurde über die Schleuse ein Pulmonalarterienkatheter (7 Fr Swan-Ganz Thermodilution Catheter, American Edwards Laboratories, Irvine, CA, USA) über Vena jugularis interna, Vena cava superior, den rechten Herzvorhof, die rechte Herzkammer und schließlich den Truncus pulmonalis in die Lungenstrombahn eingeschwenkt und die korrekte Lage der Katheterspitze anhand der Kurve des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PCWP, so genannter Wedge-Druck) auf dem Monitor nachgewiesen.

Der Pulmonalarterienkatheter diene der Bestimmung der Körpertemperatur (KT), des pulmonalarteriellen Druckes (PAP), des Herz-Zeit-Volumens (HZV) und des PCWP, sowie der Entnahme von gemischtvenösem Blut. Es erfolgte der Wundverschluss und die Fixierung der Katheter an der Haut durch Einzelknopfnähte. In Abbildung 7 ist der Halssitus nach Präparation und nach Anlage der Katheter illustriert.

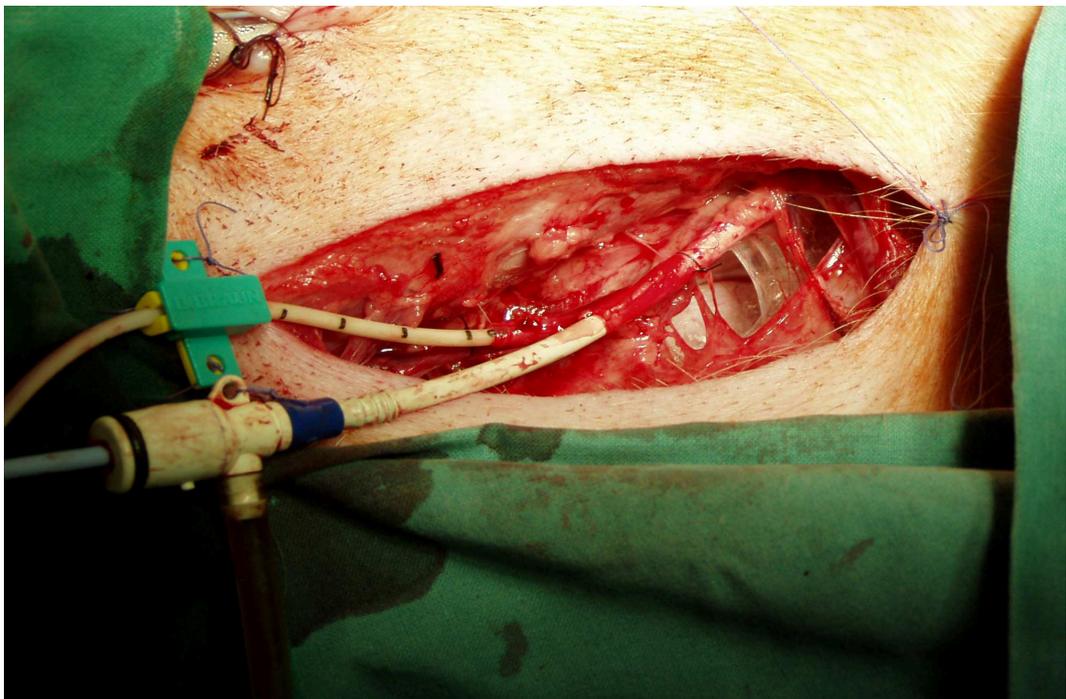


Abbildung 7: Schleuse zum Einführen des Pulmonaliskatheters und zentraler Venenkatheter in der Vena jugularis interna rechts.

2.4.1.2 Präparation der Arteria femoralis

Die Arteria femoralis dextra wurde über einen 6 bis 8 cm langen Hautschnitt zwischen dem Musculus gracilis und dem Musculus vastus medialis durch stumpfe, atraumatische Präparation freigelegt, distal ligiert und proximal lose umschlungen. Es folgte die Punktion mit einem Venenverweilkatheter (Vasofix[®] 18 G, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Anschließend wurde eine 5 Fr-Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) in Seldingertechnik eingeführt. Durch proximale Ligatur und Einzelknopfnähte an der Haut wurde die Schleuse fixiert. Im Anschluss wurde die Wunde durch eine durchlaufende Hautnaht verschlossen. Über die Schleuse wurde ein COLD[®]-Katheter (Pulsioath, 3 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) eingeführt und etwa 30 cm bis in die Aorta descendens vorgeschoben. Der COLD[®]-Katheter diente der Berechnung der Indocyaningrün-Plasma-Verschwinderate (Disappearance rate = PDR_{ICG}) und der Entnahme arteriellen Blutes.

2.4.2 Präparation des Abdomens

Bei der medianen Laparotomie erfolgte die Schnittführung zwischen dem Processus xiphoideus und etwa 5 cm oberhalb der Symphyse. Nach Laparotomie wurde der Dickdarm eventeriert und mit warmen und feuchten Bauchtüchern abgedeckt, um eine Auskühlung und Austrocknung zu vermeiden. Vorhandener Magensaft wurde über eine Magensonde abgesaugt. Die Präparation des Bauches wurde unter größtmöglicher Schonung der Organe, Gefäße und Nerven durchgeführt. Insbesondere mussten Verletzungen und Torquierungen der Leber, der Milz und des Dünndarmkonvolutes vermieden werden, da es hierdurch zu einer Durchblutungsstörung und konsekutiver Laktatbildung hätte kommen können. Des Weiteren wurde streng auf die Schonung der perivaskulären Nervenplexus geachtet, um nicht schon im Vorfeld der Versuche eine Veränderung des Gefäßmuskeltonus und der Reagibilität zu verursachen.

2.4.2.1 Präparation der Arteria mesenterica cranialis

Distal des Magens und proximal des Pancreas wurde die Arteria mesenterica cranialis, welche der Arteria mesenterica superior des Menschen entspricht, dargestellt und anschließend mit einer Gummibandligatur (vessel loop) umschlungen. Dann wurde ein Ultraschallflussmesskopf (Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) mit einem Innendurchmesser von 5 bzw. 6 mm (6 bzw. 8 SB) an der Arterie angebracht und mit umliegendem Bindegewebe vernäht, um eine Sicherung seiner Position zu gewährleisten. Im Anschluss wurde mit einer Kanüle steriles Sonographiegel zwischen Messkopf und Blutgefäß appliziert, um die Schalleitung zu optimieren.

Der Ultraschallmesskopf diente der kontinuierlichen Erfassung des Blutflusses in der Arteria mesenterica cranialis.

2.4.2.2 Präparation der Arteria hepatica propria

Um die Arteria hepatica propria darzustellen, wurde zunächst das Ligamentum hepatoduodenale aufgesucht und dann dem Verlauf der Arteria hepatica communis bis zu ihrer Aufteilung in linke und rechte Leberarterie verfolgt. Die Arteria hepatica wurde auf einer Länge von 0,5 bis 1 cm dargestellt, mit einem Gefäßband umschlungen und entsprechend der Arteria mesenterica cranialis mit einem an die jeweilige Gefäßgröße angepassten Flussmesskopf (2,5, 3, oder 4 SB) versehen.

2.4.2.3 Präparation der Vena portae

Ebenfalls im Ligamentum hepatoduodenale wurde die Pfortader aufgesucht, etwa 2 cm vor ihrem Eintritt in die Leberpforte freipräpariert und ein größenadaptierter Ultraschallflussmesskopf (8 oder 10 SB) angebracht. Daraufhin wurde das Gefäß punktiert und in Seldingertechnik ein 20 G-Katheter (Vyggon[®], Ecouson, Frankreich) appliziert, welcher anschließend durch eine Naht an der Pancreaskapsel fixiert wurde. Der Katheter diente der Abnahme portalvenösen Blutes, der Bestimmung des portalvenösen Druckes und der Injektion von Endotoxin.

2.4.2.4 Katheterisierung der Vena hepatica

Da die Vena hepatica einer direkten Punktion nicht zugänglich ist, wurde über einen transparenchymalen Zugang nach PASCHEN in Seldingertechnik ein 16 G-Einlumenkatheter (16 G Central Venous Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) eingeführt, der anschließend mit atraumatischen Nähten an der Leberkapsel fixiert wurde [Paschen 1986]. Diese Methode der Katheterisierung der Vena hepatica hat sich in früheren Versuchen der Versuchsgruppe bewährt [Iber 2008, Peters 2005, Rimmel 2009, Vagts 2004].

2.4.2.5 Präparation der Vena mesenterica superior

Der Verlauf der Pfortader wurde retrograd bis zum Zusammenfluss von Vena lienalis und Vena mesenterica superior verfolgt. Letztere wurde in Seldingertechnik mit einem 16 G-Einlumenkatheter (16 G Central Venous Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) kanüliert. Der Katheter wurde zur Sicherung an der Mesenterialwurzel vernäht und diente der mesenterialvenösen Blutentnahme und der Erfassung des mesenterialvenösen Druckes.

2.4.2.6 Anlage der Tonometriesonde

Im Bereich des Jejunums wurde eine Inzision von etwa 5 mm Länge vorgenommen und anschließend die Wunde desinfiziert. Dann wurde ein 8F-TRIP[®]-Tonometrikatheter (Tonometrics, Datex-Engstrom Division, Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) in das Lumen eingeführt und durch eine Tabaksbeutelnaht fixiert.

2.4.2.7 Anlage des suprapubischen Blasenkatheters

Um eine kontinuierliche Harnableitung zu gewährleisten, wurde im Anschluss transkutan ein großlumiger Blasenkatheter angebracht und mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert.

Am Ende der Präparation wurden das Bauchfell und die Bauchhaut mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Am kranialen Rand wurde eine etwa 10 cm lange Öffnung belassen, die für die Oberflächen-pO₂-Messungen an Leber, Darmserosa und –mucosa erforderlich war. Schließlich wurde diese Öffnung mit feuchtwarmen Kompressen abgedeckt, um den Wärme- und Flüssigkeitsverlust zwischen den Messungen möglichst gering zu halten. Aus demselben Grund wurde das Versuchstier zwischen den Messzeitpunkten zusätzlich mit Tüchern abgedeckt.

2.5 Messmethoden

2.5.1 Hämodynamik

2.5.1.1 Herzfrequenz

Die Berechnung der Herzfrequenz erfolgte sowohl mittels Pulsoximeter (Datex-Ohmeda, Louisville, USA), als auch über die auf einem Monitor kontinuierlich aufgezeichnete Druckkurve der Arteria femoralis.

2.5.1.2 Herzzeitvolumen

Die Messung des Herzzeitvolumens (HZV) erfolgte nach der Thermodilutionsmethode [Fegler 1954, Ganz 1972] mit Hilfe des Swan-Ganz-Pulmonalarterienkatheters, über den 10 ml einer auf 4 °C gekühlten 0,9 %igen NaCl-Lösung in den rechten Herzvorhof injiziert wurden. Dieser kalte Bolus durchmischte sich nach schlagartiger zentralvenöser Injektion mit dem enddiastolischen Volumen des rechten Vorhofes und wurde im rechten Ventrikel weiter verdünnt. An der Spitze des Swan-Ganz-Katheters, welche in der Arteria pulmonalis lokalisiert war, befand sich ein Temperaturmessfühler, der die Temperaturdifferenz und deren zeitlichen Verlauf registrierte.

Die Berechnung des HZV erfolgte dann durch das installierte Computersystem (Baxter[®], Unterschleißheim, Deutschland) nach der Stuart-Hamilton-Gleichung:

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

mit T_b = Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus

T_i = Temperatur der injizierten Lösung (Injektat)

V_i = Injektatvolumen

$\Delta T_b \cdot dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve

K = Konstante, welche sich aus spezifischen Gewichten und spezifischen Wärmen von Blut und Injektat zusammensetzt.

Die Kalkulation des aufgenommenen Wertes für das Herzzeitvolumen erfolgte aus mindestens drei Einzelmessungen mit höchstens 10 % Abweichung vom Mittelwert. Die Injektionen der kalten Natriumchloridlösung erfolgten zufällig verteilt über den gesamten Beatmungszyklus.

2.5.1.3 Intravasale Druckmessung

Über die in Kapitel 2.4 beschriebenen Katheter erfolgten Messungen folgender Drücke:

- systolischer und diastolischer systemarterieller Blutdruck
- systolischer und diastolischer pulmonalarterieller Blutdruck
- pulmonalkapillärer Verschlussdruck
- zentraler Venendruck
- portalvenöser Druck
- hepatovenöser Druck
- mesenterialvenöser Druck.

Zur Messung wurden die Katheter über Spülsysteme (Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit den Druckaufnehmern (Medex Medical, Rogial MX 960, Haslingden, Rossendale, Lancaster,

Großbritannien) verbunden. Dabei wurden die Systeme kontinuierlich mit der Spüllösung aus 0,9 %iger NaCl-Lösung und 5 IE Heparin/ml gespült. Das Datenverarbeitungsprogramm PO-NE-MAH[®] (Digital Aquisition Analysis and Archive Systems, Plugsys[®], Simsbury, USA) speicherte die kontinuierlich aufgenommenen und online dargestellten Druckkurven mit einer Taktfrequenz von 50 Hz. Die Nullkalibrierung erfolgte jeweils in der Präparationsphase und vor jeder Messung.

2.5.1.4 Blutflussmessung

Es wurden die Blutflüsse in der Arteria hepatica, der Arteria mesenterica cranialis und der Vena portae gemessen. Hierzu dienten Transit-Time Ultraschallflussmessköpfe (Transsonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA), die perivaskulär angebracht wurden und deren Größe abhängig vom Gefäßkaliber gewählt wurde.

Die Messköpfe bestehen aus einem Sondengehäuse mit zwei Ultraschalltransducern und einem akustischen Reflektor, welcher in der Mitte gegenüber der beiden Transducer fixiert ist. Das Blutgefäß war also zwischen den Transducern auf der einen Seite und dem Reflektor auf der anderen Seite positioniert. Abwechselnd entsenden die Transducer die Ultraschallsignale in zwei Schallrichtungen, welche vom Reflektor zurückgeworfen und von den Transducern in ein elektrisches Signal umgewandelt werden. Die Zeit, die ein Ultraschallsignal von einem Transducer über den Reflektor zum anderen Transducer benötigt, wird als Transit-Time bezeichnet. Die Flussgeschwindigkeit des Blutvolumens ergibt sich aus der Differenz der integrierten Transitzeiten der bidirektionalen Ultraschallwellen. Um die Fortleitung des Ultraschalls zu verbessern, wurde steriles Ultraschallgel zwischen Sonde und Blutgefäß appliziert. 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. Vor jeder Messung wurde eine Nullkalibrierung des Systems vorgenommen. Durch Addition von hepatoarteriellem Blutfluss (HABF) und portalvenösem Blutfluss (PVBF) konnte der totale hepatische Blutfluss (THBF) ermittelt werden.

2.5.1.5 Berechnete Kreislaufparameter

Mittels der im Anhang aufgeführten Formeln wurden folgende hämodynamischen Parameter aus den oben beschriebenen Messungen berechnet:

- Schlagvolumen (SV)
- Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)
- Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)
- Strömungswiderstände in
 - der Arteria mesenterica cranialis (SMAVR)
 - der Arteria hepatica (HAVR)
 - der Vena portae (PVR)
- Totaler hepatischer Blutfluss (THBF)

2.5.2 Blutgase

Die Entnahme der Blutproben für die Blutgasanalysen erfolgte mit Hilfe von heparinisierten Spritzen (S-Monovetten[®], Sarstedt AG & Co, Mümbrecht, Deutschland) aus A. femoralis, A. pulmonalis, V. portae, V. hepatica und V. mesenterica. Die Blutproben wurden sofort mit Hilfe des Blutgasautomaten ABL 715 (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) analysiert. Dabei wurden der Sauerstoffpartialdruck (pO_2), der Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), der pH-Wert, die Hämoglobinkonzentration sowie die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bei einer Temperatur von 37 °C gemessen. Außerdem wurden von dem Gerät weitere Parameter, wie die Bikarbonatkonzentration und die Basenabweichung ermittelt.

2.5.3 Gewebssauerstoffpartialdruck

Mit Hilfe einer Mehrdrahtoberflächensonde (Sauerstoff-8-Kanalelektrode, Firma Eschweiler, Kiel, Deutschland) wurden nach Methode von KESSLER und LÜBBERS [Kessler 1976, Lübbers 1977, Spiegel 1985, Spiegel 1987] die Oberflächensauerstoffpartialdrücke der Mukosa und der Serosa des Dünndarmes, sowie der Leber gemessen.

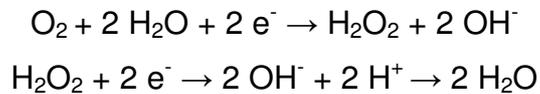
2.5.3.1 Aufbau der Mehrdrahtoberflächensonde

Die Messelektrode besteht aus acht Platindrähten mit einem Durchmesser von je 15 µm. Diese sind zirkulär in einem Glaszylinder mit einem Abstand von jeweils 500 µm eingeschmolzen, um eine Isolierung der einzelnen Drähte zu erreichen. Als Bezugsanode diente ein um den Glaszylinder gelegter Silberchloridring, als Elektrolytmedium fungierte eine 0,2 molare Kaliumchloridlösung, die mit einer 12 µm dicken, semipermeablen Cuprophanmembran (Trolab Medizintechnik, Schwabach, Deutschland) abgeschlossen wurde. Zum Schutz gegen Verunreinigungen wurde die empfindliche Sonde noch mit einer 12 µm dicken Teflonmembran überzogen. So war das System bei erhaltener Durchlässigkeit für Sauerstoff wasserdicht. Dieser Elektrodenaufbau entspricht dem einer Clark-Elektrode [Clark 1953] und ist durch folgende Kenndaten charakterisiert [nach Sinagowitz 1974]:

- Gewicht	1,2 g
- Auflagefläche	1,8 cm ²
- Auflagedruck	0,7 g/cm ²
- Anzahl der Messdrähte	n=8
- Durchmesser eines Messdrahtes	15 µm
- Polarisationsspannung	-700 mV
- Reduktionsstrom/ 100 mmHg pO ₂	1-2 µA
- Hemisphärischer Einzugsbereich	20-25 µm
- Rohempfindlichkeit	3-4 %
- Einstellzeit T ₉₅	3-4 s

2.5.3.2 Prinzip der Messung

Die Messung des Sauerstoffpartialdruckes basiert auf folgender Redox-Reaktion:



Je mehr Sauerstoff dabei reduziert wird, desto größer ist der zu messende Reduktions- bzw. Diffusionsstrom. Die Elektrodenspannung wird so weit erhöht, bis alle Sauerstoffmoleküle reduziert sind. Anhand des zusätzlich benötigten Reduktionsstromes ergibt sich ein Verhältnis zwischen gemessenem Stromfluss und Sauerstoffpartialdruck an der Gewebeoberfläche.

2.5.3.3 Eichung

Für jeden Versuch wurden die Elektroden neu präpariert und vor jedem Messstatus durch eine Zweipunkteichung neu kalibriert. Als Eichgase dienten zum einen Luftsauerstoff (20,8 %), der in einem auf 37° C temperierten Wasserbad (Aqua destillata) aufstieg. Zum anderen wurde 0,9 %ige NaCl-Lösung (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) mit einem Sauerstoffpartialdruck von 0 mmHg als Null-Lösung benutzt. Vor Versuchsbeginn wurde der aktuelle Luftdruck vom Barometer des Blutgasmessgerätes zur Kalibrierung der Sonde übernommen.

2.5.3.4 Messvorgang

Zur Messung wurde die Elektrode mit Hilfe eines exakt angepassten Plexiglas-Hohlzylinders, welcher von einer Gummimembran umgeben war, auf die Leberoberfläche sowie auf die Oberfläche von Dünndarmmukosa und -serosa aufgesetzt. Auf diese Weise gelang eine von der Umgebungsluft unbeeinflusste Messung. Zur Aufnahme und Speicherung diente ein elektronisches Kompaktsystem (Ingenieurbüro für Mess- und Datentechnik, Dipl.-Ing. K. Mußler, Aachen, Deutschland). Die Messergebnisse wurden zusätzlich in Form von pO₂-Histogrammen dargestellt und gespeichert.

Die Mittelwerte dieser Daten spiegeln nicht nur den Oberflächensauerstoffpartialdruck des Gewebes wider, sondern auch die gesamte Gewebeoxygenierung. Jeder gemessene Partialdruck ist das Nettoergebnis aus der Gewebesauerstoffversorgung und dem Sauerstoffverbrauch im Gewebe [Nylander 1983].

2.5.4 Intestinaler mukosaler Kohlendioxidpartialdruck

Der intestinale mukosale Kohlendioxidpartialdruck (piCO_2) wurde mit Hilfe des TONOCAP-Systems ermittelt, welches aus einem Kapnometer (TC 200, Datex, Helsinki, Finnland) und einer Tonometriesonde besteht, die intraluminal in das Jejunum gelegt wurde. An der Sondenspitze befindet sich ein semipermeabler Ballon, der mit Luft gefüllt werden kann. Zur Messung des mukosalen piCO_2 wurde alle 10 Minuten automatisiert das Gasgemisch aus diesem Ballon aspiriert und der darin enthaltene piCO_2 photometrisch gemessen. Anschließend wurde das aspirierte Gasgemisch wieder in den Ballon zurückgegeben, so dass die Äquilibration zwischen intestinalem piCO_2 und dem Partialdruck im Gasgemisch des Ballons fortgesetzt werden konnte. Das Prinzip der tonometrischen Messung beruht darauf, dass sich die Partialdrücke von Gasen wie Sauerstoff und Kohlendioxid in Hohlorganen mit den Gasspannungen in dem umliegenden Gewebe angleichen [Bergofsky 1964 Dawson 1965]. CO_2 diffundiert innerhalb einer bestimmten Zeit durch die Darmmukosa und durch die Wand des Ballons. Voraussetzung für eine Diffusion ist dabei, dass der Ballon der Mukosa dicht anliegt.

2.5.5 Messungen mittels transpulmonaler Indikatorverdünnung

Das COLD[®]-System (Circulation, Oxygenation, Lung water and Liver function) ist ein intraarteriell, in diesem Falle ein in der Aorta abdominalis platzierter Katheter, welcher mittels Faseroptik und Thermistor das Prinzip der Reflexionsphotometrie mit einer Temperaturmessung vereint (Doppelindikatormethode). Für die Messungen wurde vor Versuchsbeginn Indozyaningrün (ICG) mit fünfprozentiger Glukoselösung zu einer 0,2%igen Farbstofflösung vermischt. Diese wurde für mindestens 120 Minuten auf Eis gelegt. Zu den jeweiligen Messzeitpunkten erfolgte eine Bolusinjektion

von $0,15 \text{ ml kg}^{-1} \text{ KG}$ der kalten Lösung über den zentralvenösen Zugang. Durch die Doppelindikatormethode lassen sich zum einen die Temperatur (Indikator Kälte) und zum anderen die Sauerstoffsättigung sowie der zeitliche Konzentrationsverlauf des Indozyaningrün (Indikator Farbstoff) bestimmen. Für diesen Versuch waren die Erfassung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV), des extravaskulären Lungenwassers (EVLW) sowie der Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) von Bedeutung.

2.5.5.1 Intrathorakales Blutvolumen (ITBV)

Das ITBV, welches sich definitionsgemäß aus dem enddiastolischen Gesamtvolumen des Herzens (gesamteenddiastolisches Volumen, GEDV) und dem Volumen der Lungenstrombahn (PBV) zusammensetzt, stellt ein Maß für die Vorlast dar und kann durch die Farbindikatormethode direkt gemessen werden [Hoeft 1996]. ICG bindet praktisch sofort nach Injektion an Plasmaproteine, die bei einer Passage durch das kardiopulmonale System zu mehr als 99,9 % intravasal bleiben. Die Verdünnungskurve zeigt einen typischen Verlauf. Die erste Passage des ICG an der Faseroptik ruft einen ersten, steilen Gipfel in der Kurve hervor, der von einem zweiten, weit flacheren Gipfel gefolgt wird, welcher der Rezirkulation des Farbstoffes entspricht. An diesen zweiten Gipfel schließt sich eine langsamere Eliminationsphase an [Hoeft 1996]. Durch monoexponentielle Extrapolation der ICG-Kurve kann die Rezirkulation des Farbstoffes eliminiert und so die mittlere intrathorakale Transitzeit (mttIT) errechnet werden. Diese stellt die Zeitspanne zwischen der zentralvenösen Injektion und der fiberoptischen Messung in der Aorta dar [Hoeft 1996, Spiegel 1998]. Das ITBV berechnet sich aus dem Produkt der intrathorakalen Transitzeit und dem Herzzeitvolumen.

$$\text{ITBV} = \text{HZV} \times \text{mttIT}_{\text{ICGAorta}}$$

2.5.5.2 Extravasales Lungenwasser

Im Gegensatz zu streng intravasalen Indikatoren wie dem ICG, tauscht sich Kälte nach zentralvenöser Injektion durch Diffusion und Konvektion zusätzlich zum intrathorakalen Blutvolumen auch mit extravasalen Räumen aus, so dass sich, entsprechend der Blutvolumina, das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) berechnen lässt. Da im Vergleich zu trockenem Gewebe die Wärmekapazität von Wasser sehr hoch ist, lässt sich das extravasale thermoakzessible Volumen dem extravasalen Lungenwasser gleichsetzen, so dass gilt [von Spiegel 1998]:

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}.$$

Das ITTV lässt sich berechnen aus:

$$\text{ITTV} = \text{HZV} \times \text{mtt}_{\text{ThermAorta}}$$

2.5.5.3 Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate

Ein Maß für die exkretorische Leberfunktion ergibt sich aus der durch die hepatische Elimination bedingten Indocyaningrünkonzentration zwischen dem Durchmischungszeitpunkt und 240 Sekunden nach der Injektion. Dabei wird die Plasmaabbaurate von Indocyaningrünfarbstoff (ICG) nach folgender Formel aus dem Farbstoffkonzentrationsabfall nach dem Durchmischungszeitpunkt ermittelt:

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

$$T_{1/2} = \text{Halbwertszeit von ICG}$$

Die Plasmaverschwinderate gibt an, wie viel Prozent des injizierten ICG initial pro Minute infolge hepatischer Elimination aus dem zirkulierenden Blut verschwinden. Primärer Verteilungsraum für ICG ist das aktiv zirkulierende Blutvolumen, welches mit dem Totalen Blutvolumen (TBV) erfasst wird. Da auch die Leberperfusion indirekt abhängig vom Blutvolumen ist, wird bei unterschiedlichen Blutvolumina die Plasma-

Disappearance-Rate verschieden ausfallen, obwohl die hepatische ICG-Eliminationsleistung identisch ist.

2.5.6 Klinische Chemie

Die Ermittlung der Glucose-, Laktat- und Elektrolytwerte erfolgte mit dem ABL 715 Autoanalyzer (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark). Zur Bestimmung der Serumtransaminasenkonzentration wurde aus den katheterisierten Blutgefäßen zu definierten Messzeitpunkten Blut entnommen, welches umgehend bei 4 ° C und 4000 U/min für 5 Minuten zentrifugiert wurde. Anschließend wurde das Serum abpipettiert und bei minus 70 ° C eingefroren. Die Bestimmung der Serumtransaminasen wurde im Institut für Experimentelle Chirurgie der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock durchgeführt (Direktorin: Frau Prof. Dr. med. B. Vollmar). Außerdem wurden die Katecholaminkonzentrationen aus dem Blut der Arteria femoralis und der Vena portae bestimmt.

2.6 Sympathikolyse

2.6.1 Induktion und Aufrechterhaltung der Sympathikolyse

Zur Induktion der regionalen Sympathikolyse der Segmente Th 5 bis Th 12 wurde isobares Bupivacain 0,5 % (Carbostesin® 0,5 %, Astra, Wedel, Deutschland) über den Periduralkatheter in den Periduralraum injiziert. Die Injektionsdosis betrug 0,75 ml pro zu blockierendem Segment, insgesamt also 6 ml. Anschließend wurde eine Erhaltungsdosis von 2 ml/h bis zum Versuchsende kontinuierlich infundiert.

2.6.2 Verifikation der Sympathikolyse

Zum Nachweis der Sympathikolyse erfolgte die Bestimmung der Plasmakatecholaminkonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin im arteriellen und im portalvenösen Blut. Aus Arteria femoralis und Vena portae wurden jeweils 1 ml Blut entnommen und sofort für 4 min bei 4000 U/ min und 4 ° C zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum abpipettiert und tiefgefroren. Die Analyse der Katecholaminkonzentration erfolgte im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Medizinischen

Fakultät der Universität Rostock (Direktor Prof. Dr. med. P. Schuff-Werner).

2.7 Induktion der Endotoxinämie

Im Anschluss an eine ca. zweistündige Stabilisierungsphase und die Induktion der Sympathikolyse erfolgte die kontinuierliche Infusion des Endotoxins von *Salmonella abortus equi* mit einer Konzentration von $0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{KG}$ in die Vena portae.

2.8 Versuchsablauf

Die Versuchstiere wurden zu Beginn des Versuchstages in zwei Gruppen randomisiert: ED-Gruppe (Endotoxin + Dopamin) und EDP-Gruppe (Endotoxin + Dopamin + PDK). Anschließend erfolgte die Einleitung der Narkose, die PDK-Anlage und die chirurgische Präparation wie unter 2.4 beschrieben. An die Präparation schloss sich eine Stabilisierungsphase von etwa 120 Minuten an. Nach Abschluss der Stabilisierungsphase wurde die Baseline-Messung durchgeführt (Messzeitpunkt 1). Bei denjenigen Tieren, die zuvor der EDP-Gruppe zugeteilt worden waren, erfolgte im Anschluss die Induktion der Sympathikolyse. Die Tiere der ED-Gruppe erhielten an Stelle des Bupivacains dieselbe Menge NaCl 0,9 %. Fünfundvierzig Minuten nach Aufspritzen des PDK wurden $0,5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{KG h}^{-1}$ Endotoxin in die Vena portae infundiert (MZP 2). Bei Anstieg des MPAP wurde die dritte Messung vorgenommen (MZP 3). Dieser Messzeitpunkt war zeitlich variabel und richtete sich ausschließlich nach den pathophysiologischen Veränderungen. 120 Minuten, beziehungsweise 300 Minuten nach Anstieg des MPAP folgten MZP 4 und MZP 5. Nach Versuchsende erfolgte zur Tötung der Tiere die zentralvenöse Injektion von 60 ml Kaliumchlorid.

Versuchsablauf:

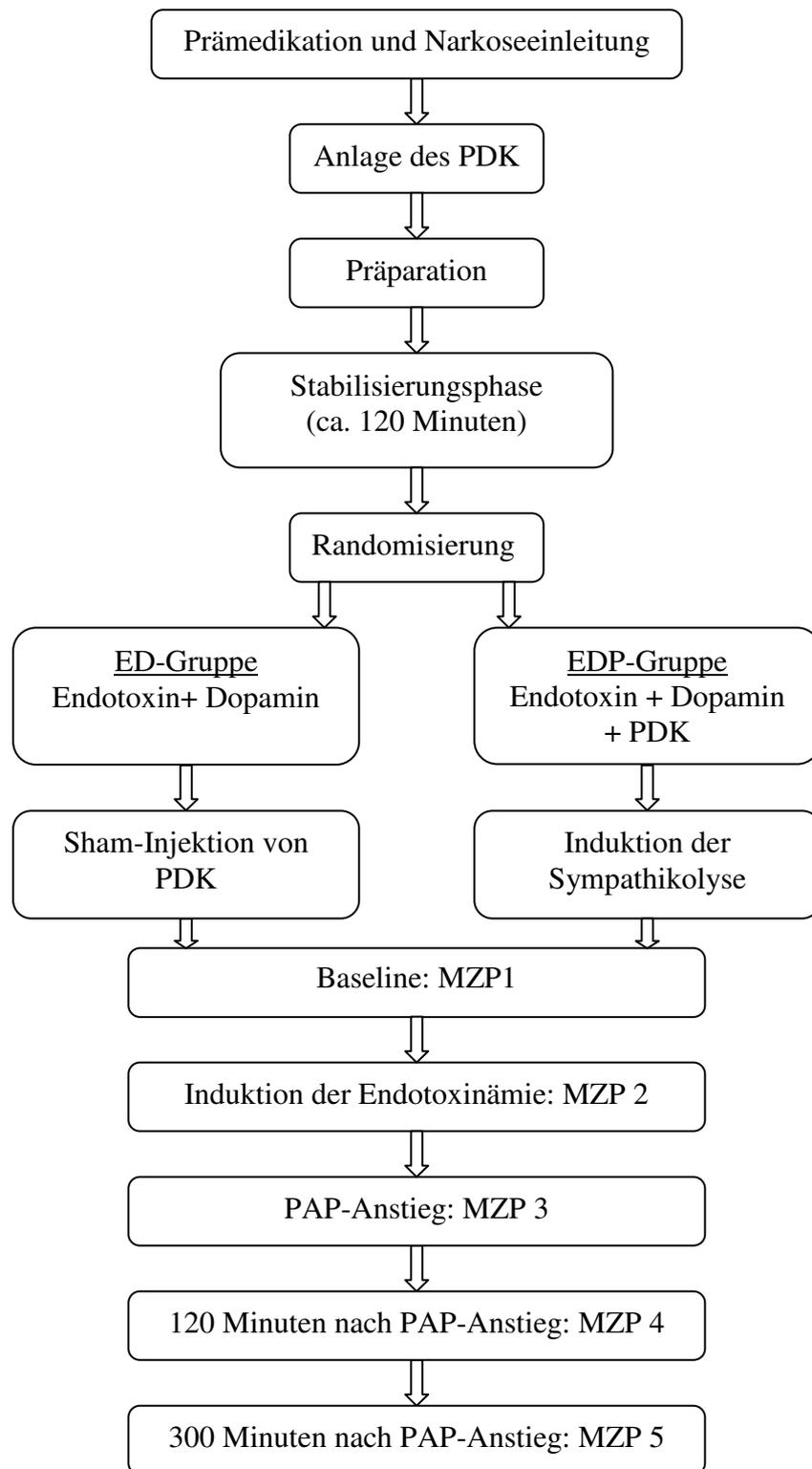


Abbildung 8: Versuchsablauf

2.9 Statistik

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

Im Verlauf der statistischen Bearbeitung wurden zunächst die Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten mit Hilfe des Friedman-Tests und nachfolgendem Wilcoxon-Test sowie Korrektur nach Bonferroni verifiziert.

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

Die Ergebnisdarstellung erfolgte als Median mit erster und dritter Quartile in Tabellenform und Boxplots mit Hilfe des Programms SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die deskriptive Statistik wurde angepasst an die Gruppengröße als Median mit 25 %-75 % Konfidenzintervall (Interquartile Range).

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

3 Ergebnisse

3.1 Biometrische Daten

In beiden Versuchsgruppen wurden je sieben Tiere untersucht. Sowohl in der ED-Gruppe, als auch in der EDP-Gruppe betrug das durchschnittliche Körpergewicht 36,0 kg.

3.2 Nachweis der Sympathikolyse

Der Nachweis der Sympathikolyse erfolgte anhand der verminderten Konzentration von Katecholamin im Serum am MZP 2. In Abb. 8 ist zu sehen, dass die AdrenalinKonzentration bei allen Tieren der EDP-Gruppe signifikant fiel. In der ED-Gruppe kam es hingegen nur beim zweiten Versuchstier zu einer Reduktion der SerumadrenalinKonzentration (siehe Abb. 9).

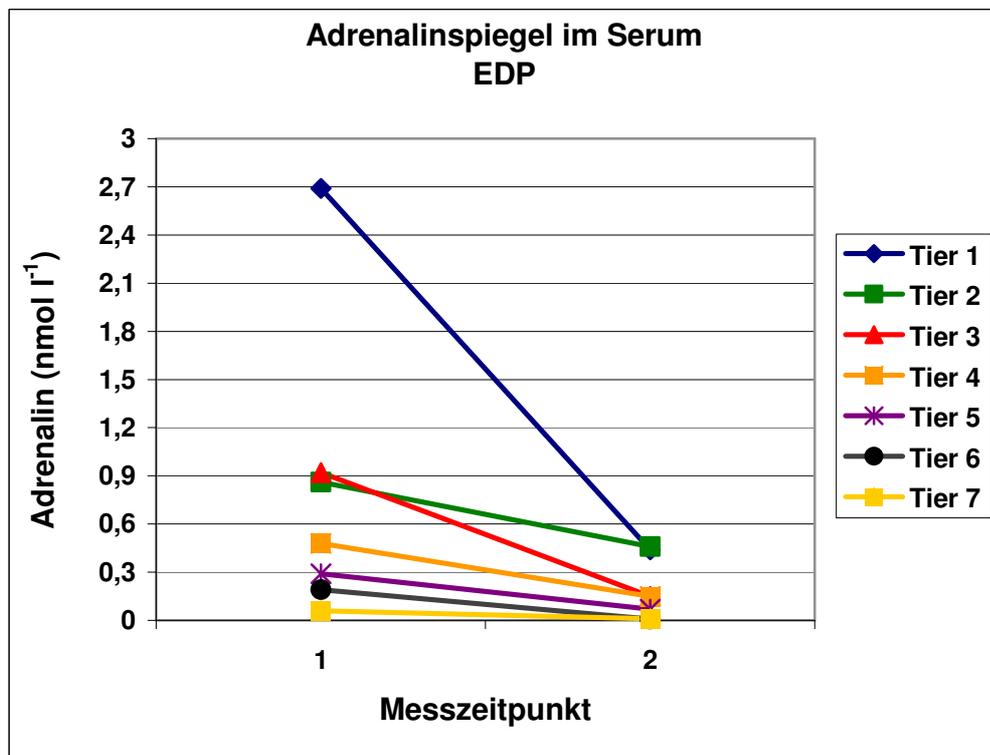


Abbildung 9: Adrenalin im Serum, EDP-Gruppe

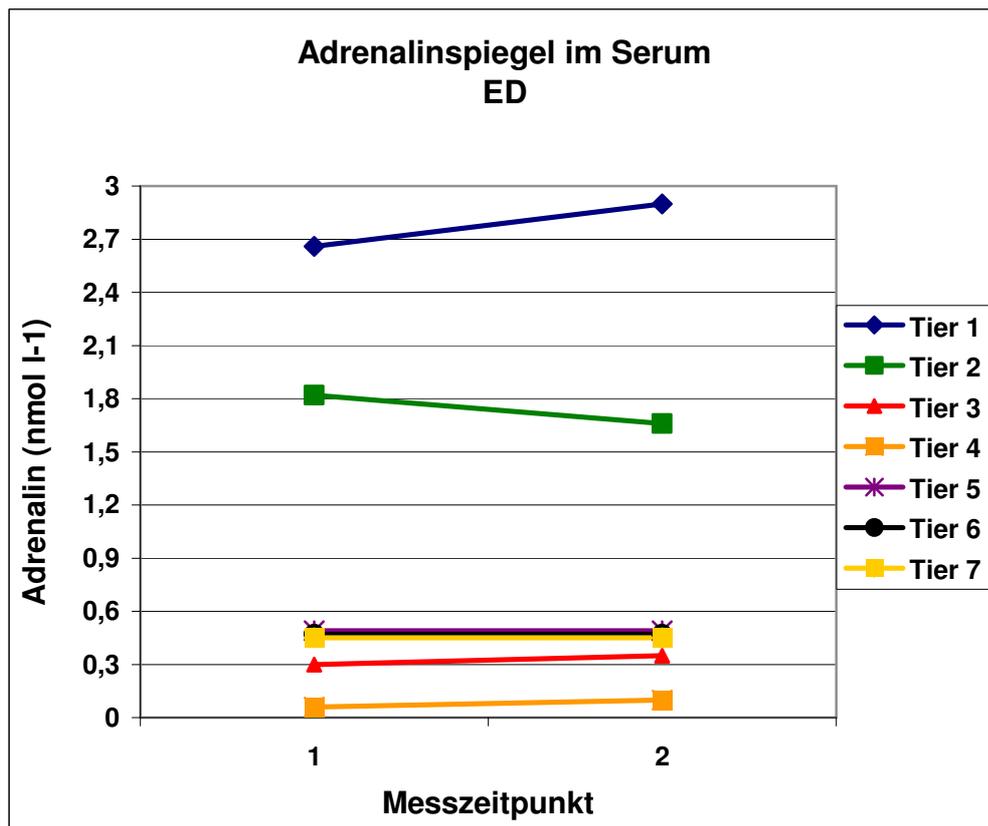


Abbildung 10: Adrenalin (nmol l-1) im Serum, ED-Gruppe

3.3 Hämodynamik und Oxygenierung

3.3.1 Systemische Hämodynamik

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (HF) stieg in beiden Versuchsgruppen am MZP 5.

Schlagvolumen

Im Vergleich zur Baselinemessung zeigte das Schlagvolumen (SV) in EDP-Gruppe zu den MZP 3-5 niedrigere Werte. In der ED-Gruppe sank das SV erst an MZP 5.

Systemischer vaskulärer Widerstand

Der systemische vaskuläre Widerstand (SVR) blieb in beiden Gruppen im Ausgangsbereich stabil.

Zentralvenöser Druck

Der zentralvenöse Druck (ZVD) stieg in beiden Gruppen an MZP 5.

Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) stieg in der ED-Gruppe an MZP 3. In der EDP-Gruppe kam es zu keinen signifikanten Veränderungen des PCWP.

Totales Blutvolumen

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

Extravaskuläres Lungenwasser

Das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) änderte sich in keiner der beiden Gruppen.

Alle Parameter der systemischen Hämodynamik sind auf den folgenden Seiten in Tabelle 1 und den Abbildungen 11-14 dargestellt. Das Schlagvolumen, der totale Blutfluss sowie das extravasale Lungenwasser sind auf die Körperoberfläche bezogen.

Tabelle 1: systemische Hämodynamik

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

Gruppe	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
HF (1 min ⁻¹)	108 (100-110)	113 (104-129)	102 (99-115)	101 (95-108)	118 (105-143)	139 (110-152)	155 (108-175)	163 § (148-174)	125 (96-158)	138 § (98-170)
SV (ml)	48,8 (44,3-53,3)	41,0 (36,1-51,2)	33,6 (30,4-42,0)	38,0 (34,0-42,8)	38,0 (37,3-41,8)	28,3 §# (19,3-36,2)	30,7 (27,5-40,2)	26,7 § (20,6-31,3)	24,7 § (16,3-30,2)	24,9 § (15,8-26,5)
SVR (dyn sec cm ⁵ kg ⁻¹)	37,9 (30,7-53,0)	42,6 (28,7-47,8)	58,9 (40,1-75,1)	52,0 (39,9-61,6)	43,4 (28,9-54,7)	59,4 (34,7-70,8)	36,1 (24,6-68,2)	42,0 (31,0-50,6)	59,9 (49,0-104,7)	64,1 (53,1-74,3)
ZVD (mmHg)	1,0 (0,5-2,1)	1,0 (1,0-2,4)	1,2 (1,0-1,3)	1,3 (1,0-2,4)	2,2 (1,1-4,3)	3,4 (2,4-4,8)	3,1 (1,4-7,4)	2,4 (1,5-3,0)	3,4 § (2,3-7,2)	4,3 § (3,4-6,5)
PCWP (mmHg)	1,4 (0,6-2,2)	2,1 (1,3-2,6)	2,5 (1,5-3,1)	2,2 (1,7-3,0)	4,9 § (2,6-9,8)	3,9 (2,5-6,6)	2,6 (2,4-3,2)	2,2 (1,4-2,8)	2,4 (1,7-3,5)	4,5 (1,7-6,5)
TBV_I (ml kg ⁻¹)	82 (72-92)	78 (74-82)	75 (71-93)	78 (69-92)	77 (72-86)	75 (70-79)	75 (72-94)	68 (48-75)	83 (67-97)	77 (72-90)
EVLW (ml kg ⁻¹)	4,8 (3,8-6,9)	5,6 (4,8-6,8)	4,8 (4,7-5,1)	6,1 (4,8-7,3)	4,9 (3,8-5,9)	6,0 (4,8-7,3)	5,4 (4,6-10)	7,0 (5,4-7,6)	6,0 (5,0-14,2)	8,7 (6,7-10,2)

Cardiac Index

Der Cardiac Index (CI) sank in beiden Gruppen am MZP 5. Am MZP 3 ist der CI in der EDP-Gruppe niedriger als zum gleichen MZP in der ED-Gruppe.

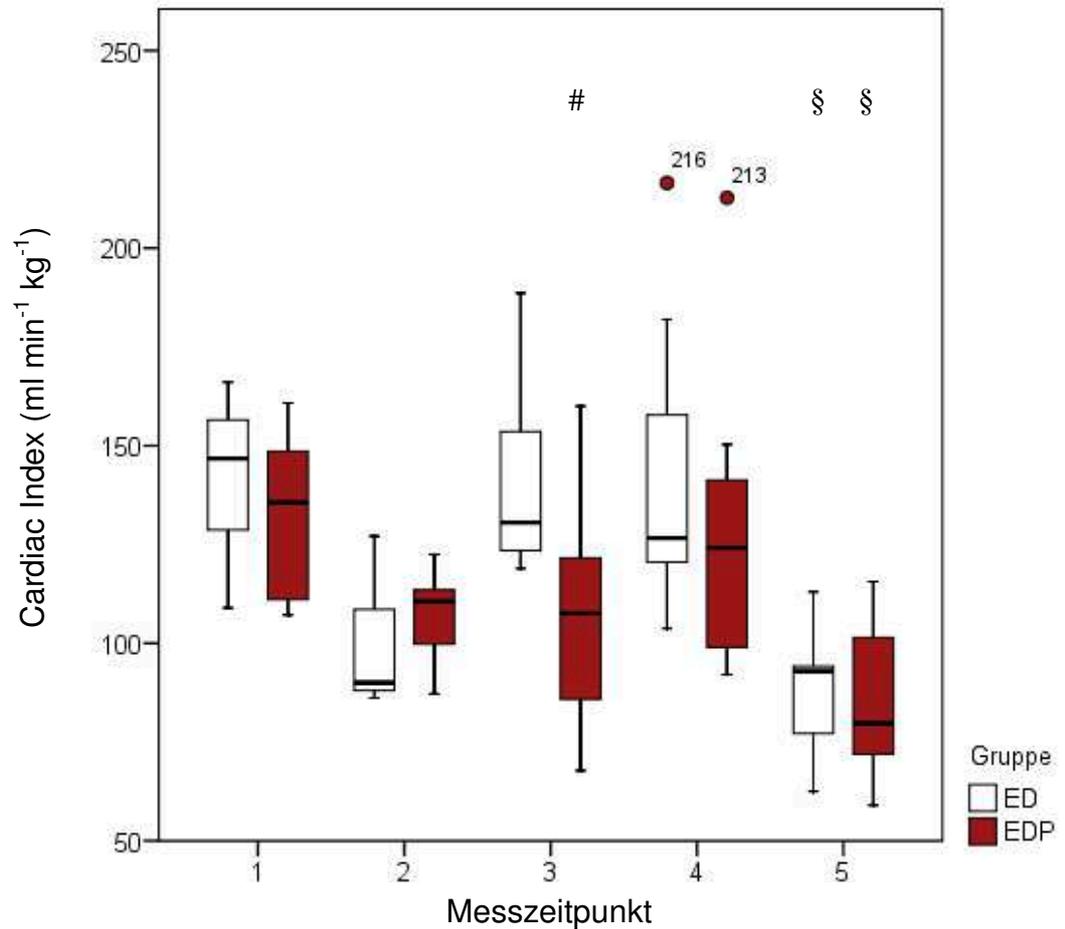


Abbildung 11: Cardiac Index

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

Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck blieb in beiden Gruppen konstant.

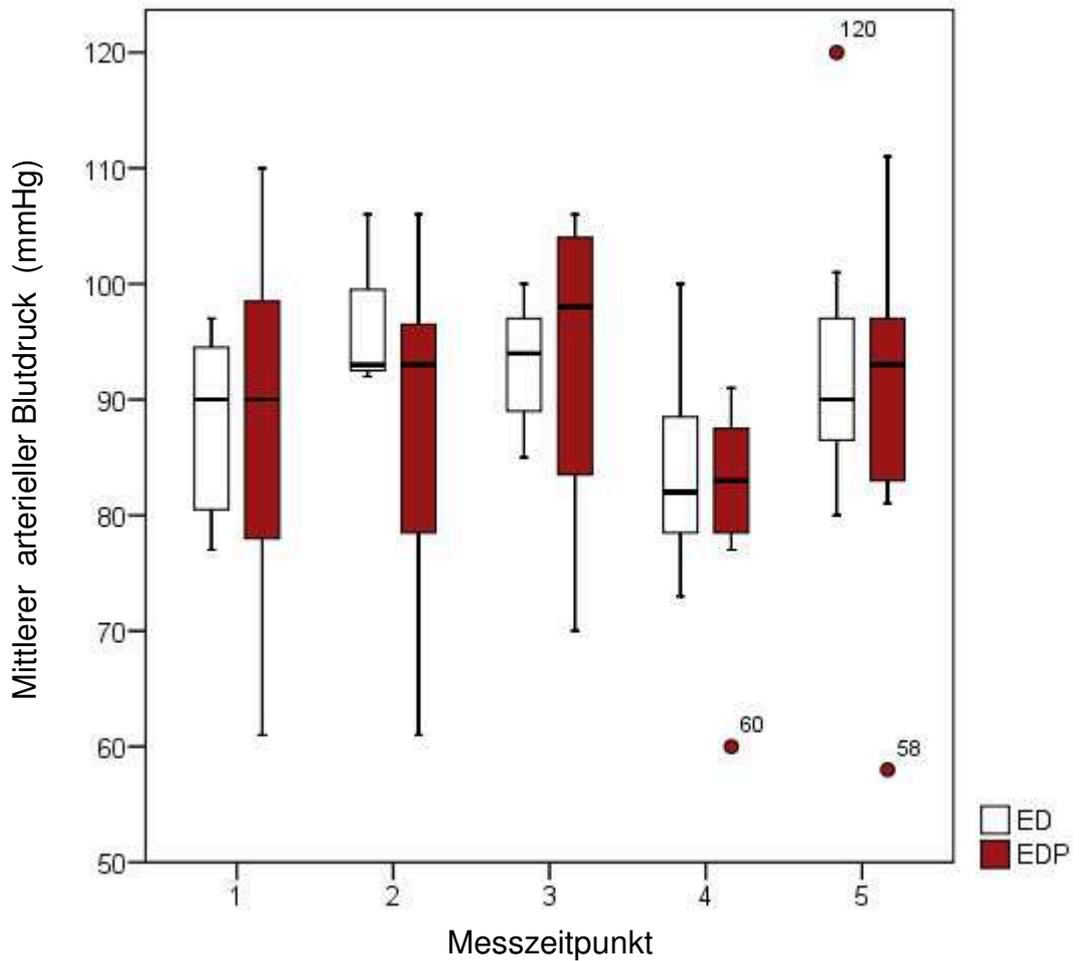


Abbildung 12: Mittlerer arterieller Blutdruck

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

Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck

In beiden Gruppen war an den MZP 3, 4 und 5 ein Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (MPAP) zu verzeichnen. Am MZP 3 war der MPAP in der EDP-Gruppe hierbei höher als in der ED-Gruppe.

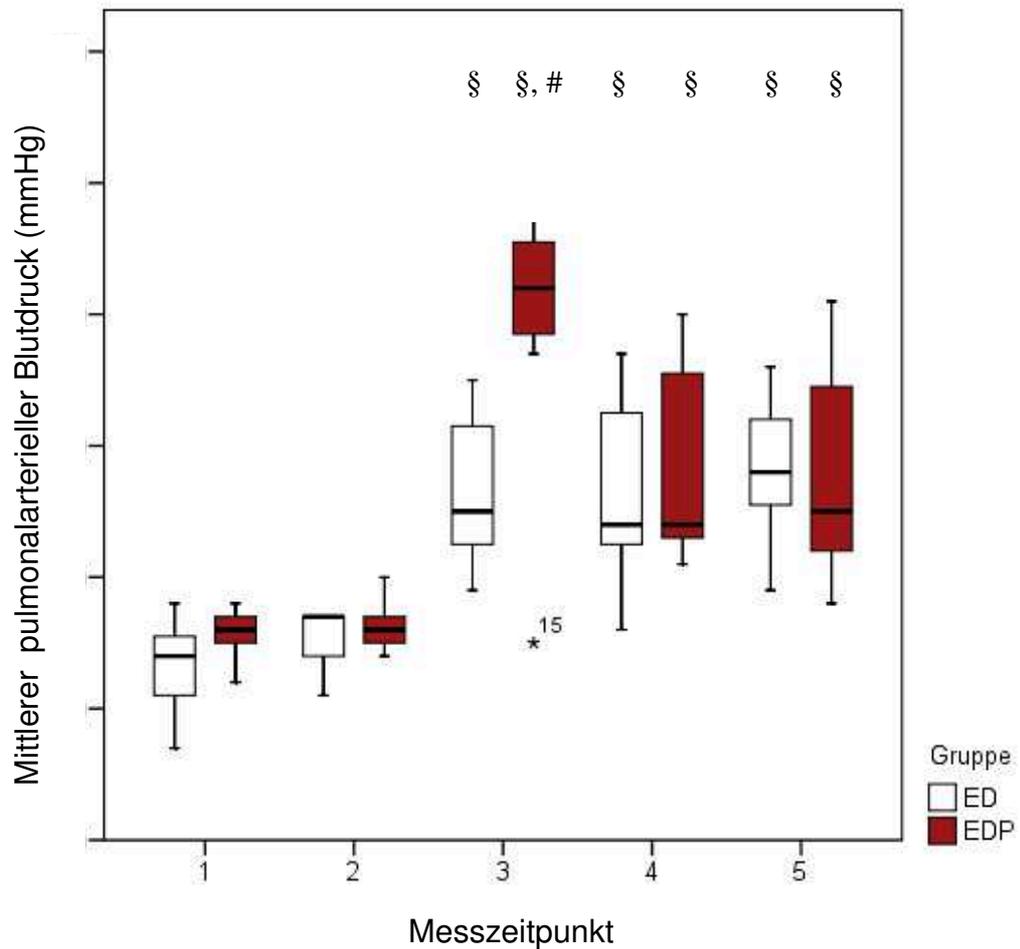


Abbildung 13: Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck

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

Intrathorakales Blutvolumen

In keiner der Gruppen kam es über die Versuchsdauer zu einer Veränderung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) im Vergleich zur Baselinemessung.

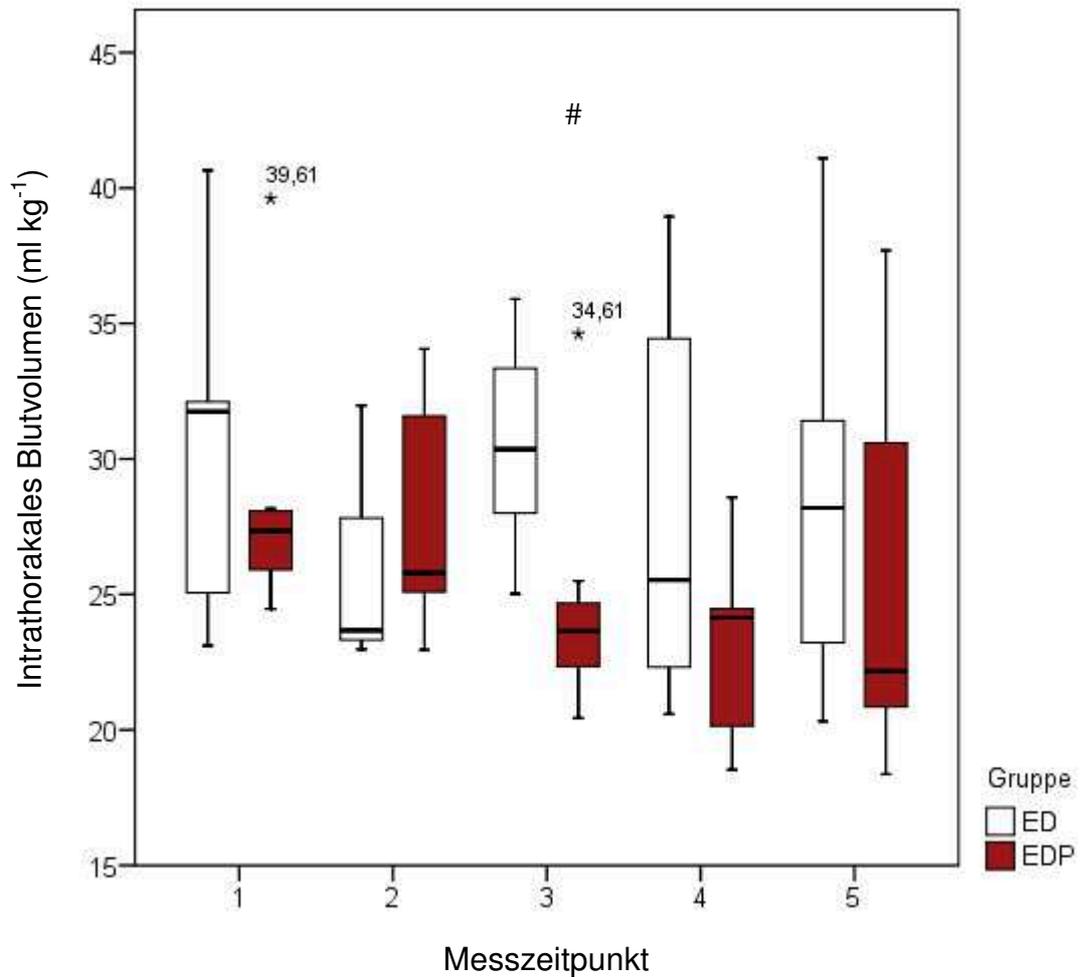


Abbildung 14: Intrathorakales Blutvolumen

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

3.3.2 Regionale Hämodynamik

3.3.2.1 Leber

Hepatoarterieller Blutfluss (HABF)

In beiden Gruppen sank der HABF im MZP 5.

Portalvenöser Blutfluss (PVBF)

In der ED-Gruppe erreichte der PVBF keine signifikanten Veränderungen. In der EDP- Gruppe verhielt sich der PVBF gleichsinnig zu den Verläufen in der anderen Gruppe, war jedoch an MZP 1 und MZP 3 niedriger als in der ED-Gruppe.

Totaler hepatischer Blutfluss (THBF)

Der THBF verhielt sich in beiden Gruppen gleichsinnig, wobei es in der ED-Gruppe zu keinen signifikanten Veränderungen kam. Jedoch war der THBF in der EDP-Gruppe zu MZP 1 schon niedriger als in der ED-Gruppe.

Portalvenöser Druck (PVP)

Der PVP stieg in beiden Gruppen am MZP 5.

Hepatovenöser Druck (HVP)

Der HVP blieb in beiden Gruppen im Vergleich zur Baselinemessung konstant.

Die ermittelten Daten zur regionalen Hämodynamik der Leber sind in Tabelle 2 und Abbildung 15 dargestellt.

Tabelle 2: hepatische Hämodynamik

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

Gruppe	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
HABF (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	4,8 (4,4-5,3)	4,8 (4,3-4,9)	5,0 (4,3-5,6)	5,1 (3,2-6,1)	3,0 (1,9-2,4)	2,3 (2,0-3,0)	4,6 (3,9-7,0)	5,6 (3,5-6,6)	1,5 § (1,3-1,9)	2,1 § (1,6-2,9)
PVBF (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	29,4 (24,1-332,6)	24,3 # (18,6-25,8)	26,9 (21,1-34,2)	21,8 (17,2-24,6)	32,6 (29,1-49,5)	25,6 # (17,7-24,6)	28,4 (26,1-43,1)	23,9 (17,2-30,0)	21,4 (17,9-25,2)	14,6 (11,4-20,9)
THBF (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	34,4 (28,5-37,9)	29,1 # (22,5-31,6)	32,0 (25,4-39,8)	26,9 (23,8-29,6)	34,5 (31,1-51,9)	29,0 (19,9-31,4)	33,1 (30,1-47,4)	27,6 (20,0-35,6)	23,4 (19,4-26,8)	16,5 (13,6-22,0)
PVP (mmHg)	2,4 (1,6-3,0)	2,5 (2,3-4,0)	2,3 (1,3-2,4)	2,3 (2,0-3,2)	5,0 (3,5-5,4)	3,0 (2,5-7,0)	6,1 § (3,5-7,5)	7,0 (5,4-7,3)	6,2 § (5,0-9,0)	7,3 § (3,8-11)
HVP (mmHg)	1,6 (1,2-2,5)	1,8 (1,3-2,9)	1,2 (1,0-3,5)	1,5 (1,2-2,0)	1,9 (1,5-2,2)	3,4 (1,1-4,3)	2,4 (1,6-3,2)	3,1 (1,6-4,3)	2,5 (2,3-4,2)	3,4 (2,6-8,9)

Verhältnis von totalhepatischem Blutfluss zum Cardiac Output (THBF/CO)

Der Quotient aus THBF und CO änderte sich während des Versuchsverlaufes im Vergleich zur Baselinemessung in keiner Gruppe. Am 5. MZP ist THBF/CO in der EDP-Gruppe niedriger als zum gleichen MZP in der ED-Gruppe.

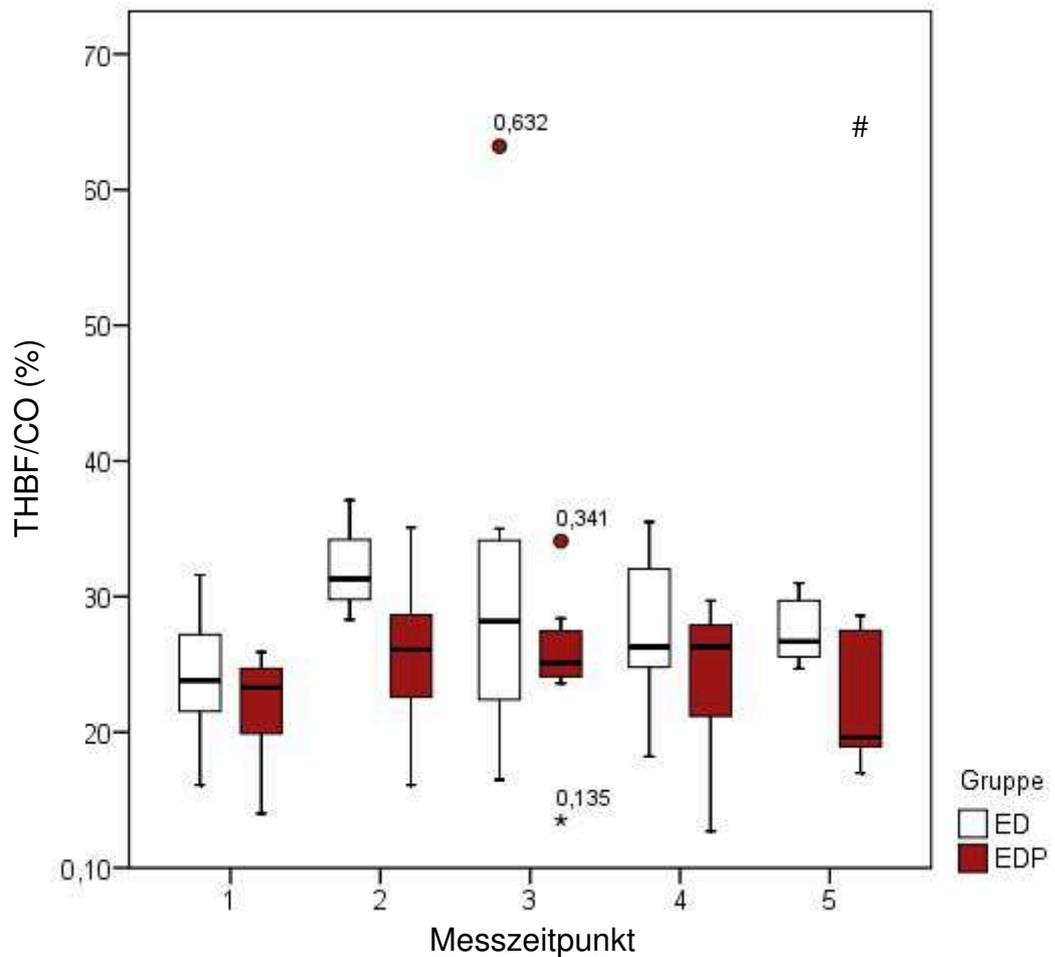


Abbildung 15: THBF/CO

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

3.3.2.2 Darm

Mesenterialarterieller Blutfluss (SMABF)

Weder in der ED-Gruppe noch der EDP-Gruppe kam es zu Veränderungen des MABF. Der SMABF ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: intestinale Hämodynamik

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

Gruppe	ED	EDP								
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
SMABF	16,4	11,5	12,4	10,3	19,2	14,4	18,1	13,1	15,4	9,7
(ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	(10,8-17,2)	(9,7-15,6)	(11,1-18,2)	(8,5-17,9)	(13,1-28,4)	(8,9-17,4)	(13,9-25,3)	(9,8-17,6)	(15,7-16,1)	(6,4-16,8)

3.3.3 Regionale Oxygenierung

3.3.3.1 Leber

Hepatisches Sauerstoffangebot (hep DO₂)

In der ED-Gruppe änderte sich das hepatische Sauerstoffangebot über die Versuchsdauer nicht. In der EDP-Gruppe stieg das hepatische Sauerstoffangebot am MZP 4 an und war zum MZP 3 niedriger als zum selben Messzeitpunkt in der ED-Gruppe.

Hepatischer Sauerstoffverbrauch (hepVO₂)

Weder in der ED-Gruppe noch in der EDP-Gruppe war eine signifikante Veränderung des hepatischen Sauerstoffverbrauches zu verzeichnen.

Hepatovenöse Sauerstoffsättigung

In keiner der beiden Versuchsgruppen kam es zu signifikanten Veränderungen der hepatovenösen Sauerstoffsättigung.

Hepatische Oxygenierung

Zum 3. MZP war die hepatische Oxygenierung in der EDP-Gruppe niedriger als zum gleichen Zeitpunkt in der Kontrollgruppe. Zum 4. MZP war die hepatische Oxygenierung in der EDP-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert höher. Die hepatische Oxygenierung ist in Tabelle 4 dargestellt.

Die entsprechenden Daten finden sich in Tabelle 4 und Abbildung 16.

Tabelle 4: hepatische Oxygenierung

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

Gruppe	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
hepDO₂ (mm min ⁻¹ kg ⁻¹)	1,7 (1,6- 2,0)	1,4 (1,3- 1,7)	1,7 (1,6- 2,3)	1,5 (1,1- 1,8)	2,2 (1,8- 3,4)	1,4 # (1,2- 1,7)	2,4 (2,1- 4,4)	2,4 § (1,9- 3,0)	1,6 (1,3- 1,8)	1,0 (0,9- 1,5)
hepVO₂ (mm min ⁻¹ kg ⁻¹)	0,48 (0,36- 0,53)	0,48 (0,44- 0,62)	0,48 (0,46- 0,48)	0,60 (0,55- 0,66)	0,52 (0,43- 0,66)	0,63 (0,46- 0,76)	0,52 (0,35- 0,62)	0,60 (0,38- 0,67)	0,61 (0,49- 0,66)	0,54 (0,36- 0,62)
hvsO₂ (%)	54 (51-64)	46 (36-54)	52 (50-67)	44 (30-46)	65 (54-73)	45 # (34-48)	59 (53-81)	56 (52-64)	44 § (37-49)	38 (28-46)

Gewebe-Oberflächensauerstoffpartialdruck der Leber (htPO₂)

In keiner der beiden Versuchsgruppen kam es zu signifikanten und klinisch relevanten Veränderungen des Gewebe-Oberflächensauerstoffpartialdruckes der Leber.

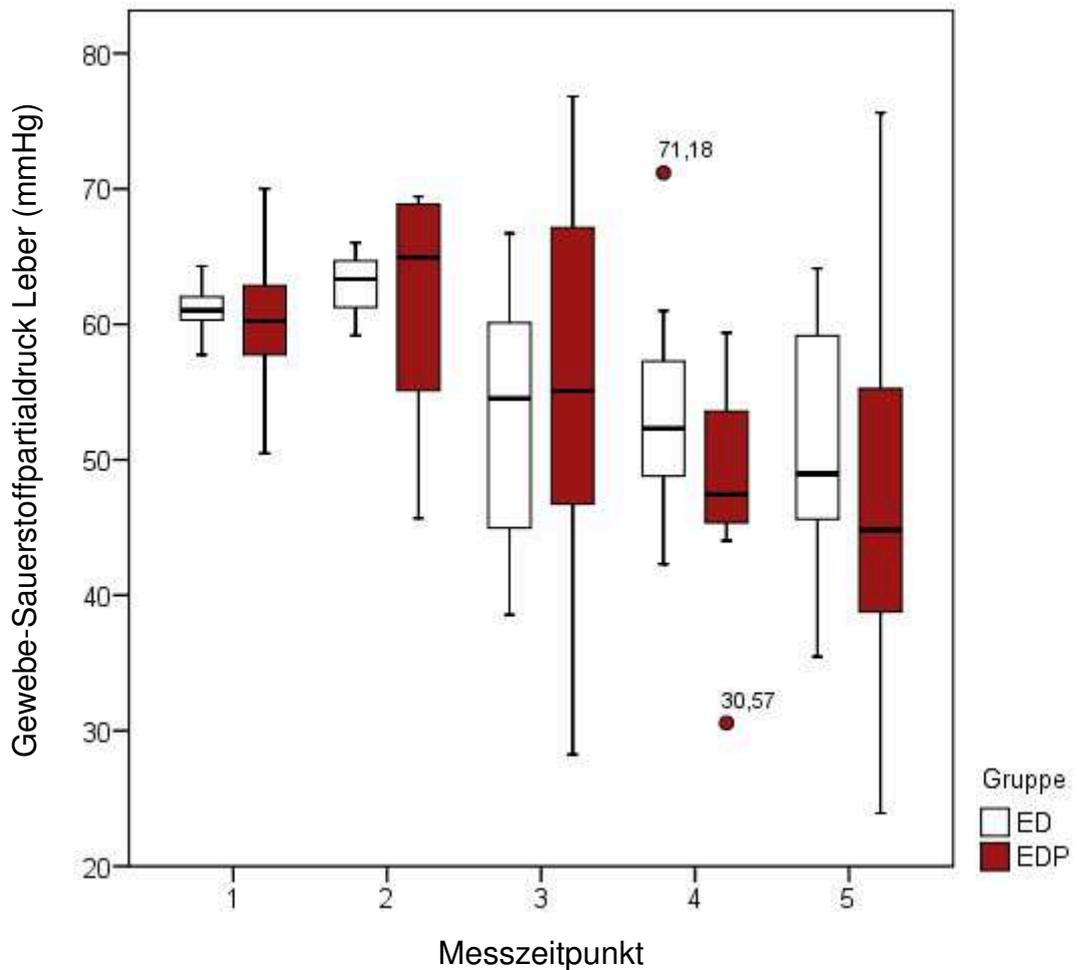


Abbildung 16: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck Leber

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

3.3.3.2 Darm

Intestinales Sauerstoffangebot (intDO₂)

Das intestinale Sauerstoffangebot veränderte sich in beiden Versuchsgruppen nicht.

Intestinaler Sauerstoffverbrauch (intVO₂)

Der intestinale Sauerstoffverbrauch zeigte in beiden Gruppen keine Veränderungen.

Mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung

In der ED-Gruppe stieg die mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung an und fiel dann wieder auf Ausgangsniveau ab. In der EDP-Gruppe war die mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung schon zu MZP 1 niedriger als in der ED-Gruppe. In der EDP-Gruppe kam es zu keinen Veränderungen der mesenterialvenöse Sauerstoffsättigung. Neben MZP 1 war auch zu MZP 3 ein niedrigerer Wert zu verzeichnen als in der ED-Gruppe.

Intestinaler mukosaler Kohlendioxidpartialdruck (piCO₂)

In der ED-Gruppe stieg der piCO₂ am 5. MZP an.

In Tabelle 5 und Abbildung sowie in den Abbildungen 17 und 18 sind die ermittelten Daten zur intestinalen Oxygenierung dargestellt.

Tabelle 5: intestinale Oxygenierung

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

Gruppe	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
intDO₂ (mm min ⁻¹ kg ⁻¹)	1,2 (0,8- 1,3)	0,9 (0,8- 1,2)	1,0 (0,8- 1,2)	0,9 (0,7- 1,1)	1,8 (0,9- 2,1)	1,2 (0,9- 1,4)	1,8 (1,3- 2,3)	1,3 (1,1- 1,6)	1,2 (0,9- 1,6)	0,9 (0,6- 1,4)
intVO₂ (mm min ⁻¹ kg ⁻¹)	0,4 (0,3- 0,4)	0,4 (0,4- 0,5)	0,4 (0,4- 0,4)	0,4 (0,3- 0,5)	0,4 (0,4- 0,5)	0,4 (0,3- 0,5)	0,4 (0,3- 0,5)	0,4 (0,3- 0,6)	0,4 (0,3- 0,5)	0,4 (0,3- 0,4)
mvsO₂ (%)	63 (58-67)	51 # (45-56)	57 (53-70)	57 (44-61)	74 (68-82)	60 # (43-68)	76 # (71-79)	62 (55-79)	65 (60-67)	58 (55-71)
piCO₂ (kPa)	6,7 (6,4- 7,9)	7,2 (6,6- 7,9)	7,2 (6,6- 8,2)	7,0 (6,7- 7,6)	6,6 (6,3- 7,0)	7,3 (6,5- 8,2)	7,1 (6,1- 8,2)	8,4 (6,0- 10,2)	8,4§ (7,8- 10,6)	9,7 (6,5- 11,4)
dpiaCO₂ (%)	1,8 (1,5- 3,0)	2,5 (1,1- 2,9)	2,3 (2,0- 3,3)	2,2 (1,8- 3,3)	1,8 (1,2- 2,5)	2,5 (1,2- 2,8)	2,1 (1,0- 2,6)	2,7 (0,3- 3,8)	2,9 (2,0- 4,9)	4,2 (1,2- 5,6)

Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa

Bezüglich des Gewebesauerstoffpartialdruckes konnte in keiner der beiden Versuchsgruppen eine Veränderung festgestellt werden.

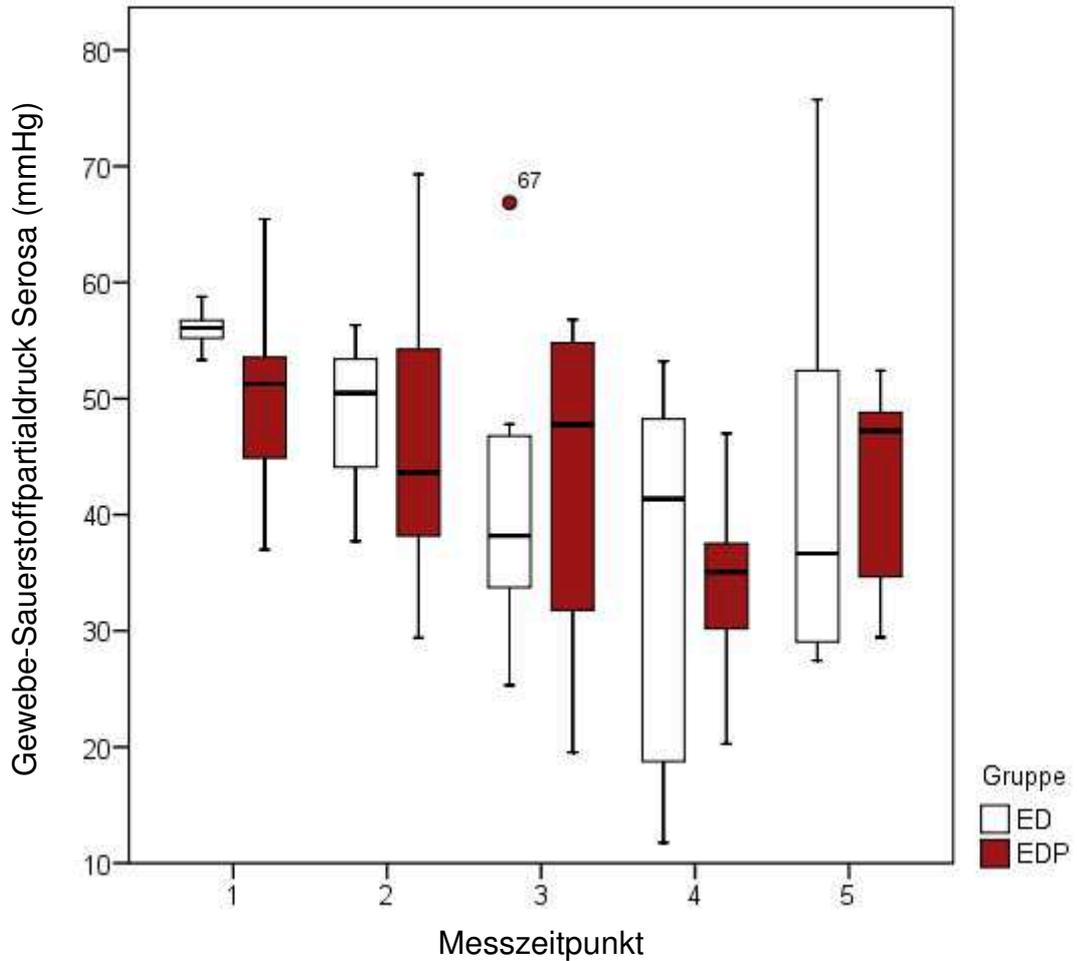


Abbildung 17: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck Serosa

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

Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa

Sowohl in der ED-Gruppe als auch in der EDP-Gruppe fiel der Gewebesauerstoffpartialdruck der Mukosa nach Induktion der Endotoxinämie drastisch ab und stieg auch in keiner der beiden Gruppen wieder an.

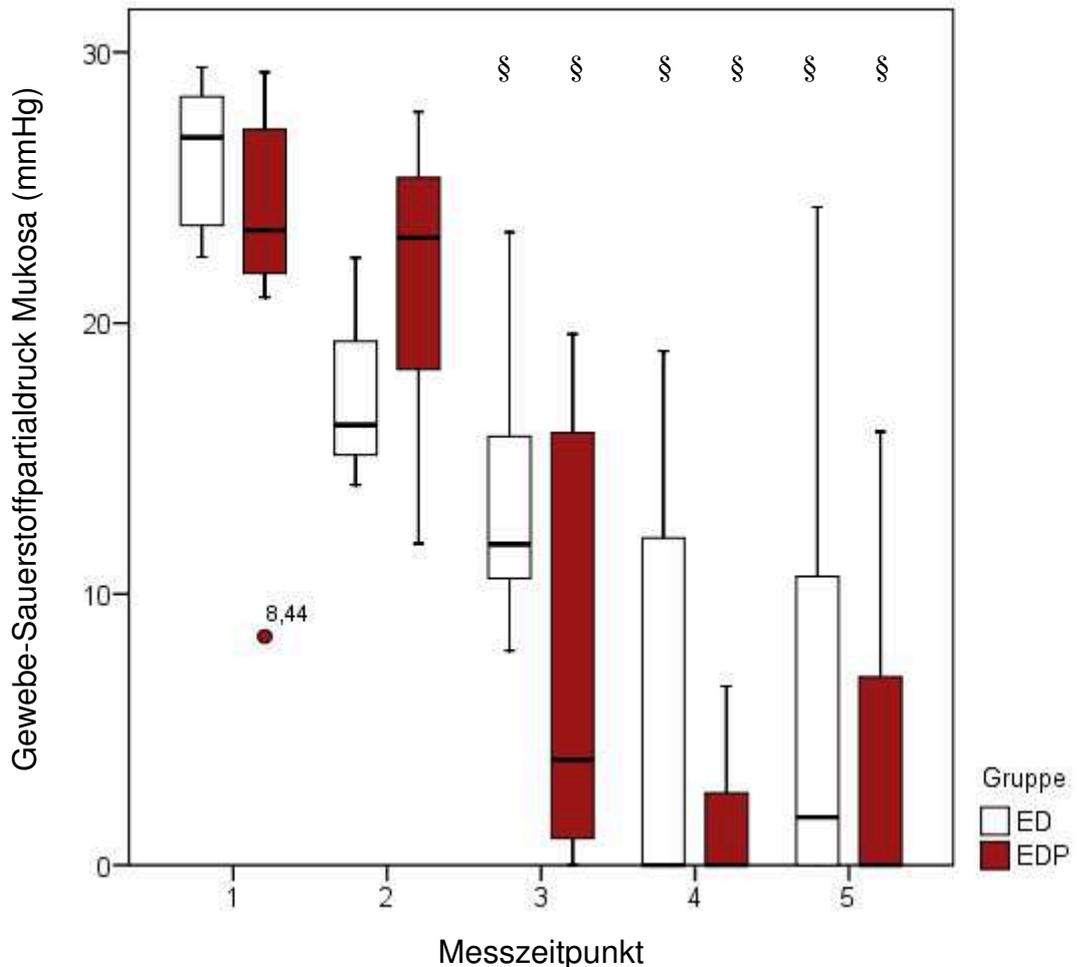


Abbildung 18: Gewebe-Sauerstoffpartialdruck Mukosa

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

3.4 Respiratorische Parameter

Inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2)

Die FiO_2 musste in der ED-Gruppe am 5. MZP auf 50% erhöht werden. In der EDP-Gruppe wurde die FiO_2 am 4. MZP auf 33% und am 5. MZP auf 37 % erhöht.

Plateaudruck (Pplat)

Der Plateaudruck wurde in der ED-Gruppe am 4. MZP auf 20,4 cm H_2O und am 5. MZP auf 26,9 cm H_2O erhöht. In der EDP-Gruppe stieg der Pplat am 4. MZP auf 20,6 cm H_2O und am 5. MZP auf 23,2 cm H_2O .

Mitteldruck (Pmean)

Der Mitteldruck stieg in der ED-Gruppe am 5. MZP auf 15 cm H_2O . In der EDP-Gruppe stieg der Wert am 5. MZP 12,3 cm H_2O .

Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2)

Der PaO_2 wurde in beiden Gruppen über die gesamte Versuchsdauer konstant gehalten.

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Horovitz-Quotient)

Der Horovitz-Quotient zeigte in der ED-Gruppe zum 4. und 5. MZP einen regredienten Verlauf. In der EDP-Gruppe war das Verhältnis ab dem 3. MZP zugunsten der FiO_2 verschoben. Am 3. MZP ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten.

Compliance (Comp)

Die statische Compliance der Lunge war in der ED-Gruppe am 4. und am 5. MZP erhöht. In der EDP-Gruppe war am 5. MZP ein Anstieg der Compliance zu verzeichnen.

Alle respiratorischen Parameter sind auf S. 52 in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Respiratorische Parameter

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

Gruppe	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP	ED	EDP
MZP	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5
PaO₂ (kPa)	13,4 (13,1-14,0)	13,4 (12,9-13,8)	13,5 (12,6-14,0)	13,2 (12,3-13,6)	12,9 (12,8-13,4)	11,9 (11,2-12,6)	14,0 (11,2-15,9)	13,5 (11,7-16,5)	11,8 (11,2-13,4)	13,2 (11,8-14,4)
PaCO₂ (kPa)	4,92 (4,83-5,12)	5,07 (4,69-5,44)	4,86 (4,59-4,87)	4,76 (4,35-4,85)	4,55 (4,48-4,84)	5,35 (4,39-5,58)	5,12 (5,02-5,61)	5,54 (5,18-5,74)	5,74 § (5,42-6,00)	5,50 (5,22-5,83)
Tidalvolumen (ml kg ⁻¹)	9,8 (9,7-10,3)	9,7 (9,1-10,3)	9,5 (9,5-9,6)	9,8 (9,6-10,6)	10,3 (9,7-10,8)	9,7 (8,9-10,5)	9,7 (9,5-10,2)	9,9 (9,2-10,6)	10,0 (9,7-10,2)	10,0 (9,6-10,9)
Pplat (cm H ₂ O)	15,0 (13,4-18,0)	15,0 (14,2-18,0)	16,4 (14,3-18,8)	15,7 (14,8-19,3)	18,5 (16,4-18,9)	17,7 (15,2-21,8)	20,4 § (19,7-21,7)	20,6 § (19,5-23,0)	26,9 § (23,0-29,8)	23,2§ (20,6-27,5)
Pmean (cm H ₂ O)	8,0 (7,5-9,4)	7,6 (7,2-8,5)	8,2 (8,0-9,1)	7,8 (7,3-9,3)	8,6 (8,6-9,2)	8,6 (7,6-9,9)	9,5 (9,2-10,1)	9,7 (8,8-11,8)	15,0 § (10,6-15,2)	12,3 § (10,1-15,2)
FiO₂	21 (21-21)	21 (21-21)	21 (21-21)	21 (21-21)	21 (21-24)	25 (21-30)	31 (30-33)	33 § (31-35)	50 § (33-85)	37 § (30-50)
PaO₂/FiO₂ (mmHg)	447 (435-467)	447 (430-459)	450 (419-466)	441 (408-453)	425 (391-431)	353 §,# (374-487)	298 § (261-362)		169 § (97-244)	229 § (210-331)
COMP (ml cm H ₂ O ⁻¹)	12,0 (10,4-15,0)	12,0 (11,2-15,0)	13,4 (11,3-14,8)	12,7 (11,8-16,3)	14,7 (13,4-15,9)	14,7 (12,2-18,1)	17,4 § (15,7-18,7)	17,6 (16,5-18,4)	20,9 § (18,9-21,9)	19,5 § (16,7-21,7)
AF (/min)	20 (19-22)	20 (20-23)	20 (19-21)	20 (20-23)	20 (19-22)	20 (20-23)	21 (20-22)	20 (20-22)	21 (20-24)	21 (20-22)

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Tierauswahl

Die Versuche erfolgten an Tieren der Spezies „Deutsches Hausschwein“. Hinsichtlich Anatomie, Physiologie und Biochemie ähneln diese Tiere dem Menschen in vielen für unsere Versuche wichtigen Belangen [Becker 1979]. So bestehen zwischen Mensch und Schwein insbesondere bezüglich des kardiovaskulären Systems [Beglinger 1975] und der Mikrozirkulation im Gastrointestinaltrakt [Dodds 1982, Lundgren 1984] viele Parallelen. Außerdem entspricht die hepatische Enzymausstattung des Hausschweins weitgehend der menschlichen Leber [Short 1973]. Diese Übereinstimmungen machen eine Übertragbarkeit der von uns gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen möglich. Hunde und Katzen sieden für unsere Versuche aus, da diese ein venöses Blutpooling im Leber- und Milzbereich aufweisen [Messmer 1966].

4.1.2 Prämedikation und Narkose

Schweine reagieren sehr empfindlich auf Stresssituationen. So kann schon die Platzierung einer Venenverweilkanüle für die Narkoseeinleitung zu einem erhöhten Sympathikotonus mit konsekutiver Ausschüttung von Katecholaminen führen [Young 1977]. Im Extremfall könnte dadurch das so genannte „Porcine Stress Syndrome“ [Britt 1987] ausgelöst werden, ein der malignen Hyperthermie ähnelndes, schwer beherrschbares Krankheitsbild, was den Ausschluss der betroffenen Tiere aus der Studie zur Folge hätte. Daher war vor Anlage der Venenverweilkanüle eine ausreichende Sedierung unabdingbar, welche durch eine intramuskuläre Injektion von Ketamin erfolgte. Ketamin ist ein Anästhetikum, welches als Phencyclidinderivat chemisch den Halluzinogenen ähnelt. Zwar ruft Ketamin eine Stimulation des Herz-Kreislauf-Systems mit einer 15-30 %igen Steigerung des arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz und des

Herzzeitvolumens hervor [Idvall 1979, Tokics 1983, Tweed 1972, White 1982]. Diese hält jedoch nur etwa 30 Minuten an, so dass die hämodynamischen Veränderungen nur während der frühen Präparationsphase zu erwarten waren, zum Zeitpunkt des ersten Messzeitpunktes jedoch wieder abgeklungen sein mussten.

Die Einleitung der Narkose erfolgte durch intravenöse Injektion von Ketamin und Fentanyl. Da Opioide zu einer Abnahme sowohl des vaskulären Widerstandes als auch des Blutflusses im Splanchnikusgebiet führen [Kien 1986, Leaman 1978, Tverskoy 1985], sind diese nicht für Untersuchungen im Splanchnikusgebiet geeignet und wurden daher nur zur Einleitung der Narkose benutzt. Für die Narkoseaufrechterhaltung und zur Analgesie wurde Ketamin eingesetzt. Ketamin jedoch ist als alleiniges Anästhetikum für Schweine nicht geeignet, da für eine ausreichende Narkosetiefe sehr hohe Dosierungen erforderlich sind, welche zu Temperaturanstieg, Tachykardie und Muskelzittern führen [Nöldge 1992a]. Aus diesem Grund erfolgte die Supplementierung von Flunitrazepam, so dass die Ketamindosis reduziert werden konnte. Flunitrazepam, ein lang wirksames Benzodiazepin, führt lediglich zu einer geringfügigen Kardiodepression [Schoeffler 1984, Yurino 1988]. Über eine Beeinflussung der Durchblutung des Splanchnikusgebietes liegen derzeit noch keine verlässlichen Daten vor. Es kann aber angenommen werden, dass sich Flunitrazepam wie Midazolam verhält, ein kurz wirksames Benzodiazepin. Unter Midazolam wurde ein lediglich vorübergehender Anstieg des portalvenösen Druckes beobachtet [Gelman 1983].

Volatile Anästhetika sind für Untersuchungen am Splanchnikusgebiet generell ungeeignet, da sie die lokale Perfusion beeinflussen. Lachgas ruft eine Abnahme des portalvenösen und hepatoarteriellen Blutflusses sowie eine Zunahme des Widerstandes in Leberarterie und Mesenterialgefäßen hervor [Thomson 1982]. Halothan bewirkt eine Abnahme des Herzzeitvolumens [Bismar 1982] und des intestinalen Blutflusses [Tranquili 1982]. Desfluran führt dosisabhängig zu einer Reduktion des Sauerstoffangebotes an Leber und Dünndarm sowie zu einer Verminderung der Herzfrequenz, des Cardiac output und des mittleren arteriellen Blutdrucks [Armbruster 1997]. Unter Enfluran kommt es zu einer

Reduktion des mittleren arteriellen Blutdruckes [Nöldge 1992] und auch Sevofluran beeinflusst die Splanchnikusperfusion im Sinne einer Steigerung des hepatoarteriellen Blutflusses bei Reduktion des portalvenösen Blutflusses. Xenon führte beim Schwein zu einer Reduktion der Herzfrequenz und des Cardiac Output und in der Folge zu einem verminderten SMABF. Außerdem führt Xenon, zumindest in hohen Konzentrationen, zu einem verminderten Oberflächensauerstoffpartialdruck der Mukosa [Vagts 2004].

Die Muskelrelaxierung mit dem nicht depolarisierenden Muskelrelaxans Pancuronium wurde durchgeführt, um einerseits die Intubation zu erleichtern und andererseits den erhöhten systemischen Sauerstoffverbrauch zu senken, der durch den Muskeltonus hervorgerufen wird. Pancuronium bewirkt bei kontinuierlicher Infusion klinischer Dosen keine Veränderung der Hämodynamik [Saxena 1983], und die durch die initiale Intubationsdosis ausgelöste Erhöhung des Herzzeitvolumens hat auf die Messergebnisse keine Auswirkungen, da durch die Einhaltung einer Ruhephase nach der Präparation die initialen Effekte abgeklungen waren.

4.1.3 Beatmung

Die Versuchstiere wurden druckkontrolliert beatmet. Dabei wurde auf die Einhaltung von Normokapnie und Normoxämie geachtet, da Verschiebungen des Sauerstoff- und Kohlendioxidgehaltes im Blut die Splanchnikusperfusion beeinflussen. Hypokapnie verursacht eine Reduktion [Cooperman 1968, Gelman 1987, Hughes 1979] und Hyperkapnie führt zu einer Steigerung der Splanchnikusdurchblutung [Fujita 1989, Hughes 1979]. Auch Hypoxie und Hyperoxie haben störende Effekte auf die Splanchnikusperfusion und -oxygenierung [Zimmer 2009, Mathie 1983]. Eine kontrollierte Beatmung kann die Durchblutung des Splanchnikusgebietes verringern. Dieser Effekt wird durch PEEP noch verstärkt, zumindest wenn das ITBV nicht konstant gehalten wird [Iber 2002].

4.1.4 Präparation

Für die Präparation der Versuchstiere war eine mediane Laparotomie unumgänglich. Dieser invasive chirurgische Eingriff bewirkt über verschiedene Mechanismen, wie die Ausschüttung vasoaktiver Substanzen oder die mechanische Manipulation am Mesenterium und viszeralen Organen eine signifikante Reduktion der Splanchnikusperfusion [Bohrer 1981, Gelman 1976, Selzer 1985]. Um diesen Einfluss möglichst gering zu halten, wurde auf eine zügige Präparation in ausreichender Analgesie und tiefer Narkose geachtet und mit den Messungen erst nach einer Stabilisierungsphase begonnen. Dennoch sind die durch die Präparation hervorgerufenen Veränderungen der Splanchnikusperfusion beim Studium der Messergebnisse zu berücksichtigen.

Neben der chirurgischen Manipulation beeinträchtigt auch Hypothermie die Durchblutung im Splanchnikusgebiet [Lüth 2010, Nagano 1990]. Da aber bei längeren Eingriffen am offenen Abdomen Flüssigkeits- und Temperaturverluste drohen, wurden verschiedene Maßnahmen getroffen, um die Temperatur möglichst konstant über 37°C zu halten:

- Infusion vorgewärmter Vollelektrolytösung
- Lagerung des Versuchstieres auf einer Wärmematte
- Abdeckung der eventerierten Organe mit feuchtwarmen Tüchern während der Instrumentierungsphase
- Abdeckung des Versuchstieres während der Stabilisierungsphase und zwischen den einzelnen Messzeitpunkten.

Analog der Darstellung im Methodikteil erfolgte die Katheterisierung von Vena hepatica, Vena mesenterica cranialis und Arteria hepatica, sowie das Anbringen der Ultraschallflussmessköpfe um Vena portae, Arteria hepatica und Arteria mesenterica cranialis. Da die Vena hepatica nicht direkt zugänglich ist, erfolgte die Kanülierung der Vena hepatica sinistra über eine transparenchymale Punktion nach einer von PASCHEN beschriebenen Methode [Paschen 1986, Paschen 1987]. Die korrekte Lage der Katheterspitze im Konfluenzgebiet der Lebervenen war in

Vorversuchen der Arbeitsgruppe autoptisch verifiziert worden [Nöldge 1992a].

Durch langsame Aspiration bei den Blutentnahmen wurde eine Kontamination des portalvenösen Blutes mit Blut aus der Vena cava inferior verhindert. Der Vorteil der Methode nach PASCHEN im Gegensatz zu einer Katheterisierung über die Vena jugularis oder die Vena cava inferior besteht zum einen darin, dass eine mögliche Verlegung der zu drainierenden Lebervenenäste verhindert wird. Zum anderen kann die Katheterspitze nicht durch den Atemzyklus dislozieren [Paschen 1987].

Zur Platzierung der Ultraschallflussmessköpfe wurde jeweils an einem kurzen Gefäßabschnitt das periadventitielle Bindegewebe entfernt. Anschließend wurde ein an den Gefäßdurchmesser angepasster Ultraschallmesskopf angebracht. Dabei wurde streng auf die Schonung des perivaskulären Nervengeflechts geachtet, da die Durchblutung durch nervale Strukturen beeinflusst wird [Richardson 1982]. Um Fehlmessungen zu vermeiden, wurde außerdem steriles Ultraschallgel auf die Messköpfe aufgetragen.

4.1.5 Messmethoden

4.1.5.1 Blutflussmessung

Für die Erfassung von Blutflüssen stehen prinzipiell direkte und indirekte Messmethoden zur Verfügung. Beispiele für direkte Messmethoden sind Ultraschalllaufzeitverfahren (Transit time), die Dopplersonographie und elektromechanische Verfahren. Bei den Indikatorverdünnungs- und Clearancemethoden handelt es sich um indirekte Verfahren zur Bestimmung von Blutflüssen. Besonders die Indozyaningrün-clearance-Methode (ICG-Clearance) spielt dabei im klinischen Alltag eine bedeutende Rolle bei der Beurteilung der Leberdurchblutung. Indozyaningrün ist ein Farbstoff, der rein hepatisch eliminiert wird. Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch, dass sich nicht zwischen hepatoarteriellem und portalvenösen Blutfluss differenzieren lässt. Auch eine Bestimmung der intestinalen Perfusion ist nicht möglich. Des Weiteren bestehen enorme individuelle Unterschiede in der ICG-Clearance. So wird im

Krankheitszustand von ICG-Clearanceraten von 15-95 % berichtet [Uusaro 1995].

Zur Messung der Blutflüsse in Vena portae, Arteria hepatica und Arteria mesenterica cranialis benutzten wir das Ultraschalllaufzeitverfahren. Dieses Verfahren beruht auf der Messung der Blutflussgeschwindigkeit und dem Gefäßdurchmesser. Um Fehlerquellen zu vermeiden, wurden die entsprechenden Gefäße exakt präpariert und Flussmessköpfe verwendet, die möglichst genau dem Gefäßdurchmesser entsprachen. Zwischen Gefäß und Messkopf wurde steriles Ultraschallgel aufgetragen, um eine fehlerfreie Leitung des Ultraschalls sicher zu stellen. Nachteil der Ultraschalllaufzeitmessung ist einerseits die hohe Invasivität dieses Verfahrens, was eine Laparotomie voraussetzt. Andererseits kann nur der Blutfluss quantitativ bestimmt werden, weitere Parameter des Sauerstofftransports werden nicht berücksichtigt.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung von Blutflüssen stellt das Duplexverfahren dar. Dabei lässt sich der Volumenstrom bei bekanntem Gefäßdurchschnitt und symmetrischem Strömungsprofil aus der mittleren Strömungsgeschwindigkeit errechnen [Heimisch 1996]. Bei unregelmäßigem Strömungsprofil kann es jedoch zu Fehlmessungen kommen [Hagl 1974] und auch die exakte Bestimmung ist gerade bei kleinen Gefäßen wie der Arteria hepatica nicht immer möglich. Des Weiteren ist für eine zuverlässige Messung die Einhaltung eines Winkels zwischen Schall- und Blutströmungsrichtung äußerst wichtig. Schon durch eine geringe Winkeländerung bei wiederholten Messungen entstehen Abweichungen im gemessenen Gefäßdurchschnitt. Aufgrund dieser Messungenauigkeit kam die Duplexsonographie für unsere Zwecke nicht in Frage. Neben dem Ultraschalllaufzeitverfahren und dem Duplexverfahren existiert als weiteres direktes Messverfahren die elektromagnetische Methode zur Erfassung von Blutflüssen. Prinzip dieser Methode ist der Faraday-Effekt. Hierzu wird ein Magnet senkrecht zur Strömungsrichtung angebracht und ein homogenes Magnetfeld erzeugt. Damit werden im Blutstrom enthaltene Ionen senkrecht zur Blutströmung abgelenkt und sammeln sich je nach Ladung an den gegenüber liegenden Seiten der Gefäßwand, wobei eine induzierte elektrische Spannung entsteht, welche

über dem Durchmesser des Gefäßes abgegriffen werden kann. Das Verhältnis dieser Spannung zum Produkt der Feldstärke und des Gefäßdurchmessers ergibt dann die Flussgeschwindigkeit. Auch gegenüber diesem Verfahren ist die Ultraschalllaufzeitmethode aus einigen Gründen zur Messung der Blutflüsse für unsere Versuche überlegen. Erstens ist der Ultraschallmesskopf weitgehend unempfindlich gegenüber Winkelveränderungen, da Ungenauigkeiten durch unterschiedliche Einstrahlwinkel durch die zweifache Erfassung des Blutflusses im reflektierenden Schallweg vermieden werden können [Heimisch 1996]. Zweitens ist das Ultraschalllaufzeitverfahren unabhängig vom Gefäßdurchmesser. Eine genaue Abstimmung der Größe des Messkopfes auf den Gefäßdurchmesser ist nicht notwendig, da die Bestimmung des Blutflusses durch die Laufzeitdifferenzen erfolgt. Bei der elektromagnetischen Methode muss die Größe des Messkopfes exakt an die des Blutgefäßes angepasst werden und ist daher anfälliger für Messungenauigkeiten.

Von allen aufgeführten Methoden zur Blutflussmessung ist daher das Ultraschalllaufzeitverfahren am besten für unsere Studie geeignet, zumal dieses Verfahren auch schon in ähnlichen Studien mit Erfolg eingesetzt worden war [Vagts 1998].

4.1.5.2 Gewebesauerstoffpartialdruckmessung

Die Bestimmung des Gewebesauerstoffpartialdrucks von Leber, Mukosa und Serosa des Dünndarms erfolgte mit Hilfe einer Mehrdrahtoberflächenelektrode nach KESSLER und LÜBBERS [Kessler 1976, Lübbers 1977]. Der Vorteil der Mehrdrahtoberflächenelektrode liegt darin begründet, dass die Messung an der Organoberfläche erfolgt. Im Gegensatz zu Nadel- oder Mikroelektroden werden damit keine Verletzungen verursacht, welche die Mikrozirkulation und damit auch die Messergebnisse erheblich beeinflussen würden. Selbst theoretisch denkbare Druckischämien durch Kompression von Kapillaren werden durch das geringe Gewicht der Elektrode von 1,2 g vermieden [Kopp 1982]. Da die Stabilität der Elektrode einem gewissen Drift von bis zu 1 % pro Stunde unterliegt, erfolgte vor jeder Messung eine Zweipunktkalibration

zur Eichung des Systems. Außerdem diente eine Teflonmembran dem Schutz vor Verunreinigungen. Die Messungen erfolgten stets unter hämodynamischen „steady state“-Bedingungen, da Änderungen von mittlerem arteriellem Blutdruck, Herzzeitvolumen oder Sauerstoffpartialdruck zu Verfälschungen der Messergebnisse geführt hätten. Mit der Mehrdrahtoberflächenelektrode können lediglich Sauerstoffpartialdrücke in oberflächlichen Schichten gemessen werden. Daher stellt sich die Frage, ob und inwiefern die oberflächlichen pO_2 – Werte repräsentativ für tiefer gelegene Organschichten sind. Diese Frage ist aufgrund der Organmasse der Leber interessant. Die Datenlage hierzu ist widersprüchlich. In früheren Versuchen hatte Greenway eine gleichmäßige Perfusion sowohl innerhalb, als auch zwischen den Leberlappen nachgewiesen [Greenway 1972]. Andere Studien [Gouma 1986, Arvidsson 1988, Lutt 1997] hingegen zeigen eine ungleichmäßige Leberdurchblutung mit einer stärkeren Perfusion kapselnaher Bereiche, was darauf hindeutet, dass der Sauerstoffpartialdruck an der Organoberfläche nicht unbedingt die Verhältnisse tieferer Schichten widerspiegelt. Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Gewebeoxygenierung stellt die Laser-Doppler-Flussmessung dar. Durch Lichtreflexion an Erythrozyten werden anhand der Veränderung der Wellenlänge des Lichtes Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation gewonnen. Jedoch werden lediglich relative Veränderungen der Perfusion erfasst [Lunde 1988, Ahn 1988]. Absolutwerte können mit dieser Methode nicht bestimmt werden. Zudem ist auch dieses Verfahren invasiv, so dass es im klinischen Alltag nicht zur Anwendung kommt.

4.1.5.3 Intestinale mukosale Kohlendioxidpartialdruckmessung

Kohlendioxid wird bei vielen katabolen Reaktionen, wie der dehydrierenden Decarboxylierung von Alpha-Keto-Säuren und der nicht dehydrierenden Decarboxylierung von Beta-Keto-Säuren, freigesetzt. Beim Gesunden wird der überwiegende Teil des anfallenden Kohlendioxids über die Lungen abgeatmet. Unter ischämischen Bedingungen jedoch kann es durch zwei

Mechanismen im Intestinum zu einem Anstieg des Kohlendioxidgehaltes und damit auch des Kohlendioxidpartialdrucks $p_i\text{CO}_2$ kommen. Einerseits entstehen unter anaerober Energiegewinnung mehr Protonen und damit mehr Kohlendioxid. Gleichzeitig kommt es zur Akkumulation des Kohlendioxids, da die Auswaschung bei vermindertem Blutfluss reduziert ist.

Die intestinalen Kohlendioxidpartialdrücke wurden tonometrisch mittels TONOCAP[®]-System erfasst. Das Prinzip dieser Messmethode beruht darauf, dass sich Sauerstoff und Kohlendioxid in umgebendem Gewebe äquilibrieren und es zu einem Ausgleich von intramukosalem und intraluminalen $p\text{CO}_2$ kommt. Die Tonometriesonde wurde im Jejunum platziert. Dieser Abschnitt des Dünndarms wird von der Arteria mesenterica cranialis versorgt. Da in diesem Bereich auch die Gewebesauerstoffpartialdruckmessung mittels Mehrdrahtoberflächensonde erfolgte, war ein Vergleich von Ergebnissen verschiedener Messmethoden in einem anatomischen Gebiet möglich. Außerdem konnten durch die Platzierung der Sonde im Jejunum Fehlmessungen durch Interferenzen mit Magen- oder Duodenalsaft sowie Fäzes vermieden werden.

Ein Nachteil der Tonometrie liegt in der Reaktionsträgheit auf kurzzeitige Veränderungen des CO_2 -Gehaltes, so dass beispielsweise ein reproduzierbarer, kurzzeitiger Abfall des $p\text{CO}_2$ zu Beginn der Periduralanästhesie nicht erfasst wurde. Da unsere Messungen jedoch stets in einem steady-state durchgeführt wurden und daher genügend Zeit für die Äquilibration des TONOCAP[®] vorhanden war, fielen diese kurzzeitigen Veränderungen nicht ins Gewicht.

4.1.6 Durch Periduralanästhesie induzierte regionale Sympathikolyse

Periduralanästhesie wird meist genutzt, um eine Analgesie zu erzeugen. Daneben kann dieses Verfahren jedoch auch wegen seines sympthikolytischen Effektes genutzt werden. Für jedes zu blockierende Element benötigt man dabei theoretisch 0,8 - 1 ml Lokalanästhetikum. Um also die sympathische Versorgung des Magens (Th 6 bis Th 10), der Leber und der Gallenblase (Th 5 bis Th 9), des Dünndarms (Th 7 bis Th 11), des Pankreas (Th 6 bis Th 10), sowie der Nebennieren (Th 6 bis L 1) zu

blockieren, wurden 6 ml Lokalanästhetikum appliziert. Auf Höhe von Th 9 / 10 erfolgte die Anlage des Periduralkatheters, welcher mit seiner Spitze bis auf Th 8 vorgeschoben wurde. Die Lage wurde radiologisch mit Hilfe eines Kontrastmittels überprüft (siehe 2.6.2).

Ein wesentlicher Nachteil bei der Verwendung der Periduralanästhesie bei Tieren besteht in der Bestimmung der Ausbreitungshöhe der Sympathikolyse. Es existieren einige Methoden zum Nachweis der Sympathikolyse, wie der Schweißtest [Dhunér 1960], die Xenon-133-Clearance [Cousins 1971], die digitale Pulswellenmessung [Kim 1977], die Flussmessung mittels Laserdoppler [Bengtsson 1983], oder die Messung von Hautwiderständen [Bengtsson 1995]. Ein Goldstandard zur Messung der Sympathikusaktivität existiert jedoch auch heute noch nicht [Grassi 1999].

In der vorliegenden Studie erfolgte zum Nachweis der Reduktion der Sympathikusaktivität die Bestimmung der Konzentration der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin vor und nach Injektion des Lokalanästhetikums. Adrenalin wird vornehmlich im Nebennierenmark produziert. Ein Abfall der Serumadrenalinkonzentration ist daher ein Hinweis auf die Blockade der Nebennieren und damit auch Hinweis auf die Sympathikolyse. Die Nebennieren werden aus den Segmenten Th 6 bis L1 versorgt. Da auch Leber und Dünndarm aus diesen Segmenten versorgt werden, kann von einer Sympathikolyse der Splanchnikusorgane ausgegangen werden.

Bei den vorliegenden Untersuchungen fielen die Serumcatecholaminspiegel nach Injektion des Lokalanästhetikums signifikant ab, was als Zeichen der Sympathikolyse interpretiert werden kann.

Diese Methode wurde auch schon in vorangegangenen Versuchen mit Erfolg genutzt [Vagts 2003].

4.1.7. Wahl des Katecholamins Dopamin

In der Therapie der Sepsis kommt der möglichst frühen Stabilisierung der Hämodynamik eine große Bedeutung zu [Rivers 2001]. In den aktuellen internationalen Leitlinien zum Management der schweren Sepsis und des septischen Schocks wird empfohlen, einen mittleren arteriellen Druck von mindestens 65 mmHg aufrecht zu erhalten, um eine ausreichende Gewebepfusion zu erzielen [LeDoux 2000]. Hierzu wird in erster Linie eine adäquate Flüssigkeitssubstitution propagiert. Wenn durch eine alleinige Flüssigkeitssubstitution die hypotensive Kreislaufsituation nicht behoben werden kann, sollten zusätzlich Katecholamine zum Einsatz kommen [Dellinger 2008]. Die Frage nach dem hierfür am besten geeigneten Katecholamin, bzw. der am besten geeigneten Kombination von Katecholaminen, ist schwer zu beantworten. Dies liegt unter anderem daran, dass die bekannten Effekte der unterschiedlichen Katecholamine zu einem großen Teil auf Untersuchungen am Tiermodell oder an gesunden Probanden und Patienten beruhen. Man muss jedoch heute davon ausgehen, dass bei septischen Patienten die Effekte der Katecholamine insbesondere im Bereich der Perfusion einzelner Organe deutlich von den Effekten bei Gesunden abweichen [Bersten 1992].

Dopamin, ein biochemischer Vorläufer von Noradrenalin und Adrenalin, bindet an dopaminerge sowie an α - und β -adrenerge Rezeptoren. Bei den dopaminergen Rezeptoren wird zwischen präsynaptischen DA_1 - und postsynaptischen DA_2 -Rezeptoren unterschieden. Die Stimulation an DA_1 -Rezeptoren führt zu einer Vasodilatation in Niere und Splanchnikusorganen, die Stimulation der DA_2 -Rezeptoren führt über die Hemmung der Noradrenalinausschüttung aus den sympathischen Nerven zur Verhinderung einer Vasokonstriktion.

Die Wirkung von Dopamin ist dosisabhängig. Bei Infusionsraten von 2 bis $5 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ überwiegen dopaminerge Effekte (80–100 %), allerdings werden zu etwa 5 bis 20 % auch β -adrenerge Rezeptoren aktiviert. Bei Dosierungen von 5 bis $10 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ überwiegen die β -adrenergen Effekte, und bei Dosierungen von 10 bis $20 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ werden hauptsächlich α - und β -adrenerge Effekte erzielt [D'Orio 1984].

Bei Schweinen entspricht die niedrige, also hauptsächlich dopaminerge Dosierung 10 bis 15 $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$, die mittlere Dosierung beträgt 20 bis 25 $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ und die hohe Dosierung 25 bis 30 $\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ [Pearson 1996, Ferrara 1995]. Dopamin erhielt einen weit verbreiteten Einzug in die intensivmedizinische Therapie von Patienten mit septischem und kardiogenem Schock, nachdem GOLDBERG einen protektiven Effekt von niedrig dosiertem Dopamin auf Nieren- und Splanchnikusdurchblutung postuliert hatte [Goldberg 1974]. In den letzten Jahren häufen sich jedoch Studien, die einerseits zahlreiche gravierende Nebenwirkungen von Dopamin aufdecken und andererseits die positiven Effekte auf Nieren- und Splanchnikusdurchblutung in Frage stellen. Heute werden die Effekte von Dopamin auf das Splanchnikusgebiet in der Literatur unterschiedlich beschrieben. In zahlreichen Studien erhöhte Dopamin den intestinalen Blutfluss [Robie 1975, Johnson 1991, Winsö 1995, Schmidt 1996, Germann 1997], in anderen jedoch nicht [Breslow 1987, Bersten 1992, Azar 1996, Cheung 1997]. In einem Großtiermodell zum hämorrhagischen Schock induzierte Dopamin sogar einen früheren Ischämiebeginn [Segal 1992]. Auch bezüglich der mukosalen Durchblutung gibt es widersprüchliche Versuchsergebnisse. Bei Hunden reduzierte Dopamin in niedriger Dosierung die intestinale Sauerstoffaufnahme und den mukosalen Blutfluss [Giraud 1984]. Auch MEIER-HELLMANN beobachtete einen Rückgang der mukosalen Durchblutung [Meier-Hellmann 1995]. Demgegenüber stehen andere Tierstudien, in denen bei Low-dose-Dopaminisierung eine Verbesserung des mukosalen Blutflusses beobachtet wurde [Johnson 1991, Germann 1997]. Zumindest teilweise können diese Unterschiede dadurch erklärt werden, dass unterschiedliche Modelle und unterschiedliche Dopamindosierungen gewählt wurden.

Auch klinische Studien zu Durchblutung und Oxygenierung des Splanchnikusgebietes erbrachten kontroverse Ergebnisse. Einige Autoren postulieren verbesserte Blutflüsse in den Splanchnikusorganen bei Patienten mit septischem Schock [Jakob 2002, Meier-Hellmann 1997, Ruokunen 1993]. Andere Autoren fanden keine Auswirkung auf die Durchblutung von Splanchnikusorganen [Maynard 1995].

Dopamin soll die Sensibilität des Karotissinus herabsetzen [van de Borne 1998] und die arterielle Sauerstoffsättigung senken [Shoemaker 1989]. Außerdem stört Dopamin die Funktion des Hypophysenvorderlappens, was zur Beeinflussung mehrerer neuroendokriner Achsen führt [Van den Berghe 1999, Mikawa 1988, Devins 1992, Bailey 1997, Van den Berghe 1995, 1996]. Die Tatsache, dass die ehemals postulierten vorteilhaften Effekte von Dopamin immer mehr angezweifelt werden müssen und sich gleichzeitig die Publikationen negativer Eigenschaften häufen, hat dazu geführt, dass Dopamin im Vergleich mit Noradrenalin als Vasopressor der ersten Wahl bei der Sepsistherapie immer mehr in den Hintergrund geraten ist.

Dobutamin ist eine in erster Linie β_1 -adrenerge Verbindung und besitzt zudem eine geringere α -adrenerge Wirkung. Einige Studien zeigen einen erhöhten hepato-splanchnischen Blutfluss bei septischen Patienten, die mit Dobutamin behandelt wurden, was zumindest teilweise als passive Folge des erhöhten globalen Blutflusses erklärt werden kann [Reinelt 1997, Neviere 1996, Gutierrez 1994, Levy 1997]. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Dobutamin die glomeruläre Filtrationsrate zu verbessern vermag, ohne jedoch die Diurese zu steigern [Duke 1994]. Aufgrund seiner vornehmlich β_1 -adrenergen Effekte ist Dobutamin heute das Katecholamin der ersten Wahl zur Behandlung der myokardialen Pumpstörung bei Sepsis [Meier-Hellmann 2000, 2006].

Noradrenalin ist ein hauptsächlich α -adrenerges Katecholamin und besitzt hierdurch ausgeprägte vasokonstriktorische Eigenschaften. Bis vor kurzem wurde Noradrenalin in der Therapie der Sepsis nur als Medikament der letzten Wahl angewandt, um eine weitere Abnahme der Splanchnikusperfusion durch die generalisierte Vasokonstriktion zu vermeiden [Meier-Hellmann 2000, Shoemaker 1991]. Neuere Studien legen jedoch nahe, dass im Rahmen einer Sepsis die α -Adrenorezeptoren vermindert auf Noradrenalin ansprechen, so dass eine Minderperfusion im Splanchnikusgebiet durch Noradrenalin bei septischen Patienten nicht, oder zumindest schwächer auftritt [Bersten 1992, Meier-Hellmann 1997].

Heute ist Noradrenalin daher Vasopressor der ersten Wahl zur Aufrechterhaltung des MAP bei Sepsis [Dellinger 2008].

Adrenalin hat sowohl α - als auch β -adrenerge Wirkungen. In der Therapie der Sepsis spielt Adrenalin heute eine untergeordnete Rolle, da mehrere Studien zeigen konnten, dass Adrenalin eine selektive Minderperfusion im Splanchnikusgebiet bewirkt [Meier-Hellmann 1997, Day 2000, Levy 1997].

Dopexamin ist ein künstliches Katecholamin, welches bei septischen Patienten zu einer Zunahme des HZV führt. In Studien an nicht septischen Patienten führte Dopexamin zu einer vermehrten Durchblutung von Nieren und Splanchnikusorganen, wobei anzunehmen ist, dass diese Durchblutungssteigerung Resultat des gesteigerten HZV ist [Meier-Hellmann 2000, Leier 1988, Kiefer 2000]. In einigen Studien konnte ein zuvor pathologisch erniedrigter pH_i durch Dopexamin verbessert werden [Maynard 1995, Smithies 1994], in anderen Studien wurde eine Verschlechterung des pH_i durch Dopexamin beobachtet [Meier-Hellmann 1999, Uusaro 1995]. Da die klinischen Daten bezüglich der Effekte auf das Hepatosplanchnikusgebiet noch widersprüchlich sind, sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Hinweise zu untermauern, dass Dopexamin günstige Effekte auf die Oxygenierung und Perfusion des Splanchnikusgebietes hat.

Vasopressin, das native natriuretische Peptid des Hypophysenhinterlappens, das bei Hypovolämie, arterieller Hypotonie und Anstieg der Blutosmolalität freigesetzt wird und **Terlipressin**, ein synthetisches Vasopressin-Analogon, zeigen an fünf verschiedenen Rezeptoren intrinsische Aktivität. Von diesen verschiedenen Rezeptoren spielt der V_1 -Rezeptor eine übergeordnete Rolle, welcher auf Gefäßmuskelzellen lokalisiert ist und dessen Aktivierung über einen Anstieg der intrazellulären Kalziumionenkonzentration zu einer Vasokonstriktion führt [Holmes 2001]. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Vasopressin zur hämodynamischen Stabilisierung im Rahmen der Sepsis eingesetzt werden kann, vor allem dann, wenn mit

Noradrenalin keine adäquate Stabilisierung mehr erreicht werden kann [Dunser 2001, Holmes 2001, O'Brien 2002, Patel 2002, Tsuneyoshi 2001, Meier-Hellmann 2006]. Da die Effekte von Vasopressin und Terlipressin im Rahmen der Sepsis aber noch nicht vollständig geklärt sind und davon auszugehen ist, dass eine Stabilisierung der systemischen Hämodynamik mittels dieser Wirkstoffe mit einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation einhergeht, [Klinzing 2003, Martikainen 2003, Varga 1998] ist ein Einsatz dieser Substanzen im septischen Schock nur im Sinne einer Ultima Ratio gerechtfertigt [Dellinger 2008].

Levosimendan, ein neuerer so genannter Kalzium-Sensitizer, bindet während der Systole an das kardiale Troponin C und stabilisiert somit die Interaktion zwischen Troponin C und Troponin I, was zu einer Steigerung der kardialen Kontraktionskraft führt, ohne die diastolische Relaxation negativ zu beeinflussen [Haikala 1995, Sorsa 2004, Sugaira 1999]. So wird berichtet, dass Levosimendan bei Patienten mit akutem Herzversagen das Schlagvolumen, den Cardiac output, die linksventrikuläre diastolische Funktion und die linksventrikulären Füllungsdrücke verbessert [Mebazaa 2005, Parissis 2007]. In Großtiermodellen führte Levosimendan bei akut induzierter Endotoxinämie außer zu einem Anstieg des Herzindex und des Schlagvolumenindex auch zu einer Senkung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (MPAP) und des pulmonalen Gefäßwiderstandindex (PVRI) sowie zu einer pulmonalen Vasodilatation und einer Oxygenierungssteigerung des arteriellen Blutes [Oldner 2001, Dubin 2007]. In einem Kleintiermodell konnte Barraud beobachten, dass Levosimendan in der akuten Sepsis die linksventrikuläre Kontraktilität unabhängig vom Volumenstatus erhöht. Außerdem kam es, im Gegensatz zur Therapie mit Dobutamin, durch eine Steigerung der linksventrikulären Relaxation und der diastolischen Füllung zu einer Verbesserung der Sepsis-induzierten diastolischen Dysfunktion [Barraud 2007]. Bezüglich der Splanchnikusperfusion und -oxygenierung konnte nachgewiesen werden, dass Levosimendan zu einer Reduktion des Gefäßwiderstandes im Darm, zu gesteigerten portalvenösen und mesenterialarteriellen Blutflüssen und somit zu einem Anstieg der mukosalen Sauerstoffsättigung und zu einem

Abfall des mukosalen $P_i\text{CO}_2$ führt [Oldner 2001, Dubin 2007]. In ersten klinischen Untersuchungen von MORELLI konnten diese positiven Effekte auf das Hepatosplanchnikusgebiet bestätigt werden. Hier war im Hinblick auf die Gewebepfusion und –oxygenierung sowie auf die Nierenfunktion, aber auch die Herzfunktion und die globale Hämodynamik betreffend, Levosimendan dem Dobutamin überlegen [Morelli 2005, Morelli 2006].

In Vorversuchen am gleichen Tiermodell wurden die Effekte von Dopamin, Dobutamin und Noradrenalin auf die Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusorgane ohne zusätzliche Sympathikolyse bei gesunden Versuchstieren miteinander verglichen. Hier war Dopamin das einzige Katecholamin, das sowohl den intestinalen als auch den hepatischen Blutfluss erhöhen konnte und bei hierdurch verbessertem Sauerstoffangebot an Leber und Darm zudem eine Abnahme der Sauerstoffextraktion bewirkte. Während es unter Dobutamin zu keiner Veränderung der Hämodynamik im Splanchnikusgebiet kam, bewirkte Noradrenalin sogar eine Reduktion der lokalen Blutflüsse mit steigender Sauerstoffextraktion [Pribe 1995].

In weiteren Vorversuchen wurden die Effekte einer regionalen Sympathikolyse auf die Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusorgane unter Aufrechterhaltung des MAP durch niedrig dosierte Dopaminapplikation beim gesunden Versuchstier untersucht. Durch die Kombination von PDK und Dopamin konnte hierbei die regionale Hämodynamik verbessert werden, was sich in einer gesteigerten mukosalen Oxygenierung und einer verbesserten hepatischen Sauerstoffversorgung widerspiegelte [Vagts 2003].

Aus diesem Grund erschien uns für diesen Versuch Dopamin als das am besten geeignete Katecholamin.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In dieser Versuchsreihe wurden die Effekte einer regionalen Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie und gleichzeitiger Applikation von Dopamin zur Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Druckes auf die Perfusion und Oxygenierung von Dünndarm und Leber im Rahmen einer frühen Endotoxinämie untersucht.

4.2.1 Systemische Hämodynamik

Die Herzfrequenz, der pulmonalarterielle Verschlussdruck, der zentrale Venendruck und der pulmonalarterielle Mitteldruck stiegen in beiden Gruppen an. Diese Beobachtungen decken sich mit Untersuchungen der Auswirkungen einer frühen Endotoxinämie auf die systemische und die Splanchnikus-Hämodynamik beim Schwein (Nöldge-Schomburg 1996). Nöldge-Schomburg beobachtete eine multiphasische hämodynamische Antwort auf die portalvenöse Injektion von Lipopolysaccharid. Vierzig Minuten nach Beginn der Infusion des Endotoxins kam es bei zunächst unverändertem mittlerem arteriellem Blutdruck zu einer ersten intensiven generalisierten Vasokonstriktion, die sich in einer Erhöhung des systemischen vaskulären Widerstands, des pulmonalarteriellen, des hepatoarteriellen und des mesenterialarteriellen Widerstands widerspiegelte. Diese erste Phase der Vasokonstriktion wurde erstens direkten Effekten des Endotoxins auf das Gefäßendothel (Harlan 1983) und zweitens der Freisetzung humoraler vasoaktiver Substanzen (Fink 1989, Sugiura 1989) zugeschrieben. Der raschen weitgehenden Normalisierung dieser Variablen nach 60 Minuten folgte eine zweite prolongierte Phase der systemischen Vasokonstriktion und folgender Erholung, die durch freie Sauerstoffradikale (Polla 1991) und erhöhte Blutkonzentrationen von β -Endorphinen (Navaratnam 1992) hervorgerufen worden sein könnten.

In den beiden Versuchsgruppen unserer Studie veränderten sich der mittlere arterielle Blutdruck und der systemische vaskuläre Widerstand nicht signifikant. Bei NÖLDGE-SCHOMBURG war der mittlere arterielle Blutdruck 60 Minuten nach Beginn der Endotoxininfusion gesunken.

Auch die thorakale Epiduralanästhesie führt zu einer Verminderung des mittleren arteriellen Blutdruckes (Adolphs 2004, Greitz 1983, Hogan 1995, Sielenkämper 2000, Sjögren 1972, Vagts 2003). VAGTS untersuchte die Auswirkungen einer regionalen Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie der Segmente Th 5 bis Th 12 und stellte dabei eine 30 %ige Reduktion des systemischen vaskulären Widerstands und des mittleren arteriellen Blutdruckes fest. Ursachen hierfür sind laut SHIMOSATO und ETSTEN eine durch die Sympathikolyse bedingte Erhöhung der vaskulären Dissensibilität der Kapazitätsgefäße und eine verringerte Widerstandsfähigkeit der prä- und postkapillären Widerstandsgefäße (Shimosato und Etsten 1969).

In einer weiteren Studie erforschte VAGTS am identischen Tiermodell die Effekte einer regionalen Sympathikolyse durch thorakale Periduralanästhesie unter früher Endotoxinämie ohne hämodynamische Stabilisierung mittels Volumen oder Katecholaminen (Vagts 2004, Flamann 2005). Durch die Sympathikolyse und die damit verbundene Blockierung des Nebennierenmarks kam es zu einer verminderten Katecholaminausschüttung. So konnte die durch die Endotoxinämie bedingte akute Rechtsherzbelastung nicht durch endogene Katecholamine und eine positiv inotrope Wirkung ausgeglichen werden und alle Versuchstiere starben nach dem ersten auch bei NÖLDGE-SCHOMBURG beobachteten pulmonalarteriellen Druckanstieg an akutem Rechtsherzversagen [Nöldge-Schomburg 1996].

In der vorliegenden Studie überlebten dagegen alle Tiere die komplette Versuchsdauer, der mittlere arterielle Druck konnte mittels Dopamin aufrechterhalten werden. Diese Erkenntnis wird durch mehrere andere Studien gestützt, in denen es gelungen war, einen durch Periduralanästhesie hervorgerufenen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes mit Hilfe von Dopamin auszugleichen. In einer Studie an Hunden war hierzu eine Dosierung von 10 µg/kg/min erforderlich (Raner 1994). In einer Studie am Menschen wurden der mittlere arterielle Blutdruck und das Herzzeitvolumen durch Infusion von 8 µg/kg/min Dopamin ausgeglichen (Lundberg 1987). Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen untersuchten Spezies sind diese Dosierungen mit den

von uns verabreichten Dosierungen vergleichbar. Es ist allerdings zu beachten, dass bei diesen Studien keine Endotoxinämie induziert worden war, sondern lediglich die Auswirkungen einer Dopamininfusion in Verbindung mit Periduralanästhesie untersucht worden waren.

Dass in unseren Versuchsgruppen alle Tiere die durch Endotoxinämie induzierte Rechtsherzbelastung unter Periduralanästhesie unter Dopaminapplikation überlebten, stützt zudem die These, warum es in der Arbeit von FLAMANN und VAGTS zu der 100%igen Mortalität kam.

4.2.2 Hepatische Hämodynamik und Oxygenierung

In keiner der beiden Gruppen kam es im Versuchsverlauf zu signifikanten Veränderungen der Lebergesamtdurchblutung und des Sauerstoffangebotes. Im Zuge des Einbruches des Herzindex (CI) in der späten Phase der Endotoxinämie (MZP 5) sank der hepatoarterielle Blutfluss (HABF) sogar in beiden Gruppen. Der ebenfalls zu verzeichnende stetige Anstieg des portalvenösen Widerstandes (PVR), sowohl in der PDK- als auch in der Vergleichsgruppe, ist einerseits durch einen der pulmonalen Hypertonie geschuldeten venösen Rückstau zu erklären, da sowohl der zentralvenöse als auch der hepatovenöse Druck ebenfalls anstiegen. Andererseits löst eine Endotoxinämie auf verschiedene Art und Weise Störungen der hepatischen Mikrozirkulation aus, was sich durch einen Anstieg des portalvenösen Druckes bemerkbar macht. So kommt es durch Endotoxinämie zu einer Aktivierung Kupffer'scher Sternzellen, welche in den Sinusoidalraum der Leber ragen. Durch die Aktivierung kommt es einerseits zu einem Anschwellen dieser Zellen, so dass das Lumen des Sinusoidalraumes reduziert und der sinusoidale Blutfluss somit reduziert wird. Zum anderen sezernieren aktivierte Kupffer'sche Sternzellen eine Vielzahl von Mediatoren, welche die Regulation der Leberdurchblutung beeinflussen können [McCuskey 1993, Wake 1989, Spronk 2004].

Die in der ED-Gruppe beobachtete Reduktion der hepatovenösen Sauerstoffsättigung ist durch einen erhöhten Metabolismus im Rahmen der Sepsis zu erklären, welcher zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch führt [Dahn 1990].

Die oben beschriebenen Druckänderungen nach Induktion der Endotoxinämie gingen mit einem dauerhaften Abfall des portalvenösen Blutflusses einher. Die Hepatic Arterial Buffer Response (HABR) bedeutet, dass Blutflussänderungen in der Vena portae zu gegensätzlichen Blutflussänderungen in der Arteria hepatica führen [Lautt 1985]. Dementsprechend wäre bei sinkendem portalvenösem Blutfluss zu erwarten gewesen, dass der hepatoarterielle Blutfluss steigt. Nach zwischenzeitlicher Zunahme des Blutflusses in der Leberarterie sank jedoch auch dieser signifikant ab, was als Versagen der HABR am 5. MZP zu verstehen ist. Schon in früheren Studien war aufgefallen, dass die HABR durch eine Endotoxinämie beeinträchtigt wird [Ayuse 1995, Nöldge-Schomburg 1996, Vagts 2003 (a, b)].

Da weder bezüglich Leberdurchblutung noch Sauerstoffangebot und -verbrauch der Leber relevante Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen bestehen, muss gefolgert werden, dass eine regionale Sympathikolyse mittels thorakaler Epiduralanästhesie unter Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdruckes durch Dopamin keinen therapeutischen Effekt bei Endotoxinämie hat. Dies deckt sich nicht mit einer Studie von FREISE [Freise 2009]. Er untersuchte in einem Kleintiermodell die Effekte einer thorakalen Periduralanästhesie auf die hepatische Mikrozirkulation mit und ohne akut induzierte Pankreatitis. Mittels Intravitalmikroskopie wurden Weite und Perfusion der Lebersinusoide sowie intrahepatische Leukozytenadhäsion bestimmt. Des Weiteren erfolgte durch Anfärbung von Einzelstrang-DNA und Fas-Liganden-positiven Zellen die Quantifizierung von Leberzellapoptosen. FREISE stellte fest, dass die durch die Pankreatitis verursachte Konstriktion der Lebersinusoide durch die Periduralanästhesie verringert werden konnte und außerdem die Apoptoserate unter der Periduralanästhesie geringer war als in der Kontrollgruppe. Die intrahepatische Leukozytenadhäsion wurde durch die Periduralanästhesie jedoch nicht beeinflusst.

4.2.3 Intestinale Hämodynamik und Oxygenierung

Der Blutfluss der Arteria mesenterica cranialis blieb in beiden Gruppen über die gesamte Versuchsdauer im Ausgangsbereich stabil. Ebenso gab es keine signifikanten Veränderungen des Sauerstoffangebotes an den Darm und des intestinalen Sauerstoffverbrauchs. Diese Ergebnisse sprechen für eine normale systemische Hämodynamik und normalen Sauerstofftransport zum Gewebe. Während der Gewebesauerstoffpartialdruck der Serosa nur leicht abnahm, kam es aber zu einem signifikanten Abfall des mukosalen Gewebesauerstoffpartialdrucks. Desweiteren kam es in beiden Versuchsgruppen zu einem Anstieg des intestinalen mukosalen Kohlendioxidpartialdruckes als Zeichen einer Gewebshypoxie.

Dass eine Endotoxinämie die Sauerstoffextraktion des Mukosagewebes beeinträchtigt, ist bekannt [Nelson 1987, Nelson 1988, Vallet 1994, Nöldge-Schomburg 1996]. Neben einer beeinträchtigten Mikrohämodynamik kommt als weitere Ursache eine gestörte Zellatmung im Sinne einer Mitochondrienschädigung in Frage [Brealy 2002, Brealy 2004, Boulos 2003].

Die in dieser Studie erfolgte Sympathikolyse mittels thorakaler Epiduralanästhesie (TEA) unter kontinuierlicher Infusion von Dopamin zur Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdrucks ergab weder eine Verbesserung noch eine Reduktion von Perfusion und Oxygenierung des Dünndarmes. Dies steht im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen, welche einen positiven Effekt einer TEA auf die Mikrozirkulation des Darmes nachweisen konnten.

KAPRAL untersuchte in einer klinischen, Placebo kontrollierten Studie den Effekt einer TEA auf die intraoperative Darmperfusion während abdominalchirurgischen Eingriffen an 30 Patienten [Kapral 1999]. Nach Anlage des Periduralkatheters zwischen Th 5-6 und Th 9-10 wurden die Patienten in zwei Gruppen randomisiert, von denen der einen Gruppe Bupivacain und der anderen Gruppe isotone Kochsalzlösung verabreicht wurde. Mittels einer gastral lokalisierten Tonometriesonde bestimmte KAPRAL die intestinalen pH- und CO₂ –Werte als Parameter für die Gewebepfusion und fand so heraus, dass bei denjenigen Patienten, die

eine Epiduralanästhesie erhalten hatten, die intestinale Perfusion weit weniger eingeschränkt war als bei der Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu unserer Studie untersuchte KAPRAL jedoch keine septischen Patienten und verzichtete auf die Messung von Gewebesauerstoffpartialdrücken und von regionalen Blutflüssen, welche eine exaktere Bestimmung der regionalen Perfusion erlauben. Zudem wäre die Bestimmung der Kohlendioxidpartialdruckdifferenz zwischen mukosalem und arteriellem PCO₂-Wert aussagekräftiger gewesen.

Auch SPACKMAN beobachtete eine Verbesserung der Perfusion der Mukosa durch Epiduralanästhesie [Spackman 2000]. Er untersuchte an 21 Patienten mit Peritonitis und paralytischem Dünndarm nach abdominalchirurgischen Eingriffen die Auswirkungen einer Epiduralanästhesie auf Magendarmperfusion und -motilität. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe wurde mit kontinuierlicher epiduraler Bupivacaininjektion behandelt, während die Patienten der zweiten Gruppe mit kontinuierlicher Morphingabe therapiert wurden. SPACKMAN beobachtete bei den Patienten mit Epiduralanästhesie eine tendenzielle Verbesserung der gastralen und intestinalen Perfusion. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass SPACKMAN nur hämodynamisch stabile Patienten mit einem Katecholaminbedarf von < 0,1 µg Noradrenalin pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute in seine Studie einschloss. Außerdem verwendete SPACKMAN im Gegensatz zu uns sowohl thorakale als auch hohe lumbale Periduralkatheter und trennte diese nicht in verschiedene Versuchsgruppen.

SIELENKÄEMPER beobachtete in einem Versuch an Ratten, dass eine thorakale Epiduralanästhesie die Perfusion der ilealen Mukosa zu verbessern vermag [Sielenkämper 2000]. Allerdings untersuchte er ausschließlich gesunde Tiere.

Die Effekte einer Epiduralanästhesie auf die intestinale Perfusion während einer akut induzierten Endotoxinämie wurden erstmalig von ADOLPHS untersucht [Adolphs 2004]. Er randomisierte ebenfalls Ratten in eine TEA- und eine Kontrollgruppe. Im Anschluss wurde mittels intravenöser Injektion von Escherichia coli Lipopolysaccharid eine Endotoxinämie induziert.

ADOLPHS beobachtete in der intravasalen Mikroskopie vor Induktion der Endotoxinämie im Gegensatz zu SIELENKÄMPER und LAZAR keine erhöhte Erythrozytengeschwindigkeit. Nach Induktion der Endotoxinämie zeigte sich eine Reduktion der Mikrozirkulation sowohl in der Mukosa als auch in der Muscularis des terminalen Ileums. Gleichzeitig kam es zu einer Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten der Mukosa. In der TEA-Gruppe blieb diese Umverteilung aus. ADOLPHS vermutete als Ursache die Verhinderung einer kompensatorischen sympathischen Kapillarrekutierung in der Mukosa und einen Abfall des Perfusionsdruckes durch TEA induzierte Sympathikolyse. Daher propagiert ADOLPHS eine die Hämodynamik unterstützende Therapie, wenn eine Periduralanästhesie zur Therapie einer Sepsis eingesetzt werden soll. Allerdings beschreibt ADOLPHS in seiner Studie nicht die Ausdehnung der Epiduralanästhesie, so dass eine Ausbreitung auf lumbale Segmente als Ursache für eine Veränderung der instestinalen Perfusion in Frage kommt. In einer weiteren Studie des gleichen Arbeitskreises wurde der Versuch wiederholt und auf eine rein thorakale Epiduralanästhesie geachtet [Daudel 2007]. Hierbei stellte sich heraus, dass eine thorakale Epiduralanästhesie durch Steigerung der Kapillardichte zu einer besseren Mikrozirkulation in der Mukosa führt.

5 Zusammenfassung

Nicht nur aufgrund der nach wie vor hohen Mortalität stellt die Therapie der Sepsis eine große Herausforderung für die Intensivmedizin dar. Insbesondere das Hepatosplanchnikusgebiet kann im Rahmen der Ausbildung und Aufrechterhaltung einer Sepsis eine zentrale Rolle einnehmen. In der Frühphase einer Sepsis kommt es zu einer Erhöhung des Sympathikotonus und damit zu einer Vasokonstriktion auch im Splanchnikusgebiet, wodurch die regionale Perfusion des Darms negativ beeinflusst wird. Wegen der besonderen Gefäßarchitektur und des hohen Sauerstoffbedarfs ist vor allem die Dünndarmmukosa durch eine Minderperfusion gefährdet, so dass es schnell zu hypoxischen Zellschäden kommen kann. In der Folge kann es zu einer Translokation von Bakterien und deren Toxinen vom Darmlumen in den Blutkreislauf kommen, was die septische Reaktion aufrecht erhält und verstärkt. Wegen der besonderen Bedeutung des Sympathikus für die regionale Durchblutung des Splanchnikusgebietes ist die Sympathikolyse mittels thorakaler Epiduralanästhesie ein möglicher Therapieansatz bei septischen Patienten. In mehreren Studien an Kleintieren konnten schon positive Effekte einer regionalen Sympathikolyse mittels thorakaler Epiduralanästhesie auf die Perfusion und Oxygenierung des Darms während einer Sepsis gezeigt werden. In Vorversuchen am Schwein waren die Versuchstiere verstorben, was mit einer verminderten Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark erklärt werden kann.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher untersucht werden, wie sich eine regionale Sympathikolyse mittels thorakaler Epiduralanästhesie unter Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdruckes durch Dopamin auf die regionale Perfusion im Splanchnikusgebiet im Rahmen einer Endotoxinämie auswirkt.

Nach Anlage eines thorakalen Epiduralkatheters und Präparation erfolgten die Induktion der Endotoxinämie und die Randomisierung in Versuchsgruppe und Kontrollgruppe. Während des Versuches wurden Parameter der systemischen und regionalen Hämodynamik und

Oxygenierung erhoben, sowie die Gewebesauerstoffpartialdrücke von Leber und Dünndarmmukosa und –serosa bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Substitution extrinsischer Katecholamine in Form von Dopamin zwar eine Dekompensation verhindern konnte, dass aber andererseits die regionale Perfusion im Splanchnikusgebiet nicht verbessert werden konnte.

6 Literatur

1. Adolphs J, Schmidt DK, Korsukewitz I, Kamin B, Habazettl H, Schäfer M, Welte M. Effects of thoracic epidural anesthesia on intestinal microvascular perfusion in a rodent model of normotensive endotoxaemia. *Intensiv Care Med* 2004; 30: 2094-2101.
2. Adolphs J, Schmidt DK, Mousa SA, Kamin B, Korsukewitz I, Habazettl H, Schäfer M, Welte M. Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage-induced impairment of intestinal perfusion in rats. *Anesthesiology* 2003; 99: 685-692.
3. Ahn H, Bronge A, Johannson K, Ygge H, Lindhagen J. Effect of continuous postoperative epidural analgesia on intestinal motility. *Br J Surg* 1988; 75: 1176-1178.
4. Andrew PS, Kaufman S. Splenic denervation worsens lipopolysaccharide-induced hypotension, hemoconcentration and hypovolemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1564-R1572
5. Armbruster K, Nöldge-Schomburg GFE, Dressler IMJ, Fittkau AJ, Haberstroh J, Geiger K. The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. *Anaesth Analg* 1997; 84: 271-277.
5. Arvidsson D, Svensson H, Haglund U. Laser-doppler flowmetry for estimating liver blood flow. *Am J Physiol* 1988; 254: G471-G476.
6. Ayuse T, Brienza N, Revelly JP, O'Donnell CP, Boitnott JK, Robotham JL. Alternations in liver hemodynamics in an intact porcine model of endotoxin shock. *Am J Physiol* 1995; 268: H1106-H1114.

7. Azar G, Love R, Choe E, Flint L, Steinberg S. Neither dopamine nor dobutamine reverses the depression in mesenteric blood flow caused by positive endexpiratory pressure. *J Trauma* 1996; 40: 679-687.
8. Bailey AR, Burchett KR. Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *Br J Anaesth* 1997; 78: 97-99.
9. Barraud D, Faivre V, Damy T, Welschbillig S, Gayat E, Heymes C, Payen D, Shah AM, Mebazaa A. Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: Comparison with dobutamine and milrinone. *Crit Care Med* 2007; 35: 1376-1382.
10. Bauer M, Brunckhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. Sepsis. *Anästhesist* 2006; 55: 835-845.
11. Becker M, Beglinger R. Beitrag zur Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln beim Göttinger Miniaturschwein. *Anästhesist* 1979; 28: 334-338.
12. Beglinger R, Becker M, Eggenberger E, Lombard C. Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 1. Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter. *Res Exp Med* 1975; 165: 251-263.
13. Bengtsson M, Löfström JB, Malmqvist LA. Skin conductance responses during spinal analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 67-71.
14. Bengtsson M, Nilsson GE, Löfström JB. The effect of spinal analgesia on skin blood flow, evaluated by laser Doppler flowmetry. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 206-210.

15. Bergofsky EH. Determination of tissue O₂ tensions by hollow visceral tonometers: Effect of breathing enriched O₂ mixtures. *J Clin Invest* 1964; 43: 193-200.
16. Bersten AD, Hersch M, Cheung H, Rutledge FS, Sibbald WJ. The effect of various sympathomimetics on the regional circulations in hyperdynamic sepsis. *Surgery* 1992; 112: 549-561.
17. Bohlen HG. Intestinal tissue PO₂ and microvascular responses during glucose exposure. *Am J Physiol* 1980; 238: H164-H171.
18. Bohrer SL, Rogers EL, Köhler RC, Traystman RJ. Effect of hypovolemic hypotension and laparatomie on splanchnic and hepatic arterial blood flow in dogs. *Curr Surg* 1981; 38: 325-328.
19. Boulos M, Astiz ME, Barua RS, Osman M. Impaired mitochondrial function induced by serum from septic shock patients is attenuated by inhibition of nitric oxide synthase and poly (ADP-ribose) synthase. *Crit. Care Med* 2003; 31: 353-358.
20. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360: 219-223.
21. Brealy D, Karyampudi S, Jacques TS, Novelli M, Stidwill R, Taylor V, Smolenski RT, Singer M. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R491-R497.
22. Breslow MJ, Miller CF, Parker SD, Walman AT, Traystman RJ. Effect of vasopressors on organ blood flow during endotoxic shock in pigs. *Am J Physiol* 1987; 252: H291- H300.

23. Brismar B, Hedenstierna G, Lundh R et al. Oxygen uptake, plasma catecholamines and cardiac output during neurolept nitrous oxide and halothane anaesthesias. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 541-549.
24. Britt BA. A history of malignant hyperthermia. In: Britt BA: Malignant Hyperthermia. Nijhoff Publishing Boston, Dordrecht, Lancaster 1987: XI-XII.
25. Brown BR. Liver blood supply and regulation. In: Anaesthesia in hepatic and biliary tract disease FA Davis Company, Philadelphia 1988; pp93-111.
26. Cheung PY, Barrington KJ, Pearson RJ, Bigam DL, Finer NN, Van Aerde JE. Systemic, pulmonary and mesenteric perfusion and oxygenation effects of dopamine and epinephrine. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 32-37.
27. Clark LC Jr, Wolf R, Granger D, Taylor Z. Continuous recording of blood oxygen tension by polarography. *J Appl Physiol* 1953; 205: 1260-1264.
28. Cooperman LH, Warden JC, Price HL. Splanchnic circulation during nitrous oxide anesthesia and hypocarbia in normal man. *Anesthesiology* 1968; 29: 254-258.
29. Cousins MJ, Wright CJ. Graft, muscle, skinblood flow after epidural block in vascular surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 59-64.
30. Curatolo M, Scaramozzino P, Venuti FS, Orlando A, Zbinden AM. Factors associated with hypotension and bradycardia after epidural blockade. *Anaesth Analg* 1996; 83: 1033-1040.

31. Dahn MS, Wilson RF, Lange MP, Stone A, Jacobs LA. Hepatic parenchymal oxygen tension following injury and sepsis. *Arch Surg* 1990; 125: 441-443.
32. Daudel F, Freise H, Westphal M, Stubbe HD, Lauer S, Bone HG, Van Aken H, Sielenkämper AW. Continuous thoracic epidural anesthesia improves gut mucosal microcirculation in rats with sepsis. *Shock* 2007; 28: 610-614.
33. Dawson AM, Trenchard D, Guz A. Small bowel tonometry: assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man. *Nature* 1965; 206: 943-944.
34. Day NP, Phu NH, Mai NT, Bethell DB, Chau TT, Loc PP, Chuong LV, Sinh DX, Solomon T, Haywood G, Hien TT, White NJ. Effects of dopamine and epinephrine infusions on renal hemodynamics in severe malaria and severe sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1353-1362.
35. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmermann JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-326.
36. Devins SS, Miller A, Herndon BL, O'Toole L, Reisz G. Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 1644-1649.
37. Dhuner KG, Edshage S, Wilhelm A. Nihidrin test - an objective method for testing local anesthetic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1960; 4: 189-98.

38. Dodds WJ. The pig model for biomedical research. *Fed Proc* 1982; 41:247-256.
39. D'Orio V, el Allaf D, Juchmès J, Marcelle R. The use of low doses of dopamine in intensive care medicine. *Arch Int Physiol Biochim* 1984; 92: 11-20.
40. Dubin A, Edul VSK, Pozo MO, Murias G, Canullán CM, Martins EF, Ferrara G, Canales HS, Laporte M, Estenssoro E, Ince C. Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Crit Care Med* 2008; 36: 535-542.
41. Dubin A, Murias G, Sottile JP, Pozo MO, Barán M, Edul VS, Canales HS, Etcheverry G, Maskin B, Estenssoro E. Effects of levosimendan and dobutamine in experimental acute endotoxemia: a preliminary controlled study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 485-494.
42. Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA. Renal support in critically ill patients: low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 1994; 22: 1919-1925.
43. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, Luckner G, Mutz NJ, Hasiberger WR. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* 2001; 93: 7-13.
44. Fåhræus R, Lindqvist T. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. *Am J Physiol* 1931; 96: 562-568.
45. Fegler G. Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Quart J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1954; 39: 153-164.

46. Ferrara JJ, Dyes DL, Peeples GL, Christenberry DP, Roberts WS, Tacchi EJ, Swafford AN, Ardell JL, Powell RW. Effects of dopamine and dobutamine on regional blood flow distribution in the neonatal piglet. *Ann Surg* 1995; 221: 531-540.
47. Fine J. Denervation of the splanchnic viscera for the treatment of shock. *Am J Surg* 1964; 107: 723-724.
48. Flamann B. Wirkung von Periduralanästhesie unter Endotoxinämie beim Schwein. Promotionsschrift; Rostock 2005.
49. Freise H, Lauer S, Konietzny E, Hinkelmann J, Minin E, Van Aken HK, Lerch MM, Sielenkämper AW, Fischer LG. Hepatic effects of thoracic epidural analgesia in experimental severe acute pancreatitis. *Anesthesiology* 2009; 111: 1249-1256.
50. Frey C, Takala J, Krähenbühl L. Non-occlusive small bowel necrosis during gastric tube feeding: a case report. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1422-1425.
51. Fujita Y, Sakai T, Oskumi A, Takaori M. Effects of hypocapnia and hypercapnia on splanchnic circulation and hepatic function in the beagle. *Anesth Analg* 1989; 69: 152-157.
52. Ganz W, Swan HJ. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 1972; 29: 241-246.
53. Gelman S. General anesthesia and hepatic circulation. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 1762-1779.
54. Gelman SI. Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg* 1976; 111: 881-883.

55. Gelman S, Revevs JG, Harris D. Circulatory responses to midazolam anesthesia: emphasis on canine splanchnic circulation. *Anaesth Analg* 1983; 62: 135-139.
56. Germann R, Haisjackl M, Schwarz B, Deusch E, Meusburger S, Gruber E, Pajk W, Hausdorfer H, Bonatti J, Furtner B, Ulmer H, Hasibeder W. Inotropic treatment and intestinal mucosal tissue oxygenation in a model of porcine endotoxemia. *Crit Care Med* 1997; 25: 1191-1197.
57. Giraud GD, MacCannell KL. Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine-induced intestinal vasodilatation. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 214-220.
58. Goldberg LI. Dopamine: clinical uses of an endogenous catecholamine. *N Engl J Med* 1974; 291: 707-710.
59. Gouma DJ, Coelho JCU, Schlegel J, Fisher JD, Li YF, Moody FG. Estimation of hepatic blood flow by hydrogen gas clearance. *Surgery* 1986; 99: 439-445.
60. Granger DN, Kvietys PR, Perry MA et al. The Microcirculation and Intestinal Transport. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract, Second Edition*. Johnson LR (ed). Raven Press, New York 1987
61. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 719-734.
62. Greenway CV, Oshiro G. Intrahepatic distribution of portal and hepatic arterial blood flows in anaesthetized cats and dogs and the effects of portal occlusion, raised venous pressure and histamine. *J Physiol* 1972; 227: 473-485.

63. Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 324-329.
64. Hagl S, Messmer K, Pfau B et al. Influence of stenosis on the velocity profile analyzed by a pulsed Doppler ultrasonic flowmeter. Reneman RS (ed): *Cardiovascular applications of ultrasound*. North-Holland Publ, Amsterdam, London 1974; 216-225.
65. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Lindén IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859-1866.
66. Heimisch W, Meisner HH. Blutflussmessung in der Herz- und Gefäßchirurgie: Methodik-Technik-Praxis. *Gefäßchirurgie* 1996; 1: 195-204.
67. Hershey JC, Bond RF. The influence of sympathoadrenal activation on skeletal muscle oxygen extraction during endotoxemia. *Shock* 1994; 1: 115-122.
68. Hoeft A. Doppelindikatormethoden als Monitoring in der Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31: 26-29.
69. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 1- Receptor physiology. *Crit Care* 2003; 7: 427-434.
70. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1416-1421.

71. Hughes RL, Mathie RT, Campbell D, Fitch W. Systemic hypoxia and hyperoxia and liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound. *Pflügers Arch* 1979; 381: 151-157.
72. Iber T. Hämodynamik und Oxygenierung von Leber und Dünndarm unter mechanischer PEEP-Beatmung und Kontrolle des intrathorakalen Blutvolumens bei normaler und reduzierter Lungencompliance. Habilitationsschrift; Rostock 2008.
73. Iber T, Vagts DA, Roesner JP, . Effects of PEEP on intestinal perfusion in healthy pigs. *Intensive Care Med* 2002; 28:8.
74. Idvall J, Aronsen KF, Stenberg P. Tissue perfusion and distribution of cardiac output during ketamine anesthesia in normovolemic rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 257-263.
75. Jakob SM, Ruokonen E, Rosenberg PH, Takala J. Effect of dopamine-induced changes in splanchnic blood flow on MEGX production from lidocaine in septic and cardiosurgery patients. *Shock* 2002; 18: 1-7.
76. Johnson DJ, Johannigman JA, Branson RD, Davis K Jr, Hurst JM. The effect of low dose dopamine on gut hemodynamics during PEEP ventilation for acute lung injury. *J Surg Res* 1991; 50: 344-349.
77. Jomura K, Hamada T, Sugiki K, Ito Y. Epidural anaesthesia reduces mortality rate in the patients after emergency abdominal surgery. *Masui* 1997; 46: 1602-1608.
78. Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, Prohaska B, Likar R, Sladen RN, Weinstabl C, Lehofer F. The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Anal* 1999; 88: 402-406.

79. Kessler M, Hoepfer J, Krumme BA. Monitoring of tissue perfusion and cellular function. *Anesthesiology* 1976; 45: 184-197.
80. Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, Bracht H, Geldner G, Georgieff M, Radermacher P. Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 775-779.
81. Kiel JW, Riedel GL, Shepherd AP. Effects of hemodilution on gastric and intestinal oxygenation. *Am J Physiol* 1989; 256: H171-H178.
82. Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH Jr. Hemodynamic responses to alfentanil in halothan-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1986; 65: 765-770.
83. Kim JM, LaSalle AD, Parmley RT. Sympathetic recovery following lumbar epidural and spinal analgesia. *Anesth Analg* 1977; 56: 352-355.
84. Klinzing S, Simon M, Reinhard K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 2646-2650.
85. Knichwitz G, Kruse C, van Aken H: Intestinale Perfusionsstörungen beim Intensivpatienten. *Anästhesist* 2005; 54: 41-48.
86. Kobinger W, Walland A. Investigations into the mechanism of hypotensive effect of (2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazoline-HCL. *Eur J Pharmacol* 1967; 2: 155-162.
87. Kopp KH. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum hypo- und hyperdynamen Verlauf der Sepsis unter Berücksichtigung der peripheren Sauerstoffversorgung. *Habilitationsschrift; Freiburg* 1982.

88. Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985; 249: G549-G556.
89. Lautt WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987; 7: 952-963.
90. Lautt WW, Macedo MP. Hepatic circulation and toxicology. *Drug Metab Rev* 1997; 29: 369-395.
91. Leaman DM, Levenson L, Zelis R, Shiroff R. Effect of morphine on splanchnic blood flow. *Br Heart J* 1978; 40: 569-571.
92. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2729-2732.
93. Leier CV. Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 86E-93E.
94. Levy B, Boellart PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcan A. Comparison of norepinephrin and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 282-287.
95. Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP, Sadoune LO, Nace L, Larcan A. Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 1649-1654.
96. Löffler G, Kellerer M, Häring HU. Endokrine Funktionen III: Die schnelle Stoffwechselregulation. Katecholamine. In: Löffler G, Petrides PE. *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer-Verlag, Heidelberg 2007.

97. Lübbers DW. Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des pO₂-Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs. *Prakt Anästh* 1977; 12: 184-193.
98. Lüth M. Einfluss verschiedener Beatmungsregime (alpha-stat versus ph-stat) unter kontrollierter Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung des Dünndarms am akut instrumentierten Schweinmodell. Promotionsschrift; Rostock 2009.
99. Lunde OC, Kvernebo K, Larsen S. Evaluation of endoscopic laser Doppler flowmetry for measurement of human gastric blood flow. Methodologic aspects. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1072-1078.
100. Lundgren O. Microcirculation of the gastrointestinal tract and pancreas. *Handbook of Physiology* 1984; Section 2: The cardiovascular system, Volume 5 Microcirculation Part 2; American Physiological Society, Bethesda, Maryland: 799-863.
101. Malmqvist LA, Tryggvason B, Bengtsson M. Sympathetic blockade during extradural analgesia with mepivacaine or bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 444-449.
102. Mangano DT, Layung EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713-1720.
103. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E. The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anaesth Analg* 2003; 97: 1756-1763.
104. Mathie RT, Blumgart LH. Effect of denervation on the hepatic haemodynamic response to hypercapnia and hypoxia in the dog. *Pflügers Arch* 1983; 397: 152-157.

105. Maynard N, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC. Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995; 108: 1648-1654.
106. McCuskey RS, Reilly FD. Hepatic microvasculature: dynamic structure and its regulation. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 1-12.
107. Meakins JL, Marshall JC. The gut as the motor of multiple systems organ failure. In: Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Haglund UH, (eds): *Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure*. London, UK, Edward Arnold Publishers Ltd, 1989 pp 339-348.
108. Mebazaa A, Barraud D, Welschbillig S. Randomized clinical trials with levosimendan. *AM J Cardiol* 2005; 96:74G-79G.
109. Meier-Hellmann A. Katecholamintherapie in der Sepsis. *Anaesthesist* 2000; 49: 1069-1076.
110. Meier-Hellmann A. Volumen- und Catecholamin-Therapie in der Sepsis. *Arzneimitteltherapie* 2006; 24: 157-161.
111. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K. Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 1999; 27: 2166-2171.
112. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23: 31-37.
113. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 399-404.

114. Meier-Hellmann A, Reinhard K. Cardiovascular support by hemodynamic subset: sepsis. In: Pinsky MR (ed) Applied cardiovascular physiology. Springer, Berlin, 1997, pp 230-245.
115. Meier-Hellmann A, Reinhard K. Effects of catecholamines on regional perfusion and oxygenation in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1995; 107: 239-248.
116. Messmer K, Wanner K, Reulen HJ, Nordmann KJ. Initiale Durchblutungsreaktionen abdomineller Organe im Endotoxinschock. Langenbecks Arch Klein Chir 1966; 316: 659-664.
117. Mikawa K, Kusunoki M, Obara H, Iwai S. Effect of dopamine on plasma growth hormone and prolactin concentrations under anaesthesia. J Int Med Res 1988; 16: 403-412.
118. Moerer O, Burchardi H. Kosten der Sepsis. Anästhesist 2006; 55: 36-42.
119. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhard K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. Intensive Care Med 2002; 28: 1440-1446.
120. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, De Luca L, Di Angelantonio E, Orecchioni A, Pandian NG, Pietropaoli P. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial dysfunction. Intensive Care Med 2005; 31: 638-644.
121. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, De Gaetano A, Picchini U, Orecchioni A, Carbone I, Tritapepe L, Pietropaoli P, Westphal M. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. Crit Care Med 2006; 34: 2287-2293.

122. Nagano K, Gelman S, Parks DA, Bradley EL Jr. Hepatic oxygen supply-uptake relationship and metabolism during anesthesia in miniature pigs. *Anesthesiology* 1990; 72: 902- 910.
123. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT. Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1487-1492.
124. Nelson DP, Samsel RW, Wood L, Schumacker PT. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988; 64: 2410-2419.
125. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1684-1688.
126. Nöldge GFE. Einfluss verschiedener anästhesiologischer Maßnahmen auf die Sauerstoffversorgung der Leber. Habilitationsschrift; Freiburg 1992.
127. Nöldge-Schomburg GFE, Priebe HJ, Armbruster K, Pannen B, Haberstroh J, Geiger K . Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs. *Intensive Care Med* 1996; 22: 795-804.
128. Nöldge GFE, Priebe H-J, Geiger K. Splanchnic hemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in the anesthetized pig. *Anaesth Analg* 1992; 75: 660-674.
129. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, Obara H, Maekawa M, Kamae I, Nishi N. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 2002; 96: 323-329.

130. Nylander E, Lund N, Wranne B. Effects of increased blood oxygen affinity on skeletal muscle surface oxygen pressure fields. *J Appl Physiol* 1983; 54: 99-104.
131. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359: 1209-1210.
132. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A, Rossi P, Wanecek M. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 2185-2193.
133. Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M. Classical inotropes and new cardiac enhancers. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 149-156.
134. Paschen U, Müller MJ. Serial blood flow sampling from the portal and hepatic vein in conscious unrestrained miniature pigs. *Res Exp Med* 1986; 186: 87-92.
135. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anaesthesiology* 2002; 96: 576-582.
136. Pearson RJ, Barrington KJ, Jirsch DW, Cheung PY. Dopaminergic receptors-mediated effects in the mesenteric vasculature and renal vasculature of the chronically instrumented newborn piglet. *Crit Care Med* 1996; 24: 1706-1712.
137. Peters E. Einfluss einer systemischen Sympathikolyse mittels Clonidin auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber beim akut instrumentierten Schwein unter Allgemeinnarkose. Promotionsschrift; Rostock 2005.

138. Priebe HJ, Nöldge GFE, Armbruster K, Geiger K. Differential effects of dobutamine, dopamine, and noradrenaline on splanchnic haemodynamics and oxygenation in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 1088-1096.
139. Rappaport AM. The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). *Anat Rec* 1958; 130: 673-689.
140. Rasmussen A, Skak C, Kristensen M, Ott P, Kirkegaard P, Secher NH. Preserved arterial flow secures hepatic oxygenation during haemorrhage in the pig. *J Physiol* 1999; 516: 539-548.
141. Reinelt H, Radermacher P, Fischer G, Geisser W, Wachter U, Wiedeck H, Georgief M, Vogt J. Effects of dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. *Anesthesiology* 1997; 86: 818-824.
142. Remmel C. Über den Einfluss einer systemischen Sympathikolyse mittels Clonidin auf die Endotoxinämie-induzierten pathophysiologischen Veränderungen von Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusorgane: eine tierexperimentelle Studie. Promotionsschrift; Rostock 2009.
143. Richardson PD, Withrington PG. Physiological regulation of the hepatic circulation. *Annu Rev Physiol* 1982; 44: 57-69.
144. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1276-1282.
145. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.

146. Robie NW, Goldberg LI. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine. *Am Heart J* 1975; 90: 340-345.
147. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Br Med J* 2000; 321: 1-12.
148. Ruokunen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1296-1303.
149. Sage WM, Rosenthal MH, Silverman JF. Is intensive care worth it? An assessment of input and outcome for the critically ill. *Crit Care Med* 1986; 14: 777-782.
150. Saxena PR, Dhasmana KM, Prakash O. A comparison of systemic and regional hemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium. *Anesthesiology* 1983; 59: 102-108.
151. Schaller MD, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR. Angiotensin II, vasopressin and sympathetic activity in conscious rats with endotoxemia. *Am J Physiol* 1985; 249: H1085-H1092.
152. Schmidt H, Secchi A, Wellmann R, Böhrer H, Bach A, Martin E. Effect of low-dose dopamine on intestinal villus microcirculation during normotensive endotoxemia in rats. *Br J Anaesth* 1996; 76: 707-712.
153. Schoeffler P, Haberer JP, Holzer J, Bonnard M, Voiteillier E. Comparative hemodynamic effects of midazolam and flunitrazepam in head injury patients under controlled ventilation. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984; 3: 171-176.

154. Segal JM, Phang PT, Walley KR. Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1159-1164.
155. Selzer JL, Ritter DE, Starsnic MA, Marr AT. The hemodynamic response to traction on the abdominal mesentery. *Anesthesiology* 1985; 63: 96-99.
156. Shepherd AP, Kiel JW. A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus. *Am J Physiol* 1992; 262: H1136-H1142.
157. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: dobutamine and dopamine effects. *Crit Care Med* 1991; 19: 672-688.
158. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Duarte D, Harrier HD, Ocampo HA. Comparison of hemodynamic and oxygen transport effects of dopamine and dobutamine in critically ill surgical patients. *Chest* 1989; 96: 120-126.
159. Short CR, Stith RD. Perinatal development of hepatic microsomal mixed function oxidase activity in swine. *Biochem Pharmacol* 1973; 22: 1309-1319.
160. Sielenkämper AW, Eicker K, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. *Anesthesiology* 2000; 93: 844-851.
161. Sinagowitz E, Rahmer H, Rink R, Kessler M. Die Sauerstoffversorgung von Leber, Pankreas, Duodenum, Niere und Muskel während des hämorrhagischen Schocks. *Langenbeck's Arch Chir Suppl Chir Forum* 1974; 301-305.

162. Smithies M, Yee TH, Jackson L, Beale R, Bihari D. Protecting the gut and the liver in the critically ill: effects of dopexamine. *Crit Care Med* 1994; 22: 789-795.
163. Sorsa T, Pollesello P, Solaro RJ. The contractile apparatus as a target for drugs against heart failure: Interaction of levosimendan, a calcium sensitiser, with cardiac troponin c. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 87-107.
164. Spackman DR, McLeod ADM, Prineas SN, Leach RM, Reynolds F. Effect of epidural blockade on indicators of splanchnic perfusion and gut function in critically ill patients with peritonitis: a randomised comparison of epidural bupivacaine with systemic morphine. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1638-1645.
165. Spiegel HU, Bünte H. Methodik und klinische Anwendung der lokalen Gewebe-pO₂- Messung mit der Mehrdrahtoberflächen-Elektrode. In: Ehrly AM, Hauss J, Huch R (Hrsg): *Klinische Sauerstoffdruckmessung Münchner wissenschaftliche Publikationen* 1985; 40-52.
166. Spiegel HU, Hauss J, Bünte H. Theory and methods of local tissue pO₂-monitoring in experimental angiology. *Angiology* 1987; 38: 1-12.
167. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004; 8: 462-468.
168. Stieger D, Cantieni R, Frutiger A. Acute colonic pseudoobstruction (Ogilvie's syndrome) in two patients receiving high dose clonidine for delirium tremens. *Intensive Care Med* 1997; 23: 780-782.
169. Sugiura S. Actin-myosin interaction. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 266-273.

170. Thomson IA, Fitch W, Hughes RL, Campbell D. Effect of nitrous oxide on liver haemodynamics and oxygen consumption in the greyhound. *Anaesthesia* 1982; 37: 548-553.
171. Tokics L, Brismar B, Hedenstierna G, Lundh R. Oxygen uptake and central circulation during ketamine anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 318-322.
172. Tranquilli WJ, Manohar M, Parks CM, Thurmon JC, Theodorakis MC, Benson GJ. Systemic and regional blood flow distribution in unesthetized swine and swine anesthetized with halothane + nitrous oxide, Halothane or Enflurane. *Anesthesiology* 1982; 56:369-379.
173. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA 3rd. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 487-493.
174. Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL. Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation. *Anaesth Analg* 1985; 64: 577-584.
175. Tweed WA, Minuck M, Mymin D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 1972; 37: 613-619.
176. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Estimation of splanchnic blood flow by the fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovasc Resc* 1995; 30: 106-112.
177. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74: 149-154.

178. Vagts DA. Effekte einer regionalen und systemischen Sympathikolyse auf die Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusorgane unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen im akut instrumentierten Tiermodell. Habilitationsschrift; Rostock 2004.
179. Vagts DA, Hecker K, Iber T, Roesner JP, Spee A, Otto B, Rossaint R, Nöldge-Schomburg GFE. Effects of xenon anaesthesia on intestinal oxygenation in acutely instrumented pigs. *Br J Anaesth* 2004; 93: 833-841.
180. Vagts DA, Iber T, Puccini M, Szabo B, Haberstroh J, Villinger F, Geiger K, Nöldge-Schomburg GF. The effects of thoracic epidural anesthesia on hepatic perfusion and oxygenation in healthy pigs during general anesthesia and surgical stress. *Anesth Analg* 2003; 97: 1824-1832.
181. Vagts DA, Iber T, Szabo B, Haberstroh J, Reising K, Puccini M, Geiger K, Nöldge-Schomburg GF. Effects of epidural anesthesia on intestinal oxygenation in pigs. *Br J Anaesth* 2003; 90: 212-220.
182. Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM. Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxicemic docs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994; 76: 793-800.
183. Van de Borne P, Oren R, Somers VK. Dopamine depresses minute ventilation in patients with heart failure. *Circulation* 1998; 98: 126-131.
184. Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24: 1580-1590.
185. Van den Berhe G, de Zegher F, Wouters P, Schetz M, Verwaest C, Ferdinande P, Lauwers P. Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness: effect of dopamine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 457-463.

186. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, Baxter RC, Veldhuis JD, Bowers CY, Bouillon R. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1311-1323.
187. Varga C, Pavo I, Lamarque D, Szepes Z, Kiss J, Karácsony G, László FA, László F. Endogenous vasopressin increases acute endotoxin shock-provoked gastrointestinal mucosal injury in the rat. *Eur J Pharmacol* 1998; 352: 257-261.
188. Von Spiegel A, Hoeft A. Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 1998; 47: 220-228.
189. Wake K, Decker K, Kirn A, Knook DL, McCuskey RS, Bouwens L, Wisse E. Cell biology and kinetics of Kupffer cells in the liver. *Int Rev Cytol* 1989; 118: 173-229.
190. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-136.
191. Winsö O, Biber B, Martner J. Does Dopamine suppress stress-induced intestinal and renal vasoconstriction? *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 508-514.
192. Young JB, Landsberg L. Catecholamines and intermediary metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1977; 6: 599-631.
193. Yurino M, Takahata O, Sengoku K, Igarasi A, Ogawa H. Comparative hemodynamic effects of midazolam and flunitrazepam as induction agents. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1988; 63: 213-218.

194. Zimmer M. Effekte einer graduierten normobaren Hyperoxie auf die Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusorgane Dünndarm und Leber im Schweinmodell. Promotionsschrift Matthias Zimmer, Rostock 2009

7 Anhang

7.1 Formeln

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sauerstoffangebot = Sauerstoffgehalt · Blutfluss

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

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

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

Leber (gesamt): $DO_2 \text{ th} = DO_2 \text{ ah} [\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}] + DO_2 \text{ pv} [\text{l} \cdot \text{min}^{-1}]$

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

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

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

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

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

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

7.5 Thesen

1. Im Rahmen der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Sepsis, welche trotz intensiver Forschungsbemühungen weiterhin eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland darstellt, nimmt das Hepatosplanchnikusgebiet eine zentrale Rolle ein.
2. Die frühe Phase einer Sepsis geht unter anderem mit einer erhöhten Sympathikusaktivität einher, was zu einer Beeinträchtigung der Durchblutung im Hepatosplanchnikusgebiet führt, wodurch vor allem die Dünndarmmukosa rasch durch eine Hypoxie gefährdet ist.
3. Hierdurch kann es zu einer Translokation von intraluminalen Bakterien und bakteriellen Toxinen in das portalvenöse Stromgebiet kommen, so dass die Sepsis stetig unterhalten wird.
4. Eine gezielte Hemmung des Sympathikus im Hepatosplanchnikusgebiet mittels thorakaler Periduralanästhesie könnte zu einer Aufrechterhaltung der regionalen Hämodynamik führen und damit der Entstehung oder Unterhaltung einer Sepsis entgegenwirken.
5. In einer früheren Studie führte eine thorakale Periduralanästhesie bei Schweinen in der Phase einer Endotoxinämie zur Blockade der Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark und damit zu einer akuten kardialen Dekompensation mit letalem Ausgang, so dass die Wirkung der Sympathikolyse auf die regionale Hämodynamik im Hepatosplanchnikusgebiet nicht ausreichend untersucht werden konnte.
6. In weiteren Vorversuchen wurde beobachtet, dass eine regionale Sympathikolyse unter Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Druckes durch niedrig dosierte Dopaminapplikation die regionale Hämodynamik im Splanchnikusgebiet bei gesunden Versuchstieren verbessert, was sich in einer gesteigerten mukosalen Oxygenierung und einer verbesserten hepatischen Sauerstoffversorgung widerspiegelte.

7. In der vorliegenden Studie wurden daher die Effekte einer regionalen Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie unter gleichzeitiger Dopaminapplikation auf die Perfusion und Oxygenierung des Splanchnikusgebietes bei Endotoxinämie untersucht.

8. Die Untersuchung umfasste Messungen der systemischen Hämodynamik sowie der regionalen Hämodynamik im Hepatosplanchnikusgebiet vor und nach Induktion der Endotoxinämie.

9. Durch eine regionale Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie kann mit gleichzeitiger kontinuierlicher intravenöser Applikation von Dopamin eine kardiale Dekompensation vermieden werden.

10. Eine regionale Sympathikolyse mittels thorakaler Periduralanästhesie führt zu keiner Verbesserung der durch eine frühe Endotoxinämie hervorgerufenen Vasokonstriktion der Splanchnikusorgane Dünndarm und Leber.