
Aus dem Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.J. Schäfers

**Evaluation eines Laserdopplers zur Erfassung der Mikrozirkulation
im Intestinaltrakt des Schweines**

*Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2011

vorgelegt von Stephan Flache,
geb. am 01.06.1982 in Berlin

Dekan: Prof. Dr. Michael Menger

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG.....	10
SUMMARY.....	12
EINLEITUNG.....	13
Ätiologie/Epidemiologie	14
Auswirkung auf das Darmgewebe	16
Diagnose/Prädiktoren	17
Aspekte der Herzchirurgie	18
Laborparameter	20
Therapie	21
Frühdiagnostik	22
FRAGESTELLUNG	24
MATERIAL UND METHODIK	25
Studienaufbau.....	25
Präoperative Phase	26
Prämedikation.....	26
Anästhesie und Beatmung.....	27
Operative Phase.....	28
Stabilisierungsphase	33
Interventionsphase	36
Applikation der Mikrosphären	37
Probenentnahme	38
Verarbeitung der Gewebeprobe.....	39
Messung der Fluoreszenz	40
Statistische Analyse	41
ERGEBNISSE	42
Flusswerte.....	42

Sauerstoffsättigung.....	45
Hämoglobingehalt	46
Sondenvergleich	46
DISKUSSION.....	54
Geschichte	54
Laserdoppler	55
Arbeitsprinzip Mikrosphären	59
Anatomie der Mesenterialgefäße.....	62
Physiologie der intestinalen Perfusion	65
Ischämie/Reperfusion	66
Kontextbezogene Ergebnisse in der Literatur.....	70
Eigene Ergebnisse	75
Diskussion der Methodik	81
ANHANG.....	85
Hämodynamik.....	85
Hämodynamikparameter.....	88
Flüssigkeitsbilanz	90
Blutgasanalysen	91
LITERATURVERZEICHNIS.....	94
DANKSAGUNG	100
LEBENS LAUF	102

Abbildungen:

Abbildung 1: Jejunaler Laser Doppler	32
Abbildung 2: Flusswerte des Laserdopplers vs. Mikrosphären gemessen in der Mukosa des Magens	42
Abbildung 3: Flusswerte des Laserdopplers vs. Mikrosphären gemessen in der Serosa des Jejunums	43
Abbildung 4: Flusswerte des Laserdopplers vs. Mikrosphären gemessen in der Mukosa des Rektums.	44
Abbildung 5: Blutsättigungswerte des Laserdopplers gemessen jejunal vs. Blutsättigungswerte aus der BGA der Vena mesenterica superior	45
Abbildung 6: Relative Hämoglobinwerte des Laser-Dopplers gemessen jejunal vs. Hämoglobinkonzentration aus der BGA der Vena mesenterica superior	46
Abbildung 7: Sondenvergleich der endoluminalen vs. extraluminalen Laserdopplersonde anhand der Blutflusswerte im Jejunum	47
Abbildung 8: Sondenvergleich der endoluminalen vs. extraluminalen Laserdopplersonde anhand der Blutsättigung im Jejunum	48
Abbildung 9: Sondenvergleich der endoluminalen vs. extraluminalen Laser-Dopplersonde anhand der relativen Hämoglobinwerte im Jejunum	49
Abbildung 10: Flusswerte NaCl-Gruppe	50
Abbildung 11: Flusswerte Dobutamin-Gruppe	51
Abbildung 12: Flusswerte Vasopressin-Gruppe	52
Abbildung 13: Laserdoppler Gewebemessung	56
Abbildung 14: Wellenlänge des Laserdopplers	57
Abbildung 15: Applikations- und Entnahmeprinzip der Mikrosphären	60
Abbildung 16: Wellenlängen der Mikrosphären	62
Abbildung 17: Zottenspitze Jejunum	65
Abbildung 18: Pathophysiologie Ischämie Reperfusion	70
Abbildung 19-21: Anhang	85-87

Tabellen:

Tabelle 1: Akute Intestinale Ischämie: Pathomorphologie	16
Tabelle 2 Versuchsgruppen	25
Tabelle 3: Hämodynamik- und Beatmungsparameter	34
Tabelle 4: Messzeitpunkte	35
Tabelle 5: Laserdoppler Flussparameter des Jejunum in [AU] als Mittelwert \pm Standardabweichung	74
Tabelle 6: Laserdoppler Flussparameter des Magen in [AU] als Mittelwert \pm Standardabweichung	74
Tabelle 7: Laser-Doppler Flussparameter des Rektum in [AU] als Mittelwert \pm Standardabweichung	75
Tabelle 8: HZV	86
Tabelle 9: MAP	87
Tabelle 10: Blutfluss AMS	88
Tabelle 11: Herzfrequenz	88
Tabelle 12: LAP	89
Tabelle 13: ZVD	89
Tabelle 14: Urinausscheidung	90
Tabelle 15: Flüssigkeitsbilanz	90
Tabelle 16: arterieller pH	91
Tabelle 17: venöser pH	91
Tabelle 18: arterieller pO ₂	91
Tabelle 19: arterieller pCO ₂	92
Tabelle 20: arterieller BE	92
Tabelle 21: arterieller HCO ₃	92
Tabelle 22: arterielle Laktatkonzentration	92
Tabelle 23: venöse Laktatkonzentration	93
Tabelle 24: arteriell venöse Differenz der Laktatkonzentration	93

Abkürzungsverzeichnis

ADP:	Adenosindiphosphat
AGA:	American Gastroenterological Association
AMI:	Arteria Mesenterica Inferior
AMS:	Arteria mesenterica superior
Ca:	Zirka
GIP:	gastrointestinale Permeabilität
GI:	Gastrointestinal
Hb:	Hämoglobin
HLM:	Herz-Lungen-Maschine
Hk:	Hämatokrit
HZV:	Herzzeitvolumen
IVM:	Intravitalmikroskopie
Kg:	Kilogramm
LAP:	Linksatrialer Druck
LDF:	Laserdoppler
LPS:	Lipopolysaccharid
MAP:	mittlerer arterieller Druck
Min:	Minuten
mg:	Milligramm
mm:	Millimeter
NaCl:	0,9% NaCl-Lösung
NO:	Stickstoffmonoxid
NOMI:	nicht-okklusive Mesenterialischämie
o.g.:	obengenannte
s.g. :	sogenannte
SIRS:	systemic inflammatory response syndrome
SVR:	systemisch vaskulärer Widerstand
TNF:	Alpha Tumor Nekrose Faktor alpha
VMS:	Vena mesenterica superior

z. B. : Zum Beispiel

μm : Mikrometer

Zusammenfassung

Die nicht okklusive Darmischämie nach Herzoperationen unter Einsatz der Herzlungenmaschine ist mit einer hohen Letalität verbunden. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung ist anzustreben und kann das postoperative Sterblichkeitsrisiko senken.

Die Technik des Laserdopplers wurde gewählt, da sie eine objektive Messung der Mikrozirkulation in verschiedenen Geweben erlaubt. In der vorliegenden Studie wurde eine Laserdopplersonde am Darm des Schweins mit bereits etablierten Referenzmethoden verglichen. An 27 Schweinen (Gewicht 27-35 Kg) wurden mittels Laserdoppler Mikrozirkulationsparameter im Magen, Jejunum und Rektum gemessen. Die Tiere wurden randomisiert vier Gruppen zugeteilt (Sham n=7, NaCl n=6, Dobutamin n=7, Vasopressin n=7). Quantitative Blutflusswerte wurden mit Mikrosphären aus dem selben Messort korreliert (Magen R=0,93, Jejunum R=0,85 und Rektum R=0,89). Die mukosale absolute Sauerstoffsättigung und der quantitative Hämoglobingehalt im Jejunum wurden mit Blutgasanalysewerten aus der Vena mesenterica superior verglichen (Sättigung R=0,891 und Hämoglobingehalt R=0,754). Im Jejunum wurde an sechs Tieren gezeigt, dass mit dem vorliegenden Setting kein relevanter Unterschied zwischen intra- und extraluminaler Messung besteht.

Der Laserdoppler korrelierte gut mit den Referenzmethoden. Es ließen sich darüberhinaus auch unter verschiedenen pharmakologischen Interventionen reproduzierbare Flusswerte ermitteln (NaCl R=0,86, Dobutamin R=0,87 und Vasopressin R=0,84).

Diese nichtinvasive Technik könnte somit klinisch eingesetzt werden, um einen früheren Diagnosezeitpunkt zu erreichen.

Summary

Non-occlusive mesenteric ischemia following use of cardiopulmonary bypass during cardiac surgery carries a high mortality rate. Early diagnosis and treatment should be achieved to reduce post operative complications.

Laser Doppler was selected for this particular study as it has been shown to objectively measure the microcirculation in different tissues. In the present study tissue perfusion assessed by laser Doppler and compared to established methods in a pig model. In 27 pigs (weight 27-35 Kg) laser Doppler microcirculation parameters in stomach, jejunum und rectum where measured. The animals were randomized and assigned to four groups (Sham n=7, NaCl n=6, Dobutamine n=7, Vasopressin n=7). Quantitative blood flow values where correlated with microspheres from the same location (stomach R=0,93, jejunum R=0,85 und rectum R=0,89). Jejunal mucosal oxygen saturation and quantitative hemoglobin were compared with the superior mesenteric vein blood gas values (saturation R=0,891 and hemoglobin R=0,754). In six animals it was shown there were no differences between intra- and extra luminal measuring. The laser Doppler not only demonstrated a good correlation with reference methods but reproducible results were also obtained under different pharmaceutical interventions (NaCl R=0,86, Dobutamine R=0,87 and Vasopressin R=0,84).

Hence, this non-invasive technique could be used clinically to achieve an earlier diagnosis.

Einleitung

Die mesenteriale Ischämie nach kardiochirurgischen Eingriffen stellt eine seltene Erkrankung mit jedoch gravierender Prognose dar. Häufigkeiten von 0,5 bis 5,5 % nach Eingriffen unter Zuhilfenahme der extrakorporalen Zirkulation werden berichtet [1-4]. Hierbei ist die nicht okklusive Darmischämie (NOMI = nicht okklusive mesenteriale Ischämie) die häufigste Form [5]. Die Streubreite bei den Häufigkeitsangaben mag sich aus einer bislang noch fehlenden eindeutigen Definition der nicht okklusiven Form der Ischämie ergeben. Diese zieht eine große Zahl nicht diagnostizierter Fälle nach sich. Betroffene Patienten zeigen eine hohe Krankenhausmortalität, eine prolongierte intensivmedizinische Betreuung um ca. eine Woche und verlängerte Aufenthaltszeit im Krankenhaus, verglichen mit Patienten ohne GI Komplikationen [4]. Ein älter werdendes Patientenkollektiv [1, 6] und die Notwendigkeit Kosten im Gesundheitswesen einzusparen unterstreichen den hohen Stellenwert dieser Problematik.

Trotz stetiger Entwicklungen in der Intensivmedizin, frühzeitiger bildgebender Verfahren sowie operativer Interventionen sind Komplikationen der mesenterialen Ischämie immer noch mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Sogar unter standardisiertem, interdisziplinärem, diagnostischem und therapeutischem Prozedere überlebt nur die Hälfte der Patienten mit NOMI [5]. Aufgrund der geringen Inzidenz und unspezifischen Symptomatik dieser lebensbedrohlichen Erkrankung, wird das Krankheitsbild in seinem Anfangsstadium oft nicht erkannt. Im Durchschnitt kommt es zu einer Diagnose- und Behandlungsverzögerung um ca. 17 Stunden [7]. Eine routinemäßige Anfertigung eines Angiogramms der betroffenen Gefäßregion findet oft auch bei Risikopatienten nicht statt. Weiterhin fehlen sichere diagnostische Mittel wie z.B. spezifische Laborparameter oder invasive Messgeräte, die ein frühes Auftreten einer intestinalen Ischämie anzeigen. Die Diagnosestellung findet folglich verzögert statt, sodass die eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen erst im fortgeschrittenen Stadium wirken können. Diese weisen somit eher geringe

Erfolgschancen der Heilung auf. Früh postoperativ wird der Patient oft analgosediert und maschinell beatmet. Die Patienten können sich nicht bezüglich ihrer Symptome äußern. Dies erschwert die immer noch auf das klinische Erscheinungsbild basierende Diagnostik.

Die Veröffentlichung von Cokkinis 1926 [8], dass „der Verschluss einer Eingeweidearterie als eine der Konditionen angesehen werden muss, bei denen die Diagnose unmöglich, die Prognose hoffnungslos und die Behandlung nahezu nutzlos“ sei, trifft heute jedoch glücklicherweise nicht mehr zu.

Ätiologie/Epidemiologie

Nach Leitlinien der American Gastroenterological Association (AGA) wird zwischen der akuten arteriellen Mesenterialischämie, der chronischen Mesenterialischämie und der Mesenterialvenenthrombose differenziert [9].

1. (70-80%) Okklusive Ischämie :

1a. Arterielle Ursache (85%)

- arterielle Embolie
- arterielle Thrombose
- arterielle Dissektion

1b. Venöse Ursache (15%)

- venöse Thrombose
- portale Hypertonie

2. (20-30%) Nicht - okklusive Ischämie (NOMI)

Die akute mesenteriale Ischämie hat eine Inzidenz von 1/100000 Einwohner pro Jahr. Bei 0,4-1% aller Patienten mit der Diagnose „unklares Abdomen“ ist sie die

Ursache. Diese Prozentzahl steigt jedoch bei über 80-jährigen auf 3,8% an [10]. Bezüglich des Anteils der NOMI an mesenterialen Ischämien wird von 25-70% ausgegangen [5].

Gosh et al. untersuchten 5349 Patienten hinsichtlich Risikofaktoren für das Auftreten von GI-Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen [7]. Bei 39 von ihnen traten GI Komplikationen auf. Dabei handelte es sich zu 26% um intestinale Ischämien. Es wurde hier jedoch nicht zwischen der okklusiven und nicht okklusiven Form unterschieden. Weitere Ursachen waren gastrointestinale Blutungen, Pankreatitiden und hepatobiliäre Komplikationen.

Christenson et al. kamen auf ähnliche Ergebnisse [11]. In ihrer Studie traten bei 73 von 3129 Patienten GI Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen auf. Die Mehrzahl der Komplikationen entfiel mit jeweils 23% auf intestinale Ischämien und Cholezystitiden. Wie bei der Häufigkeit der NOMI variieren auch die Letalitätsraten in der Literatur. Sie werden mit 30-93% angegeben [12] und [13].

Nach Kramer et al. finden sich Mortalitätsraten von 90%, wenn das Nekrotestadium erreicht ist [5]. Musleh et al. berichten demgegenüber in ihrer Studie von einer Mortalität von 28,6%, ohne jedoch auf das Stadium der Erkrankung einzugehen [14]. Laut Venkateswaran et al. ist die mesenteriale Ischämie für 11% aller Komplikationen mit Todesfolge nach herzchirurgischen Eingriffen verantwortlich [15]. Die stark unterschiedlichen Angaben der verschiedenen Arbeitsgruppen machen deutlich, dass es sehr abhängig ist, in welchem Stadium die Ischämie erkannt wird und wie viel Erfahrung ein Zentrum mit der Therapie hat. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass die interdisziplinäre Koordination der Therapie ohne Verzögerung stattfindet [5].

Ein weiterer Punkt für die unterschiedlichen statistischen Angaben ist sicherlich, dass es wenige große Multicenterstudien gibt. Viele Zentren betrachten somit nur ihr eigenes Patientenkollektiv, welches jeweils einer nicht standardisierten Therapie zugeführt wurde. Weiterhin fehlt bisher noch eine standardisierte Einteilung dieser Erkrankung mit vergleichbaren Diagnoseparametern.

Bei einem Großteil der Patienten kommt es postoperativ zum sogenannten SIRS (Systemic inflammatory response syndrome). Dies führt zu hämodynamischen Veränderungen, welche die eindeutige Diagnose durch Symptomüberlagerung erschweren können.

Auswirkung auf das Darmgewebe

Pathologisch werden drei Stadien der Ischämie unterschieden:

1. Die erste Phase betrifft nur die Mukosa. Es kommt zu Erosionen, Ulzerationen und Nekrosen, die bei Wiederherstellung der Durchblutung vollständig ausheilen. Charakteristisch in diesem Stadium ist eine apikal betonte Zottenatrophie und das Auftreten subepithelialer Spalträume, so genannter Grünhagen'scher Räume. [23].
2. Die zweite Phase betrifft auch die tiefer gelegenen submukosalen Schichten bis zur Muskularis mucosa. Eine Ausheilung führt oft zu Narbenbildungen und fibrotischen Strikturen.
3. Die dritte Phase betrifft die gesamte Darmwand. Es kommt zur transmuralen Darmwandgangrän, die chirurgisch angegangen werden muss [24].

Zeit/min	Korrelat	Prognose
5-10	Zellschaden	Restitutio
11-20	Zottenläsion	Restitutio
21-60	Kryptenläsion	Restitutio/Defektheilung
61-120	Darmwandläsion	Defektheilung/Nekrose
>121	Transmuraler Infarkt	Nekrose

Tabelle 1: Akute intestinale Ischämie: Pathomorphologie [25]

Ab einem kritischen Schwellenwert kommt es zu einer kapillären Permeabilitätsstörung (Ödem) und submukösen Einblutungen, welche mit hyalinen

Thromben einhergeht. Die zunehmende Permeabilitätsstörung ermöglicht die bakterielle Translokation. Die Bakterien gelangen vom intestinalen Lumen in die mesenteriale Lymphbahn und erlangen Anschluss an den Blutkreislauf [26]. Hierbei bilden gramnegative aerobe Bakterien den Hauptteil der Erreger, die zum „Systemic inflammatory response syndrom „ (SIRS) und später zum „Multi organ dysfunction syndrom“ MODS führen [27]. Der fäkale Endotoxinpool besteht aus ca. 1 mg/g Fäzies [28]. Die Endotoxine (Lipopolysaccharide) in der Wand der gramnegativen Keime interagieren direkt mit dem Endothel. Dadurch wird die Permeabilitätserhöhung weiter aufrechterhalten und verstärkt. Die Endotoxine sind verantwortlich für die inflammatorische Kaskade mit Aktivierung und Freisetzung von Zytokinen aus den Makrophagen [28].

Diagnose/Prädiktoren

Beim Intensivpatienten ist postoperativ der initiale Abdominalschmerz aufgrund der oft angewandten Analgosedierung maskiert. Hier ist besonders auf postoperative Obstipation und Ileussympomatik zu achten. 60% der Mesenterialinfarkte werden erst post mortem diagnostiziert. Besteht aus der Kombination von mehreren diagnostischen Markern und dem Risikoprofil des Patienten der Verdacht auf eine NOMI, so sollte generell eine niedrige Schwelle für invasive Diagnostik bestehen [5]. Differenzialdiagnostisch kommen insbesondere Ileuszustände jeglicher Ursache oder gastrointestinale Blutungen in Betracht. Weiterhin muss an andere Arten der Mesenterialischämie gedacht werden. Als Goldstandard in der Diagnostik wird die Katetherangiografie angesehen [5, 16, 25]. Trotz stetiger Weiterentwicklung der nicht invasiven Schnittbildverfahren besteht der Vorteil der Angiografie bei der NOMI in der Möglichkeit eines unmittelbaren Wechsels von der Diagnostik hin zur Therapie [5]. Bereits 1974 stellten Siegelmann et al. 6 unterschiedliche Zeichen der mesenterialen Vasokonstriktion heraus [29]:

1) Aortaler Kontrastmittel-Reflux

- 2) Flussreduktion mit verminderter peripherer Gefäßfüllung
- 3) Engstellung der primären mesenterialen Äste
- 4) Unregelmäßigkeiten der Gefäßlumina (multiple hintereinander geschaltete spastisch verengte Gefäßsegmente, die als irreguläres Lumen im Sinne eines Perlschnurphänomens imponieren)
- 5) Spasmus der intestinalen Arkaden
- 6) Reduzierte Füllung intramuraler Gefäße

Für Klotz et al. ist die Indikation für eine Angiografie bei postoperativen Herzpatienten gegeben, wenn mindestens einer der vier Indikatoren für mesenteriale Ischämie vorliegt [12]:

1. Keine Defäkation nach dem dritten postoperativen Tag trotz maximaler Laxantienbehandlung
2. Stark geblähtes Abdomen
3. Klinische und röntgenologische Zeichen eines paralytischen Ileus
4. Grenzwertiger oder erhöhter Serumlaktatwert

Ein schweres Bild der NOMI liegt vor, wenn alle Äste der A. mesenterica superior verengt sind, oder wenn weniger als 50% der arteriellen Arkaden während der Angiografie sichtbar sind. Eine mittelschwere NOMI wird diagnostiziert, wenn lediglich einige der großen Abgänge betroffen sind, oder wenn mehr als 50% der arteriellen Arkaden und der intramuralen Gefäße gut durchblutet scheinen [12].

Aspekte der Herzchirurgie

Von klinischer Bedeutung sind die Faktoren, die anscheinend zur Ischämie führen. Betzler sieht in der kardialen Insuffizienz, dem sogenannten „low output“ den Hauptgrund für intestinale Minderperfusion [16]. Das „low output“ kann mit Hypotension und Schock einhergehen.

Dies führt dann zur akuten Durchblutungsstörung des Gastrointestinaltraktes. Hierbei stellt die Splanchnikusdurchblutung eine Reservefunktion für den Gesamtorganismus dar. Bei Mangeldurchblutung werden Gehirn und Herz auf Kosten anderer Organe versorgt [17]. In solchen Situationen auftretende Shuntphänomene hin zu Organen wie z. B. dem Gehirn scheinen unter anderem durch Angiotensin II gesteuert zu sein [30].

In der Klinik kommen oft Vasopressoren zum Einsatz, um oben beschriebene Symptomatik zu verbessern. Sie stehen jedoch im Verdacht dies auf Kosten der intestinalen Mikroperfusion zu tun [7], [3] und [31]. Problematisch wird es, wenn der Gastrointestinaltrakt eine Hypoperfusion nicht mehr durch Autoregulation kompensieren kann. Es kann dann zu endothelialen Dysfunktionen kommen. Dadurch ausgelöste Vasospasmen können weiterbestehen, selbst wenn die hämodynamische Stabilität wiedergewonnen wurde [2]. Dieses Phänomen spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung und dem Fortbestand einer NOMI.

Wie bereits erwähnt, steigt auch in der Herzchirurgie das Durchschnittsalter der Patienten und damit deren Risikofaktoren. Byhan et al. identifizierten als solche Risikofaktoren nach herzchirurgischen Eingriffen unter anderem: Herzindex ($<2,0\text{l}/\text{min}^2$ Körperoberfläche), postoperatives Vorhofflimmern, Notfall-Operation und den Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe [32]. Luther et al. ergänzten weitere Faktoren wie z. B. NYHA-Klasse, verlängerte Bypass-Zeit, Anämie, perioperative katecholaminpflichtige Hypotonie und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit [25].

Ein zusätzlicher Punkt ist, dass die meisten dieser Patienten unter Herzkreislaufmedikation stehen. Klinisch scheinen Patienten mit Digitalis, ACE-Hemmern, Kalziumantagonisten, Nitraten oder Diuretika eine höhere Rate an Darmischämien aufzuweisen, als Patienten mit Betablockern [17]. Genaue Datenangaben dazu fehlen jedoch in dieser Arbeit. Als Pathomechanismen werden bei Kalziumantagonisten eine Vasodilatation und eine Ödemneigung, bei Nitraten ein venöses Pooling und bei Diuretika eine Exsikkose diskutiert. Bei Digitalis könnte eine vermehrte myogene Antwort der Gefäße des Splanchnikusgebietes mit Vasokonstriktion eine Rolle spielen. Hingegen können Betablocker günstig auf die Splanchnikusdurchblutung wirken, da der Sympathikus herunterreguliert wird.

Weiterhin bieten Betablocker eine gewisse Protektion vor der NOMI durch Schutz vor Katecholaminwirkung [33].

Laborparameter

Auf der Suche nach einem richtungsweisenden Marker für die Darmischämie beschrieben Janda et al. als erste erhöhte Laktatkonzentrationen [34]. In mehreren Studien wird ein Laktat von $>1,5\text{mmol/l}$ als prognostischen Marker für Hochrisikopatienten gewertet [5, 35]. Es zeigte sich jedoch, dass Laktat nicht spezifisch genug ist, eine NOMI sicher zu diagnostizieren [5, 36]. Die Leber hat eine hohe Stoffwechsellkapazität für die Umsetzung des Laktats. Sie verhindert so, dass eine regionale gastrointestinale Perfusionsstörung in der intensivmedizinischen Überwachung frühzeitig erfasst werden kann. Folglich schließen normwertige, arterielle und gemischt venöse Werte eine lokale mesenteriale Ischämie nicht aus [37]. Serumphosphat liegt ca. 2-4 Stunden nach dem Beginn einer Darmischämie in erhöhter Konzentration im Blut und Urin vor und ist ein Zeichen des massiven Zelltodes. Trotz anhaltender Ischämie normalisiert sich dieser Wert jedoch nach ca. sechs Stunden wieder. Es eignet sich somit nur begrenzt als Diagnoseparameter wegen der Gefahr der falsch negativen Aussage [38]. Eine erhöhte LDH (Laktatdehydrogenase) und eine Kreatinkinase (CK-MB, welche die spezifische CK-BB mit erfasst) können auf eine Darmischämie hinweisen. Sie besitzen jedoch ebenso zu wenig Sensitivität und Spezifität [5]. Eine Leukozytose und ein erhöhtes CRP finden sich in 75% der Fälle, sind jedoch ebenfalls zu unspezifisch [39]. Eine metabolische Azidose tritt in 50% der Fälle auf, spiegelt aber nur die Schwere der Gesamterkrankung wieder [5].

Als neuer Laborparameter könnte sich klinisch das s.g. „intestinal fatty acid binding protein“ (I-FABP) in der Frühdiagnostik durchsetzen [40].

Therapie

Während der proximale thrombembolische Gefäßverschluss meist primär chirurgisch versorgt wird, weist die alleinige operative Therapie der NOMI unbefriedigende Ergebnisse mit Mortalitätsraten von 80-90% auf [41, 42]. Es gibt bis heute keine chirurgische Option, die kausal auf die Vasokonstriktion wirksam ist. Bis jetzt bietet nur die medikamentöse Gabe von lokalen Vasodilatoren die Möglichkeit die Gefäßspasmen zu lösen. Die Applikation der Therapeutika erfolgt direkt in das mesenteriale Stromgebiet über Einlage eines Katheters in die Arteria mesenterica superior. Dadurch werden unerwünschte systemische Wirkungen minimiert. Allerdings besteht durch Dislokation die Gefahr der akzidentiellen systemischen Gabe mit drastischem Blutdruckabfall. Die meisten Berichte liegen zur lokalen Therapie mit dem Opioidderivat Papaverin vor [5]. Als myogenes Parasympatholytikum blockiert es den Abbau des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) und bewirkt auf diese Weise eine Relaxierung der glatten Gefäßmuskulatur. Die Dosierung erfolgt über einen Dauerperfusor mit 60 mg/h über 24-48 Stunden, gegebenenfalls auch als Bolus von 5-10 mg [5]. In einer von Klotz et al. veröffentlichten Arbeit trat bei 64% der Patienten unter Papaveringabe eine klinische Besserung ein [12]. Eine weitere medikamentöse Option ist Prostaglandin E1 (Alprostatin) in der Dosierung von 0,8 µg/h [43]. Nach Angiografie sollte nach 24 bis 36 Stunden eine Kontrollangiografie durchgeführt werden. Seltene Komplikationen der Angiografie und der Therapie mit Vasodilatoren sind Tubulusnekrosen, lokale Hämatome sowie Katheterthrombosierungen und Katheterdislokationen. Der Katheter wird nach Angiografie oder nach erfolgter Defäkation entfernt. Weitere intensivmedizinische Maßnahmen dienen der Reduktion von potenziellen Risikofaktoren für eine reaktive Vasokonstriktion. Hierzu gehört unter anderem eine ausgeglichene Volumentherapie mit kolloidalen und auch kristalloiden Lösungen um die Fließeigenschaften des Blutes zu verbessern. Möglich ist ebenso die Gabe von Bluttransfusionen [44]. Die kardiovaskuläre Situation der Patienten stellt oft eine klare Indikation für inotropische und vasopressorische Medikamente dar. Es konnte

jedoch gezeigt werden, dass diese in der Pathophysiologie der NOMI eine Rolle spielen. Deswegen sollten Vasopressoren stets mit größter Zurückhaltung angewandt werden [31]. Mehrere Autoren warnen im Zustand der NOMI vor dem Einsatz von Vasopressin [45, 46].

Bei Auftreten von peritonitischen Reizerscheinungen ist die operative Intervention im Sinne einer explorativen Laparotomie indiziert. Problematisch hierbei ist jedoch, dass bei der NOMI kaum ein segmentieller Befall zu beobachten ist. Vielmehr finden sich die Veränderungen diffus und lassen selten eine kurative Resektion zu. Die Papaverin-Infusion sollte dann jedoch kontinuierlich fortgeführt werden [47]. Intraoperativ wird, falls vorhanden, der vorliegende nekrotische Darm reseziert. Wenn keine Second-Look-Operation vorgesehen ist, erfolgt die primäre End-zu-End-Anastomose. Die Entscheidung für eine Second-Look-Operation wird meist intraoperativ während der initialen explorativen Laparotomie gefällt. Ischämische Darmabschnitte müssen komplett entfernt werden. Allerdings kann dies in einem Kurzdarmsyndrom enden. [48].

Frühdiagnostik

Im den vorherigen Abschnitten wurden noch bestehende Probleme bezüglich der Diagnostik augenscheinlich. Die bisher angegebenen Häufigkeitszahlen müssen deswegen kritisch betrachtet werden. Erfolgte die Diagnose der NOMI verspätet, lag die Letalität trotz aggressiver Therapie bei 90 %, wenn das Nekrorestadium erreicht war [41, 42].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es ein Laserdopplerverfahren zur Früherkennung der Darmischämie am Gastrointestinaltrakt des Schweines zu etablieren. Weiterhin sollten die Laserdopplerwerte mit verschiedenen Labor- und Hämodynamikparametern verglichen werden. Eine frühzeitigere Detektion von Minderperfusion auf kapillarer Ebene würde im klinischen Alltag die Diagnose einer Darmischämie erleichtern. Dadurch könnten bessere Therapieerfolge erzielt und Behandlungskosten gesenkt werden.

Eine der ersten Publikationen über Laserdopplermessungen im Gewebe stammt aus dem Jahr 1975 [49]. Die technische Weiterentwicklung erlaubt nun die synchrone Anwendung von Weißlicht und Laserlicht. Hierdurch konnte in dieser Studie Blutfluss, Sauerstoffsättigung und relative Hämoglobinmenge erstmals im selben Probenvolumen gemessen werden.

Fragestellung

1. Misst der Laserdoppler mit gleicher Qualität an unterschiedlichen Regionen des Gastrointestinaltraktes?
2. Erfasst der Laserdoppler valide und durch andere Methoden reproduzierbare Mikrozirkulationsparameter?
3. Ist das Messverfahren mittels Laserdoppler in seiner Validität unabhängig von pharmakologischen Interventionen des Kreislaufs?

Material und Methodik

Studienaufbau

Als Versuchstiere wurden in dieser Studie weibliche und männliche Hausschweine der Deutschen Landrasse (*Sus scrofa* / *Sus domestica*) aus dem Ferkelzuchtbetrieb Helmut Kliver, Rosenhof/Homburg verwendet. Die Genehmigung des Tierversuchsvorhabens nach § 8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes in der Fassung vom 10.08.1986 (Bundesgesetzblatt I, Seite 1319) wurde von der Bezirksregierung des Saarlandes eingeholt. Die eingeschlossenen Tiere hatten ein Gewicht von 27-35 kg.

Nach der Verabreichung der intramuskulären Prämedikation wurden die Schweine noch im Zuchtbetrieb auf das Vorliegen einer Erkrankung untersucht. Die Genehmigung zum Einsatz von Piritramid bei Experimentalnarkosen am Schwein durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte lag vor. Die Genehmigung für Tätigkeiten am Tier unter Aufsicht wurde ebenfalls von der Bezirksregierung des Saarlandes für den Autor erteilt.

Gruppennummer	Versuchsgruppe	Anzahl
1	Sham	7
2	NaCl	6
3	Dobutamin	7
4	Vasopressin	7

Tabelle 2: Versuchsgruppen

Präoperative Phase

Eine 7-tägige Diät der Tiere war notwendig, da intraluminale Laserdopplersonden in Rektum und Gastrum eingebracht wurden. Diese wurde nach folgendem Schema verabreicht:

- Tag 1-4: 3x1Portion, Tagesmenge:(1kg Reis, 400g Trockenpflaumen, 6 Äpfel, 1l Apfelmus, 1l Wasser und 6 EL Laktulose)
- Tag 5-6: 3x1 Portion (1l Apfesaft mit 100g Cleanprep, 1 Tablette Kalinor)
- Tag 7: nüchtern, da am Morgen des 8. Tages die Prämedikation erfolgte

Dies ermöglichte ein weitestgehendes Vermeiden von Stuhlverunreinigungen im Kolon und Rektum. Somit waren Interferenzen der Sonden durch Stuhlverunreinigung auf ein Minimum reduziert. Es war gewährleistet, dass die Versuchstiere ständig Zugang zu Wasser hatten. Weiterhin musste die Bucht frei von Stroh sein, welches sonst als Nahrungersatz gedient hätte.

Prämedikation

Die Prämedikation der Tiere erfolgte vor Transport vom Zuchtbetrieb zum Tier-OP mittels intramuskulärer Injektion in die Nackenmuskulatur. Es wurden 15 mg/kg KG Ketamin (Pharmacia GmbH, Karlsruhe), 15 mg Midazolam (DeltaSelect GmbH, Dreieich), 0,5 mg Atropinsulfat (Fa. B.Braun, Melsungen), sowie 3 mg/kg KG Azaperon (Fa. Janssen-Cilag GmbH, Neuss) zur Sedierung verabreicht. Daraufhin wurden die Versuchstiere gewogen und für den Transport ins Labor in einer Plastik-Transportwanne seitlich gelagert.

Anästhesie und Beatmung

Im Versuchslabor erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle 20G in eine oberflächliche dorsal gelegene Ohrvene. Hierüber wurde zur Narkoseeinleitung 1,3-6,0mg/kg KG Thiopental und 7,5mg Piritramid intravenös injiziert. Danach erfolgten die endotracheale Intubation (7,0 – 7,5 Trachealtubus) unter direkter Laryngoskopie mithilfe eines Miller-Spatels und die maschinelle Beatmung des Tieres.

Die korrekte Lage der Tubusspitze wurde durch Auskultation beider Hemithoraces unter Beatmung geprüft, sowie durch das angeschlossene Kapnometer (Capnomag Ultima) bestätigt. Es folgte die pharyngeale Einlage der Temperatursonde. Eine suffiziente Ventilation wurde mit einem Atemzugvolumen von 10-15ml/kg KG, einer Atemfrequenz von 11-15 Zügen pro Minute und einem Sauerstoff-Raumluft-Gemisch mit einem FiO₂ von 0,25-0,3 erreicht. Über eine im Beatmungsgerät integrierte Druckmesseinheit mit einstellbaren Alarmgrenzen wurde darauf geachtet, dass ein inspiratorischer Spitzendruck von 25cm H₂O nicht überschritten wurde. Der positive endexpiratorische Druck wurde zwischen 4 und 6 cm H₂O eingestellt. Kontinuierlich wurde der endtidale Kohlendioxidpartialdruck mittels Kapnometer (Capnomag Ultima, Fa. Datex Engstrom Division, Helsinki, Finnland) gemessen, digital wiedergegeben und durch die eingestellten Beatmungsparameter in einem Bereich von 35-40mmHg gehalten.

Zusätzlich wurden regelmäßig arterielle Blutgasanalysen mit einem Blutgasanalysesystem durchgeführt. Zur Aufrechterhaltung der totalen intravenösen Narkose wurde Thiopental 0,4-0,45 mg/kg KG/h, sowie Piritramid 0,25-0,5 mg/KgKG/h als kontinuierliche Infusion mittels Perfusor (Gram2, Fa. Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, USA) eingesetzt. Auf eine Muskelrelaxierung wurde wegen des Einflusses auf die Mikrozirkulation verzichtet. Über einen weiteren intravenösen Verweilkatheter in gleicher Lokalisation am anderen Ohr wurde eine Vollelektrolyt-Lösung (Sterofundin®, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen) über einen Infusomat (Lifecare® Pumpe Modell 4

Abbott/Shaw, Fa. Abbott Laboratories North Chicago, USA) mit 10ml/kg KG/h und bei Bedarf Hydroxyethylstärke 6% 1500-2000 ml (Gelafundin ®, Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen) substituiert.

Die Tiere wurden in Vorbereitung auf die chirurgische Intervention rasiert und mit warmem Wasser abgewaschen. Danach wurden sie in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert, unter dem sich eine Heizmatte befand. Zeitgleich wurden Klebeelektroden an den beiden Vorderläufen und am linken Rippenbogen fixiert und kontinuierlich ein EKG abgeleitet. Parallel wurde ein Hebe-Senk-Einlauf mit warmem Wasser durchgeführt, um den Messort der Rektumsonde möglichst komplett von Stuhlresten zu befreien. Hierbei wurde versucht, das eingelaufene Wasser annähernd wieder vollständig aus dem Kolon zu entfernen, um die spätere Operation durch wassergefüllte Darmschlingen nicht zu erschweren.

Operative Phase

Die operative Phase setzte sich aus zwei Schritten zusammen. Die im ersten Schritt durchgeführten Eingriffe dienten der Instrumentierung zur Erfassung der Vitalparameter und Kathetereinlage zur Gewinnung der Blutproben. Der operative Ablauf des ersten Schrittes war in allen Versuchsgruppen identisch. Die Vorgehensweise des zweiten Schrittes definierte die jeweilige Versuchsgruppe.

Operiert wurde unter semisterilen Bedingungen, wobei steriles Abwaschen vorgenommen, sowie steriles Abdeckmaterial und sterile Instrumente verwendet wurden. Die implantierten Katheter wurden vor Gebrauch mit 70%iger Alkohollösung gespült und abgesprüht, und danach mit steriler NaCl 0,9% durchgespült.

Die Haut wurde 45 Grad zur Leistenbeuge durchtrennt und auseinandergespreizt. Unter der Flexorengruppe fanden sich die Femoralgefäße. Die Arteria femoralis wurde mit zwei Ligaturen Stärke 0 angezügelt und das distale Ende ligiert. Dann erfolgte die Arteriotomie in Querrichtung und das Einführen der zuvor mit 0,9% Kochsalzlösung gespülten femoralen arteriellen Kanüle. Durch Verknoten der zweiten Ligatur um Arterie und Kanüle wurde der Zugang abgedichtet. Selbiges

erfolgte auch auf der kontralateralen Seite. Die Katheterisierung der Vena femoralis mit einer 8 French Schleuse (Terumo Radiofocus Introducer II 8F Länge 100mm, Fa. Terumo Corporation, Tokyo, Japan) erfolgte in Seldinger-Technik. Dichtigkeit wurde auch hier mittels Ligaturen hergestellt. Die Katheter wurden durch eine kutane Haltenaht gesichert.

Über die venöse Schleuse wurde im Anschluss ein Swan-Ganz-Katheter (CCOmba, Fa. Edwards Lifescience Germany GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) bis in die Pulmonalarterie eingeschwenkt.

Über eine Druckleitung erfolgte der Anschluss an einen Druckabnehmer (Fa. Medex, Klein-Winternheim), nach dem Nullabgleich die kontinuierliche Darstellung über einen Monitor (Sirecust 1261, Fa. Siemens, München). Folgende Blutdrücke konnten mit diesen beiden Kathetern invasiv gemessen werden:

- Arterieller Blutdruck (AP)
- Zentralvenöser Blutdruck (ZVD)
- Pulmonalarterieller Blutdruck (PAP)
- Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (Wedge-Pressure)

Des Weiteren konnte durch Blutentnahme aus den gelegten Kathetern weitere Parameter bestimmt werden, insbesondere:

- Arterielle Blutgase

Mithilfe des Swan-Ganz-Katheters und einer Monitoreinheit (Vigilance Monitor Model VGS2, Fa. Baxter, Unterschleißheim) konnten folgende Werte gemessen werden:

- Gemischtvenöse Sättigung
- Herzminutenvolumen (CCO) als kontinuierlich gemessener Parameter

Laparatomie

Im nächsten Schritt wurde die Bauchhöhle über eine mediane Laparotomie eröffnet. Das Peritoneum wurde längs inzidiert. Nach Darstellung der Blase wurde eine Tabaksbeutelnaht angebracht. Die Blase wurde innerhalb der Naht inzidiert, das Loch mittels Schere aufgespreizt und so der Blasenkatheter (14 Ch) mit angeschlossenem System zur Urinvolumenmessung eingebracht und der Ballon an

der Katheterspitze mit NaCl geblockt. Der Blasenkatheter selbst wurde durch eine Stichinzision der Haut lateral des Laparatomieschnittes getunnelt.

Um die A. mesenterica superior zu präparieren, wurden zwei Wundsperrer eingesetzt. Feuchte Bauchtücher hielten die Darmschlingen vorsichtig beiseite. Der Einstieg in das Retroperitoneum erfolgte medial der linken Niere kranial der Nierengefäße. Sobald der retroperitoneale Raum im beschriebenen Gebiet freigelegt war, erfolgte die Palpation der Aorta abdominalis samt Abgang der Arteria mesenterica superior. In der Mehrzahl der Fälle lag direkt ventral über dem Abgang des Gefäßes aus der Aorta ein paraaortaler Lymphknoten. Dieser musste mittig doppelt ligiert und mittels Diathermie gespalten werden. Anschließend erfolgte die Darstellung des Arterienabgangs und die Trennung und Mobilisation von umliegenden Bindegewebsschichten und Nervenplexus.

Es folgte das Anschlingen des Gefäßes durch eine Ligatur (Vicryl 0), an deren Ende eine Rochester Pean Klemme gesetzt wurde. Hierbei war es wichtig die Ligatur direkt am Abgang aus der Aorta zu legen, um mögliche vorherige Seitenäste auszuschließen, die eine spätere komplette Ischämie verhindert hätten. Direkt distal der Ligatur wurde der 4 mm Dopplerflussmesskopf (Medistim 3mm Fa. Medistim ASA, Oslo Norway) gesetzt. Es wurde eine Jejunumschlinge aus dem mittleren Jejunalabschnitt ausgewählt. Der Abschnitt wurde durch Ablängen vom Duodenum beginnend bis zum Übergang am Ileum abgeschätzt.

Anschließend erfolgte eine zehnekündige Okklusion der Ligatur, welche die totale Okklusion der Arteria mesenterica superior und die korrekte Lage der Laserdopplersonde zeigte. Hierzu wurde die Sonde mit der Hand durch leichten Druck auf die Schlinge gehalten. Zeigte der Ultraschallflussmesskopf keinen Fluss an und sah man in den Laserdopplerwerten deutlich erniedrigte Sättigungs- und Flusswerte, so wurde dies als erfolgreiches Okklusionsmanöver gewertet. Die Sonde wurde nun mit vier Stichen locker auf die Schlinge genäht (siehe Abbildung 1). Zuvor war diese kutan durch eine Stichinzision paramedian rechts auf Höhe der vorletzten Mamille getunnelt worden. Anschließend wurde die Vena mesenterica superior dargestellt, die intraperitoneal medial der V. cava. verläuft. Es erfolgte die Anlage einer Tabaksbeutelnaht ca. 2 cm kranial der Mündung der Vena mesenterica

inferior in die Vena porta. Innerhalb des Tabaksbeutels wurde durch eine Stichinzision der Katheter kaudal ca. 10 cm vorgeschoben und die Naht angezogen. War der Katheter im richtigen Gefäß palpierbar und aspirabel, wurde die Naht geknotet. Zuvor war dieser auf Höhe der zweiten bis dritten Mamille paramedian getunnelt worden. Hier erfolgte auch die Fixierung des Katheterendes durch direkte Annaht. Da die Sonden im Rektum und Magen intraluminal, die Referenzsonde am Jejunum jedoch extraluminal gemessen haben, musste überprüft werden, ob alle Sonden mit möglichst ähnlicher Sensitivität und Spezifität Änderungen der Perfusion detektierten.

Hierzu wurden 6 Tiere Laparatomiert. Den Tieren wurde durch oben beschriebenes Auslängen die Jejunumsonde extraluminal am gleichen Ort aufgenäht wie den Interventionstieren. Zusätzlich erhielten diese Schweine ca. 10 cm distal dieser Sonde noch eine intraluminale Sonde. Das Jejunum wurde gegenüber dem Meso längs 2 cm inzidiert. Die Sonde wurde platziert und der Schnitt konnte mit einer doppeläufigen Naht (4-0 PDS) verschlossen werden. Es folgte nun die Interventionsphase mit Ausgangsbedingungen, Ischämie und Reperfusion (siehe Schema). Die Dauer der Zeitpunkte betrug jeweils 5 min. Gemessen wurde zwei Minuten nach Beginn des Zeitpunktes. Die Messdauer betrug jeweils drei Minuten.

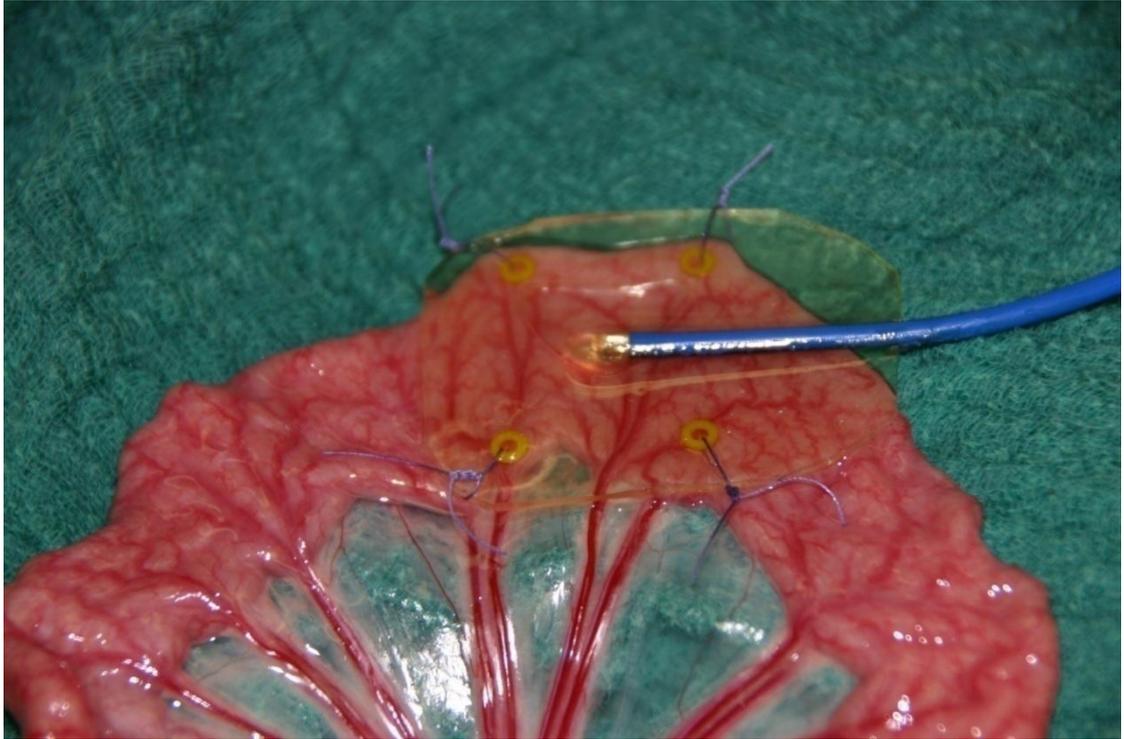


Abbildung 1: Jejunaler Laser Doppler

Thorakotomie

Die Thoraxeröffnung erfolgte durch mediane Sternotomie. Hierzu wurde ein Schnitt vom Angulus sterni bis ca. 2 cm kaudal des Xiphoids geführt. Blutstillung und weitere Präparation bis zum knöchernen Sternum wurde mittels Elektrokoagulation (Erbotom F2, Fa. Erbe Elektromedizin, Tübingen) erzielt. Der untere Sternumpol wurde stumpf digital unterminiert und vom Perikard abgehoben. Das Sternum wurde durch eine Sternum- und Listerschere eröffnet. Es folgte das Einbringen eines Thoraxsperrers (Modell Mercedes, Fa. Aesculab, Tuttlingen). Blutstillung am Sternum wurde durch Elektrokoagulation und durch die Verwendung von Knochenwachs (Fa. Ethicon, Belgien) erreicht. Der Thymus wurde mobilisiert und schließlich extirpiert. Es folgte die T-förmige Perikardiotomie und die Lagerung des Herzens in einer Perikardwiege durch Herzbeutelhochnaht. Es folgte die Anlage

eines linksatrialen Katheters über eine Tabaksbeutelnaht in den Vorhof. Der Katheter wurde mit 0,9% NaCl luftfrei durchgespült und auf seine Dichtigkeit hin überprüft. Anschließend erfolgte die Einlage einer Tabaksbeutelnaht (4-0 Prolene SH 1) im linken Herzohr. Nach Stichinzision mit dem Skalpell (Klinge 11) erfolgte das Einbringen des Katheters und das Verknoten der Naht zur Abdichtung. Nach Anschluss an einen Druckdome sowie Nullabgleich konnte nun der linksatriale Blutdruck (LAP) kontinuierlich gemessen werden. Über diesen Katheter erfolgte später die Applikation der Mikrosphären.

Stabilisierungsphase

Nach Abschluss der Präparation folgte eine Pause, um eine Stabilisierung der Ausgangsbedingungen zu erreichen. Hierzu wurde eine stabile Hämodynamik, ausgeglichene Säure-Basen-Verhältnisse, physiologische arterielle Blutgase, sowie Laktat-Konzentrationen im arteriellen Blut von unter 2mmol/l erzielt. Jetzt erfolgte randomisiert die Einteilung in die Interventionsgruppen. Alle Versuchsgruppen unterlagen dem gleichen Zeitschema (siehe Tabelle 4), welches eine zeitgleiche Probengewinnung und die Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Gruppen sicherte. Wie oben beschrieben wurden Hämodynamik- und Beatmungsparameter (HD/BT) überwacht und von Hand protokolliert (siehe Tabelle 3).

Material und Methodik

Hämodynamik(HD)	Beatmung (BT)
Herzfrequenz (HF) Arterieller Blutdruck: -systolisch (AP sys) -mittel (AP mit) -diastolisch (AP dia) Pulmonalarterieller Blutdruck: -systolisch (PAP sys) -mittel (PAP mit) -diastolisch (PAP dia) linksatrialer Blutdruck (LAP) Herzminutenvolumen (HZV) Zentralvenöser Blutdruck (ZVD) Gemischtvenöse Sättigung (SvO2) Bluttemperatur (Temp. ven.) pharyngeale Temperatur (Temp. pha.)	Atemfrequenz (AF) Atemminutenvolumen (AMV) endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration (ETCO2) inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO2) positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) Beatmungsspitzendruck

Tabelle 3: Hämodynamik- und Beatmungsparameter

Des Weiteren erfolgten Messungen zu bestimmten Zeitpunkten (siehe Tabelle 4):

- systemische Blutentnahme (BE)
- arterielle/venöse Blutgasanalyse (BGA)
- Dokumentation des Urinvolumens und Urinprobenentnahme (Udoc)
- Injektion der Mikrosphären (MS)

- I (Ischämie)
- R (Reperfusion)
- MA (Medikament A)
- MB (Medikament B)

Material und Methodik

Zeitpunkt (t)	Probengewinnung und Dokumentation					
Start Ausgangsbedingungen	HD/BT	BGA	BL	BE		
Ende Ausgangsbedingungen	HD/BT	BGA	BL	BE	Udoc	MS
Ischämie 2 min	HD/BT					
I 5min	HD/BT	BGA	BL	BE		
I 10 min	HD/BT					
I 20 min	HD/BT					MS
I 30 min	HD/BT	BGA	BL	BE		
I 40 min	HD/BT					
I 50 min	HD/BT					
I 60 min	HD/BT	BGA	BL	BE	Udoc	
Reperfusion 2 min	HD/BT	BGA	BL	BE		MS
R 5 min	HD/BT					
R 10 min	HD/BT	BGA	BL	BE		
R 20 min	HD/BT					
R 30 min	HD/BT	BGA	BL	BE	Udoc	MS
Intervention I 2min	HD/BT					
MA 5 min	HD/BT					
MA 10 min	HD/BT					
MA 20 min	HD/BT					
MA 30 min	HD/BT	BGA	BL	BE	Udoc	MS
Intervention II 2min	HD/BT					
MB 5 min	HD/BT					
MB 10 min	HD/BT					
MB 20 min	HD/BT					
MB 30 min	HD/BT	BGA	BL	BE	Udoc	MS

Tabelle 4: Messzeitpunkte

Interventionsphase

Die vier Versuchsgruppen unterschieden sich im operativen Vorgehen in dieser Phase.

Sham-Gruppe

Die Sham-Gruppe diente als Vergleichsgruppe zu den anderen Versuchsgruppen. Es wurde keine weitere chirurgische Intervention vorgenommen (keine Ischämie durch Zuziehen der Ligatur um die Arteria mesenterica superior. Das oben geschilderte Messschema wurde aber auch hier strikt beibehalten. Auch wurden keine weiteren Medikamente verabreicht.

NaCl-Gruppe

Die Tiere dieser Gruppe erhielten eine einstündige Mesenterialischämie. Anstelle der Medikamente wurde jedoch über den ZVK-Schenkel NaCl (5ml/h) infundiert.

Dobutamingruppe

Nach Ausgangsbedingungen und Ischämiephase wurde als Interventionsmedikament Dobutamin mit 10 µg/kg/min über eine halbe Stunde nach folgendem Schema (siehe Tabelle 4) gegeben. Das Medikament wurde über den ZVK-Schenkel des Swan-Ganz-Katheters verabreicht. Anschließend erfolgte nach einer kurzen Stabilisierungsphase, in der Herzfrequenz und Herzzeitvolumen wieder deutlich abfielen die Gabe von Ebrantil 50 µg/kg/min.

Vasopressingruppe

Diese Gruppe unterschied sich von der Dobutamingruppe lediglich durch Gabe von Vasopressin mit 2 IE/h. Dies wurde nach gleichem Schema wie in der Dobutamingruppe verabreicht.

Applikation der Mikrosphären

Die in diesem Versuch verwendeten fluoreszierenden Mikrosphären (Fa. Fischer Scientific) hatten einen Durchmesser von 15 µm. Die einzelnen Farben der Mikrosphären wurden vor Versuchsbeginn den jeweiligen Messzeitpunkten randomisiert zugeordnet. Die Applikation erfolgte laut Zeitschema (siehe Tabelle 4). In der Vorbereitung auf die Applikation wurden ein Saugperfusor (TSE Technical & Scientific Equipment GmbH, Bad Homburg) mit zwei Perfusorspritzen mittels Heidelberger-Verlängerungen und einem Dreiwegehahn an den linken bzw. rechten femoralen Arterienkatheter angeschlossen.

Die Spitzen der Katheter lagen in der Aorta abdominalis. Es wurden auf jeder Seite 2 Heidelberger-Verlängerungen (140+75 cm) verwendet, wobei diese vorher mit 500 IE Heparin durchgeschwenkt worden waren. Das Heparin verhinderte eine vorzeitige Koagulation im System. Die Einstellungen des Saugperfusors wurden so vorgenommen, dass dieser 10 ml in 3 Minuten aspirierte. Der Aspirationsfluss der Referenzblutprobe betrug somit 3,33 ml/min. Die Glasstechampullen mit den Mikrosphären wurden 15 Minuten vor Applikation aus dem Lagerungskühlschrank entnommen und in einem Ultraschallbad bis auf Körpertemperatur erwärmt. Dann wurden diese mithilfe eines Vortex-Gerätes (Minishaker KMS 1, IKA, Wilmington, USA) aufgeschüttelt. Der Verschluss wurde desinfiziert und jeweils 2 ml der Suspension mit einer sterilen Einmalspritze entnommen. Diese 2 ml-Spritze, sowie eine weitere 2 ml-Spritze gefüllt mit 0,5 ml NaCl 0,9% wurden mit einem Dreiwegehahn konnektiert und entlüftet.

Die Farbe Yellow-Green wies eine enorm hohe Fluoreszenz auf, sodass nur 1,5 ml Mikrosphärensuspension appliziert wurde. Somit wurde der obere Grenzbereich der detektierbaren Fluoreszenzwerte des Spektrometers nicht überschritten. Zum Messzeitpunkt wurde nun der Saugperfusor gestartet und durch gleichzeitiges Öffnen der Dreiwegehähne die Aspiration von Blut aus der Aorta ermöglicht. Gleichzeitig erfolgte das Vermischen der Mikrosphärensuspension mit den 0,5 ml NaCl 0,9% über den nun an den linksatrialen Katheter angeschlossenen Dreiwegehahn. 30 Sekunden nach Beginn der Aspiration erfolgte die Injektion des

Suspensionsgemisches langsam über den geraden Schenkel des Dreiwegehahns über 30 Sekunden. Anschließend wurde dreimal das Injektionssystem mit 2 ml NaCl 0,9% durchgespült. Die über die Femoralarterien gewonnenen Blutproben wurden entfernt und durch Spülen des Schlauchsystems mit 4 molarer KOH in einen geeigneten 50 ml Zentrifugenbehälter (Cellstar,USA) überführt.

Probenentnahme

Für die spätere Flussquantifizierung waren Probengewichte von mindestens 500 mg bis 1200 mg notwendig.

Intestinum

6 Proben aus dem Gastrointestinaltrakt wurden entnommen. Jeweils ein Gewebestück der Mukosa und der Muskularis aus dem Magen-Darmtrakt wurden präpariert. Hierzu erfolgte das Abschaben der Mukosa vorsichtig mittels Skalpell von der muskulären Wand der Gewebeprobe. Es wurden Proben aus dem Magen, dem Jejunum sowie dem Sigma gewonnen. Hierbei war es wichtig vor Entfernung der Laser Dopplersonden den Lageort mittels Z-Naht zu markieren, um die Flusswerte der Mikrosphären örtlich möglichst genau mit denen des Laserdopplers vergleichen zu können.

Niere

Aus beiden Nieren wurden jeweils 4 Proben entnommen. Mittels Horizontalschnitt wurde Nierenrinde vom oberen und unteren Nierenpol gewonnen. Dabei erhielt man Sicht auf das Nierenmark, wobei auch Markproben präpariert wurden.

Herz

Das Herz wurde zügig aus dem Thorax herausgetrennt und mit NaCl 0,9 % Lösung gespült.

Das Organ wurde bis zum Schneiden ca. 5 Tage in 4 % Formaldehyd-Lösung gelagert, um eine ausreichende Festigkeit für die spätere Bearbeitung zu gewährleisten. Die Aufteilung des Herzens erfolgte in sieben horizontalen Schichten entlang der Längsachse zwischen Herzspitze und linksventrikulärer Ausflussbahn. Die Schichtdicke betrug 12 – 15 mm. Dies entsprach einem Kurzachsenschnitt durch beide Kammern. Für die Flussberechnung wurden die Schichten 5 und 6 verwendet. Die Schichten wurden nachfolgend in linken und rechten Ventrikel unterteilt. Der linke Ventrikel konnte in anterioren, lateralen, posterioren und septalen Sektor aufgliedert werden. Der rechte Ventrikel in anterioren und posterioren Sektor. Aus jedem Sektor wurden transmural Proben entnommen.

Verarbeitung der Gewebeproben

1995 wurde von Van Oosterhout eine Methode zur Probenverarbeitung, die s. g. Sedimentationsmethode vorgestellt [50]. Die Verarbeitung der Gewebeproben wie auch der gewonnenen Mikrosphären-Blutproben wurde in ähnlicher Weise durchgeführt. In einem ersten Schritt wurden die Proben in einem Wasserbad bei 60°C gelagert und die Gewebestandteile mit 4 molarer Kaliumlauge verdaut. Da diese Flüssigkeit eine geringere Dichte als die Mikrosphären besitzt, sedimentieren diese. Die Digestionszeiten variierten zwischen den Probearten. Blutproben benötigten mindestens 48 Stunden, die restlichen Proben mindestens 7 Tage. In einem zweiten Schritt erfolgte das Waschen der Proben in drei Durchläufen. Es wurden folgende Waschlösungen in chronologischer Reihenfolge verwendet:

1. Aqua TWEEN 0,25% (TWEEN® 80 Polyethylenesorbitanmonooleate, Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim)
2. Kaliumphosphatpuffer, bestehend aus: 5,88g Kaliumdihydrogenphosphat, 29,9g Di-Kaliumhydrogenphosphat (Fa. Merck KGaA Darmstadt), 600ml Aqua destillata, 400ml Ethanol absolut
3. Destilliertes Wasser

Jeder Waschschrift wurde zweimal durchgeführt. Im Waschvorgang wurde dem Probengefäß zuerst die entsprechende Waschlösung zugesetzt. Dann wurde die Probe mit dem Vortex-Gerät durchmischt und schließlich zentrifugiert. Mit einem Aspirationsballon wurde die Waschlösung wieder abgesaugt und dem Sediment konnte die nächste Waschlösung für einen weiteren Durchgang zugegeben werden. Zentrifugiert wurde mit einer Zentrifuge bei 2000g und 22 Grad Celsius für 15 min. Der letzte Schritt bestand aus dem scharfen Absaugen des Überstandes. Das Sediment wurde nun lichtgeschützt im Kühlschrank getrocknet. Das Lösen des Farbstoffes aus den Mikrosphären gelang durch Zugabe von 98% 2-Methoxyethylacetat (Cellosolve 109886, Sigma Aldrich, Deutschland), einem organischen Lösungsmittel.

Dem so gewonnenen Überstand wurde nun 3ml Cellusolve zupipettiert. Das Gemisch musste nun für mindestens zwölf Stunden im Kühlschrank gelagert werden, wobei die Mikrosphären aktiviert wurden.

Messung der Fluoreszenz

Zur Ermittlung der Fluoreszenz-Werte wurde ein automatisches Fluoreszenz Spektrophotometer (LS-50B) mit einem Autosampler (AS-91), einer Diluterstation (DS-6) und einem Controller (AS-90/AS-91) eingesetzt. Alle Bestandteile waren Produkte der Fa. Perkin Elmer, Boston, USA.

Das Computerprogramm (FLWinLab 1994-1996, Fa. Perkin Elmer, Bosten, USA) ließ eine Testreihe automatisch ablaufen. Die Fluoreszenzintensitäten der in den verarbeiteten Blut- und Gewebeproben enthaltenen Mikrosphärenfarbstoffe wurden hierbei aufgezeichnet.

Statistische Analyse

Alle Daten werden als Mittelwert \pm SEM (standard error of the mean) angegeben. Die Analyse der verbundenen Stichproben, welche gleich der Zeitpunkte innerhalb einer Gruppe sind, wurde mittels einer One Way Repeated Measures ANOVA untersucht. Zuvor wurden die Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Gauss'sche Verteilung überprüft. Im Falle einer nicht-Gauss'schen Verteilung wurde eine One Way Repeated Measures ANOVA on ranks durchgeführt. Als post-hoc-Test kam ein Dunnett-Test zur Anwendung, der die Messpunkte Ausgangsbedingungen, Ischämie, Reperfusion 2min, Reperfusion 30min, Intervention I und Intervention II miteinander verglich. Ein $p < 0.05$ wurde als signifikant betrachtet. Die unverbundenen Stichproben, welche gleich der Kontrollgruppe und der Gruppe Darmischämie sind, wurden untereinander mit Compare many groups One Way Analysis of Variance (ANOVA) untersucht. Bei nicht Gausscherverteilung wurde mit Compare many groups ANOVA on ranks untersucht. Als post-hoc-Test kam ein Student-Newman-Keuls-Test zur Anwendung. Die Bestimmung der Korrelationen zwischen den Laserwerten und den Mikrosphären bei normaler Verteilung erfolgte anhand des Pearson Produkt-Moment Korrelationskoeffizienten. Die Gauss'sche Verteilung (normal Verteilung) wurde wie zuvor mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test berechnet.

Um zu untersuchen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Korrelationskoeffizienten beider Messergebnissen der drei Medikamentengruppen (Dobutamin, NaCl, Vasopressin) auf dem 5%-Niveau vorliegt, führten wir einen Chi-Quadrat-Test durch.

Sämtliche statistische Analysen wurden mittels eines Statistik-Software-Programmes (Sigmastat, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Die Flusswerte des Laserdopplers wurden in der Arbeit mit dem bereits etabliertem Messprinzip der Mikrosphären verglichen. Am Messort der Sonde wurde eine Gewebeprobe entnommen und darin die Fluoreszenz der Mikrosphären gemessen. Der Laserdoppler misst relative Flusseinheiten. Die Mikrosphären geben die Flusswerte in ml/100g Gewebe/min an. Alle Flusswerte der 6 Messzeitpunkte des Experiments sind aufgetragen. Bei einer Gesamtanzahl von n=27 enthält jede Graphik 162 Einzelmessungen, die graphisch als Punkt dargestellt sind.

Flusswerte

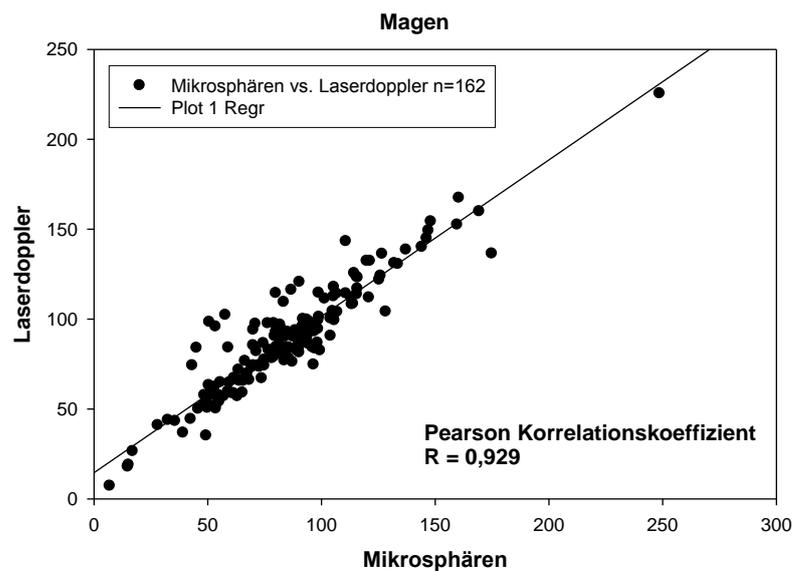


Abbildung 2: Flusswerte des Laserdopplers vs. Mikrosphären gemessen in der Mukosa des Magens

Ergebnisse

In Abbildung 2 ist die Korrelation der Flusswerte der Magenmukosa aufgetragen. Die Werte der Magenmukosa korrelieren mit $R=0,929$.

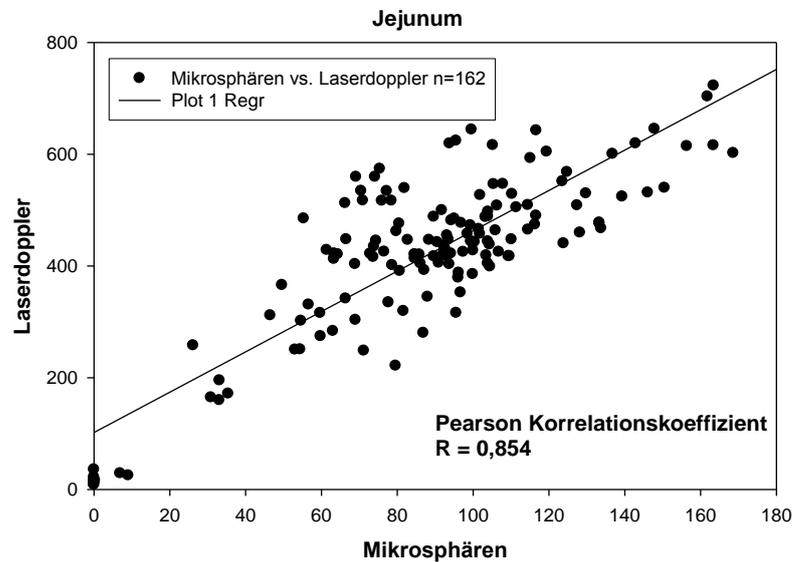


Abbildung 3: Flusswerte des Laserdopplers vs. Mikrosphären gemessen in der Serosa des Jejunums

Abbildung 3 zeigt die Korrelation der Flusswerte der jejunalen Serosa. Die Werte korrelieren hier mit $R=0,854$. Dieser Messort ist der Einzige, an dem absolute Nullflüsse gemessen wurden.

Ergebnisse

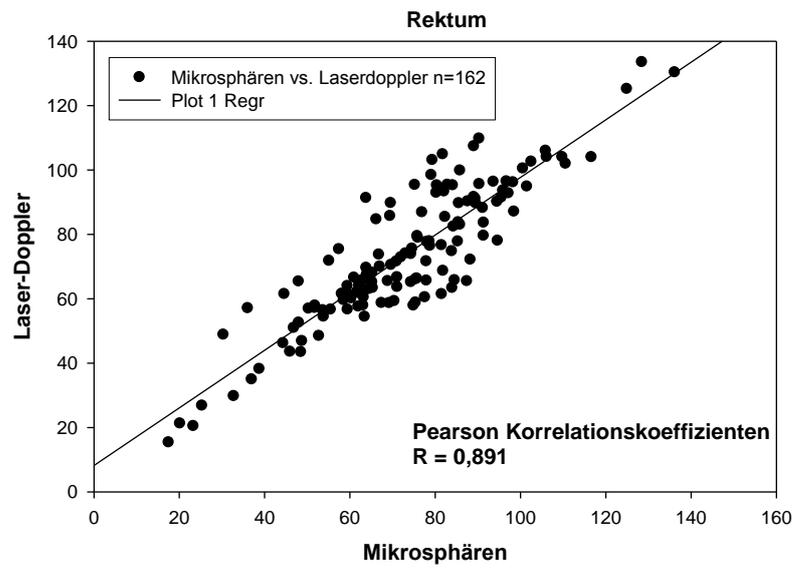


Abbildung 4: Flusswerte des Laserdopplers vs. Mikrosphären gemessen in der Mukosa des Rektums.

In Abbildung 4 korrelieren die Flusswerte der jejunalen Mukosa mit einem Wert von $R=0,891$.

Sauerstoffsättigung

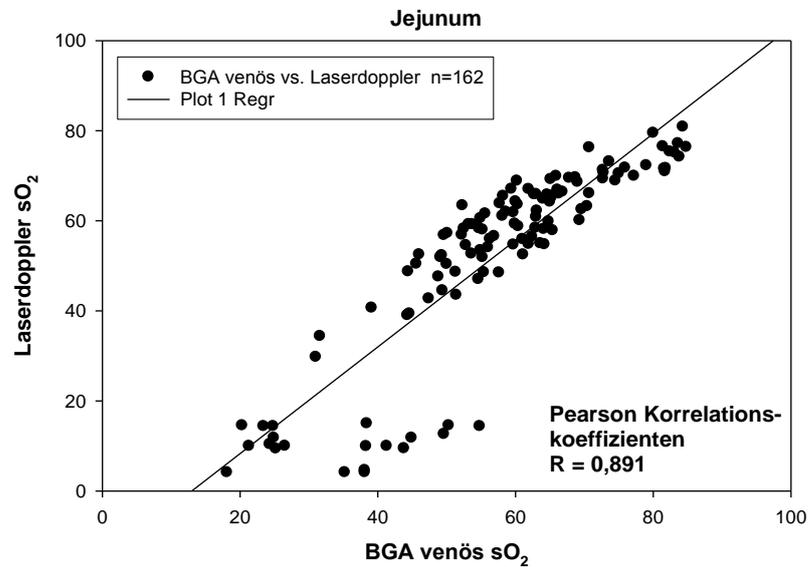


Abbildung 5: Blutsättigungswerte des Laserdopplers gemessen jejunal vs. Blutsättigungswerte aus der BGA der Vena mesenterica superior

Abbildung 5 vergleicht die spektrophotometrisch gemessene Sättigung der jejunalen Mukosa. Die Werte korrelieren hier mit $R=0,854$. Bei einem Teil der Sättigungswerte des Laserdopplers unter 20 % scheinen die Werte schlecht oder nicht zu korrelieren. Hier zeigen die mittels Blutgasanalyse gemessenen Sättigungswerte teilweise erheblich höhere Sättigungen des venösen Blutes. Diese von der Regressionsgeraden abweichenden Werte wurden trotzdem in der Korrelationsberechnung berücksichtigt.

Hämoglobingehalt

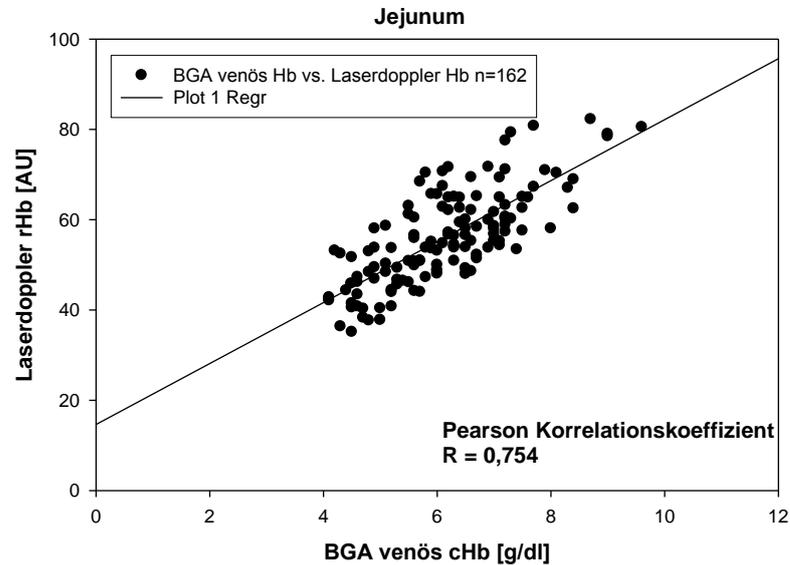


Abbildung 6: Relative Hämoglobinwerte des Laserdopplers gemessen jejunal vs. Hämoglobinkonzentration aus der BGA der Vena mesenterica superior

Abbildung 6 korreliert die Hämoglobinwerte des Laserdopplers mit denen der Blutgasanalysen. Hierbei korrelieren beide Methoden mit einem R-Wert von $R=0,754$.

Sondenvergleich

Im Methodikteil wurde beschrieben, dass die Messung am Jejunum von serosal erfolgte. Dieses Vorgehen erforderte die simultane Messung zur Evaluierung mittels zweier baugleicher Sonden am identischen Probeort. Dazu wurde am Jejunum von 6 Tieren wie bei allen anderen Gruppen die Sonde serosal platziert. Zeitgleich

Ergebnisse

erfolgte die Applikation von endoluminal direkt auf die Mukosa. Die Eindringtiefe dieser Sonde wurde entsprechend verändert. Es wurden drei Messzeitpunkte mit beiden Sonden aufgenommen.

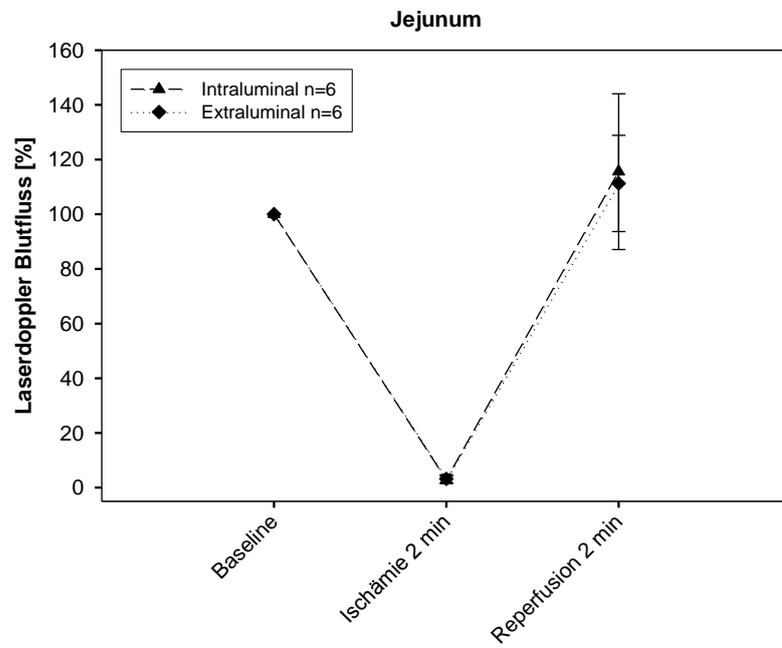


Abbildung 7: Sondenvergleich der endoluminalen vs. extraluminalen Laserdopplersonde anhand der Blutflusswerte im Jejunum

Abbildung 7 zeigt den Flussverlauf beider Sonden. Aus technischen Gründen war es nicht möglich genau im gleichen Gewebesvolumen zu messen. Die Sonden mussten mit einigem Abstand zueinander appliziert werden. Folglich sind die Flusswerte in Prozent angegeben. Hierbei spiegelt der Messzeitpunkt der Ausgangsbedingungen 100% wieder. Der Graph zeigt einen ähnlichen Flussverlauf beider Sonden mit Werten nahe null beim Zeitpunkt 2 Minuten. Lediglich in der Reperfusionsphase variieren die Flusswerte beider Sonden nicht signifikant voneinander.

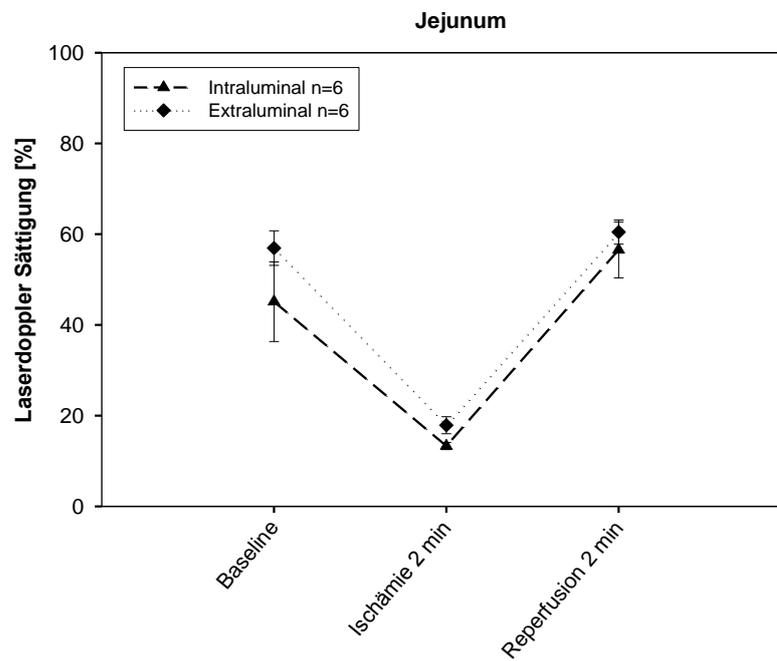


Abbildung 8: Sondenvergleich der endoluminalen vs. extraluminalen Laserdopplersonde anhand der Blutsättigung im Jejunum

Abbildung 8 zeigt die Sättigungswerte beider Sonden. Die Messung von extraluminal zeigt nicht signifikant leicht höhere Sättigungswerte. Die Sättigung beider Sonden fällt von ca. 50 % zu Ausgangsbedingungen auf Werte von unter 20 %. In der Reperfusionsphase steigen diese wieder leicht über die Ausgangswerte.

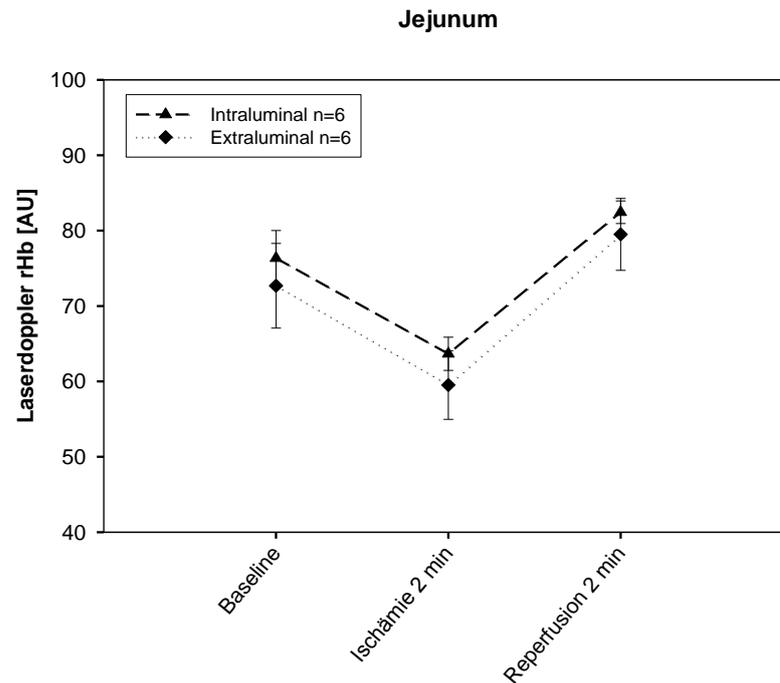


Abbildung 9: Sondenvergleich der endoluminalen vs. extraluminalen Laserdopplersonde anhand der relativen Hämoglobinwerte im Jejunum

In dieser Abbildung ist der relative Hämoglobinwert beider Sonden abgebildet. Im Gegensatz zu den Sättigungswerten von Abbildung 8 zeigt die intraluminale Sonde nicht signifikant höhere Messwerte. Diese fallen von im Mittel 75 [AU] während der Ausgangsphase auf Werte über 60 [AU] während der Ischämie. In der Reperfusionsphase steigen diese dann wieder auf Werte nicht signifikant über Ausgangsbedingungen.

Um zu untersuchen, ob die Gabe von Medikamenten, welche die Hämodynamik verändern Einfluss hat, wurden die drei Medikamentengruppen einzeln untereinander betrachtet. Hierbei wurde die Korrelation zwischen Laserdoppler und Mikrosphären der drei Gruppen einzeln untersucht.

Ergebnisse

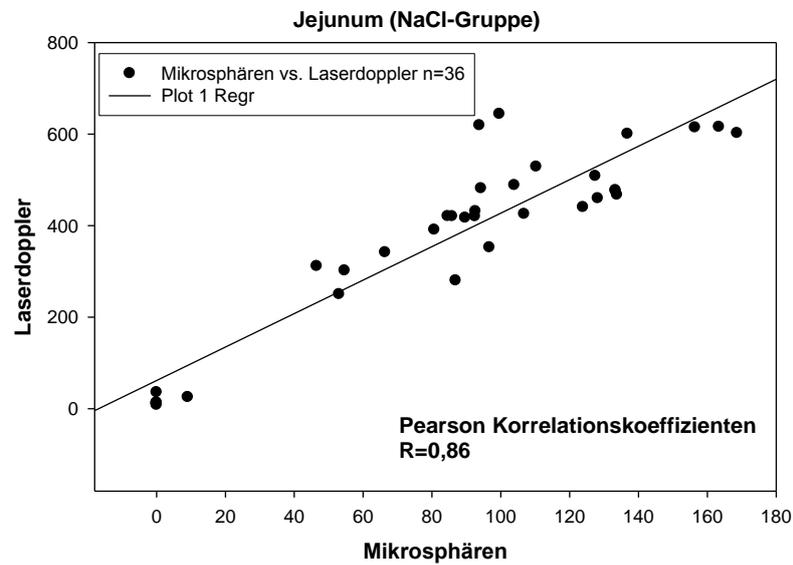


Abbildung 10: Flusswerte des Laserdopplers vs. Mikrosphären gemessen in der Serosa des Jejunums in der NaCl-Gruppe

Die Graphik zeigt die Korrelation beider Methoden, gemessen im Jejunum. Die Korrelation beträgt $R=0,86$. Die Gruppe umfasst insgesamt sechs Tiere mit sechs Messzeitpunkten.

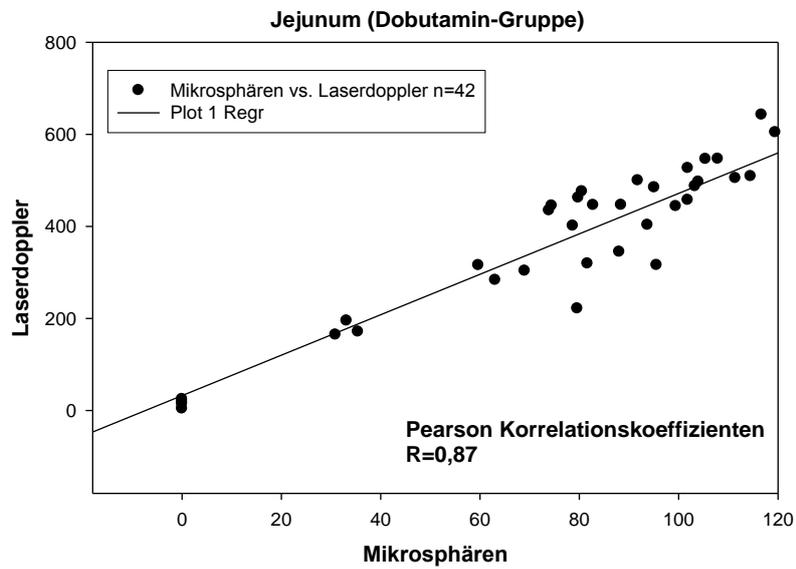


Abbildung 11: Flusswerte des Laserdopplers vs. Mikrosphären gemessen in der Serosa des Jejunums in der Dobutamin-Gruppe

Die Graphik zeigt die Korrelation beider Methoden, gemessen im Jejunum. Die Korrelation beträgt $R=0,87$. Die Gruppe umfasst insgesamt sieben Tiere mit sechs Messzeitpunkten.

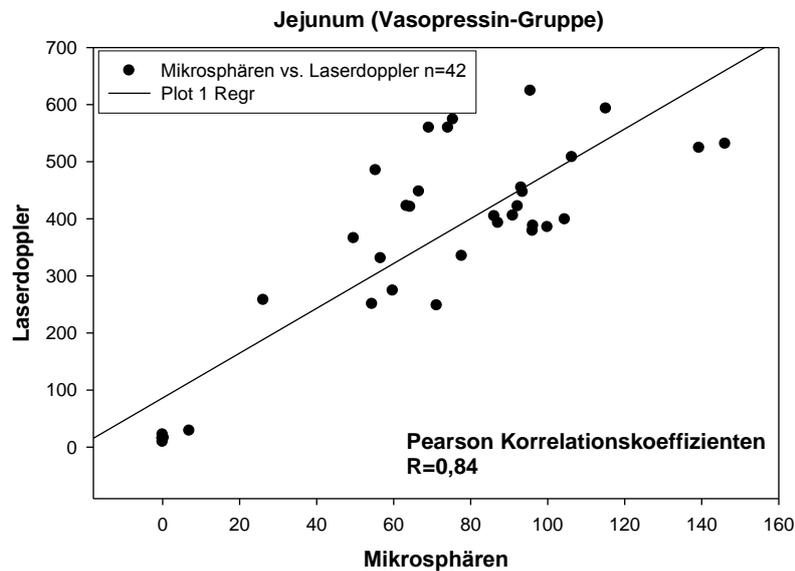


Abbildung 12: Flusswerte des Laserdopplers vs. Mikrosphären gemessen in der Serosa des Jejunums in der Vasopressin-Gruppe

Die Graphik zeigt die Korrelation beider Methoden, gemessen im Jejunum. Die Korrelation beträgt $R=0,84$. Die Gruppe umfasst insgesamt sieben Tiere mit sechs Messzeitpunkten.

Aus den gegebenen Werten für NaCl $r_1=0,86$, $n_1=36$, Dobutamin $r_2=0,87$, $n_2=42$ und Vasopressin $r_3=0,84$, $n_3=42$; ($\alpha=0,05$, 2 Freiheitsgrade) ergab sich bei der Durchführung des "Chi-Quadrat-Test" ein Wert von 0.25. Dieser liegt weit unter dem entsprechenden kritischen Wert von 5.99 ($p=1.0$). Daher ist anzunehmen, dass die Unterschiede in den einzelnen Korrelationen zufällig entstanden sind. Die Null-Hypothese (d.h. Hypothese keiner signifikanten Unterschiede zwischen den

Ergebnisse

Messergebnissen innerhalb der drei Medikamentengruppen in der Referenzpopulation bzw. $H_0: r_1 = r_2 = r_3$) kann angenommen werden.

Diskussion

Nach der Darstellung der Problematik in der Einleitung und der Erklärung der Methode sollen nun die Ergebnisse diskutiert werden. Wie bereits erwähnt, fehlt bisher ein zuverlässiges Mittel zur Frühdiagnostik einer NOMI. Diese Tatsache erschwert die postoperative Behandlung der Erkrankung. Es gibt derzeit kein zuverlässiges Messinstrument, welches so wenig invasiv ist, um klinisch angewandt zu werden. Eine Laserdopplersonde könnte hier eine Alternative darstellen, da Sie genau am Applikationsort misst und dabei keine Gewebeschäden hinterlässt [52]. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, eine spezielle Laserdopplersonde am Intestinaltrakt zu evaluieren. Mit dieser Technik könnten zukünftig minimalinvasiv Mikrozirkulationsparameter im Splanchnikusgebiet ermittelt werden.

Es wurde an drei Orten (Magen, Jejunum und Rektum) gemessen, und die Werte wurden durch etablierte Verfahren (siehe Kapitel Material und Methodik) verglichen.

Geschichte

Obwohl das Phänomen der Darmischämie seit Jahrhunderten bekannt ist, bleibt dieses Krankheitsbild bis heute eine Herausforderung. Erste Berichte über Verschlüsse von Eingeweidearterien finden sich in Sektionsberichten von Antonio Beneviene im 15. Jahrhundert veröffentlicht von Boley und Beyer et al. [89, 90]. Die erste wirkliche Beschreibung eines Mesenterialgefäßverschlusses erfolgte durch den Heidelberger Anatom Tiedemann 1843 in der Arbeit: „Von der Verengung und Schließung der Pulsadern in Krankheiten“ [91]. Ihm gelang es 1843 nach Injektionsstudien an einer Leiche die typischen Kollateralkreisläufe der Arteria mesenterica superior zum Truncus coeliacus über die Arteriae pancreatoduodenales sowie zur Arteria mesenterica inferior über die Arteria colica media und sinistra zu beschreiben. Den zweitgenannten Umgehungskreislauf bezeichnet man als Riolan-Anastomose.

Seine Entdeckung wird fälschlicherweise dem Pariser Anatom Riolan (1580-1657) zugeschrieben. Er beschrieb die Kollaterale zwar, erkannte aber ihre Bedeutung nicht [92].

Im 19. Jahrhundert erfolgte die Erforschung des Krankheitsbildes aus klinischer Sicht. Virchow untersuchte die Ursachen und Folgen der akuten Gefäßverschlüsse und veröffentlichte 1847 und 1854 eigene Studien, erwähnt von Boley [89]. Councilman beschrieb 1894 drei Fälle einer chronischen Ischämie, die durch Verschlüsse der Arteria mesenterica superior ausgelöst wurden, erwähnt bei Clark et al. [93]. Litten begann 1875 mit Ligaturexperimenten an Hunden und bezeichnete als Erster die Arteria mesenterica superior bei einem akuten Verschluss als funktionelle Endarterie. Goodman 1918 und Dunphy 1936 erkannten, dass es sich bei der Angina abdominalis um eine vaskuläre Erkrankung handelt [94]. Schnitzler beschrieb 1901 die klinische Symptomatik der zeitweisen arteriellen Durchblutungsstörung des Darmes [89]. Die Thrombose der Vena mesenterica superior wurde 1935 zuerst von Warren und Eberhard beschrieben [95]. 1958 prägte Mikkelson den Begriff "angina intestinalis" [89]. 1939 beschrieben Penner und Bernheim 40 Fälle eines Mesenterialinfarktes ohne Verschluss der Gefäße [96]. Die Erstbeschreibung der „Non occlusiv mesenterical ischemia“ (NOMI) wird allerdings Ende im Jahre 1958 zugeschrieben [33]. Im Jahr 1977 demonstrierten Boley et al. erstmals die selektive Injektion von Papaverin in die Arteria mesenterica superior bei anhaltender Vasokonstriktion [97].

Laserdoppler

Im Folgenden soll das Messverfahren näher erläutert werden, welches auf zwei physikalischen Prinzipien beruht. Zum einem kommt hierbei Weißlicht-Spektroskopie und zum anderen das Laserdopplerverfahren zum Einsatz. Mit einer Sonde wird zeitgleich Weißlicht (Wellenlänge 500 bis 800 nm und 20 W) und

Laserlicht (Wellenlänge 839 nm und 30 mW) in das Gewebe appliziert (siehe Abbildung 10).

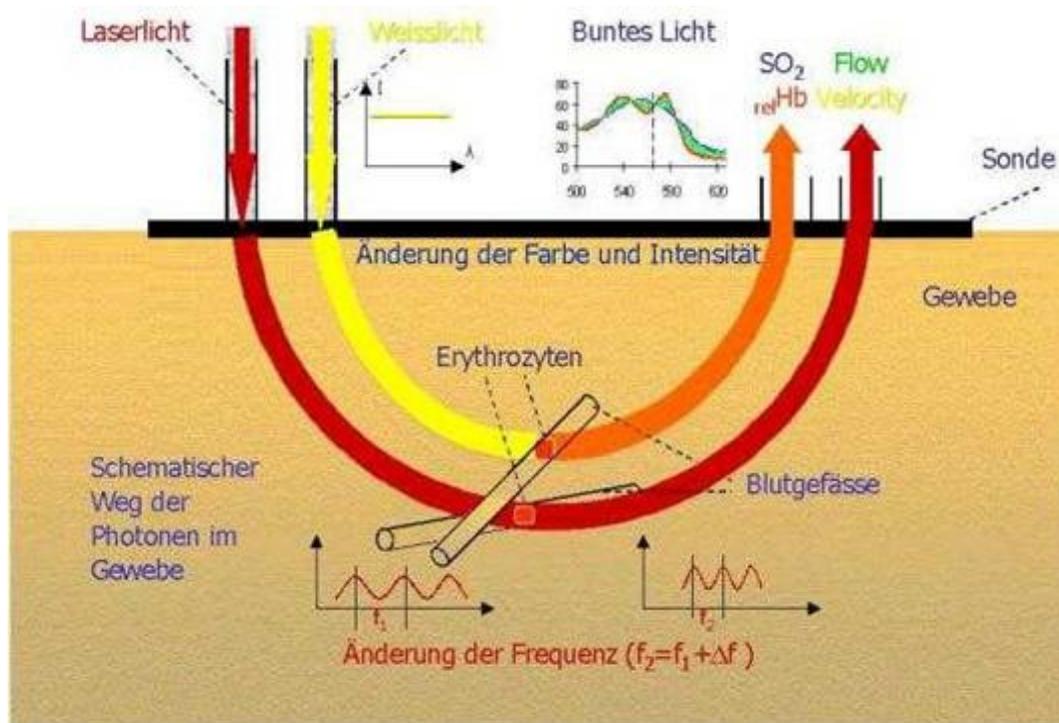


Abbildung 13: Laserdoppler Gewebemessung

Beide Methoden beeinflussen sich nicht, da sie mit unterschiedlichen Wellenlängen arbeiten [51]. Im Gewebe werden die Photonen an den Mitochondrien gestreut und finden über einen „Lichtbogen“ durch das Gewebe hindurch einen Weg zur Oberfläche zurück. Sie können nun von der Sonde wieder erfasst und ausgewertet werden. Zwischen Weisslicht und Erythrozyten kommt es teilweise zu Wechselwirkungen. Hierbei wird ein Teil des Lichtspektrums absorbiert und nimmt die Farbe des Hämoglobins an. Die Farbe ist ein Maß für die Sauerstoffsättigung der Erythrozyten (siehe Abbildung 14).

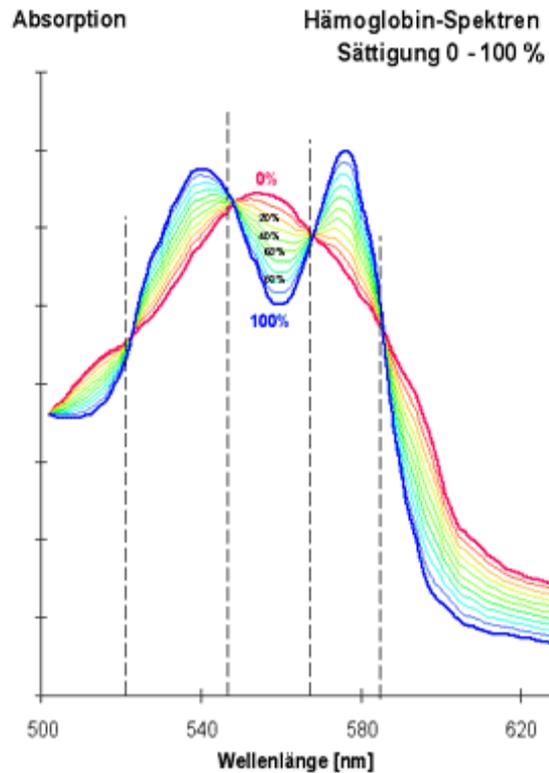


Abbildung 14: Wellenlänge des Laserdopplers

Befindet sich eine große Blutmenge im Gewebe, ist die Änderung des Lichtspektrums intensiver. Über diesen Effekt kann die Blutmenge im Gewebe bestimmt werden. Das Laserlicht wird in gleicher Weise an den Mitochondrien gestreut wie das Weißlicht. Trifft hingegen einfallendes Laserlicht auf bewegte Erythrozyten, so erfährt es eine Frequenzverschiebung (s.g. Doppler Shift oder Dopplerverschiebung). Die Dopplerverschiebung ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Erythrozyten. Die Summe aller Erythrozyten und deren Geschwindigkeit ist ein Maß für den Blutfluss (Volumenstrom) im komplexen Kapillarnetz. Erythrozyten besitzen keine Mitochondrien. Sie absorbieren das Licht somit stark, streuen es jedoch nur zu einem kleinen Teil. Aus diesem Grund „verliert“ sich das Licht in größeren Gefäßen. Es wird hier vollständig absorbiert. Daraus ist zu folgern, dass

alle Parameter nur in den mikrovaskulären Gefäßen bestimmt werden. Im Vergleich zur Ultraschallmessung ist es hier nicht notwendig, das Gefäß zu finden und dessen Querschnittsfläche zu ermitteln. Die Messtiefe ist hauptsächlich vom Sondentyp und den optischen Eigenschaften des Gewebes abhängig. Dabei bestimmt der Abstand von beleuchtender und detektierender Glasfaser, die sogenannte Separation die mögliche Messtiefe der Sonden. Der Weg des Lichtes von Beleuchtung zur Detektion folgt einer bogenförmigen Bahn. Der Weg der meisten zurückgestreuten Photonen liegt innerhalb dieser Bogenform. Je größer die Separation wird, desto größer wird auch der Bogen und somit die Eindringtiefe der zurückgestreuten Photonen.

Messparameter

Venöse Sauerstoffsättigung (Weißlicht-Spektroskopie):

Das Gerät bestimmt venöse Sauerstoffsättigungswerte. Dies ergibt sich aus der spezifischen Volumenverteilung am Messort. Venös liegen etwa 75, kapillär etwa 14 und arteriell etwa 11 Volumenprozent des Hämoglobins im Gewebe vor. Quantitativ dominiert somit das venöse Blut im Kapillarbett. Der gemessene Mischwert spiegelt deshalb meistens den Sauerstoffsättigungswert vom venösen Ende der Kapillare wider. Die venöse Sauerstoffsättigung ist ein ideales Maß zur Bestimmung des Zustandes einer lokalen Gewebhypoxie. Im Gegensatz zur gemischt-venösen Sauerstoffsättigung spielt hier Shunt-Blut eine weniger große Rolle. Sie entspricht der Sättigung am Ende der Extraktionskette entlang der Kapillaren. Darum deuten erst Werte unter 10 % für eine vorliegende Hypoxie oder Anoxie im Gewebe hin.

rHb (Weißlicht-Spektroskopie)

Die Hämoglobinmenge im Gewebe ist ein Maß für die Hämoglobinmenge im Messvolumen und somit der Menge an Blut im Mikrogefäßsystem. Etwa 80% des Hämoglobins befindet sich in der Mikrozirkulation auf der venösen Seite. Dadurch ist der rHb-Wert ein sehr präzises Maß für die Füllung der Venolen mit Blut. Eine arterielle Stenose kann durch fallende rHb-Werte diagnostiziert werden, da die Füllung des Kapillar- und Venolengebietes durch eine arterielle Stenose stark

verringert wird. Etwaige venöse Stauungen treten durch erhöhte rHb-Werte in Erscheinung.

Blutfluss (Laserdoppler)

Das Maß des Blutflusses in den Mikrogefäßen zeigt, wie viele Erythrozyten sich mit welcher Geschwindigkeit bewegen. Der Blutfluss ist die Summe der Produkte ([Anzahl der Erythrozyten einer bestimmten Geschwindigkeit] x [Geschwindigkeit]) für alle relevanten gemessenen Geschwindigkeiten. Es wird somit ein Partikel-Volumen-Strom bestimmt.

Arbeitsprinzip Mikrosphären

Die Perfusionsbestimmung der viszeralen Organe erfolgte mithilfe fluoreszierender Mikrosphären. Um aussagekräftige Ergebnisse bei der Bestimmung zu erzielen, müssen verschiedene Vorgehensweisen berücksichtigt werden. Als Kontrollparameter für eine gute Verteilung der Mikrosphären im zentralen Kreislauf werden gleiche Untersuchungsergebnisse für die rechte und linke Niere gefordert. In unserer Arbeit wurden die Flusswerte aus Kortikalis und Medulla gemessen. Dabei konnten reproduzierbare Werte auf beiden Seiten gemessen werden. Allgemeine Richtlinien zur Verwendung von fluoreszierenden Mikrosphären wie beispielsweise die gute Durchmischung der Suspension vor Applikation [64], wurden hier durch Ultraschallbad und vortexen erreicht. Da der Durchmesser der Mikrosphären in Abhängigkeit von der Stärke der Durchblutung Einfluss auf die Verteilung im Gewebe nimmt, wurden in dieser Studie Standardmikrosphären mit einem Durchmesser von 15 µm verwendet. Ein Verlust von Farbstoff aus den Partikeln konnte im Zeitrahmen dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden [50].

Die Ergebnisse aus der Bestimmung der regionalen Organperfusion mit Hilfe von fluoreszierenden Mikrosphären sind denen aus der Bestimmung unter Verwendung von radioaktiv markierten Mikrosphären in ihrer Aussagekraft gleichzusetzen [50, 65]. Die Bestimmung der Mikrozirkulation von Organen mittels fluoreszierender

Diskussion

Mikrosphären beruht auf der Mikroembolisation von Endkapillaren [66]. Die Mikroembolisation der Endkapillaren wird durch arterielle Injektion von Partikeln erreicht, welche einen größeren Durchmesser besitzen als die zu embolisierenden Gefäßabschnitte. Als optimale Größe stellte sich ein Durchmesser von 9 μm bzw. 15 μm heraus [67]. Die Größe der Mikrosphären entspricht so in etwa der Größe der zellulären Bestandteile des Blutes. Partikel kleinerer Größe würden durch die Kapillaren hindurchfließen. Größere Durchmesser könnten die Mikrohäodynamik in vorgeschalteten Arteriolen verändern. Die Mikrosphären werden in den linken Vorhof injiziert (Abbildung 15) und verteilen sich somit homogen im Blutstrom [68].

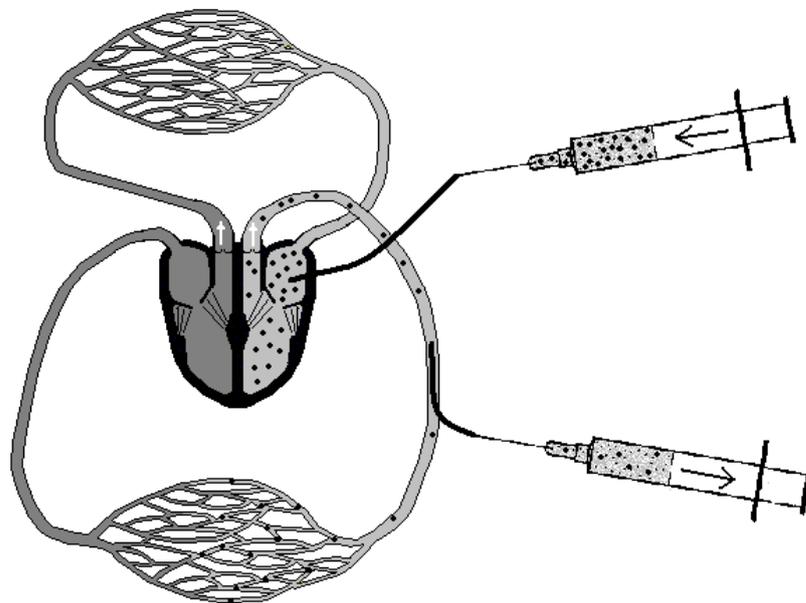


Abbildung 15: Applikations- und Entnahmeprinzip der Mikrosphären

Von diesem werden sie im arteriellen Schenkel des Blutkreislaufes bis zum kapillären Endstromgebiet transportiert. Dort werden sie aufgrund ihrer Größe zurückgehalten [69].

Während der Injektion wird aus einer Arterie eine arterielle Referenzprobe entnommen [70]. Das Blut wird mittels einer Pumpe (Fa. TSE, Bad Homburg) mit

Diskussion

einer konstanten Aspirationsgeschwindigkeit von 3,33 ml/min über 3 min entnommen. Dieses Vorgehen liefert ein virtuelles Organ mit bekanntem Blutfluss (Pumpengeschwindigkeit). Zu diesem virtuellen Organ können alle Gewebeproben in Relation gesetzt werden und man kann somit den Blutfluß quantifizieren. Nach Beendigung des Experimentes werden die Organe entnommen. Dabei können, wie in dieser Arbeit auch, unterschiedliche Regionen eines Organs getrennt voneinander untersucht werden. So kann z. B. in der Niere zwischen Cortex und Medulla unterschieden werden. Die Anzahl der Mikrosphären pro Gewebeprobe gibt Rückschluss auf den regionalen Blutfluss. Allerdings werden die Mikrosphären nicht direkt gezählt, sondern man schließt aus der Konzentration des Tracers auf ihre Anzahl zurück. Die Konzentration der Mikrosphären beträgt 1 Million Partikel pro Milliliter. Mithilfe der arteriellen Referenzprobe, dem Mittelwert der Fluoreszenz aus beiden Femoralarterien kann aus der Fluoreszenzintensität der Blutfluß in ml/min quantifiziert werden. Das Gewicht der entnommenen Gewebeprobe wird gemessen und der Blutfluss kann so pro 100g Gewebe angegeben werden (ml/min/100g). Diese Methode wird als „reference sample“ Methode bezeichnet. Der Blutfluss des Gewebes wird mit folgender Gleichung berechnet:

$$\text{Flow Org} = (\text{Flow Ref} \times \text{Counts Org} / \text{Counts Ref}) \times (1/\text{Gewicht Org} \times 100)$$

Flow Org = Blutfluss der Organgewebeprobe [ml/100g/min]

Flow Ref = Aspirationsfluss der Referenzblutprobe [ml/min]

Counts Org = Fluoreszenz der Organgewebeprobe

Counts Ref = Fluoreszenz der Referenzblutprobe

Gewicht Org = Gewicht der Organgewebeprobe [g]

Um zu verschiedenen Zeitpunkten den Blutfluss in den verschiedenen Gewebeanteilen messen zu können, stehen Mikrosphären mit verschiedenen fluoreszierenden Farbstoffen zur Verfügung. Die einzelnen Farbstoffe können spektrometrisch erkannt und differenziert und so dem Injektionszeitpunkt zugeordnet werden. (siehe Abbildung 16).

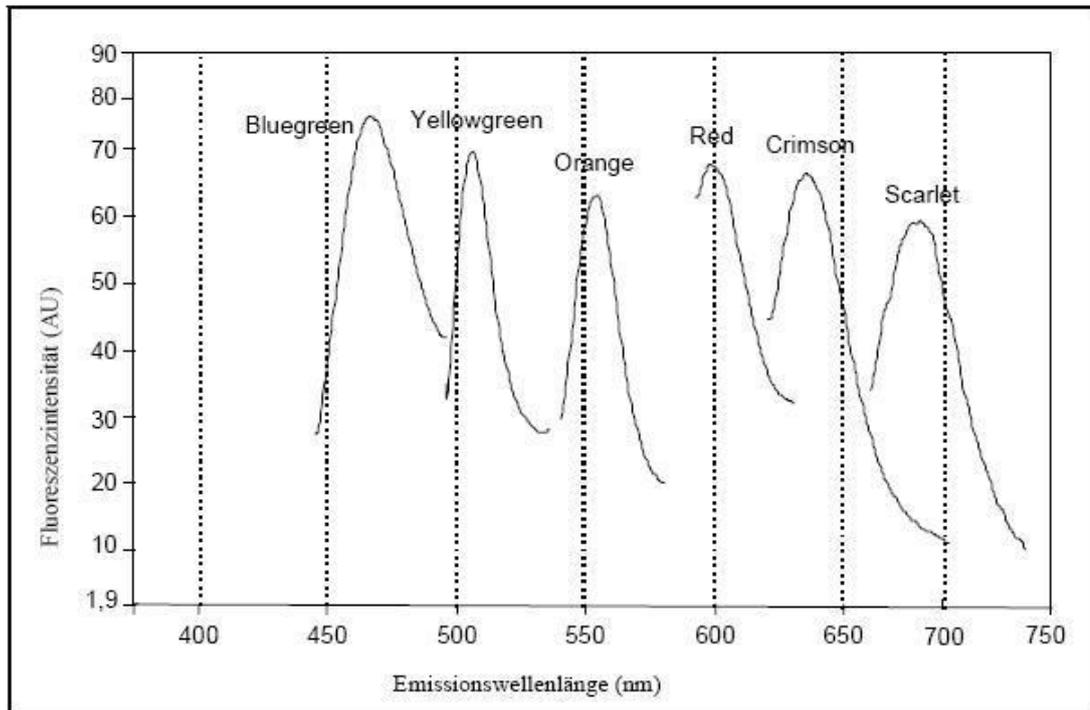


Abbildung 16: Wellenlänge der Mikrosphären

Mikrosphären kommen den Anforderungen an einen idealen Indikator zur Blutflussbestimmung sehr nahe. Sie werden nach Injektion innerhalb einer Kreislaufpassage aus dem Blut extrahiert. Während des Extraktionsvorganges wird das Organ nicht beeinträchtigt. Es kommt zu keiner Beeinträchtigung der Durchblutung und der physiologischen Eigenschaften des Organs. Die rheologischen Eigenschaften ähneln denen des Blutes und der Indikator wird weder rezirkuliert noch metabolisiert [71-73].

Anatomie der Mesenterialgefäße

Im folgenden Kapitel soll auf die Anatomie der Mesenterialgefäße eingegangen werden, die wichtig für das Verständnis der Darmperfusion ist. Wie bereits erwähnt, ähnelt die makroskopische und mikroskopische Anatomie der viszerale Organe

Diskussion

des Schweins und deren Blutversorgung sehr dem Menschen. Die Bauchorgane des Menschen werden von den drei unpaaren Eingeweidearterien Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior (AMS) und Arteria mesenterica inferior (AMI) aus der Aorta kommend versorgt. Der Truncus coeliacus versorgt das Duodenum bis zur Pars descendens über die Arteria pancreatico-duodenalis superior. Sie stammt aus der Arteria gastroduodenalis welche aus der Abzweigung der Arteria hepatica communis hervorgeht. Der Truncus coeliacus trägt zur Durchblutung des Darms nicht entscheidend bei, stellt jedoch durch Verbindungen mit der Arteria mesenterica superior einen wichtigen kollateralen Versorgungsweg (Bühlersche Anastomose) dar. Ein akuter Verschluss des Truncus coeliacus kann ohne resultierende Darmischämie verlaufen [74]. Die Versorgung des Dünndarms geschieht durch die Arteria mesenterica superior, welche ca. 1-2 cm unter dem Truncus coeliacus entspringt. Bis kurz zum Cannon-Böhmschen Punkt bezieht auch der Dickdarm sein Blut von dieser Arterie, während die anschließenden Abschnitte von der Arteria mesenterica inferior versorgt werden. Das mittlere und distale Rektum bezieht über die Arteria rectalis inferior (aus der Arteria pudenda interna) und der Arteria rectalis media einen Teil seiner Versorgung auch aus der Arteria iliaca interna [75]. Die Arteria mesenterica superior teilt sich in die Arteriae pankreatico-duodenales inferior, die Arteria ileocolica, die Arteria colica media, die Arteria colica dextra auf. Weiterhin gibt sie 4 bis 6 Arteriae jejunales zur Versorgung des Jejunums und 9 bis 13 Arteriae ileales zur Versorgung des Ileums ab. Diese anastomosieren und bilden die sogenannten Darmmarkaden. Die Anzahl der Arteriae jejunales und ileales ist variabel und besteht in der Normvariante bei ca. 83% der Individuen [75]. Die parallel zum Darm verlaufenden Arterien werden als Arteriae marginales bezeichnet, von denen letztlich anatomische Endarterien (vasa recta) in den Darm ziehen. Dies sind die kleinsten angiographisch darstellbaren Gefäße des Darms [76]. Die Arteria ileocolica versorgt das terminale Ileum und proximale Colon mit Blut. Die Arteria colica dextra und Arteria colica media versorgen das Kolon bis zur linken Flexur. Die Arteria mesenterica inferior entspringt ca. 3-5 cm proximal der Aortenbifurkation aus der Aorta. Sie versorgt nur ungefähr 10% des Dickdarms und teilt sich in zwei Äste: die Arteria colica sinistra und Arteria rectalis superior [77]. Die

Diskussion

Arteria colica sinistra versorgt das Colon descendens und sigmoideum und anastomosiert an der linken Colonflexur mit der Arteria colica media (Riolan Arkade). Die Arteria rectalis superior bildet keine Arkaden. Ihre Endäste ziehen direkt ins Rektum. Dort anastomosieren sie mit den rektalen Ästen der Arteriae iliacaе internaе.

Die Venen folgen überwiegend dem arteriellen Verlauf. Die Vena mesenterica inferior mündet in die Vena lienalis, die sich dann mit der Vena mesenterica superior zur Vena porta vereinigt. Der venöse Rückstrom über die Vena portae repräsentiert die Summe des gesamten arteriellen Einstromes in das Splanchnikusgebiet [78]. Auch auf der venösen Seite bestehen zahlreiche Anastomosen zum systemischen Kreislauf über gastrische, oesophageale, renale, lumbale und pelvine Venen. Fiddean-Green beschreibt den Gastrointestinaltrakt als „Fenster“, welches einen Einblick in die gesamte Gewebeatmung zulässt, da es als Erstes auf eine Ischämie reagiert [79]. Weshalb der Darm so anfällig für Ischämien ist, lässt sich zum Teil schon mit der Anatomie der Gefäße, die an der Mikrozirkulation beteiligt sind, erklären. Die Arterie und Vene eines Villus laufen parallel im submukösen Gewebe des Villus. Der Blutstrom ist jedoch gegenläufig (Abbildung 17). Die Arterie formt ein dichtes kapilläres Netzwerk nah der Spitze eines Villus. Diese anatomische Anordnung erlaubt im Gegenstromprinzip den Sauerstoffaustausch von der Arterie zur Vene entlang des Villus [80]. Hieraus resultiert ein fallender Gradient des Sauerstoffpartialdrucks von der Basis zur Spitze einer Darmzotte. Physiologisch kommt zusätzlich dazu, dass gerade an der Villusspitze der metabolische Umsatz am höchsten ist [80]. Es kommt so schon unter physiologischen Bedingungen zur chronischen Mangelversorgung der Zottenspitze [26]. Dies erklärt, weshalb gerade der Villus und somit die Mukosa anfällig für Gewebhypoxie jeglicher Genese ist.

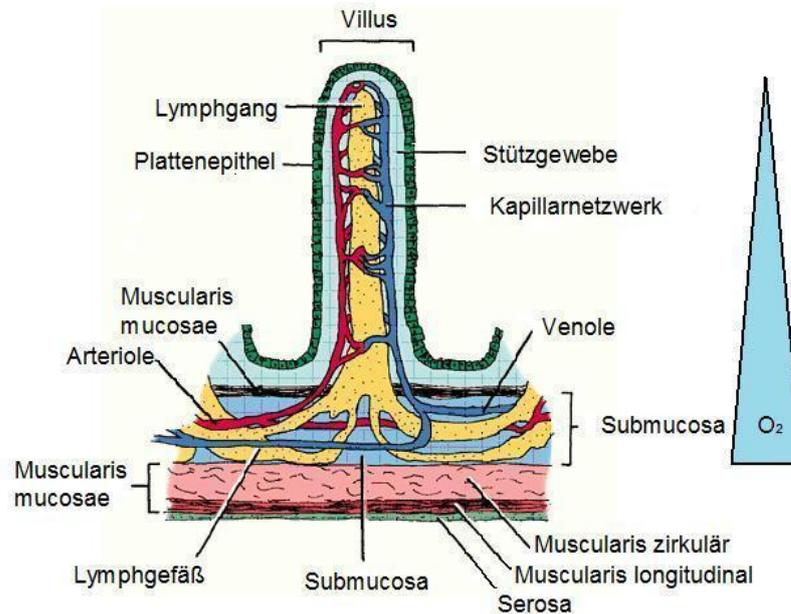


Abbildung 17: Jejunum Zottenspitze

Physiologie der intestinalen Perfusion

Unter Ruhebedingungen fließen ca. 25% des Herzzeitvolumens in das Splanchnikusgebiet, wovon wiederum ca. 2/3 die Mukosa und 1/3 die Muskularis perfundieren [16]. Darüber hinaus schwankt dieser Wert je nach Zeitpunkt der täglichen Nahrungsaufnahme [17]. Bei der Durchblutung des Splanchnikusgebietes entfallen auf den Truncus coeliacus ca. 1400 ml/min. Auf die Arteria mesenterica superior entfallen ca. 200-500 ml/min und auf die Arteria mesenterica inferior ca. 100-200 ml/min.

Reguliert wird die Durchblutung durch Änderung des Widerstandes in den großen Widerstandsgefäßen (Arteriolen 100-200 μm), den präkapillären Arteriolen (Bestimmen die Anzahl der perfundierten Kapillaren) und durch die Zahl der perfundierten Kapillaren. Die postkapillären Venolen regulieren den hydrostatischen Druck und haben somit einen entscheidenden Anteil an der Ödembildung. Die

intestinale Perfusion wird myogen, neural und humoral gesteuert. Der Autoregulationsbereich der myogenen Kontrolle besteht im Bereich von 60-200 mmHg [17]. Hypotonie führt hierbei zur myogenen Vasokonstriktion. Die neurogene Steuerung (autonomes vegetatives Nervensystem) wird über den Plexus submucosus (Meissner Plexus) und Plexus myentericus (Auerbach Plexus) überwiegend sympathisch innerviert. Humoral führen Neurotransmitter (Adrenalin und Noradrenalin) und Hormone (Vasopressin, Angiotensin II, Prostaglandin F und Endothelin) zur Vasokonstriktion. Metabolisch hat Kalzium vasokonstriktive Eigenschaften. Dilatatorisch potent sind Acetylcholin, Dopamin (niedrig dosiert 0,5-2µg/kg/min) und Histamin. Hormonell führen unter anderem Serotonin, Bradykinin, Glukagon, Gastrin, Sekretin, Cholezystokinin, Prostaglandin A, E, I oder Neurotensin zur Vasodilatation. Metabolisch gleiche Wirkung haben Kalium, Magnesium, Adenosin, erhöhter pCO₂, niedriger pO₂ und Hyperosmolarität.

Ischämie/Reperfusion

Ein Kernstück der Arbeit waren die verschiedenen Flusszustände der superioren Mesenterialarterie, wobei auch Ischämie und Reperfusion simuliert wurden. Als Ischämie bezeichnet man eine starke Einschränkung der Durchblutung eines Gewebes, welche zu einer Sauerstoffunterversorgung (Hypoxie) führt. Diese ist zunächst reversibel, endet aber bei Fortbestehen des Zustandes im Zelluntergang (Nekrose). Welche Rolle der Reperfusion bei Organschäden zukommt, wird kontrovers diskutiert. Park et al. konnten in einer Studie an Ratten keinen signifikanten Anstieg des Organschadens nach Reperfusion im Vergleich zur isolierten Ischämie feststellen [18].

Menger et al. und Tofukuji et al. maßen der Reperfusion demgegenüber einen wichtigen Anteil am Gewebeschaden bei [19, 20]. Parks et al. wiesen im Dünndarm der Katze nach, dass der Schaden durch vier Stunden Ischämie ohne Reperfusion geringer ist, als der von drei Stunden Ischämie plus einer Stunde Reperfusion [21]. Der vermeintliche Reperfusionsschaden war stärker ausgeprägt, je länger die

Diskussion

Ischämie dauerte. Der Reperfusionsschaden verlor erst an Bedeutung, wenn der Zelluntergang im Organ während der Ischämie bereits sehr weit fortgeschritten war. Eine Funktionsaufnahme des Organs bei Reperfusion war dann auch ohne Reperfusionsschädigung nicht mehr möglich [22].

Im Folgenden soll auf die Pathophysiologie der hypoxischen Zellschädigung eingegangen werden. Sie betrifft vorwiegend Zellen, die nur eingeschränkt zur anaeroben Glykolyse fähig sind wie z.B. Hepatozyten und Enterozyten. Diese gehen bei Ausfall der sauerstoffabhängigen mitochondrialen Energiegewinnung innerhalb kurzer Zeit (Minuten bis Stunden) zugrunde. Die Darmmukosa gilt ab einer Ischämiedauer von mehr als 6 Stunden als irreversibel geschädigt [44]. Sauerstoffmangel führt über Beeinträchtigung der Cytochromoxidase der mitochondrialen Atmungskette zum Abfall der zellulären ATP-Konzentration. Zum Zelluntergang kommt es erst, wenn der ATP-Gehalt um mehr als 50% abnimmt [22]. Hierdurch kommt es nun zu Änderungen im Ionen- und Protonenhaushalt. Unmittelbar nach Hypoxie sinkt der zytosolische pH-Wert. Es kommt zur Azidose. In der Zelle steigt die Natriumkonzentration. Dies geschieht einerseits durch Kompensation des geringen pH-Wertes (erhöhte Aktivität des $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -Austauschers und Na-HCO_3 -Kotransporters). Andererseits kommt es wegen des Mangels an ATP zur verminderten Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase und damit zum geringeren Na^+ -Transport aus der Zelle. Als sekundäre Antwort auf die geringe intrazelluläre Na^+ -Konzentration erhöht sich die Aktivität des $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ -Tauschers. Somit steigt auch die Kalziumionenkonzentration intrazellulär an. Folge dieser Ionenumverteilung sind die Aktivierung von Phospholipasen, Proteinasen und Nukleinasen, die dann über den Abbau ihrer Substratmakromoleküle den Zelluntergang einleiten. Es kommt weiterhin zum intrazellulären Ödem und dem Verlust des mitochondrialen Membranpotentials. An die eben beschriebene Phase der Hypoxie schließt sich nun die Reperusionsphase an. Während der hypoxische Zelltod eher den nekrotischen Formen des Zellunterganges zugeordnet wird, entstehen die Zellschäden in der Reperfusion durch apoptotischen Zelluntergang [81, 82]. Als einer der Hauptfaktoren für den Reperfusionsschaden wird die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies wie z.B. O_2^- , H_2O_2 oder OH^- in der mitochondrialen

Diskussion

Atmungskette angenommen. Diese Oxidantien können z.B. über Lipidperoxidation die zellulären Membranen schädigen, Ionenpumpen oxidieren und somit inaktivieren oder zelluläre Antioxidanssysteme belasten. Ein weiterer Mechanismus ist die bei der Reperfusion in vivo freigesetzte Xanthinoxidase in den systemischen Blutkreislauf. Die Bindung von Xanthinoxidase an Endothelzellen führt ebenfalls zur Bildung von Sauerstoffradikalen (O_2^-) und Inhibition von NO, sowie zur Bildung weiterer zytotoxischer Substanzen wie ONOO- und H_2O_2 . Der Abbau von ATP in ischämisch geschädigtem Gewebe führt zur Akkumulation von Hypoxanthin, welches während der Reperfusion wiederum durch die Xanthinoxidase oxidiert wird und somit zu einer raschen Bildung von O_2^- und H_2O_2 führt.

Als Folge können oben genannte Gewebeschädigungen eintreten. Die bei der Hypoxie auftretenden Ereignisse liegen schon vor Beginn der Reperfusion vor. Sie sind Auslöser der inflammatorischen Gewebereaktion, einem wichtigen Bestandteil der Zellschädigung im Rahmen der Reperfusion. Dazu gehört unter anderem die vermehrte Bildung von NO durch Induktion der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) [83]. NO übt sowohl protektive als auch destruktive Funktionen bei der Reperfusion viszeraler Organe aus. Eine ständige NO-Synthese über die endotheliale NO-Synthase (eNOS) ist für den Erhalt der Vitalität der viszeralen Organe bei Reperfusion essentiell. Die überschießende Produktion von NO steht im Zusammenhang mit der Aktivierung von Makrophagen, der vermehrten Zytokinfreisetzung und der mikrovaskulären Dysfunktion. Ein ebenfalls wichtiger Baustein des Reperfusionsschadens ist die Aktivierung von Komplementfaktoren. Freigesetzte DNA oder Kardiopilin kann z.B. den Komplementfaktor C1 aktivieren. Auch der Faktor C5 wird bei Reperfusion aktiviert. Dies geschieht wahrscheinlich über die Faktoren C5a oder C5b. In einem Experiment konnte durch C5a Antikörper die Schädigung durch neutrophile Granulozyten im Ileum verhindert werden [20]. Durch die Komplementaktivierung kommt es zur Chemotaxis von Neutrophilen und Makrophagen. Mit der Adhäsion und Transmigration der Neutrophilen in das vorgeschädigte Gewebe wird der Zerstörungsprozess fortgesetzt. Es werden freie Radikale gebildet und proteolytische Enzyme und Peroxidase freigesetzt [84]. Makrophagen und Neutrophile werden neben Komplementfaktoren auch durch

Zytokine angelockt und aktiviert (Abbildung 18). Dazu gehören TNF-alpha und IL-6. Diese werden zum Teil vom Darm selbst produziert [85]. Neben dem Verlust der Homöostase von NO scheint auch die gestörte Balance zwischen Endothelin und NO und damit die Kapillarperfusion von Bedeutung zu sein [22]. Mehrere Studien belegen, dass Endothelinrezeptorantagonisten zu einer Reduktion des Reperfusionsschadens führen können [86, 87]. Menger et al. beschreiben neben den eben genannten pathophysiologischen Abläufen noch die Dysfunktion von Kapillaren nach längerer Ischämie [19]. Hierbei kann keine suffiziente Wiederherstellung des Blutflusses in das vorgeschädigte Gewebe erfolgen. Dieses Ereignis wird unter dem Terminus „No-Reflow“ 1967 erstmals beschrieben [88]. Pathophysiologisch liegt dem „no-reflow“ unter anderem eine Hämokonzentration zugrunde, ausgelöst durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Diese geht mit schlechteren Fließeigenschaften des Blutes einher [19]. Darüber hinaus kommt es durch oben beschriebene Ereignisse während der Ischämie/Reperfusion zum Verlust der Endothelintegrität. Dies führt zu intravaskulären Thromben und Endothelzellödemen mit Verschlechterung der Mikrozirkulation. Darüber hinaus kommt es durch erhöhte Gefäßpermeabilität zum interstitiellen Ödem, welches zu einer weiteren Einengung des Gefäßdiameters führt [19]. Zusammenfassend ist das Phänomen „No-Reflow“ durch erhöhten hydraulischen Widerstand, Einengung des Kapillarlumens und somit Verschlechterung der Perfusion gekennzeichnet.

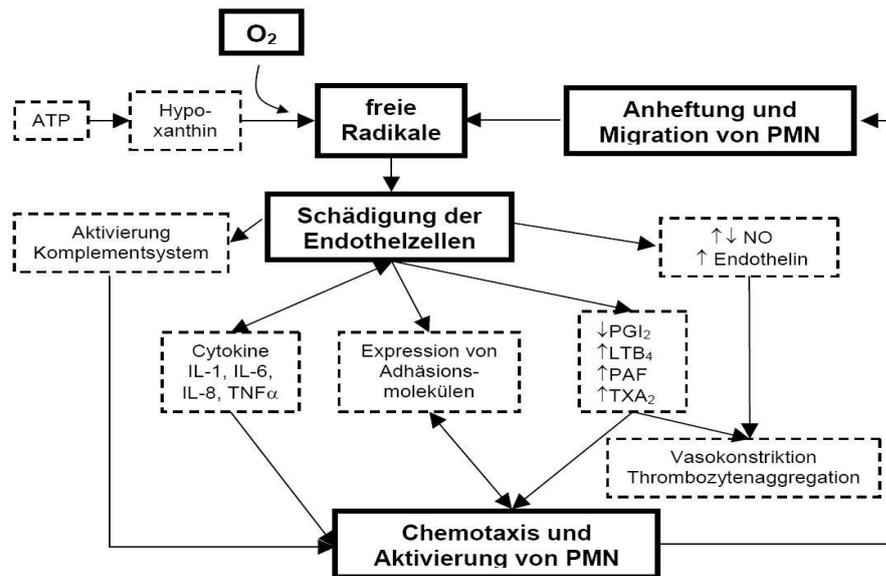


Abbildung 18: Pathophysiologie Ischämie und Reperfusion

Kontextbezogene Ergebnisse in der Literatur

Der Laserdoppler wird bereits mit verschiedenen Fragestellungen und vornehmlich am Tiermodell angewandt. Eine breite klinische Anwendung am Menschen gibt es jedoch noch nicht. Dies mag sicherlich an der noch schwierigen Handhabung und Störanfälligkeit dieser Technik liegen. Im Folgenden werden einige Arbeiten vorgestellt, bei denen der Laserdoppler mit unterschiedlicher Fragestellung verwendet wurde. Augenmerk soll auf die Parameter der einzelnen Messergebnisse gelegt werden, um die Ergebnisse unserer Arbeit einordnen zu können.

Erste vielversprechende Anwendungsversuche eines Laserdopplers in der Klinik finden sich bei Thoren et al. [53]. In dieser Arbeit wurden zehn Patienten mittels Laserdoppler untersucht. Betrachtet wurde der unterschiedliche Einfluss von Dopamin, Dopexamin und Dobutamin auf die jejunale Mikrozirkulation nach Herzeingriffen. Benutzt wurde ein Laserdoppler der Firma Periflux PF 4001, Schweden. Die Sonde wurde den Patienten auf der Intensivstation unter Röntgenkontrolle nasal bis 10-40 cm distal des Treitz'schen Ligamentes

vorgeschoben. Gemessen wurde der relative Blutfluss (PU). In der Literatur werden Flusswerte teilweise als PU (perfusion units) angegeben. Diese sind jedoch mit unseren AU (arbitrary units) gleichzusetzen.

Die Mittelwerte ohne Medikamenteneinfluss lagen bei 137 ± 15 AU. Hauptaussage dieser Studie war, dass Dopamin und Dopexamin die jejunale Mikroperfusion um 27% steigern. Bei Dobutamin hingegen lag der Anstieg jedoch nur bei 7 % bei gleichzeitiger Steigerung des HZV um 25%.

In einer weiteren Arbeit dieser Gruppe wurde der lokale mukosale jejunale Blutfluss 12 postoperativer Patienten mit dem mukosalen Blutfluss im Magen verglichen [54]. Das Platzieren der Sonde erfolgte durch die gleiche Methode wie oben bereits beschrieben. Im Magen wurde der Metabolismus mit der PCO₂ Methode gemessen und mit dem Laserdoppler-Blutfluss im Jejunum korreliert. Jejunale Blutflusswerte lagen zum ersten Messzeitpunkt bei 215 ± 96 AU und änderten sich im Versuchsverlauf nicht signifikant. Demgegenüber stieg der PCO₂ jedoch an. Somit spiegelte in dieser Studie der lokale mukosale Blutfluss nicht den gesamten Blutfluss im Splanchnikusgebiet wieder. Nygren et al. untersuchten an 18 postoperativen Patienten mit gleichem Versuchsaufbau den Einfluss von Noradrenalin allein und Noradrenalin zusammen mit Dopamin auf die intestinale mukosale Perfusion [55]. Die Therapie mit Vasopressoren gefährdete hier nicht die intestinale Mikrozirkulation. Lediglich ein dosisabhängiger Anstieg der globalen Sauerstoffextraktion war zu beobachten. Die zusätzliche Gabe von Dopamin zu Noradrenalin hob auch die mukosale jejunale Mikroperfusion an. Die genauen AU-Werte bewegten sich im ähnlichen Rahmen, wie in den oben beschriebenen Studien.

Die nachfolgende Untersuchung der Arbeitsgruppe untersuchte neben dem mukosalen Blutfluss auch den jejunalen mukosalen Hämatokrit und die Velocity der roten Blutzellen [56]. Der mukosale Hämatokrit spielte auch in unserer Studie eine Rolle. In der Arbeit wurde der Effekt des alpha1-, β 1- und β 2- Rezeptoragonisten Noradrenalin mit dem alpha1-Agonisten Phenylephrine auf die mukosale Perfusion verglichen. Keiner der beiden Vasopressoren beeinträchtigte die mukosale jejunale Durchblutung negativ. Die jejunale Mikroperfusion (AU), der jejunale Hämatokrit und

Diskussion

die Blutzellvelocity wurden von den Medikamenten nicht signifikant verändert. Die Werte des jejunalen Blutflusses bewegten sich ähnlich, wie in den vorangegangenen Studien. Der jejunale Hämatokrit bewegte sich zwischen 300 und 450 AU. Die Velocity schwankte eng zwischen 50 und 150 AU.

Eine sehr wichtige Studie der gleichen Arbeitsgruppe schloss sich hier an [57]. Untersucht wurde die Autoregulation der jejunalen mukosalen Mikroperfusion unter der Anwendung der Herz-Lungenmaschine. Auch hier wurde an 10 Patienten der Laserdoppler, wie bereits erwähnt platziert, und es wurde intraoperativ gemessen. Der Blutfluss zeigte hierbei das typische Bild der Vasomotion unter Einsatz der Herzlungenmaschine. Änderungen des Pumpenflusses zwischen 1,8 l/min/m² und 3,0 l/min/m² führten zu keiner signifikanten Änderung der mukosalen Mikrozirkulation (Blutfluss, Hämatokrit und Velocity). Der MAP bewegte sich hier zwischen 50 ± 15 mmHg und 74 ± 16 mmHg. Erst durch lokale intravenöse Gabe von 10 µg Flolan wurde die Vasomotion abgeschwächt. Gleichzeitig stieg der jejunale mukosale Blutfluss von 192 ± 53 AU auf 277 ± 70 AU (p<0,05). Somit konnte die These bestätigt werden, dass die Durchblutung des Splanchnikusgebiets einer Autoregulation abhängig vom Blutdruck unterliegt. Diese funktioniert auch während der Eingriffe mit der Herz-Lungenmaschine innerhalb physiologischer Grenzen.

Olten et al. propagierten den Laserdoppler, um frühzeitig eine Minderperfusion bei der Abstoßungsreaktion eines Dünndarmallografts zu detektieren. [58] In dieser Studie wurde 75 transplantierten Patienten postoperativ eine Laserdopplersonde (Perimed, Schweden) 25-30 cm in das Ileostoma eingeführt. In unkomplizierten posttransplantierten Fällen konnte ein Anstieg der mukosalen Perfusion innerhalb der ersten Woche festgestellt werden. Dies wurde auf eine Regeneration nach dem Reperfusionsschaden zurückgeführt. Eine plötzliche Reduzierung der mukosalen Perfusion um mindestens 30% ging mit septischen Perioden, Abstoßungsreaktionen oder beidem einher. Auch hier ähnelten die Baselinewerte des jejunalen mukosalen Blutflusses denen der oben genannten Arbeitsgruppen, was eine gute Vergleichbarkeit der Studien zulässt.

Als eine der wenigen Arbeitsgruppen benutzten Emanuel et al. den Laserdoppler um Messungen an der Rektummukosa beim Menschen durchzuführen [59]. An 26 gesunden Menschen wurde eine Laserdopplersonde 10 cm ab ano platziert. Es wurde hier ein Gerät der Firma DRT4 (MoorInstruments, Devon, UK) verwendet. Die Intervention zwischen den Gruppen umfasste Nahrungsaufnahme, elektrische Stimulation der Sakralnerven, Rauchen von Tabak, Inhalation von Salbutamol, Ipratropium und die intravenöse Gabe von Metoprolol. Hierbei war die Messung mittels Laserdoppler hoch reproduzierbar. Nahrungsaufnahme, Tabakrauchen, Körpergröße, Geschlecht, Menstruationsphase, Inhalation von Salbutamol und Ipratropium und Nervenstimulation beeinflussten die mukosale Durchblutung. Bei männlichen Patienten wurden Flusswerte von $208,2 \pm 17,6$ AU während der Baseline erreicht. Innerhalb der Interventionsgruppen bewegten sich diese Werte zwischen 175-250 AU.

Booker et al. wendeten den baugleichen Laserdoppler im Rektum von 20 Säuglingen an, die mit Herz-Lungenmaschine operiert wurden [60]. In dieser Arbeit wurden die Baselinewerte mit der Kühl- und Aufwärmphase verglichen. Die Werte lagen hier bei $251,0 \pm 67,0$ AU. Ergebnis war, dass sowohl in der Kühl- wie auch in der Aufwärmphase die Flusswerte sanken. Der größere Einbruch fand in der Aufwärmphase statt.

Die erste Studie, die das gleiche Laserdopplergerät benutzt wie in unserer Arbeit, wurde von Bludau et al. veröffentlicht [51]. Zudem wurden hier wie auch in der eigenen Arbeit simultan der mukosale Blutfluss und die mukosale Sauerstoffsättigung gemessen. An 18 Patienten ohne gastrointestinale Pathologien wurde über ein Gastroskop eine Laserdopplersonde im Antrum und Fundus des Magens platziert. Es wurde dann simultan und kontinuierlich der mukosale Blutfluss, (MBF in AU) und MOS (mukosale Sauerstoffsättigung in %) gemessen. Hierbei wurden im Fundus MBF-Werte von 223 ± 29 AU und MOS-Werte von $72,0 \pm 10,4$ % gemessen. Diese wurde dann mit den Messwerten des Antrums verglichen. Der reproduzierbare Einsatz des Laserdopplers konnte in diesem Versuchsaufbau an der Mukosa des Magens demonstriert werden. Nachfolgend sind tabellarisch Flusswerte aus der Literatur und der eigenen Arbeit zum Vergleich aufgeführt.

Diskussion

Literaturangabe/ Blutflüsse	Jejunum
Vorliegende Arbeit	496 ± 80
Thoren, A et al, 2000 [2]	137 ± 15
Thoren, A et al, 2000 [3]	215 ± 96
Nygren, A et al, 2003 [4]	190 ± 42
Nygren, A et al, 2006 [5]	185 ± 33
Nygren, A et al, 2006 [6]	192 ± 52
Nygren, A et al, 2007 [7]	183 ± 40

Tabelle 5: Laserdoppler Flussparameter des Jejunums in [AU] als Mittelwert ± Standardabweichung

Literaturangabe/ Blutflüsse	Magen
Vorliegende Arbeit	88 ± 17
Bludau, M et al, 2008 [9]	223 ± 29

Tabelle 6: Laserdoppler Flussparameter des Magens in [AU] als Mittelwert ± Standardabweichung

Literaturangabe/ Blutflüsse	Rektum
Vorliegende Arbeit	78,8 ± 14,7
Emmanuel et al, 1999 [8]	208,2 ± 17,6
Booker et al. 1997 [60]	251,0 ± 67

Tabelle 7: Laser-Doppler Flussparameter des Rektums in [AU] als Mittelwert ± Standardabweichung

Eigene Ergebnisse

In der eigenen Arbeit wurde mit einem Gerät, an das drei Sonden angeschlossen wurden, simultan an drei Messorten gemessen. In der großen Krümmung des Magens, jejunal, und rektal.

Laserdopplerwerte

Die Mittelwerte des Blutflusses, die zum Zeitpunkt der Baseline im Magen gemessen wurden, betragen $89,4 \pm 29,6$ AU. Die mit dem gleichen Gerät von Bludau et al. im Fundus gemessenen Baselinewerte lagen bei 223 ± 29 AU. Weshalb diese Studie mehr als doppelt so hohe Flusswerte aufwies, kann nur vermutet werden. Ein wichtiger Punkt spielt dabei sicherlich der Unterschied zwischen Mensch und Schwein hinsichtlich Wanddicke, Peristaltik und Durchblutung. Ein bedeutender Nachteil der in unserer Arbeit verwendeten Sonde im Magen ist die relativ kleine Auflagefläche. Das könnte ein Erklärungspunkt für die geringeren Flusswerte sein, da ein zu großer Druck auf das Gewebe zu einer geringeren Perfusion der Mukosa führt. Ein weiterer Ansatz für dieses Problem ist, dass die Sonde immer im konstanten Winkel von ca. 90° zum Gewebe liegen muss, um im definierten Gewebevolumen zu messen. Dies konnte durch Peristaltik und Atembewegungen des Tieres nicht gewährleistet werden. Ein Abflachen des Winkels führt zu oberflächlicheren Messvolumina bis hin zu Artefakten. Das Messvolumen liegt bei zu flachem Winkel außerhalb der Mukosa und verliert so

Diskussion

gänzlich den Gewebekontakt. Zu hoher Druck führt wiederum zu Störung der Mikrozirkulation und zu Messungen in tiefer gelegenen Wandarealen.

Innerhalb der Studie konnte jedoch eine gute Korrelation $r = 0,93$ der Flusswerte, gemessen mit Laserdoppler und Mikrosphären, ermittelt werden.

Beim mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführten Vergleich der Korrelation der Medikamentengruppen untereinander konnte die Nullhypothese angenommen werden. Die Messgenauigkeit des Laserdopplers entspricht auch unter Gabe hämodynamisch wirksamer Medikamente (Dobutamin, Vasopressin und NaCl als Vergleichsgruppe) der Referenzmethode (Mikrosphären). Somit kann der Laserdoppler als Alternative zur Mikrosphärentechnik bei der Messung von Mikrozirkulationsparametern der Darmmukosa angesehen werden.

Die Absolutwerte dieser zwei Methoden lassen sich jedoch nicht direkt vergleichen. Der Laserdoppler gibt relative Flusswerte an, die immer im Verlauf und abhängig von den Baselinewerten betrachtet werden müssen.

Ein wichtiger Sondenmessort dieser Studie befand sich im Jejunum. Da sicher gegangen werden sollte, dass die Sonde keinesfalls duodenal misst, wurde eine längere Distanz distal des Treitz'schen Ligamentes gemessen. Etwaige Kollateralen (Bülau-Anastomose) hätten sonst zu möglichen falschen Messergebnissen führen können. Diesen Messort jedoch von oral her zu erreichen, war mit unserem Versuchsaufbau nicht möglich. Eine Alternative dazu wäre ein antimesenterialer Schnitt von wenigen Zentimetern und das Einführen der Sonde in das Lumen des Jejunums gewesen. Diese Methode wird bereits in der Literatur beschrieben. Sie birgt aber unserer Meinung nach das nicht zu unterschätzende Risiko, Einfluss auf die lokale Mikroperfusion zu nehmen. Deshalb entschieden wir uns, die Sonde von extern serosal aufzunähen. Vorteil dieser Methode ist die geringe Störanfälligkeit durch die Nahtfixierung. Auch spielten hierbei Stuhlverunreinigungen keine Rolle. Dies führte zu einer guten Reproduzierbarkeit durch möglichst gleiche Messorte und geringste Störeinflüsse auf die Mikrozirkulation.

Bei diesem Verfahren musste jedoch gewährleistet sein, dass sich das Messvolumen der Sonde in der gleichen Wandtiefe befand, wie bei einer

vermeintlichen mukosalen Messung. Die serosale Laserdopplerapplikation wurde bereits von Jonas et al. beschrieben [61].

Bei der Einrichtung der jejunalen Sonde wurde in unserer Arbeit auf die Vergleichbarkeit zwischen luminaler und externer Messung genaueres Augenmerk gelegt. An insgesamt sechs Tieren wurde im Abstand von wenigen Zentimetern eine Sonde von intraluminal und extraluminal platziert. Dies wurde im Material/Methodenteil bereits genauer beschrieben. Anschließend wurde nach Aufnahme der Baselinewerte eine zweiminütige Okklusion der AMS und darauffolgend eine zweiminütige Reperfusionphase durchgeführt. Der Verlauf der Signale beider Sonden wurde miteinander verglichen. Wie bereits erwähnt, zeigt der Laserdoppler keine absoluten Flusswerte. Somit können auch die aufgenommenen Werte der beiden Sonden nur begrenzt miteinander verglichen werden, ist es doch technisch nicht möglich, im selben Probenvolumen zu messen. Somit sind in Abb. 7 des Ergebnisteils die Prozente der Flusswerte aufgetragen. Hierbei ist der Wert zu Baselinebedingungen als 100% definiert und alle folgenden Flussänderungen werden als Prozent davon angegeben. Die Grafik zeigt eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen, da beide Kurven sehr nah beieinander laufen. Bei der Messung der Sauerstoffsättigung (Abbildung 8) konnten wiederum die Absolutwerte in % angegeben werden. Auch hier lässt sich ein nahezu identischer Kurvenverlauf herauslesen. Ähnliches gilt für den Hämoglobingehalt (Abbildung 9). Hier sind die Werte beider Sonden in AU aufgetragen.

Die Ergebnisse der simultanen Messung mit zwei Sonden am Jejunum von intra- und extraluminal zeigen für diesen Versuchsaufbau und für diese Sondenbauart fast identische Messverläufe. Somit besitzen alle mit der Jejunumsonde aufgenommenen Werte Gültigkeit bezüglich Aussagen über die mukosale Mikrozirkulation des Jejunums. Zum selben Ergebnis kamen auch Ahn et al., die an Katzen ebenfalls den Laserdoppler simultan von intra- und extraluminal anwendeten [52].

Die Mittelwerte zum Zeitpunkt der Baseline, im Jejunum gemessen, betrugen $496,1 \pm 79,9$ AU. Flusswerte anderer Studien sind in Tabellen 5-7 aufgetragen. Weshalb in dieser Studie die Flusswerte mehr als doppelt so hohe Beträge aufweisen, kann,

wie schon am Magen, ebenfalls nur vermutet werden. Auch hier muss von einem gewissen Unterschied in der Mikrozirkulation des Schweines gegenüber dem Menschen ausgegangen werden. Beweisend für eine vollständige Okklusion der AMS sind die Werte bei den Tieren mit Ischämie, welche nahe Null gehen. Diese Nullflüsse wurden sowohl von den Mikrosphären, als auch vom Laserdoppler detektiert. Am Messort des Jejunums konnte eine Korrelation zwischen Mikrosphären und Laserdoppler von $r=0,854$ erreicht werden.

Die Mittelwerte, die zum Zeitpunkt der Baseline im Rektum gemessen wurden, betragen $78,8 \pm 14,7$ AU.

Die Arbeitsgruppe Emmanuel, A.V et al. maßen im Rektum Werte von $208,2 \pm 17,6$ AU [59]. Booker et al. erhielten Werte von $251,0 \pm 67,0$ AU. Beim Vergleich der Werte muss auch hier wieder der Unterschied zwischen Mensch und Schwein beachtet werden. Zudem handelte es sich in dieser Untersuchung um Säuglinge, bei denen es unter Umständen eine andere Wichtung der Organfunktion gibt. Des weiteren wurde in den beschriebenen Arbeiten ein Gerät der Firma Moor Instruments, Devon, UK benutzt.

Ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Mikroperfusion im Gewebe ist die Sauerstoffsättigung. Diese fällt ab, wenn die Sauerstoffextraktion im Gewebe ansteigt, oder die Perfusion sinkt. Somit muss sie immer zusammen mit dem Blutfluss betrachtet werden, um genaue Aussagen über das Ausmaß einer eventuellen Ischämie und deren Ursachen zu treffen. In unserem Versuchsaufbau wurde als Referenzmessung zu den Werten des Laserdopplers eine Blutgasanalyse aus der Vena mesenterica superior durchgeführt. Hierzu wurde ein Katheter direkt operativ in die Vene eingeführt.

Der eben beschriebene Versuchsaufbau mit unserer Fragestellung ist, soweit wir wissen, derzeit der Erste. Es ergibt sich die Möglichkeit, unvermischtes venöses Blut isoliert aus dem Abflussgebiet der Vena mesenterica superior zu gewinnen. Thoren et al. schoben beim Menschen einen Katheter in die Venae hepaticae, um Parameter aus dem venösen Blut des Splanchnikusgebietes zu bestimmen [53]. Bei dieser Methode muss aber kritisch angemerkt werden, dass sich hierbei Blut aus dem Abflussgebiet der Vena mesenterica inferior und der Leber beimengt. Somit

Diskussion

kann man diese Parameter nur einschränkend zur Betrachtung der Mikrozirkulation im Dünndarm heranziehen. Bei unserer Messung konnte eine Korrelation zwischen den beiden Methoden von $r=0,891$ festgestellt werden. Die absoluten Sättigungswerte in % können direkt miteinander verglichen werden. Interessant ist zu erwähnen, dass bei Sättigungswerten des Laserdopplers unter 20 % die Werte schlecht miteinander zu korrelieren scheinen. Hier zeigen die mittels Blutgasanalyse gemessenen Sättigungswerte teilweise erheblich höhere Sättigungen des venösen Blutes, als die Werte des Laserdopplers. Diese Beobachtung lässt sich damit erklären, dass es während der absoluten Ischämie zu einem Reflux von venösem Blut am Katheter vorbei kommt. Das Blut, welches retrograd am Katheter vorbei fließt, stammt aus dem Abflussgebiet der Vena mesenterica inferior. Es ist stärker gesättigt als das Restblut aus der Vena mesenterica superior. Somit zeigen die Blutgasanalysen aus diesem Blut höhere Werte an als der Laserdoppler. Dieser misst die Sauerstoffsättigung direkt im Kapillarbett des Jejunums. Der hier vorhandene Schwachpunkt des Versuchsaufbaus beschränkt sich also lediglich auf die Referenzmethode.

Dritter gemessener Parameter der Laserdopplersonde war der Hämoglobingehalt. Als Referenzmethode diente auch hier venöses Blut aus demselben Katheter, wie zuvor beschrieben. Das Blut wurde ebenfalls zur Blutgasanalyse herangezogen. Beide Methoden korrelieren mit $r = 0,754$. Wichtig ist zu erwähnen, dass die Werte nicht direkt miteinander verglichen werden dürfen. Während die Blutgasanalyse direkte Werte in g/dl angibt, zeigt der Laserdoppler ähnlich wie bei den Flusswerten, nur relative Werte (AU) an. Diese können jedoch eigenständig gut im Verlauf bewertet werden.

Abschließend bleibt zusammenzufassen, dass der Laserdoppler an den drei Messorten (Magen, Jejunum und Rektum) qualitativ ähnlich gute Messergebnisse liefert. Die Flusswerte der drei Regionen zeigen hohe Korrelationen mit den Referenzmethoden. Es lassen sich reproduzierbare Werte ermitteln. Diese Werte sind der quantitative Blutfluss, die absolute Sauerstoffsättigung und der quantitative Hämoglobingehalt im Messvolumen.

Hämodynamik

Im Folgenden sollen kurz die wichtigsten Hämodynamikparameter diskutiert werden. Neben der intensivmedizinischen Überwachung der Versuchstiere war die Aufnahme dieser Herz-Kreislaufparameter sehr wichtig. Nur annähernd identische Versuchsbedingungen ließen eine Vergleichbarkeit unter den Gruppen zu.

Das Herzzeitvolumen zeigt zu Baselinebedingungen nahezu identische Werte. Somit kann in diesem Teil des Versuchs von annähernd gleichen Bedingungen ausgegangen werden. Zum Zeitpunkt der Ischämie steigt das HZV in allen Gruppen außer Sham leicht und nicht signifikant zu den Ausgangsbedingungen an. Dieser Anstieg kann über eine gesteigerte Nachlast durch plötzlichen Wegfall des Flussgebietes der AMS begründet werden. Der Anstieg kehrt sich spiegelbildlich um, wenn bei der Reperfusion plötzlich die AMS wieder perfundiert werden muss. Zuerst kompensiert das Herz diese Umverteilung mit einem Frequenzanstieg. Erst nach einigen Minuten normalisiert sich die Frequenz und das HZV wieder. In der ersten Interventionsphase fällt der Anstieg des HZV in der Dobutamingruppe auf. Dies erklärt sich durch die positiv inotrope Wirkung dieses vorwiegend β_1 -Agonisten. Die HZV-Werte fallen in den Gruppen Dobutamin und Vasopressin unter Gabe von Urapidil signifikant unter die Sham- und Baselinewerte.

Der MAP stieg leicht, aber nicht signifikant zum Zeitpunkt der Ischämie in allen Gruppen, außer Sham. Dieser Anstieg lässt sich durch den abrupten Wegfall des Stromgebietes der AMS erklären. Spiegelbildlich verhält es sich in den gleichen Gruppen zum Zeitpunkt der Reperfusion. Hier sinkt der MAP signifikant gegenüber der Shamgruppe. Weiterhin fällt in dieser Graphik noch der signifikante Abfall in den Gruppen Vasopressin und Dobutamin zum Zeitpunkt des letzten Reperusionszeitpunktes auf. Auch dieser Abfall ist durch die Urapidilgabe zu erklären.

Der Blutfluss der AMS lag bei Baselinebedingungen dicht beieinander, was für gut vergleichbare Ausgangsbedingungen zwischen den Gruppen spricht. In den Ischämiegruppen fiel dieser Wert auf null und beweist damit eine absolute Ischämie in diesem Stromgebiet. Interessant ist die Beobachtung, dass sich diese absoluten Nullwerte im Jejunum weder bei den Mikrosphären, noch bei den

Laserdopplerwerten finden. Die Mikrosphären besitzen, wie bereits beschrieben, bei der Fluoreszenzmessung ein gewisses Hintergrundflimmern ohne absolute Nullwerte. Auch der Laserdoppler misst zum Zeitpunkt der Ischämie keine absoluten Nullwerte. Selbst während der Ischämie befinden sich in den betroffenen Gefäßen die zellulären Bestandteile des Blutes durch die Beatmung oder Vasomotion in Bewegung. Diese artifizielle Blutbewegung wird vom Laserdoppler als Blutfluss detektiert

Diskussion der Methodik

Ein Nachteil der Studie war die Notwendigkeit, auf Versuchstiere zurückgreifen zu müssen. Dieser Fakt muss bei der Dateninterpretation berücksichtigt werden. Bei der Etablierung des Tiermodells wurde versucht, den anatomischen und physiologischen Gegebenheiten durch den Versuchsaufbau möglichst nahe zu kommen. Gleichzeitig war ein standardisiertes Versuchsprotokoll essenziell, um die Vergleichbarkeit zwischen den Versuchsgruppen zu gewährleisten. Somit mussten Teilschritte auch in Versuchsgruppen durchgeführt werden, die für die Betrachtung der Gruppe für sich eigentlich nicht notwendig gewesen wären.

Für die Untersuchung wurden deutsche Hausschweine verwendet. Um eine klinisch relevante Aussage zu treffen, ist eine menschenähnliche Anatomie und Physiologie wichtig. Dies trifft bei diesen Tieren am ehesten zu. So sind das Herz, wie auch die viszerale Organe in ihrer makroskopischen und mikroskopischen Morphologie dem Menschen sehr ähnlich. Das Gleiche gilt auch für den Aufbau des Gefäßsystems. Eine Reihe von vorausgegangenen Untersuchungen hat die Übertragbarkeit von im Tierexperiment beobachteten Phänomenen auf den Menschen belegt. So ist das Schweinmodell ein anerkanntes Tiermodell in der experimentellen Kardiologie und Herz-Thorax-Chirurgie. Ein normalerweise vorhandener Nachteil des Tierexperimentes ist die Verwendung gesunder Schweine. Phänomene, die im Zusammenhang mit den systemischen Gefäßveränderungen im Rahmen der Atherosklerose stehen, können so nicht erfasst werden und schränken die klinisch

Diskussion

relevante Aussage möglicherweise stark ein. Dieser Punkt spielte für die reine Evaluierung der Sonde keine Rolle. Jedoch konnten so unter standardisierten Bedingungen die Einflüsse der Operationstechniken auf die viszerale Perfusion und Funktion gesichert werden.

Bei diesem Versuchsaufbau musste der Darm der Tiere absolut frei von Verunreinigungen sein. Dies gestaltete sich aufgrund des bei Schweinen längeren Darmes sehr schwierig. Gute Bedingungen konnten jedoch mit einer im Methodikteil beschriebenen Diät erreicht werden. Aufgrund der Dauer und Zusammensetzung dieser Diät muss von einer Beeinflussung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes ausgegangen werden. So beobachteten beispielsweise Bauer et al. 1996 verschiedene Ausgangsflüsse für die Leber in Abhängigkeit von der Fütterung der Tiere [62]. Es liegt nahe, dass die Perfusion der viszeralen Organe von sehr viel komplexeren Vorgängen abhängig ist. So lassen sich die unterschiedlichen Mikrozirkulationsparameter diverser Studien nicht allein durch das differierende Körpergewicht der Versuchstiere, das verwendete Narkoseverfahren oder den Hämatokrit bzw. die Hämoglobinkonzentration erklären.

Bei der Durchführung der Narkose wurde auf inhalative Narkotika und Muskelrelaxanzien verzichtet, welche Einflüsse auf die Mikrozirkulation haben könnten. Die durchgeführte totale intravenöse Anästhesie mit Thiopental und Piritramid brachte eine ausreichend tiefe, kontinuierliche Narkose. Sie wurde bis Versuchsende aufrechterhalten, sodass sich eine Narkosedauer von zirka 10-12 Stunden ergab. Es wurden in keiner der Versuchsgruppen Diuretika verabreicht. Zur Volumensubstitution kamen nur Vollelektrolytlösung und Plasmaexpander zum Einsatz. Als Operationsmaterial wurden klinisch übliche Instrumente, Geräte, Abdeckmaterialien und andere Accessoires unter semisterilen Bedingungen verwendet. Der experimentelle Ablauf und die durchgeführten Untersuchungen machten teilweise ein Abweichen von operativen klinischen Standards notwendig. Die Anatomie des Schweins erforderte eine offene Präparation der Femoralgefäße, sowie auch eine Katheterisierung der Harnblase in offener Weise. Zur intensiven Überwachung der Hämodynamik und Applikation der Mikrosphären wurden mehr Katheter als klinisch üblich implantiert. Der Thorax wurde nach der

Interventionsphase nicht wieder verschlossen, sondern blieb über den gesamten Versuchszeitraum eröffnet. Dadurch konnte ein freier Zugang zum Herzen und den implantierten Kathetern gewährleistet werden.

Generell muss angemerkt werden, dass der Einfluss des Operationstraumas auf die Mikrozirkulation und den vegetativen Zustand des Tieres nicht unterschätzt werden darf. Es erfolgten zwei Leistenschnitte zur Katheteranlage, eine ausgedehnte Laparotomie und eine Thorakotomie. Trotz ausreichender Narkose muss hier von einer Stressantwort des Organismus ausgegangen werden. Als traumatischster Schritt des Versuches kann die Anlage des Flussmesskopfes um die AMS angesehen werden. Hierzu musste über einen Zugang retroperitoneal umliegendes Gewebe mobilisiert werden. Dabei kam es unweigerlich zu Irritationen der Nervenplexus im Splanchnikusgebiet. Diese hatten mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine nervale Antwort mit vegetativen Änderungen zur Folge.

Des Weiteren war dieser Präparationsschritt oft mit einem Blutverlust von ca. 200 – 300 ml verbunden. Durch diese Volumenverschiebung muss ebenfalls von einer Beeinflussung der Mikrozirkulation ausgegangen werden. Ein anderer Faktor, der sicher Einfluss auf die Mikrozirkulation hatte, war die Lagerung des Tieres. Über den gesamten Versuchsablauf wurden die Tiere auf dem Rücken gelagert. Hierbei kommt es zu hydrostatischen Umverteilungen des Blutes. Zudem lastete über diese Zeit das Gewicht der gesamten intraabdominellen Organe auf dem Retroperitoneum und der darin befindlichen Blutgefäße. Dieser Punkt ist wesentlich, geht man von einer mittleren Versuchsdauer von ca. 10 Stunden aus. Ein weiterer Punkt des Versuchsaufbaus, der kritisch betrachtet werden muss, ist die Flüssigkeitssubstituierung. Auftretende Blutverluste wurden nur mit Vollelektrolytlösung und Plasmaexpandern substituiert. Es wurden nicht, wie in der Klinik in solchen Fällen üblich, Vollblut oder andere Plasmaprodukte gegeben. Dies äußerte sich gerade gegen Versuchsende in einem sinkenden Hämoglobingehalt. Dieser Abfall des Hb hatte sicherlich auch Auswirkungen auf die Mikrozirkulation des Darmes. Jonas et al. [61] untersuchten die frühen Effekte auf die intestinale Mikrozirkulation nach Ischämie und Reperfusion mit unterschiedlichen Reperusionsprotokollen. Hierbei konnte eine isotonische Flüssigkeitssubstitution

Diskussion

des postischämischen Flüssigkeitsverlustes die intestinale Perfusion sogar verschlechtern. Des Weiteren ist die Verweildauer kristalloider Lösungen intravasal relativ kurz. Somit könnte eine vermehrte Volumensubstitution zur Aufrechterhaltung physiologischer Hämodynamikparameter das von Menger et al. [19] beschriebene interstitielle Ödem verstärkt haben. Dieses Ödem führt über einen s.g. „Circulus vitiosus“ zur weiteren Verschlechterung der Perfusion im Kapillarbett.

Anhang

Hämodynamik

Herzminutenvolumen, arterieller Mitteldruck und Blutfluss in der Arteria mesenterica superior wiesen keine deutlichen Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen zum Zeitpunkt der Ausgangsbedingungen auf (Abbildung 16-18). Es fanden sich jedoch Unterschiede im weiteren Protokollverlauf. Während die Graphen im Folgenden abgebildet sind, finden sich die Einzelwerte dieser drei Messungen im Anhang. Weitere Hämodynamikparameter und Ergebnisse der Blutgasanalysen werden ebenfalls im Anhang aufgeführt.

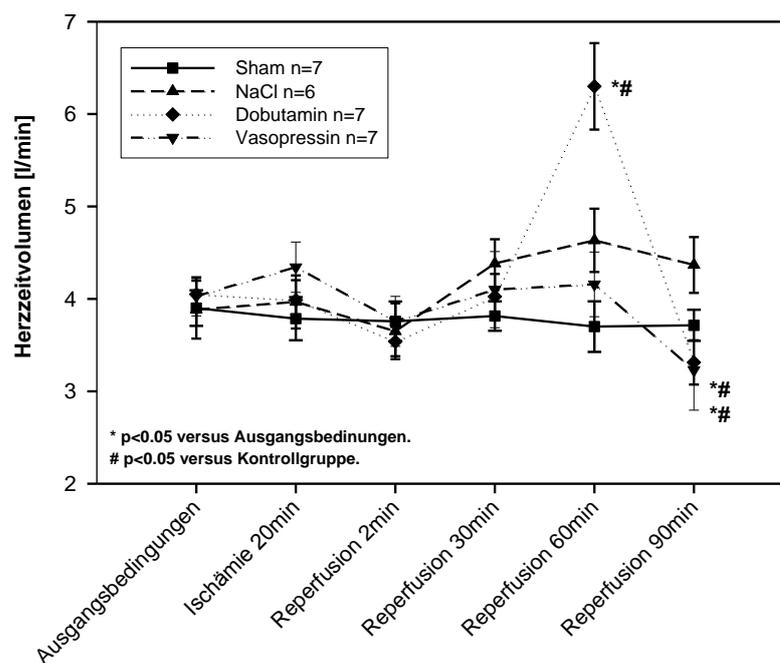


Abbildung 19: Herzzeitvolumen gemessen mit einem Swan-Ganz-Katheter

Anhang

Herzzeitvolumen [l/min]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	3,9±0,2	3,8±0,2	3,9±0,3	3,8±0,2	3,7±0,3	4,0±0,3
NaCl	3,9±0,3	3,9±0,3	3,7±0,3	4,4±0,3	4,6±0,3	4,4±0,3
Vasopressin	4,5±0,4	4,3±0,3	3,8±0,3	4,1±0,4	4,2±0,3	3,2±0,4*
Dobutamin	4,1±0,2	3,9±0,2	3,5±0,2	4,0±0,2	6,3±0,5*#	3,3±0,2*

Tabelle 8: HZV * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Das Herzzeitvolumen blieb bei allen Gruppen während der Ischämie relativ konstant. Es fiel nicht signifikant in allen Gruppen außer Sham während der ersten Phase der Reperfusion leicht ab, stieg danach aber erneut im Reperfuptionsverlauf an. Ein zu den Ausgangsbedingungen signifikanter Anstieg war unter Dobutamingabe zu beobachten. Lediglich in den Gruppen Dobutamin und Vasopressin, in denen Urapidil gegeben wurde, fiel das Herzzeitvolumen signifikant unter die Werte der Ausgangsphase.

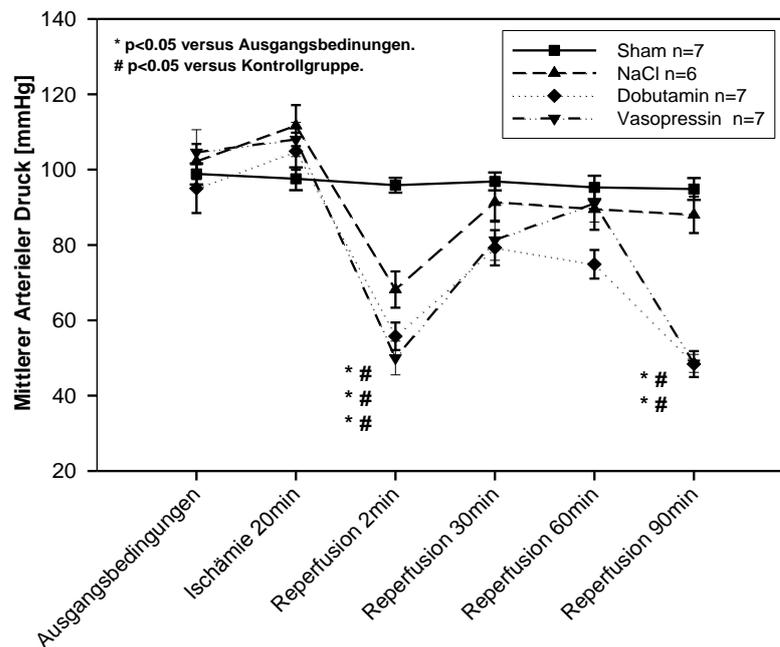


Abbildung 20: Mittlerer arterieller Blutdruck konstant gemessen in der Arteria femoralis sinistra

Anhang

Arterieller Mitteldruck [mmHg]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	97,4±2,9	89,0±3,2	90,1±3,7	88,3±3,5	82,4±4,3	83,4±3,9
NaCl	102,2±4,7	111,7±5,5	68,2±4,8*#	91,3±5,2	89,5±5,5	88,0±4,8
Vasopressin	104,6±6,0	108,0±4,5	50,0±4,5*#	81,3±5,4	91,0±4,9	48,6±2,4*#
Dobutamin	95,0±6,5	104,9±4,9	55,8±3,7*#	79,3±4,7	74,9±3,8	48,4±3,4*#

Tabelle 9: MAP * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Der arterielle Mitteldruck fiel in der Phase der Reperfusion signifikant unter die Werte der Ausgangsbedingungen. Er stieg in der weiteren Reperfusionsphase wieder an, erreichte jedoch nicht die Ausgangswerte. Unter Urapidilgabe wurde in den Gruppen Dobutamin und Vasopressin ein signifikanter Abfall des systemischen Blutdruckes unter die Werte der Ausgangsbedingungen beobachtet.

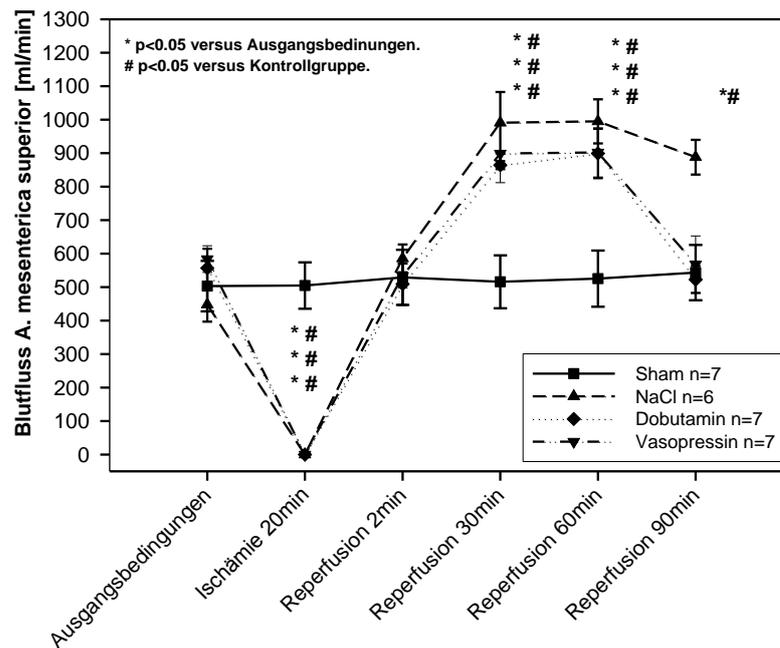


Abbildung 21: Blutfluss der Arteria mesenterica superior gemessen mittels konstantem Dopplerverfahren direkt am Abgang aus der Aorta abdominalis

Anhang

Blutfluss Arteria mesenterica superior [ml/min]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	474,4±73,9	504,7±69,2	529,1±82,2	515,9±78,9	525,3±83,8	543,3±82,6
NaCl	448,0±51,3	0,0000*#	585,8±41,6	991,0±91,7*#	995,0±65,9*#	888,0±51,9*#
Vasopressin	583,6±39,7	0,0000*#	533,1±35,4	898,9±86,9*#	902,1±73,3*#	567,9±85,0
Dobutamin	556,8±57,8	0,0000*#	509,0±62,0	864,4±11,9*#	899,1±73,8*#	522,6±40,1

Tabelle 10: Blutfluss AMS * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Der Blutfluss der Arteria Mesenterica superior war bei allen Gruppen außer Sham zum Zeitpunkt der Ischämie ohne Ausnahme gleich null. In der frühen Phase der Reperfusion glich sich dieser Wert in den drei Gruppen wieder weitestgehend den Ausgangsbedingungen an. Erst in der späteren Phase der Reperfusion stieg dieser signifikant höher, verglichen mit den Ausgangswerten und den Werten der Shamgruppe. Die Werte der drei Gruppen blieben auch während der Phase der Medikamentengabe auf ähnlichem Niveau. Auch zum Zeitpunkt der ersten Interventionsphase zeigten sich in den drei Gruppen fast unveränderte Werte, verglichen mit dem Ende der Reperfusion. Weder Vasopressin noch Dobutamin veränderten die Flusswerte signifikant verglichen mit denen der NaCl Gruppe.

Hämodynamikparameter

Herzfrequenz (min ⁻¹)	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	87,7±8,7	86,3±7,3	91,7±5,2	93,4±5,2	96,9 ±7,2	92,9±5,5
NaCl	72,3±2,8	84,3±4,6	132,0±12,3*#	134,3±10,9*#	126,7±11,6*#	117,3±11,0*#
Vasopressin	88,0±4,8	96,0±8,4	124,3±16,2*#	135,6±12,4*#	107,6±12,9	108,0±13,3
Dobutamin	80,5±6,2	92,3±11,7	119,8±13,5*#	127,0±7,8*#	169,9±9,3*#	107,3±5,6

Tabelle 11: Herzfrequenz * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Anhang

Bei allen Gruppen außer Sham zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz in der Reperfusion, verglichen mit den Ausgangsbedingungen. Die Herzfrequenz steigt ab Reperfusion lediglich in der Gruppe Dobutamin, fällt dann aber wieder in der Phase der Urapidilgabe.

Linksatrialer Druck [mmHg]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	9,4±0,3	9,3±0,4	8,9±0,6	8,6±0,5	9,0±0,6	9,1±0,6
NaCl	9,3±0,7	8,7±0,8	6,7±0,6*#	7,5±0,4	7,3±0,5	7,3±0,8
Vasopressin	9,9±0,6	9,1±0,5	7,1±0,9*#	8,0±1,0	9,7±0,3	8,4±0,9
Dobutamin	9,6±0,8	8,6±0,1	6,6±0,8*#	7,5±0,9	8,0±1,0	7,8±1,2

Tabelle 12: LAP * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Der linksatriale Druck (LAP) sank in allen Gruppen außer Sham in der ersten Phase der Reperfusion. Im weiteren Reperfuionsverlauf stieg dieser wieder, erreichte aber in keiner Gruppe die Ausgangswerte. Lediglich durch Vasopressingabe wurde in dieser Gruppe der LAP auf Werte nahe denen der Ausgangsbedingungen angehoben. In den Gruppen Vasopressin und Dobutamin sank der Wert unter Urapidilgabe leicht ab.

Zentralvenöser Druck [mmHg]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	8,4±0,4	8,1±0,5	8,0±0,5	7,9±0,5	8,3±0,4	8,1±0,3
NaCl	7,0±1,1	6,5±1,1	6,5±0,8	7,3±0,8	7,5±0,9	7,3±1,0
Vasopressin	8,1±0,6	7,6±0,6	6,9±0,8	7,6±0,7	8,8±0,7	8,1±0,9
Dobutamin	7,3±1,1	6,9±1,2	6,4±1,1	6,6±1,3	8,5±1,3	7,2±1,4

Tabelle 13: ZVD * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Der zentralvenöse Druck zeigte zu keiner Zeit und in keiner Gruppe signifikante Veränderungen verglichen mit der Ausgangsphase oder Shamgruppe.

Flüssigkeitsbilanz

Urinausscheidung [ml]	Ausgangsbedingung	Ischämie 60min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	110,7±6,4	100,7±4,1	101,4±3,6	104,3±3,4	104,3±3,0
NaCl	111,7±4,0	110,0±5,3	36,7±5,6*#	112,5±13,9	111,7±10,8
Vasopressin	121,4±5,9	115,0±4,5	29,3±4,9*#	115,7±5,3	44,1±3,1*#
Dobutamin	104,4±6,9	123,1±4,8	17,1±4,3*#	131,2±8,5	22,5±4,9*#

Tabelle 14: Urinausscheidung * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Die Urinausscheidung veränderte sich während der Ischämiephase in den Gruppen NaCl, Vasopressin und Dobutamin nicht signifikant. In der Reperusionsphase zeigte sich ein signifikanter Abfall der Diurese in allen Gruppen außer Sham. Diese stieg in den drei Gruppen während der Phase der ersten Intervention wieder an. Die Art der Medikamente hatte in dieser Phase keinen Einfluss auf die Diurese zwischen den drei Gruppen. Lediglich die Gabe von Urapidil senkte die Diurese in den Gruppen Vasopressin und Dobutamin signifikant unter die Werte von Sham und die der Ausgangsbedingungen.

balance liquid [l]	Op-Ausscheidung	Versuchsausscheidung	Gesamtausscheidung	Einfuhr	Bilanz
Sham	1,9±0,2	0,5±0,01	2,4±0,2	7,4±0,5	4,8±0,2
NaCl	2,0±0,4	0,5±0,02	2,5±0,4	6,8±0,5	4,7±0,1
Vasopressine	1,7±0,1	0,4±0,01	2,0±0,1	6,9±0,4	4,9±0,4
Dobutamin	1,5±0,1	0,4±0,02	1,9±0,1	7,1±0,5	5,2±0,3

Tabelle 15: Flüssigkeitsbilanz * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Die Urinausscheidung während der Operation war in der Dobutaminingruppe am niedrigsten, glich sich aber im Versuchsverlauf den Werten der anderen Gruppen an. Die Dobutaminingruppe war verglichen mit den restlichen Gruppen am meisten positiv bilanziert.

Blutgasanalysen

Bei allen gemessenen Parametern der Blutgasanalysen zu Ausgangsbedingungen war kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen zu beobachten (Tabelle 16-24).

Arterieller pH	Ausgangs- bedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	7,48±0,01	7,50±0,01	7,48±0,01	7,47±0,01	7,47±0,02	7,48±0,02
NaCl	7,51±0,01	7,50±0,01	7,39±0,02*#	7,41±0,01*#	7,42±0,02*#	7,44±0,02*#
Vasopressin	7,51±0,02	7,53±0,01	7,46±0,02*	7,44±0,01*	7,44±0,02*	7,45±0,01*
Dobutamin	7,45±0,02	7,49±0,01	7,38±0,02#	7,38±0,03*#	7,37±0,02*#	7,40±0,06*#

Tabelle 16: arterieller pH * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Venöser pH	Ausgangs- bedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	7,43±0,01	7,42±0,01	7,42±0,01	7,40±0,02	7,40±0,01	7,39±0,02
NaCl	7,43±0,01	7,22±0,05*#	7,21±0,02*#	7,35±0,02*	7,38±0,02	7,38±0,02
Vasopressin	7,44±0,01	7,19±0,05*#	7,18±0,03*#	7,34±0,02*	7,37±0,02	7,34±0,01*
Dobutamin	7,38±0,02	7,28±0,03*#	7,18±0,05*#	7,31±0,02*#	7,32±0,01*#	7,30±0,02*#

Tabelle 17: venöser pH * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Arterieller pO2 [mmHg]	Ausgangs- bedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	147,6±3,6	149,8±4,8	148,9±3,7	147,6±4,8	148,4±4,6	148,1±6,2
NaCl	158,6±4,7	156,9±4,6	144,3±2,1	144,9±3,7	140,4±7,4	146,9±3,7
Vasopressin	140,3±3,2	147,7±2,9	141,2±1,9	139,0±2,4	140,6±3,4	141,8±3,4
Dobutamin	155,6±5,9	160,1±5,3	149,5±3,7	147,0±6,9	139,1±6,3	140,2±2,9

Tabelle 18: arterieller pO2 * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Anhang

Arterieller pCO2 [mmHg]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	38,0±1,3	37,2±1,2	37,1±1,0	37,3±1,0	36,2±1,4	37,3±1,3
NaCl	38,6±0,7	35,7±0,6	44,2±2,0	41,6±0,8	41,0±2,2	39,8±1,5
Vasopressin	39,4±0,8	33,5±1,5	36,8±0,9	38,2±1,1	38,3±1,5	36,6±1,4
Dobutamin	39,9±1,5	34,5±1,2	41,0±1,5	42,8±0,9	42,0±1,2	34,2±4,6

Tabelle 19: arterieller pCO2 * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Arterieller BE [mmol/l]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	3,5±0,4	4,4±0,6	3,3±0,4	3,1±0,5	2,3±0,6	2,0±0,5
NaCl	6,5±0,6	4,5±0,8	1,3±0,5*#	1,8±0,5*#	1,4±0,8*	2,1±0,5
Vasopressin	7,1±1,0	4,6±0,9	1,5±0,9*#	1,5±0,8*#	1,5±0,4*	0,8±0,4*#
Dobutamin	2,7±0,1	2,1±1,2	-1,1±0,8*#	-0,6±0,5*#	-1,1±0,9*#	-1,5±0,9*#

Tabelle 20: arterieller BE * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Arterieller HCO3- [mmol/l]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	28,8±1,7	28,0±0,5	26,9±0,3	26,9±0,5	26,7±0,4	26,4±0,6
NaCl	30,1±0,6	27,9±0,8	26,4±0,4	26,4±0,7	25,7±0,3	26,4±0,3
Vasopressin	30,7±0,8	27,3±1,0	25,6±0,6	25,6±0,7	25,7±0,6	24,6±0,5
Dobutamin	26,9±0,9	25,5±1,2	25,3±1,3	24,3±0,6	24,0±0,8	23,2±0,8

Tabelle 21: arterieller HCO3 * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Laktatkonzentration Aorta abdominalis [mmol/l]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	1,5±0,2	1,6±0,2	1,5±0,2	1,5±0,2	1,4±0,2	1,5±0,1
NaCl	1,7±0,1	2,1±0,2*	3,0±0,3*#	2,7±0,2*#	2,5±0,2*#	2,2±0,2*#
Vasopressin	1,7±0,1	1,7±0,2	2,7±0,4*#	2,6±0,2*#	2,3±0,2*#	2,4±0,3*#
Dobutamin	1,7±0,2	1,8±0,2	2,6±0,3*#	2,4±0,3*#	2,2±0,2*#	2,9±0,3*#

Tabelle 22: arterielle Laktatkonzentration * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Anhang

Laktatkonzentration Vena mesenterica inferior [mmol/l]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	2,0±0,1	1,6±0,2	1,9±0,2	1,7±0,2	1,7±0,2	1,6±0,1
NaCl	1,9±0,1	5,7±0,8*##	5,5±0,3*##	3,7±0,3*##	3,2±0,3*##	2,7±0,2*##
Vasopressin	1,9±0,2	5,7±0,5*##	5,2±0,2*##	3,5±0,2*##	2,9±0,2*##	3,1±0,3*##
Dobutamin	2,1±0,1	4,9±0,6*##	5,4±0,4*##	3,2±0,3*##	2,6±0,2*##	3,4±0,2*##

Tabelle 23: venöse Laktatkonzentration * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Differenz zwischen arterieller und venöser Laktatkonzentration [mmol/l]	Ausgangsbedingung	Ischämie 20min	Reperfusion 2min	Reperfusion 30min	Intervention I 30min	Intervention II 30min
Sham	-0,4±0,2	-0,2±0,1	-0,4±0,2	-0,2±0,1	-0,3±0,1	-0,1±0,1
NaCl	-0,3±0,2	-3,5±0,9 **	-2,1±0,4 **	-1,1±0,2	-0,9±0,2	-0,4±0,1
Vasopressin	-0,3±0,1	-3,7±0,3 **	-2,5±0,4 **	-1,1±0,2	-0,6±0,1	-1,1±0,2
Dobutamin	-0,5±0,1	-3,0±0,7 **	-2,9±0,3 **	-0,8±0,2	-0,6±0,1	-0,5±0,2

Tabelle 24: arteriell venöse Differenz der Laktatkonzentration * p<0.05 vs. Ausgangsbedingungen. # p<0.05 Kontrollgruppe.

Literaturverzeichnis

1. Filsoofi, F., et al., *Predictors and outcome of gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery*. Ann Surg, 2007. **246**(2): p. 323-9.
2. D'Ancona, G., et al., *Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery*. Tex Heart Inst J, 2003. **30**(4): p. 280-5.
3. Chaudhuri, N., et al., *Intestinal ischaemia following cardiac surgery: a multivariate risk model*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(6): p. 971-7.
4. McSweeney, M.E., et al., *Adverse gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: can outcome be predicted from preoperative risk factors?* Anesth Analg, 2004. **98**(6): p. 1610-7, table of contents.
5. Kramer, S.C., et al., *Non-okklusive Darmischämie: Radiologische Diagnostik und Therapie*. Rofo, 2003. **175**(9): p. 1177-83.
6. Friedrich, I.S., R.; et al, *Der alte Patient in der Herzchirurgie*, in *Deutsches Ärzteblatt*. 2009. p. 416-22.
7. Ghosh, S., et al., *Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **21**(3): p. 411-6.
8. Russell, J.Y., *Volvulus of the stomach*. Br J Surg, 1950. **38**(149): p. 17-20.
9. *Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie*. Vom Vorstand der Dt. Ges. f. Gefäßchirurgie, Deutscher Ärzteverlag, Köln, 1998.
10. Kortmann, B. and E. Klar, *[Recognizing acute mesenteric ischaemia too late: reasons and diagnostic approach from a surgical point of view]*. Zentralbl Chir, 2005. **130**(3): p. 223-6.
11. Christenson, J.T., et al., *Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **108**(5): p. 899-906.
12. Klotz, S., et al., *Diagnosis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia after open heart surgery*. Ann Thorac Surg, 2001. **72**(5): p. 1583-6.
13. Wilcox, M.G., et al., *Current theories of pathogenesis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia*. Dig Dis Sci, 1995. **40**(4): p. 709-16.
14. Musleh, G.S., et al., *Off-pump coronary artery bypass surgery does not reduce gastrointestinal complications*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **23**(2): p. 170-4.
15. Venkateswaran, R.V., et al., *Lethal mesenteric ischaemia after cardiopulmonary bypass: a common complication?* Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **22**(4): p. 534-8.
16. Betzler, M., *Chirurgisch-technische Leitlinien bei intestinaler Ischämie*. Der Chirurg, 1998. **69**: p. 1-7.
17. Schwartzkopf, B. and M. Hennersdorf, *Einfluss der kardialen Zirkulation und einer herzwirksamen Medikation auf die Durchblutung der Bauchorgane*. Zentralbl Chir, 2005. **130**(3): p. 218-22.
18. Park, P.O., et al., *The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion*. Surgery, 1990. **107**(5): p. 574-80.

19. Menger, M.D., M. Rucker, and B. Vollmar, *Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary "no-reflow"*. Shock, 1997. **8**(1): p. 2-7.
20. Tofukuji, M., et al., *Mesenteric dysfunction after cardiopulmonary bypass: role of complement C5a*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(3): p. 799-807.
21. Parks, D.A. and D.N. Granger, *Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation*. Am J Physiol, 1986. **250**(6 Pt 1): p. G749-53.
22. de Groot, H., *Die Schädigung viszeraler Organe durch Ischämie und Reperfusion. Abläufe in pathogenetischen Netzwerken*. Zentralbl Chir, 2005. **130**(3): p. 202-12.
23. Braun, F., Klaus P., Müller, A, *Ischämie-Reperfusionsschaden bei Dünndarmtransplantation*. Transplantline, 2005. **11**: p. 29-43.
24. Velissaris, T., et al., *A prospective randomized study to evaluate splanchnic hypoxia during beating-heart and conventional coronary revascularization*. Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **23**(6): p. 917-24; discussion 924.
25. Luther, B., *Intestinale Durchblutungsstörungen. Mesenterialinfarkt, Angina abdominalis-Therapieoptionen, Prognosen*. 2001: Steinkopff Verlag, Darmstadt.
26. Rahman, S.H., et al., *Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis*. J Gastrointest Surg, 2003. **7**(1): p. 26-35; discussion 35-6.
27. Rossi, M., et al., *Cardiopulmonary bypass in man: role of the intestine in a self-limiting inflammatory response with demonstrable bacterial translocation*. Ann Thorac Surg, 2004. **77**(2): p. 612-8.
28. Martinez Pellus, A.E., et al., *Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination*. Intensive Care Med, 1997. **23**(12): p. 1251-7.
29. Siegelman, S.S., S. Sprayregen, and S.J. Boley, *Angiographic diagnosis of mesenteric arterial vasoconstriction*. Radiology, 1974. **112**(3): p. 533-42.
30. Ohri, S.K., et al., *Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability*. Ann Thorac Surg, 1993. **55**(5): p. 1080-6.
31. Eker, A., et al., *Mesenteric ischemia after coronary artery bypass grafting: should local continuous intra-arterial perfusion with papaverine be regarded as a treatment?* Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(2): p. 218-20.
32. Bihan, H., J.P. Lefaucheur, and A. Creange, *[Ischemic neuropathy following surgery for an aortic dissection]*. Presse Med, 2001. **30**(19): p. 966-8.
33. Ende, N., *Infarction of the bowel in cardiac failure*. N Engl J Med, 1958. **258**(18): p. 879-81.
34. Janda, A., G.W. Hagemüller, and H. Denck, *[Lactate in the diagnosis of acute intestinal vascular occlusions]*. Chirurg, 1984. **55**(7): p. 469-73.
35. Niederhauser, U., et al., *Mesenteric ischemia after a cardiac operation: conservative treatment with local vasodilation*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(6): p. 1817-9.
36. Allen, K.B., A.A. Salam, and A.B. Lumsden, *Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass*. J Vasc Surg, 1992. **16**(3): p. 391-5; discussion 395-6.

37. Knichwitz, G., et al., *Continuous intramucosal PCO₂ measurement allows the early detection of intestinal malperfusion*. Crit Care Med, 1998. **26**(9): p. 1550-7.
38. Kurland, B., L.J. Brandt, and H.M. Delany, *Diagnostic tests for intestinal ischemia*. Surg Clin North Am, 1992. **72**(1): p. 85-105.
39. Brandt, L.J. and S.J. Boley, *Nonocclusive mesenteric ischemia*. Annu Rev Med, 1991. **42**: p. 107-17.
40. Lieberman, J.M., et al., *Organ failure, infection, and the systemic inflammatory response syndrome are associated with elevated levels of urinary intestinal fatty acid binding protein: study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit*. J Trauma, 1998. **45**(5): p. 900-6.
41. Klemptner, J., et al., *Acute mesenteric ischemia following cardiac surgery*. J Cardiovasc Surg (Torino), 1997. **38**(6): p. 639-43.
42. Schutz, A., et al., *Acute mesenteric ischemia after open heart surgery*. Angiology, 1998. **49**(4): p. 267-73.
43. Luckner, G., et al., *Vasopressin as adjunct vasopressor for vasodilatory shock due to non-occlusive mesenteric ischemia*
Vasopressin als zusätzlicher Vasopressor bei vasodilatatorischem Schock aufgrund einer nichtokklusiven mesenterialen Ischämie. Anaesthesist, 2006. **55**(3): p. 283-286.
44. Knichwitz, G., C. Kruse, and H. van Aken, *[Intestinal malperfusion in critical care patients]*. Anaesthesist, 2005. **54**(1): p. 41-8.
45. Bone, H.G., M. Westphal, and H.C. Van Aken, *Vasopressin--not only good news!* Crit Care Med, 2002. **30**(11): p. 2604-5.
46. Dellinger, R.P., *Cardiovascular management of septic shock*. Crit Care Med, 2003. **31**(3): p. 946-55.
47. Kaleya, R.N. and S.J. Boley, *Acute mesenteric ischemia: an aggressive diagnostic and therapeutic approach*. 1991 Roussel Lecture. Can J Surg, 1992. **35**(6): p. 613-23.
48. Lock, G. and J. Scholmerich, *Non-occlusive mesenteric ischemia*. Hepatogastroenterology, 1995. **42**(3): p. 234-9.
49. Stern, M.D., *In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering*. Nature, 1975. **254**(5495): p. 56-8.
50. Van Oosterhout, M.F., et al., *Fluorescent microspheres to measure organ perfusion: validation of a simplified sample processing technique*. Am J Physiol, 1995. **269**(2 Pt 2): p. H725-33.
51. Bludau, M., et al., *Quantitative measurement of gastric mucosal microcirculation using a combined laser Doppler flowmeter and spectrophotometer*
Evaluation of laser Doppler flowmetry in the assessment of intestinal blood flow in cat. Dis Esophagus, 2008. **21**(7): p. 668-72.
52. Ahn, H., et al., *Evaluation of laser Doppler flowmetry in the assessment of intestinal blood flow in cat*. Gastroenterology, 1985. **88**(4): p. 951-7.
53. Thoren, A., M. Elam, and S.E. Ricksten, *Differential effects of dopamine, dopexamine, and dobutamine on jejunal mucosal perfusion early after cardiac surgery*. Crit Care Med, 2000. **28**(7): p. 2338-43.

54. Thoren, A., et al., *Jejunal and gastric mucosal perfusion versus splanchnic blood flow and metabolism: an observational study on postcardiac surgical patients*. Crit Care Med, 2000. **28**(11): p. 3649-54.
55. Nygren, A., A. Thoren, and S.E. Ricksten, *Effects of norepinephrine alone and norepinephrine plus dopamine on human intestinal mucosal perfusion*. Intensive Care Med, 2003. **29**(8): p. 1322-8.
56. Nygren, A., A. Thoren, and S.E. Ricksten, *Vasopressors and intestinal mucosal perfusion after cardiac surgery: Norepinephrine vs. phenylephrine*. Crit Care Med, 2006. **34**(3): p. 722-9.
57. Nygren, A., et al., *Autoregulation of human jejunal mucosal perfusion during cardiopulmonary bypass*. Anesth Analg, 2006. **102**(6): p. 1617-22.
58. Oltean, M., et al., *Laser-Doppler flowmetry in the monitoring of the human intestinal allograft: a preliminary report*. Transplant Proc, 2006. **38**(6): p. 1723-5.
59. Emmanuel, A.V. and M.A. Kamm, *Laser Doppler measurement of rectal mucosal blood flow*. Gut, 1999. **45**(1): p. 64-9.
60. Booker, P.D., A.J. Davis, and R. Franks, *Gut mucosal perfusion in infants undergoing cardiopulmonary bypass: effect of preoperative captopril*. Br J Anaesth, 1997. **79**(1): p. 14-8.
61. Jonas, J., et al., *Hypertonic/hyperoncotic resuscitation after intestinal superior mesenteric artery occlusion: early effects on circulation and intestinal reperfusion*. Shock, 2000. **14**(1): p. 24-9.
62. Kleinschmidt, S., et al., *Einfluss von Gamma-Hydroxy-Buttersäure und Pentoxifyllin auf Nierenfunktionsparameter bei koronarchirurgischen Eingriffen*. Anaesthesiol Reanim, 1997. **22**(4): p. 102-7.
63. Heymann, M.A., et al., *Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles*. Prog Cardiovasc Dis, 1977. **20**(1): p. 55-79.
64. Hales, J.R. and W.J. Cliff, *Direct observations of the behaviour of microspheres in microvasculature*. Bibl Anat, 1977(15 Pt 1): p. 87-91.
65. Glenny, R.W., S. Bernard, and M. Brinkley, *Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion*. J Appl Physiol, 1993. **74**(5): p. 2585-97.
66. Rudolph, A.M. and M.A. Heymann, *The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow*. Circ Res, 1967. **21**(2): p. 163-84.
67. Utley, J., et al., *Total and regional myocardial blood flow measurements with 25 micron, 15 micron, 9 micron, and filtered 1-10 micron diameter microspheres and antipyrine in dogs and sheep*. Circ Res, 1974. **34**(3): p. 391-405.
68. Buckberg, G.D., et al., *Some sources of error in measuring regional blood flow with radioactive microspheres*. J Appl Physiol, 1971. **31**(4): p. 598-604.
69. Archie, J.P., Jr., et al., *Measurement of cardiac output with and organ trapping of radioactive microspheres*. J Appl Physiol, 1973. **35**(1): p. 148-54.
70. Neutze, J.M., F. Wyler, and A.M. Rudolph, *Use of radioactive microspheres to assess distribution of cardiac output in rabbits*. Am J Physiol, 1968. **215**(2): p. 486-95.

71. Roth, J.A., et al., *Total and regional cerebral blood flow in unanesthetized dogs*. Am J Physiol, 1970. **219**(1): p. 96-101.
72. Katz, M.A., et al., *Measurement of intrarenal blood flow. I. Analysis of microsphere method*. Am J Physiol, 1971. **220**(6): p. 1903-13.
73. Tripp, M.R., et al., *Simultaneous regional myocardial blood flows by tritiated water and microspheres*. Am J Physiol, 1977. **232**(2): p. H173-90.
74. Schneider TA, L.W., Ure T, Vernava III, AM, *Mesenteric ischemia*. Dis Colon Rectum, 1994. **37**: p. 1163-1174.
75. Kornblith, P.L., S.J. Boley, and B.S. Whitehouse, *Anatomy of the splanchnic circulation*. Surg Clin North Am, 1992. **72**(1): p. 1-30.
76. Chow, L.C., F.P. Chan, and K.C. Li, *A comprehensive approach to MR imaging of mesenteric ischemia*. Abdom Imaging, 2002. **27**(5): p. 507-16.
77. Cappell, M.S., *Intestinal (mesenteric) vasculopathy. I. Acute superior mesenteric arteriopathy and venopathy*. Gastroenterol Clin North Am, 1998. **27**(4): p. 783-825, vi.
78. Takala, J., *Determinants of splanchnic blood flow*. Br J Anaesth, 1996. **77**(1): p. 50-8.
79. Fiddian-Green, R.G., *Gut mucosal ischemia during cardiac surgery*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1990. **2**(4): p. 389-99.
80. Lundgren, O. and U. Haglund, *The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger*. Life Sci, 1978. **23**(14): p. 1411-22.
81. Crenesse, D., et al., *Hypoxia-reoxygenation differentially stimulates stress-activated protein kinases in primary-cultured rat hepatocytes*. Transpl Int, 2000. **13 Suppl 1**: p. S597-9.
82. Cursio, R., et al., *Modulation of Kupffer cell activity by muramyl dipeptide ameliorates normothermic liver ischemia/reperfusion in rats*. Transplant Proc, 1999. **31**(5): p. 2146-7.
83. Ayub, K., et al., *Expression of inducible nitric oxide synthase contributes to the development of pancreatitis following pancreatic ischaemia and reperfusion*. Br J Surg, 2001. **88**(9): p. 1189-93.
84. Welbourn, C.R., et al., *Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil*. Br J Surg, 1991. **78**(6): p. 651-5.
85. Grotz, M.R., et al., *Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure*. Ann Surg, 1999. **229**(4): p. 478-86.
86. Krejci, V., et al., *Endothelin receptor antagonist bosentan improves microcirculatory blood flow in splanchnic organs in septic shock*. Crit Care Med, 2003. **31**(1): p. 203-10.
87. Boros, M., et al., *Endothelin 1 induces leukocyte adhesion in submucosal venules of the rat small intestine*. Gastroenterology, 1998. **114**(1): p. 103-14.
88. Majno G, A.A.I., Chiang J, Wright RL, *No reflow after cerebral ischemia*. Lancet, 1967. **ii**: p. 569-70.
89. Boley, S.J., L.J. Brandt, and R.J. Sammartano, *History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management*. Surg Clin North Am, 1997. **77**(2): p. 275-88.
90. Beyer, D., et al., *[Roentgenographic findings of experimental bowel ischaemia in dogs following occlusion of the superior mesenteric artery (author's transl)]*

- [Diagnostic value of abdominal plain films in acute pancreatitis (author's transl)]. *Rofo*, 1980. **132**(4): p. 377-85.
91. Tiedemann, F., *Von der Verengung und Schliessung der Pulsadern in Krankheiten* Heidelberg & Leipzig: Groos. 1843. 316
92. Hengesbach, B., *Das Verschlusssyndrom der Visceralarterien*, in *Dissertation, Medizinische Fakultät Universität Köln*. 1975, Köln.
93. Clark, R.A. and T.E. Gallant, *Acute mesenteric ischemia: angiographic spectrum*. *AJR Am J Roentgenol*, 1984. **142**(3): p. 555-62.
94. Cagnet, F., et al., *Chronic mesenteric ischemia: imaging and percutaneous treatment*. *Radiographics*, 2002. **22**(4): p. 863-79; discussion 879-80.
95. Haage, P., T. Krings, and T. Schmitz-Rode, *Nontraumatic vascular emergencies: imaging and intervention in acute venous occlusion*. *Eur Radiol*, 2002. **12**(11): p. 2627-43.
96. Jakschik, J., P. Decker and A. Hirner, *Die Bedeutung des Therapiezeitpunktes für die Auswirkungen der systemischen und lokalen Therapie mit dem ACE-Hemmer Captopril auf die intestinale Mikrozirkulation bei bestehender mesenterialer Ischämie. Eine tierexperimentelle Studie am Schwein*. *Langenbecks Arch Chir*, 1995. **380**(5): p. 273-80.
97. Boley, S.J., et al., *Initial results from an aggressive roentgenological and surgical approach to acute mesenteric ischemia*. *Surgery*, 1977. **82**(6): p. 848-55.

Danksagung

Herrn Univ. Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers (Direktor der Abteilung für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes Homburg / Saar) danke ich für die zahlreichen Ideen zu diesem Thema, aber vor allem für die überaus großzügige Unterstützung und sehr geduldige Betreuung dieser Arbeit.

Ich danke Hagen Bomberg für die Mitumsetzung des Projektes, sein unendliches Durchhaltevermögen, wenn Anderen die Motivation fehlte, seine Kreativität schwierige Probleme zu lösen und die Ausdauer beim Umgang mit den schier unendlichen Datenmengen. Ohne ihn hätte das Projekt nicht erfolgreich zu Ende gebracht werden können.

Dr. Benjamin Bierbach danke ich für die Idee dieses interessanten Themas, die Betreuung der Arbeit und für die Durchführung der Versuche im Tierlabor. Spezielle Probleme verlangen sehr spezielle Methoden.

Herrn Prof. Dr. M.D. Menger (Direktor der experimentellen Chirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes Homburg / Saar) und seinem gesamten Team danke ich für die Möglichkeiten, in seinem Labor arbeiten zu dürfen, für die anregenden Diskussionen und die tatkräftige Unterstützung während der Versuche im Tierlabor. Spezieller Dank gilt Elisabeth Gluding, Janine Becker und Claudia Scheuer, die tatkräftig geholfen und oft kleine Missgeschicke ausgebadet haben.

Herr Prof. Dr. med. O. Kempfski (Neurochirurgische Pathophysiologie Gutenberg Universität Mainz) und seinem Team danke ich, dass Sie es

Danksagung

unserer Arbeitsgruppe möglich gemacht haben, in Ihrem Institut zu forschen und mit Ihrem Team als unkomplizierter Ratgeber uns zur Seite standen.

Dank gilt auch Karin Simon, die oft zu später Stunde geholfen hat Proben zu bearbeiten und auch sonst privat durch diese Doktorarbeit zurückstecken musste.

Dank gilt aber vor allem meinen Eltern, die mir mein Studium und damit auch diese Dissertation ermöglicht haben!

Lebenslauf

Name: Stephan Flache
Geboren am: 01.06.1982, Berlin-Lichtenberg
Anschrift: Zweibrücker Str. 9, 66424 Homburg

Schulbildung:

Grundschule: 1989-1991 35. Oberschule
Hohenschönhausen,
1991-1995 13. „Grundschule im
Grünen“
Gymnasium: 1995-2002 Wieland-Herzfelde
Gymnasium Berlin-Weissensee
Schulabschluss: Abitur, Juni 2002

Studium:

Universität: seit 01.04.2004 Studium der
Humanmedizin an der Universität des
Saarlandes, 2. Staatsexamen Mai 2010
Famulaturen: 07.08.-05.09.06 Thoraxchirurgie
Heliosklinikum Emil von Behring, Berlin
05.03.-05.04.07 Herz-Thoraxchirurgie,
Universitätsklinik des Saarlandes

Lebenslauf

01.08.-01.09.07 Anästhesie,
Universitätsklinik des Saarlandes

01.09.-01.10.08 Allgemeinchirurgie,
Brüderkrankenhaus Trier

01.07.-01.08. Unfallchirurgische D-
Arztpraxis, Dr. Mühl-Benninghaus, Berlin

Praktisches Jahr:

02/2009-04/2009 Allgemeinchirurgie
University of Namibia

04/2009-06/2009 Herz-Thoraxchirurgie
Sahlgrenska University Göteborg,
Schweden

06/2009-08/2009 Pneumologie
Universität des Saarlandes

08/2009-10/2009 Innere Medizin
Memorial University Neufundland
Kanada

10/2009-01/2010 Anästhesiologie
Universitätsspital Zürich, Schweiz

Nebentätigkeit:

2007-2010 Perfusionsdienst „Deutsche
Stiftung für Organtransplantation“

2006-2007 Studentenbetreuung als
Moniteur in der Anatomie