

Aus der Klinik für Thorax- und Herz-, Gefäßchirurgie
Universitätskliniken, Homburg / Saar
Direktor Prof. Dr. med. H.-J. Schäfers

Mikrozirkulation des Gastrointestinaltraktes bei extrakorporaler Zirkulation

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2012

vorgelegt von
Hagen Bomberg
geb. am 27.07.1981 in Berlin

Tag der Promotion:

Dekan:

Berichterstatter:

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	1
1.1 ZUSAMMENFASSUNG	1
1.2 SUMMARY	3
2. EINFÜHRUNG	5
2.1 INZIDENZ, DEFINITION, LETALITÄT	5
2.2 KLINIK UND DIFFERENZIALDIAGNOSE	6
2.3 PATHOPHYSIOLOGIE	7
2.4 AUSWIRKUNGEN DER HERZ-LUNGEN-MASCHINE AUF DAS SPLANCHNIKUSGEBIET	8
2.5 DIAGNOSTIK	10
2.6 BLUTPARAMETER	10
2.7 O ₂ C MIT LASER DOPPLER	12
2.8 FRAGESTELLUNGEN	13
3. MATERIAL UND METHODEN	14
3.1 STUDIENAUFBAU	14
3.2 PRÄOPERATIVE PHASE	15
3.3 PRÄMEDIKATION	15
3.4 ANÄSTHESIE UND BEATMUNG	16
3.5 OPERATIVE PHASE	17
3.6 STABILISIERUNGSPHASE	20
3.7 INTERVENTIONSPHASE	20
3.8 MESSWERTE	22
3.8.1 HÄMODYNAMIK UND TRANSIT TIME FLUSSMESSUNG	24
3.8.2 O ₂ C MIT LASER DOPPLER	24
3.8.3 INTRAVITALMIKROSKOPIE	25
3.8.4 BLUTPARAMETER	26
3.9 STATISTISCHE ANALYSE	26
4. ERGEBNISSE	28
4.1 HÄMODYNAMIK (HZV, MAP, SVR)	28
4.2 MIKROZIRKULATION UND TRANSIT TIME FLUSSBESTIMMUNG	30
4.3 INTRAVITALMIKROSKOPIE	37
4.4 BLUTPARAMETER	38
4.4.1 BGA UND LAKTAT	38
4.4.2 IFABP	42
4.4.3 ENDOTHELIN	43
4.4.4 VASOPRESSIN	44

5. DISKUSSION	45
5.1 HINTERGRUND	45
5.1.1 RISIKOFAKTOREN FÜR DIE NOMI	45
5.1.2 HLM UND MINDERPERFUSION IM GIT	47
5.1.3 PATHOPHYSIOLOGIE DER DARMPERFUSION	51
5.1.4 VASOPRESSOREN	54
5.1.5 VASOPRESSIN	54
5.2 METHODIK	58
5.2.1 O2C MIT LASER DOPPLER	59
5.2.2 INTRAVITALMIKROSKOPIE (IVM)	61
5.2.3 BLUTPARAMETER	61
5.3 DISKUSSION DER RESULTATE	64
5.3.1 KONTROLLGRUPPE	64
5.3.2 GRUPPE DER DARMISCHÄMIE	64
5.3.3 GRUPPE DER HERZ-LUNGEN-MASCHINE	67
5.4 FAZIT	72
6. ANHANG	73
7. LITERATURVERZEICHNIS	79
8. DANKSAGUNG	95
9. LEBENSLAUF	97
10. VERÖFFENTLICHUNGEN	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Systemischer vaskulärer Widerstand (SVR) ($\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$).....	29
Abbildung 2: Mukosaler Blutfluss des Magens (AU).....	30
Abbildung 3: Mukosale Sauerstoffsättigung des Magens (%).....	31
Abbildung 4: Mukosaler Blutfluss des Rektums (AU)	32
Abbildung 5: Mukosale Sauerstoffsättigung des Rektums (%)	33
Abbildung 6: Blutfluss der A. mesenterica superior (AMS) (ml/min)	34
Abbildung 7: Mukosaler Blutfluss des Jejunums (AU)	35
Abbildung 8: Mukosale Sauerstoffsättigung des Jejunums (%).....	36
Abbildung 9: Perfundierte Gefäßdichte des Jejunums (cm/cm^2).....	37
Abbildung 10: Arterielle Laktatkonzentration (mmol/l)	38
Abbildung 11: Kaliumionenkonzentration venös (mmol/l)	39
Abbildung 12: Laktatkonzentration venös (mmol/l).....	40
Abbildung 13: pH-Wert venös.....	41
Abbildung 14: IFABP venös (pg/ml).....	42
Abbildung 15: Endothelinspiegel arteriell (pg/ml).....	43
Abbildung 16: Vasopressinspiegel arteriell (pg/ml).....	44
Abbildung 17: Temperatur in Grad Celsius.....	73
Abbildung 18: Flüssigkeitsbilanz in Liter am Versuchsende	73
Abbildung 19: Linksatrialer Druck (LAP) (mmHg).	74
Abbildung 20: Der arterielle Hämoglobin Wert (g/dl).	74
Abbildung 21: Der venöse Hämoglobin Wert (g/dl).....	75
Abbildung 22: Der mukosale Hämoglobinwert des Jejunums (AU)	75
Abbildung 23: Der venöse sO_2 (%).....	76
Abbildung 24: Herzzeitvolumen (l/min)	76
Abbildung 25: Mittlerer Arterieller Druck (MAP) (mmHg)	77
Abbildung 26: Arterieller pH-Wert	77
Abbildung 27: Arterielle Kaliumionenkonzentration (mmol/l).....	78
Abbildung 28: Venöser Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (mmHg)	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Versuchsgruppen.....	15
Tabelle 2: Hämodynamik- und Beatmungsparameter	22
Tabelle 3: Zeitpunkte und Probengewinnung	23
Tabelle 4: Risikofaktoren für GIT-Komplikationen nach HLM	46
Tabelle 5: Zeitliche Abfolge der akuten intestinalen Ischämie	52

Abkürzungen

AMS:	Arteria mesenterica superior
AVP:	Vasopressin
CRP:	C-reaktives Protein
GIT:	Gastrointestinaltrakt
Hb:	Hämoglobin
HLM:	Herz-Lungen-Maschine
Hkt:	Hämatokrit
HZV:	Herzzeitvolumen
IFABP:	Intestinal fatty acid binding protein
IL-6:	Interleukin 6
INR:	International Normalized Ratio
LAP:	Druck im linken Vorhof
MAP:	mittlerer arterieller Druck
min:	Minuten
NaCl:	0,9 % NaCl-Lösung
NO:	Stickstoffmonoxid
NOMI:	Nicht-okklusive mesenteriale Ischämie
SD:	Standard Deviation
Sham:	Kontrollgruppe
SIRS:	Systemic Inflammatory Response Syndrome
sO ₂ :	Sauerstoffsättigung
SVR:	Systemisch vaskulärer Widerstand
TTF:	Transit time Flussmessung
TNF:	Tumor Nekrose Faktor
VMS:	Vena mesenterica superior
vs.:	versus

1. Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Die Inzidenz von gastrointestinalen Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen, nach Anwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM), wird mit 1 % bis 4 % angegeben^{3, 193}. Die nicht-okklusive mesenteriale Ischämie ist die am meisten gefürchtete mit einer Sterblichkeit von bis zu 90 %^{3, 193}. Diese Arbeit untersucht die Auswirkung der HLM auf die Zirkulation des Gastrointestinaltraktes.

Methoden: Es wurden drei Versuchsgruppen, bestehend aus Schweinen (n=6), untersucht: I. Sham. II. Ischämie: Verschluss der Arteria mesenterica superior (AMS) für eine Stunde. III. HLM: Eine Stunde HLM. Alle Tiere wurden anschließend 90 Minuten reperfundierte. An allen Schweinen wurden mittels Laser Doppler Flussmessung (LDF) die Mikrozirkulation im Jejunum kontinuierlich aufgezeichnet. Der Blutfluss in der AMS, gemessen mit Transit time Flussmessung, Hämodynamik, intestinal fatty acid binding protein (IFABP), Vasopressinspiegel und die jejunale Kapillardichte mittels Intravitalmikroskopie wurden gemessen. Die Zeitpunkte waren Ausgangsbedingungen, HLM / Ischämie 20 min, Reperfusion 2 min, Reperfusion 30 min, Reperfusion 60 min und Reperfusion 90 min.

Ergebnisse: Der Blutfluss in der AMS kam während Ischämie zum Erliegen, während er in allen anderen Gruppen konstant blieb ($p < 0,05$). Im Vergleich zu Sham ging der mukosale jejunale Blutfluss signifikant während Ischämie und HLM zurück (495 ± 42 AU vs. $17,7 \pm 4,3$ AU und 242 ± 55 AU; $p < 0,05$). Die Intravitalmikroskopie zeigte die gleichen Ergebnisse für die mukosale jejunale Gefäßdichte während Ischämie und HLM ($197 \pm 3,4$ cm/cm² gegenüber 0 cm/cm²; $p < 0,05$ und $151 \pm 5,1$ cm/cm², $p < 0,05$). Die in der Vena portae gemessene IFABP-Konzentration erhöhte sich signifikant im Vergleich zum Ausgangswert unter Ischämie ($56,0 \pm 22$ pg/ml vs. 223 ± 21 pg/ml; $p < 0,05$), während unter HLM nur ein tendenzieller Anstieg beobachtet wurde ($40,8 \pm 13$ pg/ml vs. $77,0 \pm 24$ pg/ml), und es bei Sham konstant blieb ($64,5 \pm 6,1$ pg/ml vs. $57,4 \pm 9,9$ pg/ml). Der arterielle Vasopressinspiegel verminderte sich unter HLM signifikant ($137 \pm 7,1$ pg/ml vs. $75,2 \pm 4,5$ pg/ml; $p < 0,05$) im Gegensatz zu Sham ($142 \pm 7,0$ pg/ml vs. $136 \pm 8,5$ pg/ml) und Ischämie ($166 \pm 7,5$ pg/ml vs. $167 \pm 6,2$ pg/ml).

Zusammenfassung: Der Einsatz der Herz-Lungenmaschine führte zu einer Verminderung der jejunalen Mikrozirkulation mit Zellschäden, die mit einem

abnehmenden arteriellen Vasopressinspiegel einhergeht. Vasopressin scheint eine aktive Rolle in der mukosalen jejunalen Gefäßregulation und der jejunalen arterio-venösen Shuntgefäßregulation unter HLM zu haben.

1.2 Summary

Background: The incidence of gastrointestinal complications after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) has been reported to range from 1 % and 4.1 %^{3, 193}. Most severe is non-occlusive mesenteric ischemia with mortality up to 90 %^{3, 193}. The aim of this study was to investigate the genesis of intestinal ischemia during CPB surgery.

Methods: Three groups of pigs (each n=6) were studied: I. Sham. II. Ischemia: 1 hour occlusion of the superior mesenteric artery (AMS). III. CPB: 1 hour CPB. All animals were afterwards reperfused for 90 minutes. In all pigs, a laser Doppler flowmeter (LDF) was used to measure jejunal mucosal microcirculation continuously. AMS blood flow measured with transit time flowmeter, hemodynamics, intestinal fatty acid binding protein (IFABP), vasopressin levels and intravital microscope were recorded. Time points were baseline, ECC / ischemia 20 min, reperfusion 2 min, reperfusion 30 min, reperfusion 60min and reperfusion 90 min.

Results: Blood flow in the AMS decreased significantly during ischemia, but remained constant in all other groups. Compared to Sham jejunal blood flow decreased significantly during ischemia and CPB (495 ± 42 AU vs. 17.7 ± 4.3 AU; $p < 0.05$ and 242 ± 55 AU; $p < 0.05$). Intravital microscope showed similar results for jejunal mucosal vessel density during ischemia and CPB (197 ± 3.4 cm/cm² vs. 0 cm/cm²; $p < 0.05$ and 151 ± 5.1 cm/cm²; $p < 0.05$). IFABP measured in the portal vein increased significantly compared to baseline only during ischemia (56.0 ± 22 pg/ml vs. 223 ± 21 pg/ml; $p < 0.05$), decreased mildly during CPB (40.8 ± 13 pg/ml vs. 77.0 ± 24 pg/ml), and remained constant in Sham (64.5 ± 6.1 pg/ml vs. 57.4 ± 9.9 pg/ml). The arterial plasma level of vasopressin decreased significantly in CPB (137 ± 7.1 pg/ml vs. 75.2 ± 4.5 pg/ml; $p < 0.05$) compared with Sham (142 ± 7.0 pg/ml vs. 136 ± 8.5 pg/ml) and Ischemia (166 ± 7.5 pg/ml vs. 167 ± 6.2 pg/ml).

Conclusion: CPB results in decreased jejunal microcirculation and cellular damage, associated with a decrease of the arterial plasma level of vasopressin. Thus, vasopressin seems to have an active role in intestinal vasoregulation of mucosal jejunal vessels and jejunal arterio-venous shunt vessels during CPB.

2. Einführung

In den letzten 50 Jahren hat die Herz-Chirurgie kontinuierlich ihre Therapiemöglichkeiten erweitert^{9, 43, 50, 59, 104, 126-127, 233}. Gleichzeitig konnten die chirurgischen Behandlungsverfahren auch für immer ältere Patienten sicher zum Einsatz gebracht werden^{67, 70}. Mit einem hohen Lebensalter steigt die Komorbidität²¹⁵, die einen direkten Einfluss auf die Sterblichkeit nach Herzoperationen hat^{165, 196, 231}.

Die wichtigste Ursache für die Sterblichkeit nach Herzoperationen ist heute das Multiorganversagen^{2, 15, 45, 93, 165, 169, 247}. Das Multiorganversagen ist der Abschluss einer gemeinsamen Endstrecke mit einer Vielzahl pathologischer Prozesse (z. B. Sepsis, SIRS, anaphylaktischem Schock, usw.)^{45, 169}. Die Sepsis und das Multiorganversagen haben eine mögliche Ursache in gastrointestinalen Komplikationen²¹⁹. Komplikationen des Gastrointestinaltraktes (GIT) treten bei knapp 10 % der intensivtherapeutisch behandelten Patienten auf und sind mit einer deutlich höheren Letalität (etwa 44 %) im Vergleich zu Intensivpatienten ohne GIT-Komplikationen (etwa 5 %) verbunden¹⁸⁹. Die GIT-Komplikationen werden auf Minderperfusionsen des GIT zurückgeführt^{55, 97, 139, 150, 216}. In den letzten Jahren sind GIT-Minderperfusionsen nach herzchirurgischen Operationen, wie die Mesenterialischämie zunehmend in das klinische Interesse gerückt^{68, 74, 85, 232}.

2.1 Inzidenz, Definition, Letalität

Ein viertel der mit 0,5 bis 4 % auftretenden GIT-Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen sind Mesenterialischämien^{3, 7, 60, 68, 78, 111, 122, 161, 168, 193, 209, 229, 248}. Die Definition der Mesenterialischämie ist nicht einheitlich. Ist in der angiografischen Diagnostik ein arterieller oder venöser Verschluss sichtbar, spricht man von einem akuten Mesenterialarterienverschluss oder einer Mesenterialvenenthrombose. Zeigt die Angiografie eine Arkadenminderung ohne Verschluss arterieller oder venöser Gefäße, leitet sich daraus die Definition der nicht-okklusiven Mesenterialischämie (NOMI) ab^{4, 41, 106-107, 121, 141}. Die klinische Einteilung, nach den Leitlinien der American Gastroenterological Association, teilt die NOMI den akuten arteriellen Mesenterialischämien zu¹:

Die NOMI wird ihrerseits als Vasospasmus im Splanchnikusgebiet ohne Okklusion der großen intestinalen Gefäße beschrieben, die nicht auf Arteriosklerose oder Vaskulitiden zurückzuführen ist ^{4, 141}. Die Erkrankung wird als schwer angesehen, wenn alle Äste der A. mesenterica superior verengt sind, oder wenn weniger als 50 % der arteriellen Arkaden während der Angiografie sichtbar werden. Die mittelschwere NOMI wird klassifiziert, wenn nur einige der großen Abgänge betroffen sind oder mehr als 50 % der arteriellen Arkaden und intramuralen Gefäße gut durchblutet erscheinen ¹¹⁷. Die NOMI betrifft überwiegend den distalen Dünndarm mit Übergang zum Dickdarm ⁹⁹.

Die Inzidenz der NOMI innerhalb aller Mesenterialischämien ist zwischen 4 % und 60 % ^{42, 58, 62, 78, 107, 147, 179, 210, 229}. Mit höherem Lebensalter (Durchschnittsalter 82 Jahre) steigt die Inzidenz der NOMI bis auf das Zwanzigfache an ^{4, 229}. Zusammenfassend ist die NOMI ein bisher wenig beachtetes Krankheitsbild nach herzchirurgischen Operationen, welches mit einer hohen Sterblichkeit von 30 bis 93 % einhergeht ^{3, 7, 21, 106-107, 116, 121, 193, 201, 245}.

2.2 Klinik und Differenzialdiagnose

Schmerz ist das klassische Erstsymptom bei Mesenterialischämie ¹⁴⁸. Ob dieses auch für die NOMI gilt, ist nicht gut geklärt, da viele der Patienten sediert sind und sich deshalb nicht äußern können ^{35, 117}. Darüber hinaus können abdominale Schmerzen auch beim wachen unsedierten Patienten mit NOMI in 15 bis 25 % der Fälle fehlen ²⁸. Typischerweise schließt sich ein stilles, fast beschwerdefreies Intervall, ein so genannter „fauler Frieden“ an. Das Endstadium ist durch irreversible organische Schäden gekennzeichnet und geht mit paralytischem Ileus, Durchwanderungsperitonitis mit akutem Abdomen, Nierenversagen und schwerem Schock einher ^{96, 117, 187}. Weiterhin können die gleichen Symptome wie beim SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) auftreten. Die Symptome sind definiert nach den Kriterien der American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine consensus conference ¹³². Die unspezifischen klinischen Symptome führen dazu, dass man die NOMI nur diagnostiziert, wenn man nach ihr sucht.

2.3 Pathophysiologie

Aufgrund der anatomischen Besonderheiten ist die Darmschleimhaut anfällig für Mikrozirkulationsstörungen. Die zentral in den Villi gelegenen Arteriolen laufen parallel zu abführenden Kapillaren und Venolen. Diese Anordnung begünstigt durch das Gegenstromprinzip eine Reduktion des Sauerstoffgehaltes im Blut der Arteriolen. Dies begünstigt wiederum eine Minderperfusion der Zottenspitzen mit der Folge von Epithelnekrosen und Störungen der Integrität der Darmbarriere^{39-40, 47, 84}. Um eine Mesenterialischämie zu provozieren, reicht es, den arteriellen Blutdruck für 30 min auf 40 bis 45 mmHg zu senken⁸¹.

Im Verlauf der Mesenterialischämie entwickeln sich folgende Phänomene:

Initial reagiert der Darm auf eine Hypoxie mit einer Hyperperistaltik, Spastizität der Muskulatur und Funktionsbeeinträchtigung. Nach etwa 2 Stunden kommt es durch einen progredienten Tonusverlust zu einem paralytischen Ileus mit einer allmählichen Transsudation von Blut und Blutplasma in die Darmwand und in das Darmlumen. Es kommt somit zu einer Flüssigkeitssequestration. Schließlich führt die bakterielle Besiedelung der durch die Hypoxie entstandenen Nekrosen zu einer Durchwanderungsperitonitis mit Septikämie¹²⁰. Bei einer Perforation kann dieser Zustand in eine kotige Peritonitis übergehen⁵⁷. Letztendlich tritt ein septischer Schock ein.

Durch die schockbedingte Vasokonstriktion wird die Ischämie im GIT verstärkt, sodass sich hier ein „Circulus vitiosus“ schließt¹²⁰.

Als weitere Folge einer Ischämie stellt der Körper die Stoffwechselforgänge um. Anstatt der aeroben erfolgt die anaerobe Glykolyse. Das daraus im Überschuss entstehende Laktat kann nicht mehr ausreichend in die Gluconeogenese eingehen. Folglich kommt es zu einer Erhöhung der Laktatkonzentration im Serum¹²⁴.

Im septischen Schock kann das globale Herzzeitvolumen erhöht sein. Aber es kommt durch Shuntbildung zu einer Fehlverteilung des Blutflusses. Dies geschieht durch die gesteigerte Freisetzung von Stickstoffmonoxid über eine erhöhte Produktion von induzierbarer NO-Synthase. Die NO-Synthase wird aktiviert durch Zytokine, die durch aktivierte Leukozyten freigesetzt werden. Die Folge ist eine Minderperfusion der Kapillarstromgebiete von Geweben und Organen. Daraus entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Dieser Mechanismus führt zur Ischämie der betreffenden Gewebsareale⁹⁸.

Aktivierete Leukozyten führen durch Freisetzung verschiedenster Mediatoren, wie reaktiver Sauerstoffspezies und proinflammatorischer Zytokine zur Störung der Integrität des Gefäßendothels. Die Folgen sind Extravasation von Plasma in das umgebende Gewebe (Ödembildung) und eine Gerinnungsaktivierung. Diese kann im Extremfall eine disseminierte intravasale Gerinnung mit Ausbildung von Mikrothromben in der gesamten Mikrostrombahn zur Folge haben. Somit wird die Mikrozirkulation weiter beeinträchtigt. Eine gestörte Mikrozirkulation ist ein wesentlicher Pathomechanismus bei kritisch kranken Patienten^{37, 53, 89, 185, 230}. Die gestörte Gewebepfusion resultiert in Zell-, Gewebs- und Organschäden⁵³, welche zu Organdysfunktion und zum Multiorganversagen führen können²⁵⁰. Die gestörte Gewebepfusion beeinflusst das Überleben der Patienten sehr ungünstig¹⁹⁷.

2.4 Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine auf das Splanchnikusgebiet

Bei schätzungsweise 0,2 % bis 0,5 % aller Patienten, die mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) operiert werden, kommt es zu klinisch sichtbaren Zeichen einer mesenterialen Ischämie³¹. Eine subklinische, transiente Hypoxie ist jedoch weitaus häufiger⁶⁶. Dabei korreliert eine längere Anwendung der HLM mit einem erhöhten Auftreten postoperativer Mesenterialischämien^{10, 123, 128, 166}.

Die pathophysiologischen Ursachen sind in der bei zu geringem mittleren arteriellen Druck (MAP) notwendigen Katecholamin-Therapie während und nach der Anwendung der HLM zu sehen. Die Katecholamine erhöhen den MAP auf Kosten der Perfusion des AMS-Versorgungsgebietes. Dies führt zu einer Ischämie^{47, 240}. Außerdem spielt die unphysiologische Bauart der Herzlungenmaschine eine Rolle^{112, 130, 171}.

Durch den Kontakt des Blutes mit den Schläuchen der HLM kommt es zu einer Aktivierung sowohl der spezifischen als auch der unspezifischen Immunabwehr^{157, 240}. Die spezifischen Abwehrreaktionen entwickeln sich langsam und sind in aller Regel gering ausgeprägt. Die unspezifische Immunantwort entwickelt sich hingegen schnell durch die massive Aktivierung der Komplement-Kaskade. Einmal aktiviert, resultiert hieraus die Bildung von starken Anaphylatoxinen (C3a und C5a). Anaphylatoxine wirken vasodilatatorisch, was zu einem Absinken des MAP führt^{36, 76, 95, 113, 240}. Die physiologische Gegenregulation besteht in der Ausschüttung von Vasokonstriktoren. Diese stehen im Verdacht die Perfusion im

mesenterialen Stromgebiet zu senken. Reicht das nicht aus, um den MAP zu erhöhen müssen zusätzlich Katecholamine gegeben werden ^{54, 240}. Anaphylatoxine wirken weiter durch die Erhöhung der Gefäß-Permeabilität, durch Kontraktion von glatten Muskelzellen, durch Anlocken von Leukozyten und durch Begünstigung der Neutrophilenaggregation sowie durch ihre Enzymabgabe. Dies alles führt zur Steigerung von Entzündungsprozessen und zu einer Verschlechterung der Mikrozirkulation ^{76, 95, 113}.

Zusätzlich lagert sich der C5b-9-Angriffskomplex des Komplementsystems auf der Erythrozytenoberfläche ab und spielt somit eine wichtige Rolle in der HLM assoziierten Hämolyse ¹⁹⁸. Hämolysen werden z. B. durch Rollerpumpen ausgelöst ^{51, 130, 171}. Sie führen ab Plasma-Hämoglobinwerten von 40 mg/dl zu Ablagerungen in den Nieren-Tubuli, wodurch es zu einem akuten Nierenversagen kommen kann ^{240, 246}.

Die Kontaktaktivierung von Gerinnungsfaktoren, insbesondere des von Hageman-Faktors (Faktor XII) aktiviert die Kallikrein-Bradykinin-Kaskade. Bradykinin erhöht die Gefäßpermeabilität und führt zur Kontraktion von glatter Muskulatur. Es fördert daher die Ödembildung. Kallikrein aktiviert wiederum den Faktor XII im Sinne eines verstärkenden Kreislaufs. Als Folge der Hyperkoagulopathie kann es schließlich zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung in der Mikrozirkulation des GIT kommen ^{36, 45, 51, 167, 194, 218, 238, 249}.

Durch abnorme Scherkräfte kommt es zu einer Freilegung von Oberflächenrezeptoren im Endothel. Eicosanoide werden ausgeschieden, und die interzellulären Räume werden vergrößert ²⁰. Dies führt zu einer weiteren Verschlechterung der Mikrozirkulation, wie ebenso die Hypothermie und die hyperosmolare Dehydratation ^{19, 52, 83, 129}.

Die aufgezählten Wirkungen der HLM werden auch als Postperfusionssyndrom zusammengefasst ¹⁸⁴.

2.5 Diagnostik

Der Diagnostik stehen irreversible Methoden wie explorative Laparotomie^{178, 190} und reversible Methoden wie Angiografie, Röntgen-Abdomen, Dopplersonografie, Labor und Anamnese zur Verfügung.

Die explorative Laparotomie ist für die NOMI meistens nicht Diagnose führend⁴. Ein Grund hierfür ist, dass die Mukosa des Darmes als empfindlichste Schicht schon nekrotisch sein kann, ohne dass dies von außen sichtbar ist. Die Serosa erscheint in diesem Fall noch rosig und gut durchblutet¹⁵⁹. Dies kann die intraoperative Beurteilungsnotwendigkeit durch den Chirurgen unmöglich machen^{57, 203}. Weiterhin sind die Nekroseareale nicht klar abgegrenzt, wie z. B. bei einer Embolie. Sie sind oft diffus verteilt und machen so eine Resektion unmöglich.

Die Dopplersonografie ist ebenfalls oft nicht Diagnose führend. Die Röntgen-Abdomenübersicht meist Luftspiegel, isolierte erweiterte Dünndarmschlingen und Verdickungen der Darmwand. Aber dies sind keine spezifischen Frühzeichen der NOMI^{26, 32, 46, 214}, sondern können auch beim Ileus unterschiedlicher Genese, Aortenaneurysma, anderen mesenterialen Ischämien, Sepsis und SIRS nachgewiesen werden.

So sollte nach Möglichkeit eine Angiografie mit Darstellung aller Viszeralarterien angewendet werden. Denn nur die intraarterielle selektive Mesenterikographie kann die typischen Veränderungen der NOMI aufzeigen. Darüber hinaus erlaubt sie eine direkte Therapie durch Einlage eines Katheters zur Gabe vasodilatativer Medikamente^{23, 26, 32, 46, 63, 117, 141, 199, 214, 229}.

Die NOMI ist angiografisch charakterisiert durch diffuse Verengungen des Hauptstammes der AMS und ihrer Äste, als Ausdruck der zugrunde liegenden Vasokonstriktion. Ferner sind die peripheren Gefäßarkaden meist spastisch eng gestellt, während sich kleine intramurale Äste gar nicht mehr darstellen lassen.

Das radiologische Bild wird in der Literatur als entlaubter Baum beschrieben. Auch können spastische und weit gestellte Gefäßabschnitte aufeinander folgen, tituliert als „Perlenschnur-Phänomen“. Die Angiografie ist heute der Goldstandard zur Diagnose einer NOMI^{4, 41, 106, 119, 141, 208}.

2.6 Blutparameter

In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei der NOMI der Serumlaktatspiegel in 88,7 % der Fälle erhöht war²⁶. Dennoch ist die Bedeutung

eines erhöhten Serumlaktatspiegels umstritten, da der Serumlaktatspiegel zwar in der Diagnostik hilfreich, jedoch nicht beweisend ist ¹⁵⁶. So ist der Laktatwert lediglich als Hilfsmittel zur Entscheidungsfindung anzusehen ¹⁸².

Als neuer Laborparameter könnte sich klinisch das so genannte „intestinal fatty acid binding protein“ (IFABP) in der Frühdiagnostik durchsetzen. IFABP sind kleine (12 bis 15 kDa) Proteine, lokalisiert im Zytoplasma von Zellen des Gastrointestinaltraktes ¹³⁴. Sie haben einen Anteil von 2 % aller intestinalen, mukosalen Proteine ⁷⁷. Das Protein bindet und transportiert Fettsäuren und schützt die Zelle gegen unerwünschte Wirkungen von Fettsäuren. Es gibt mehrere Arten von IFABP, z. B. in Kardiomyozyten, Hepatozyten, Adipozyten oder Myozyten. Das intestinale Protein (IFABP) findet sich jedoch ausschließlich in Epithelzellen des Magens, Dünndarms und des Kolons ¹⁷⁰. Es wird besonders in den apikalen Mukosazellen der Villi exprimiert, an welchen sich eine Ischämie zuerst auswirkt ⁷⁷. Studien zeigten beim Menschen und im Tierversuch einen signifikanten Anstieg der Plasma- und Urinkonzentration von IFABP bei mesenterialer Ischämie ^{90, 108, 134, 170}.

Keine dieser Studien verglich jedoch die Konzentrationen des IFABP mit Methoden, welche die gleichzeitige Mikrozirkulation im betroffenen Gewebe anzeigen. Somit besteht immer noch keine Korrelation zwischen Konzentrationen von IFABP im Urin oder Serum und tatsächlicher Mikrozirkulationsstörung und histomorphologischem Bild. Die zeitgleiche Messung von IFABP und Mikrozirkulation der Mukosa war ein Fokus dieser Arbeit.

2.7 O2C mit Laser Doppler

Ein mögliches Werkzeug zur frühen Diagnose einer NOMI könnte in Zukunft der Einsatz des Laser Dopplers darstellen. Weiterhin sind damit Forschungen möglich, die die Phänomene der Mikrozirkulation während der Darmischämie und nach herzchirurgischen Operationen mit HLM besser verstehen lassen. Eine der ersten Publikationen zur Laser Doppler Untersuchung empfiehlt sie als sinnvolle Methode zur Messung der Mikrozirkulation im Gewebe²¹³. Die technische Weiterentwicklung erlaubt nun die synchrone Anwendung von Weißlicht und Laserlicht. Hierdurch konnten in dieser Studie Blutfluss, Sauerstoffsättigung und relative Hämoglobinmenge im selben Probenvolumen gemessen werden. Das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Nachfrage der GIT-Mukosa wurde so besser untersucht.

Es gibt immer noch zu viele Fragen über den Einfluss der HLM auf die mesenteriale Perfusion. Dadurch kann das Krankheitsbild der NOMI weder effektiv noch rechtzeitig behandelt werden. Weiterhin besteht ein Mangel an Wissen und Verständnis über die Dünndarm Perfusion im Allgemeinen und unter HLM.

In dieser Studie am Schweinmodell ist die GIT-Perfusion, detailliert die distale jejunale Perfusion, unter Einsatz der HLM im Vergleich mit der Darmischämie (Okklusion der AMS) und einer Kontrollgruppe untersucht worden.

2.8 Fragestellungen

1. Welche Auswirkungen hat die einstündige Okklusion der AMS oder Anwendung der HLM auf den jejunalen mukosalen Blutfluss, die jejunale perfundierte Gefäßdichte und die jejunale postkapillare Sauerstoffsättigung, gemessen mit Laser Doppler, Intravitalmikroskopie und Gewebephotometer?
2. Wie verhält sich der mukosale Blutfluss und die postkapillare Sauerstoffsättigung des Magens und Rektums, gemessen mit Laser Doppler und Gewebephotometer während und nach einstündiger Okklusion der AMS, verglichen mit der Anwendung der HLM?
3. Wie verhalten sich die Hämodynamik, arterielle und venöse Blutgaswerte, das Plasma IFABP, der Laktatspiegel, der Endothelinspiegel und der Vasopressinspiegel während und nach einstündiger Okklusion der AMS, verglichen mit der Anwendung der HLM?
4. Wie verhalten sich die in den Fragen 1 bis 3 aufgeführten Parameter zueinander, während und nach einstündiger Okklusion der AMS, verglichen mit der Anwendung der HLM und der Kontrollgruppe?

3. Material und Methoden

Aus diesem Versuchsvorhaben gingen noch weitere Doktorarbeiten hervor, die unter anderem die Etablierung der Lasersonden beinhaltet. Das verwendete Material und die angewendeten Methoden wurden von den Doktoranden im Verlauf des Projektes genutzt. Die hier besprochene Studie besteht aus drei Versuchsgruppen: I. Kontrollgruppe (keine Intervention), II. Darmischämie (Okklusion der AMS) und III. Herzlungen-Maschinen-Gruppe (mit Pumpenfluss gleich HZV unter Ausgangsbedingungen).

3.1 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 Tierversuchvorhabens 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 28 bis 32 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. Die Studie beinhaltet drei Versuchsgruppen: 1. Kontrollgruppe, 2. Darmischämie, 3. Herzlungen-Maschinen-Gruppe (HLM) (siehe Tabelle 1). Die Tiere wurden den Gruppen vor Versuchsbeginn randomisiert zugeteilt.

Gruppennummer	Versuchsgruppen	Anzahl
1	Kontrollgruppe	6
2	Darmischämie	6
3	HLM	6

Tabelle 1: Übersicht der Versuchsgruppen.

3.2 Präoperative Phase

Eine 7-tägige Diät der Tiere war notwendig, da intraluminale Laser Doppler Sonden in Rektum und Magen eingebracht wurden. Die Diät wurde nach folgendem Schema verabreicht:

1. – 4. Tag: 3x1 Portion, Tagesmenge: 1 kg Reis, 400 g Trockenpflaumen, 6 Äpfel, 1 l Apfelmus, 1 l Wasser und 6 EL Lactulose.
5. – 6. Tag: 3x1 Portion 1 l Apfelsaft mit 100 g Clean-Prep® (Norgine GmbH, Marburg), 1 Tablette Kalinor.
7. Tag: Nüchtern, da am Morgen des 8. Tages die Prämedikation erfolgte.

Dies ermöglichte weitestgehendes Ausbleiben 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.

3.3 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 appliziert. Daraufhin wurden die Versuchstiere gewogen und für den Transport ins Labor in einer Plastik-Transportwanne seitlich gelagert.

3.4 Anästhesie und Beatmung

Im Versuchslabor erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle 20 G in eine oberflächliche dorsal gelegene Ohrvene. Hierüber wurden zur Narkoseeinleitung 1,3 bis 6,0 mg/kg KG Thiopental und 7,5 mg 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 Hemithoraxes unter Beatmung geprüft sowie durch das angeschlossene Kapnometer (Capnomag Ultima) bestätigt. Es folgte die pharyngeale Einlage der Temperatursonde und einer Laser-Doppler-Sonde in den Magen (O2, Lea, Gießen, Deutschland). Eine suffiziente Ventilation wurde mit einem Atemzugvolumen von 10 – 15 ml/kg KG, einer Atemfrequenz von 11 – 15 Zügen pro Minute und einem Sauerstoff-Raumluft-Gemisch mit einem FiO_2 von 0,25 – 0,3 erreicht. Über eine im Beatmungsgerät integrierte Druckmesseinheit mit einstellbaren Alarmgrenzen wurde darauf geachtet, dass ein inspiratorischer Spitzendruck von 25 cm H_2O nicht überschritten wurde.

Der positive endexpiratorische Druck wurde zwischen 4 und 6 cm H_2O 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 – 40 mmHg gehalten. Zusätzlich wurden regelmäßig arterielle Blutgasanalysen mit einem Blutgasanalysesystem durchgeführt.

Zur Aufrechterhaltung der totalen intravenösen Narkose wurden Thiopental 0,4 – 0,45 mg/kg KG/h sowie Piritramid 0,25 – 0,5 mg/kg KG/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) mit einmalig zusätzlichen 30 mmol Kaliumionen und 20 mmol Kalziumionen über einen Infusomat (Lifecare® Pumpe Modell 4 Abbott/Shaw, Fa. Abbott Laboratories North Chicago, USA) mit 10 ml/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 körperwarmem Wasser abgewaschen. Danach wurden sie in Rückenlage auf dem

Operationstisch fixiert, unter dem sich eine Heizmatte (Homeothermic Blanket Control Unit Harvard, Fa. Harvard Apparatus Limited, Edenbridge, Kentucky, USA) befand. Zeitgleich wurden Klebeelektroden an den beiden Vorderläufen und am linken Rippenbogen fixiert und kontinuierlich ein EKG abgeleitet. Parallel wurde ein Hebe- und Senkeinlauf 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. Anschließend wurde eine Laser-Doppler-Sonde (O2, Lea, Gießen, Deutschland) ins Rektum eingeführt.

3.5 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 zur Kathetereinlage, um Blutproben zu gewinnen. Der operative Ablauf war in allen Versuchsgruppen identisch.

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 sowie danach mit steriler 0,9 % Kochsalzlösung durchgespült.

Der Zugang zur Arteria femoralis communis erfolgte beidseits in der Leistenbeuge. Der Hautschnitt wurde im 45° Winkel zur Leistenbeuge vorgenommen. Die anschließende Auseinanderspreizung der oberflächlichen Flexorengruppe führte zum Freilegen der 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 (NaCl) 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 8 F Länge 100 mm, 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) 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 Drücke konnten mit diesen beiden Kathetern invasiv gemessen werden: Arterieller Blutdruck (AP), zentralvenöser Blutdruck (ZVD), pulmonalarterieller Blutdruck (PAP) und pulmonalkapillärer Verschlussdruck (Wedge-Pressure).

Des Weiteren konnten durch Blutentnahme aus den gelegten Kathetern weitere Parameter bestimmt werden, insbesondere arterielle Blutgase. Mithilfe des Swan-Ganz-Katheter und einer Monitoreinheit (Vigilance Monitor Model VGS2, Fa. Baxter, Unterschleißheim) konnten folgende Werte gemessen werden: Gemischt-venöse Sättigung und Herzminutenvolumen (CCO) als kontinuierlich gemessener Parameter.

Laparotomie:

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 Blasenkateter (14 Ch) mit angeschlossenem System zur Urinvolumenmessung eingebracht sowie der Ballon an der Katheterspitze mit Kochsalzlösung geblockt. Der Blasenkateter selbst wurde durch eine Stichinzision der Haut lateral des Laparotomieschnittes getunnelt.

Um die Arteria 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 cranial 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 erfolgten die

Darstellung des Arterienabgangs und die Trennung sowie die 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 Flussmesskopf (Fa. Medistim ASA, Oslo Norway) gesetzt.

Es wurde eine Jejunumschlinge aus dem distalen Jejunalabschnitt für die Laser-Doppler-Sonde (O2, Lea, Gießen, Deutschland) ausgewählt. Der Abschnitt wurde durch Ablängen vom Duodenum beginnend bis zum Übergang am Ileum abgeschätzt. Anschließend erfolgte eine 5-sekündige Okklusion durch die Ligatur, die den totalen Verschluss der Arteria mesenterica superior und die korrekte Lage der Laser-Doppler-Sonde 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 sechs Stichen locker auf die Schlinge genäht. Zuvor war diese cutan durch eine Stichinzision paramedian rechts auf Höhe der vorletzten Mamille getunnelt worden. Anschließend wurde die Vena mesenterica superior dargestellt, die intraperitoneal medial der Vena cava verläuft. Es erfolgte die Anlage einer Tabaksbeutelnaht ca. 2 cm cranial der Mündung der Vena mesenterica inferior in die Vena portae. Innerhalb des Tabakbeutels 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.

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 wurden 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. Aesculap, Tuttlingen). Blutstillung am Sternum wurde durch Elektrokoagulation und durch die Verwendung von Knochenwachs (Fa. Ethicon, Norderstedt) 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 luffrei 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 Nr. 11) erfolgten das Einbringen des Katheters und das Verknoten der Naht zur Abdichtung. Nach Anschluss an einen Druckdom sowie Nullabgleich konnte nun der linksatriale Blutdruck (LAP) kontinuierlich gemessen werden. Über diesen Katheter erfolgte später die Applikation der Mikrosphären.

3.6 Stabilisierungsphase

Nach Abschluss der Präparation folgte eine Pause, um eine Stabilisierung der Ausgangsbedingungen zu erreichen. Hierzu wurden eine stabile Hämodynamik, Mikrozirkulation, Gefäßdichte, ausgeglichene Säure-Basen-Verhältnisse, physiologische arterielle Blutgase sowie Laktatkonzentrationen im arteriellen Blut von unter 2 mmol/l angestrebt. Jetzt erfolgte randomisiert die Einteilung in die Interventionsgruppen.

3.7 Interventionsphase

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

Kontrollgruppe:

Die Kontrollgruppe 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 und kein Fahren einer HLM). Das oben geschilderte Messschema wurde aber auch hier strikt beibehalten.

Darmischämie-Gruppe:

Die Tiere dieser Gruppe erhielten eine einstündige Mesenterialischämie. Diese erfolgte durch eine einstündige Okklusion der AMS unmittelbar am Abgang von der Aorta.

Herz-Lungen-Maschinen-Gruppe (HLM):

Bei den Tieren dieser Gruppe erfolgte die Anwendung der HLM für eine Stunde. Die HLM (Fa. Stöckert Instrumente GmbH, München) wies zwei separat steuerbare Rollerpumpen auf. Das Pumpenset setzte sich aus den folgenden Einheiten zusammen: Einem Schlauchset (Fa. Edwards, Irvine USA) mit Kardiotomie Saugerlinie 1/4 Zoll, arterieller Linie 3/8 Zoll, venöser Linie 1/2 Zoll, einem Oxygenator (Quadrox Heparin, Fa. Jostra, Hirlingen), einer arteriellen Kanüle 21 F (Fa. Jostra Hirlingen), einer drahtverstärkten venösen Zweistufenkanüle 34/39 F (Fa. Jostra, Hirlingen), einem Kardiotomie-Reservoir (HSR-4000, Fa. Bentley) und einem arteriellen Filter Porendichte 40 µm (Fa. Dideco, Mirandola, Italy). Das "Priming" der HLM bestand aus 500 ml Hydroxyethylstärke 6 % (Gelafundin ®, Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen) und 500 ml Vollelektrolyt-Lösung (Sterofundin ®, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen).

Die Schweine wurden mit 500 IE Heparin pro kg Körpergewicht (KG) antikoaguliert und nach Abgang von der HLM mit 500 IE Protamin pro kg KG antagonisiert. Es wurden die Kanülierungsnähte mit 4-0 Prolene (Fa. Ethicon, Norderstedt) in die Aorta ascendens und das rechte Herzohr eingebracht. Zuerst erfolgte die arterielle Kanülierung, danach wurde venös kanüliert. Während der Intervention mit der HLM wurde ein konstanter Fluss eingestellt, der identisch mit dem Herz-Zeit-Volumen vor der Intervention war. Nach Abschluss der Perfusion mittels HLM (sechzig Minuten) wurde der Pumpenfluss reduziert. Anschließend wurde venös und nach Rückführung des Restvolumens aus der HLM schließlich auch arteriell dekanüliert. Das verbliebene Restvolumen aus dem venösen Reservoir und Schläuchen wurde langsam frei reinfundiert.

3.8 Messwerte

Alle Versuchsgruppen unterlagen dem gleichen Zeitschema (siehe Tabelle 2 und 3), welches eine zeitgleiche Probengewinnung und die Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Gruppen sicherte. Wie oben beschrieben, wurden Hämodynamik- und Beatmungsparameter (HD/BT) überwacht und protokolliert (siehe Tabelle 2).

Hämodynamik (HD)	Beatmung (BT)
Herzfrequenz 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) gemischt-venöse Sättigung (SvO ₂) Bluttemperatur (Temp. ven.) pharyngeale Temperatur (Temp. pha.)	Atemfrequenz (AF) Atemminutenvolumen (AMV) endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration (ETCO ₂) inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO ₂) positiver endexpiratorische Druck (PEEP) Beatmungsspitzendruck

Tabelle 2: Hämodynamik- und Beatmungsparameter.

Des Weiteren erfolgten zu bestimmten Zeitpunkten (siehe Tabelle 3):

- systemische Blutentnahme (BE)
- arterielle/venöse Blutgasanalyse (BGA)
- Dokumentation des Urinvolumens und Urinprobenentnahme (U doc)

Zeitpunkt (t)	Probengewinnung und
---------------	---------------------

	Dokumentation				
Start Ausgangsbedingungen	HD/BT	BGA	BL	BE	
Ende Ausgangsbedingungen	HD/BT	BGA	BL	BE	Udoc
Ischämie 2min	HD/BT				
I 5min	HD/BT	BGA	BL	BE	
I 10 min	HD/BT				
I 20 min	HD/BT				
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	
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
R 32 min	HD/BT				
R 35 min	HD/BT				
R 40 min	HD/BT				
R 50 min	HD/BT				
R 60 min	HD/BT	BGA	BL	BE	Udoc
R 62 min	HD/BT				
R 65 min	HD/BT				
R 70 min	HD/BT				
R 80 min	HD/BT				
R 90 min	HD/BT	BGA	BL	BE	Udoc

Tabelle 3: Zeitpunkte und Probengewinnung.

Hämodynamik- und Beatmungsparameter (HD/BT), systemische Blutentnahme (BE), arterielle/venöse Blutgasanalyse (BGA) und Dokumentation des Urinvolumens und Urinprobenentnahme (Udoc).

3.8.1 Hämodynamik und Transit time Flussmessung

Die Hämodynamik Parameter arterieller Blutdruck (AP), zentralvenöser Blutdruck (ZVD), pulmonalarterieller Blutdruck (PAP) und linksatriale Blutdruck wurden über Druckabnehmer (Fa. Medex, Klein-Winternheim) kontinuierliche dargestellt (Sirecust 1261, Fa. Siemens, München). Mithilfe des Swan-Ganz-Katheter (CCOmbo, Fa. Edwards Lifescience Germany GmbH, Unterschleissheim) und einer Monitoreinheit (Vigilance Monitor Model VGS2, Fa. Baxter, Unterschleißheim) konnten gemischt-venöse Sättigung und Herzzeitvolumen (CCO) kontinuierlich gemessen werden. Der Blutfluss in der AMS wurde durch einen 4 mm Flussmesskopf (Fa. Medistim ASA, Oslo Norway) mit der Transit time Flussmessung bestimmt.

3.8.2 O2C mit Laser Doppler

Die Mikrozirkulation wurde im Magen, Jejunum und Rektum mit O2C-Sonden kontinuierlich gemessen (O2, Lea, Gießen, Deutschland). Die Messverfahren der O2C-Sonden beruhen auf zwei physikalischen Prinzipien. Zum einen kommt hierbei Weißlicht-Spektroskopie und zum anderen der Laser Doppler 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 gestrahlt. Beide Methoden beeinflussen sich nicht, da sie mit unterschiedlichen Wellenlängen arbeiten¹⁸. 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. 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 (sog. 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. Die Magen- und Rektumsonde hatten eine Separation von 0,3 mm, die Jejunumsonde von 1 mm.

3.8.3 Intravitalmikroskopie

Nach Kalibrierung der Optik wurde eine "MicroScan" Linse auf die Optik (Intravitalmikroskop Imaging Unit (10x) mit LED Fa. Micro Vision Medical, Amsterdam) gesetzt. Anschließend erfolgte am laparotomierten Bauch das Aufsuchen einer Jejunumschlinge ca. 50 cm proximal der Jejunumsonde, welche mittels 3-0 Vicrylnaht markiert wurde, um stets am gleichen Ort zu mikroskopieren. Dies garantierte eine bessere Vergleichbarkeit der Mikrozirkulationsdaten. Die Schlinge wurde vorsichtig auf ein mit NaCl befeuchtetes Bauchtuch platziert. Um aussagekräftige Werte zu bekommen, durfte die Optik möglichst keinen Druck auf die Schlinge ausüben, was zu falschen Flusswerten geführt hätte. Nach Schärfenoptimierung des Bildes wurde je Zeitpunkt eine Sequenz von ca. 60 Sekunden aufgenommen und als separates Kapitel auf eine DVD gebrannt.

Die Beurteilung, der mittels der "Sidestream Dark Field Imaging" Technik aufgenommenen Filmsequenzen, wurde zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt. Nach Beendigung der Mikroskopie erfolgte die Auswertung der mikrozirkulatorischen Parameter mit dem computerassistierten Bildverarbeitungssystem CapImage (Version 8,5; Dr. Zeintel Ingenieurbüro, Heidelberg, Deutschland) durch Wiedergabe

der jeweiligen DVD mittels eines DVD Video Rekorders (LQ-MD 800; Panasonic, Osaka, Japan). Bei der Auswertung der funktionellen Kapillardichte mittels CapImage wurden nur ausgewählte Gefäße erfasst. Diese mussten zum Aufnahmezeitpunkt Erythrozyten enthalten, die sich anterograd fortbewegten. Die funktionelle Kapillardichte wurde anhand der Gesamtlänge der markierten Gefäße pro Fläche des Beobachtungsfeldes in cm/cm² berechnet.

3.8.4 Blutparameter

Die Blutparameter wurden arteriell aus der Arteria femoralis entnommen und venös aus der Vena portae. Die Katheterspitze des Katheters in der Vena portae lag in der Vena mesenterica superior. Die Messung der arteriellen und venösen Blutgaspartialdrücke wurde mit ABL-System 615 Autoanalyzer durchgeführt (ABL-System 615, Radiometer Kopenhagen, Dänemark). Die Messung des venösen und arteriellen Laktats erfolgte mit Laktatstreifen (Accutrend BM Lactat, Roche, Basel, Schweiz). IFABP wurde venös, Vasopressin und Endothelin arteriell entnommen, und mittels Elisa bestimmt. Von der Firma Assay Designs, Inc. wurden die Kits für Vasopressin [arg-Vasopressin Enzyme Immunoassay (Kit Cat. No.: 900-017)] und Endothelin [Endothelin-1 Enzyme Immunoassay Kit (Cat. No.: 900-020A)] benutzt. Der human IFABP ELISA Test Kit war von der Firma Hycult biotechnology. Alle Kits waren nach Firmenangaben für die Messungen am Schwein geeignet (Enzo Life Sciences, Miami, USA; Firma Hycult biotechnology Uden, Netherlands).

3.9 Statistische Analyse

Alle Daten wurden 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 / HLM 20 min, Reperfusion 2 min, Reperfusion 30 min, Reperfusion 60 min und Reperfusion 90 min miteinander verglich. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Die unverbundenen Stichproben, welche einzelnen

Gruppen sind, wurden untereinander mit "Compare many groups One Way Analysis of Variance" (ANOVA) untersucht. Bei nicht-Gauß'scher-Verteilung wurde mit "Compare many groups ANOVA on ranks" untersucht. Als post-hoc-Test kam ein Student-Newman-Keuls-Test zur Anwendung. Sämtliche statistische Analysen wurden mittels eines Statistik-Software-Programmes (Sigmastat® 3.1, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Hämodynamik (HZV, MAP, SVR)

Die Kontrollgruppe zeigte in den hämodynamischen Parametern keine signifikanten Veränderungen während der Versuchszeit.

Die Okklusion der AMS führte in der Reperfusion zu einem signifikant Anstieg des Herzzeitvolumens.

Unter Anwendung der HLM wurde das HZV mit dem Pumpenfluss konstant gehalten. Nach Beendigung der Anwendung der HLM wurden ähnliche Verläufe des Herzzeitvolumens wie in der Ischämiegruppe beobachtet (siehe Abbildung 24 im Anhang).

Der Anschluss der HLM führte im Schwein zu einem signifikant verminderten mittleren arteriellen Druck gegenüber allen Gruppen, dieser blieb bis zum Ende der Beobachtung bestehen (siehe Abbildung 25 im Anhang).

Das Wiedereröffnen der AMS führte zu einer signifikanten Verminderung des systemischen vaskulären Widerstandes (SVR).

Unter Anwendung der HLM wurde ein signifikant geringerer SVR gegenüber den Ausgangsbedingungen, der Kontroll- und Darmischämiegruppe beobachtet. Der verminderte SVR blieb bis zum Beobachtungsende bestehen (siehe Abbildung 1).

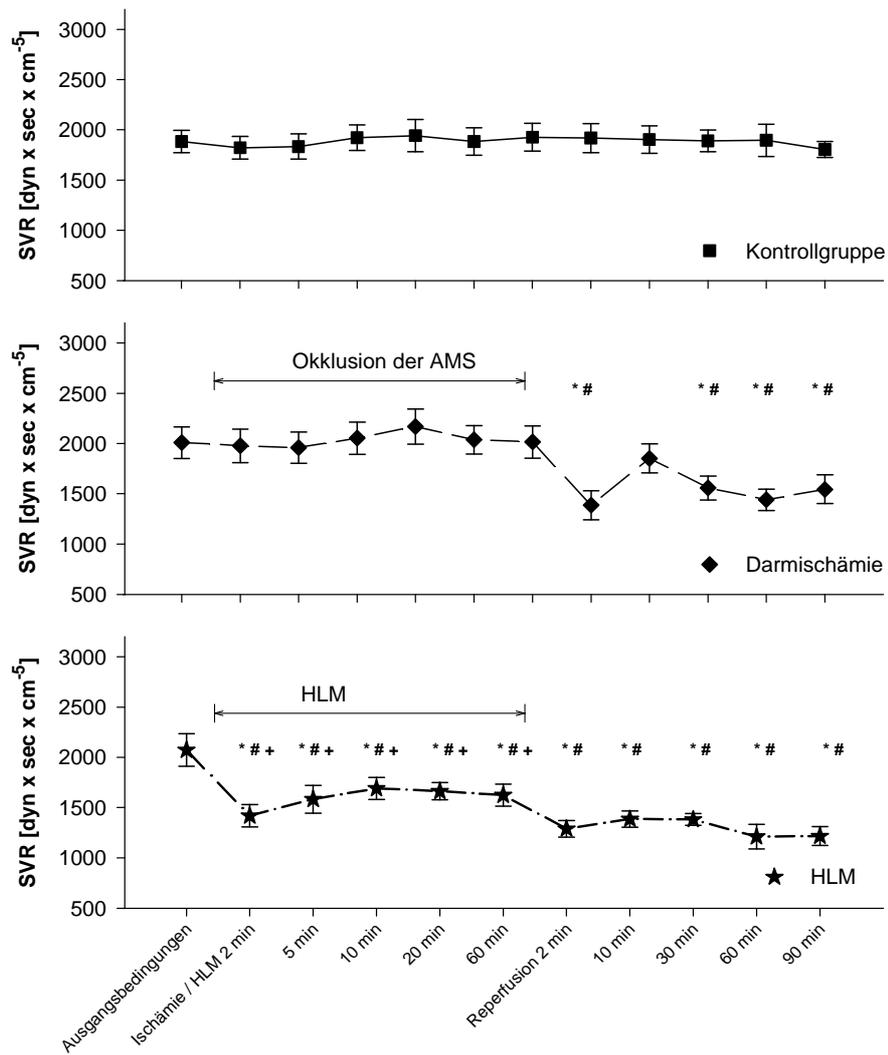


Abbildung 1: Systemischer vaskulärer Widerstand (SVR) ($\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$),
 * $p < 0.05$ versus Ausgangsbedingungen. # $p < 0.05$ versus Kontrollgruppe. + $p < 0.05$ versus Darmischämie.

4.2 Mikrozirkulation und Transit time Flussbestimmung

In der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Veränderungen in den Blutflüssen während der Versuchszeit gemessen.

Unter Okklusion der AMS wurde ein signifikanter Anstieg des Magen Blutflusses gemessen. Nach Wiedereröffnung der AMS sank der Blutfluss auf Ausgangsniveau und stieg nach 60 min Reperfusion erneut signifikant an.

Die Anwendung der HLM führte zu einem signifikanten Abfall des Blutflusses im Magen, mit einer schnellen Erholung über 5 Minuten in der Reperfusion (siehe Abbildung 2).

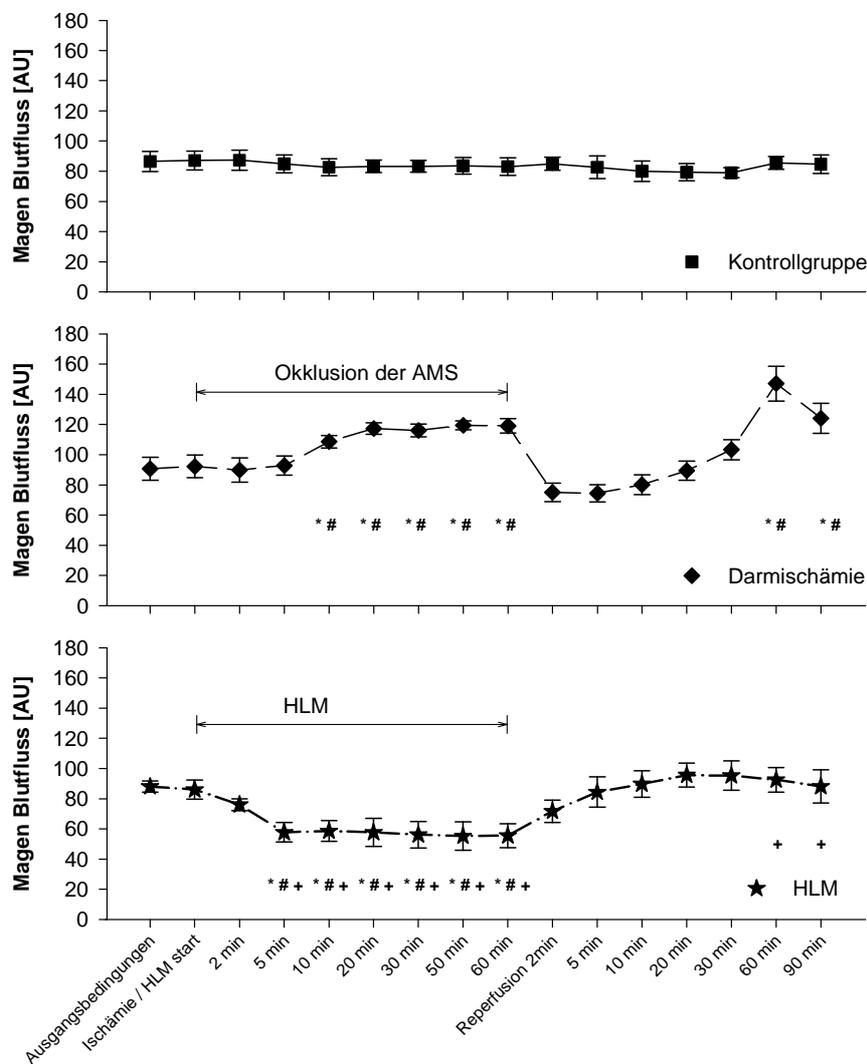


Abbildung 2: Mukosaler Blutfluss des Magens (AU),

* p<0.05 versus Ausgangsbedingungen. # p<0.05 versus Kontrollgruppe. + p<0.05 versus Darmischämie.

In der Darmischämiegruppe wurde nach Wiedereröffnen der AMS eine signifikant verminderte Sauerstoffsättigung im Magen gemessen, die nach 30 min Reperfusion wieder Ausgangswerte erreichte.

Die Anwendung der HLM führte zu einem signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung im Magen gegen über allen Gruppen, der bis zum Versuchsende gegenüber der Kontrollgruppe bestehen blieb (siehe Abbildung 3).

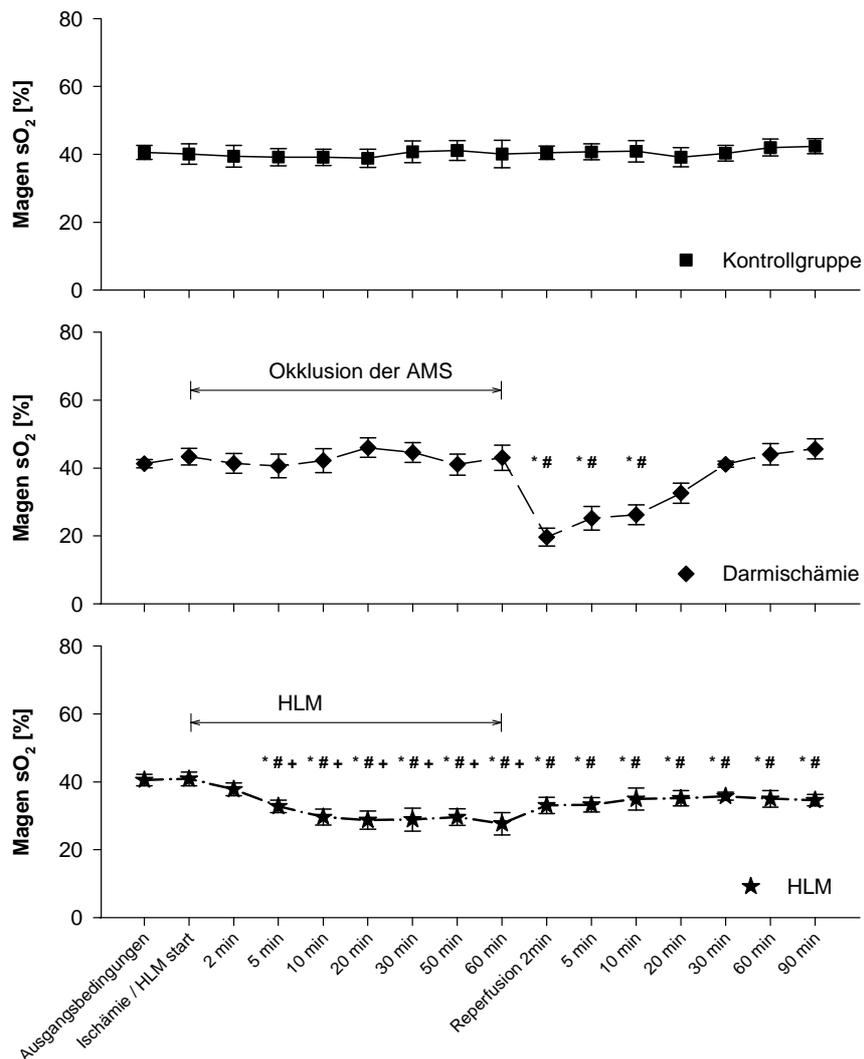


Abbildung 3: Mukosale Sauerstoffsättigung des Magens (%),

* $p < 0.05$ versus Ausgangsbedingungen. # $p < 0.05$ versus Kontrollgruppe. + $p < 0.05$ versus Darmischämie.

Unter Wiedereröffnung der AMS kam es zu einem signifikanten Abfall des Rektum Blutflusses gegenüber allen Gruppen mit gefolgt dem signifikanten Anstieg nach 30 min Reperfusion und anschließender Normalisierung.

Die Anwendung der HLM führte zu keiner Beeinflussung des Blutflusses im Rektum (siehe Abbildung 4).

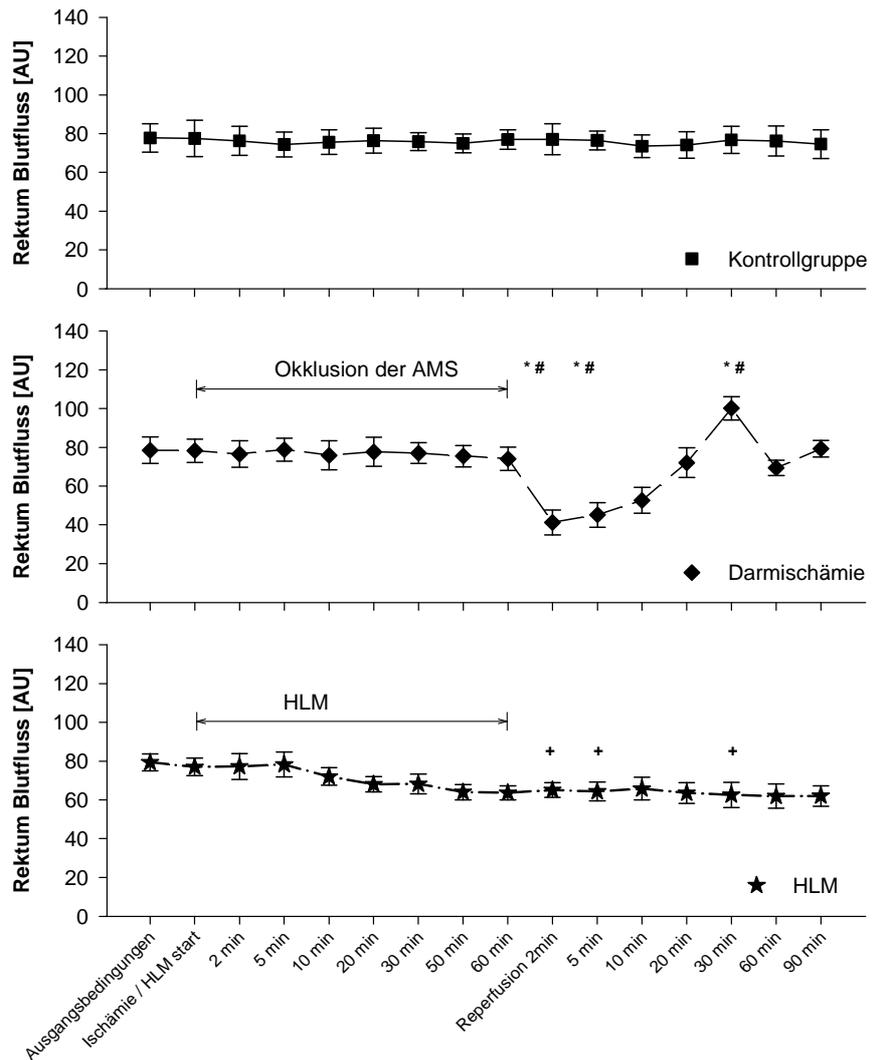


Abbildung 4: Mukosaler Blutfluss des Rektums (AU),

* $p < 0.05$ versus Ausgangsbedingungen. # $p < 0.05$ versus Kontrollgruppe. + $p < 0.05$ versus Darmischämie.

Die Okklusion der AMS führte nach 20 min zu einer verminderten mukosalen Sauerstoffsättigung des Rektums gegenüber allen Gruppen. In der Reperfusion zeigten sich nach 5 min wieder Ausgangswerte.

Unter Anwendung der HLM wurden keine signifikanten Veränderungen gemessen (siehe Abbildung 5).

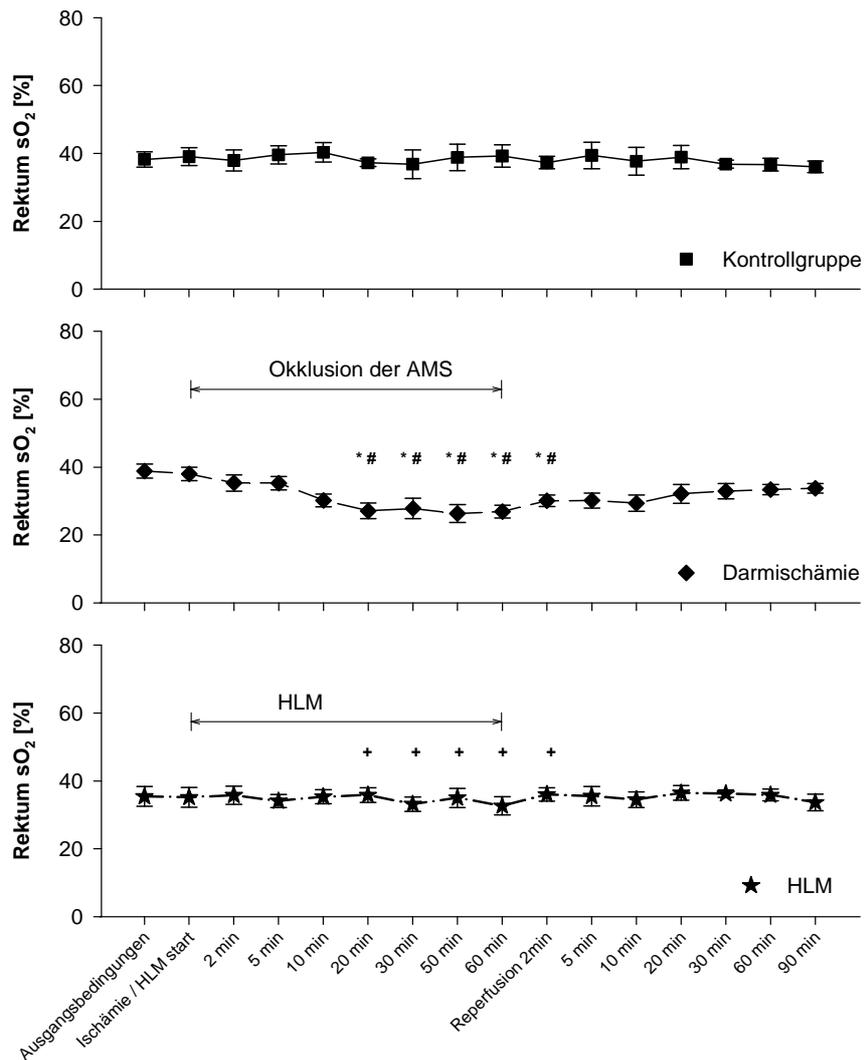


Abbildung 5: Mukosale Sauerstoffsättigung des Rektums (%),

* $p < 0.05$ versus Ausgangsbedingungen. # $p < 0.05$ versus Kontrollgruppe. + $p < 0.05$ versus Darmischämie.

Der Blutfluss in der AMS kam während Ischämie zum Erliegen. In der Reperfusion wurde nach 20 min eine verzögerte Hyperämie gemessen, die bis zum Versuchsende bestehen blieb.

Die Anwendung der HLM führte in der Reperfusion nur tendenziell zu einem Anstieg des Blutflusses in der AMS (siehe Abbildung 6).

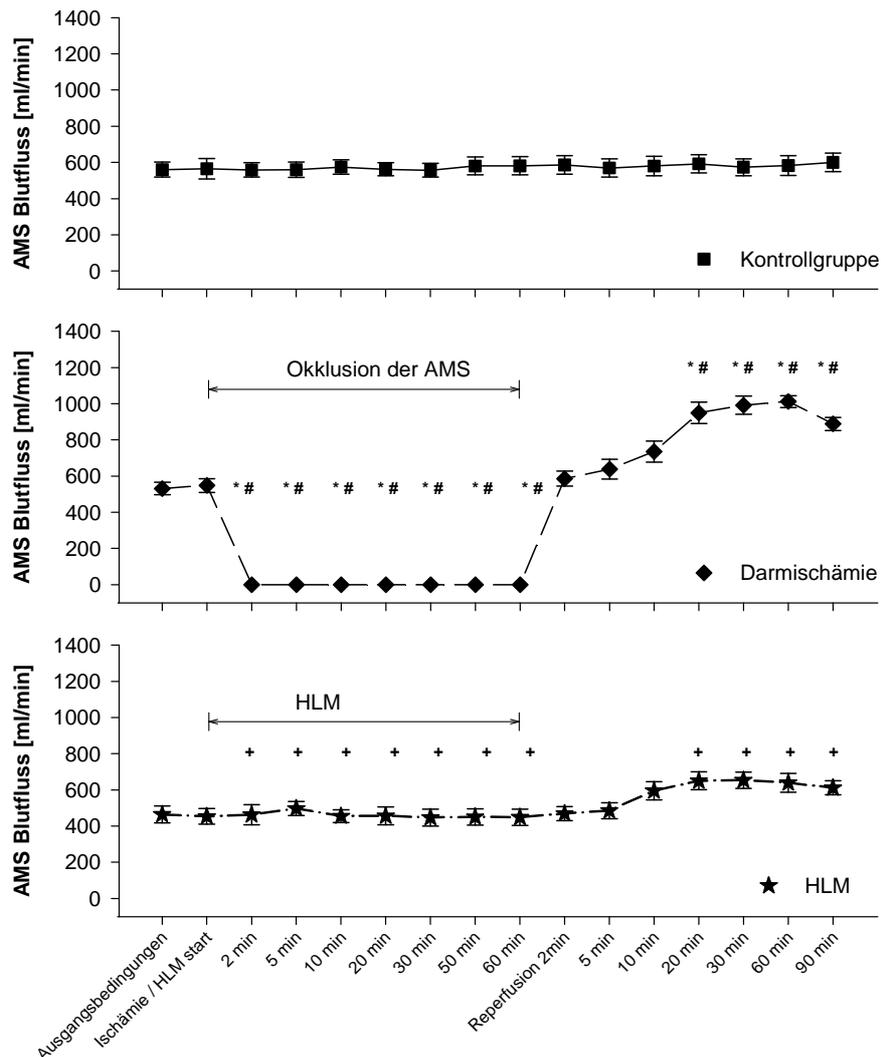


Abbildung 6: Blutfluss der A. mesenterica superior (AMS) (ml/min),

* $p < 0.05$ versus Ausgangsbedingungen. # $p < 0.05$ versus Kontrollgruppe. + $p < 0.05$ versus Darmischämie.

Der mukosale Blutfluss in Jejunum kam während Okklusion der AMS zum Erliegen. Nach Wiedereröffnung der AMS wurden erst nach 30 min Reperfusion Ausgangswerte des jejunalen Blutflusses gemessen. Es dauerte weitere 60 min, bis eine Hyperämie im jejunalen Blutfluss beobachtet wurde.

Unter 10-minütiger Anwendung der HLM sank der mukosale jejunale Blutfluss signifikant und blieb auch nach Abgang unter den Ausgangswerten bis zum Versuchsende vermindert (siehe Abbildung 7).

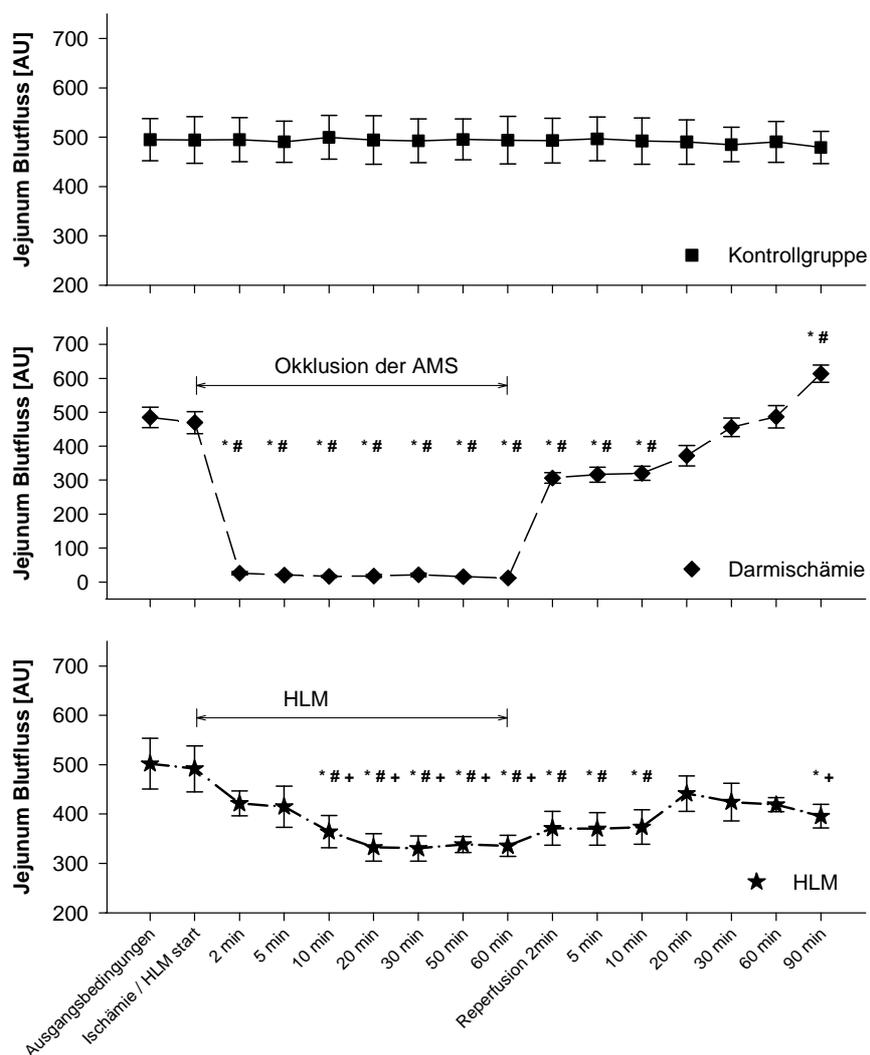


Abbildung 7: Mukosaler Blutfluss des Jejunums (AU),

* $p < 0.05$ versus Ausgangsbedingungen. # $p < 0.05$ versus Kontrollgruppe. + $p < 0.05$ versus Darmischämie.

Die mukosale Sauerstoffsättigung im Jejunum kam während Okklusion der AMS zum Erliegen. Direkt nach Wiedereröffnung wurden Ausgangswerte gemessen, die nach 30 min Reperfusion signifikant anstiegen und bis zum Versuchsende erhöht blieben. Unter 5-minütiger Anwendung der HLM sank die jejunale Sauerstoffsättigung signifikant. Unmittelbar nach Abgang von der HLM normalisierte sich die Sauerstoffsättigung und sank tendenziell im weiteren Verlauf der Reperfusion (siehe Abbildung 8).

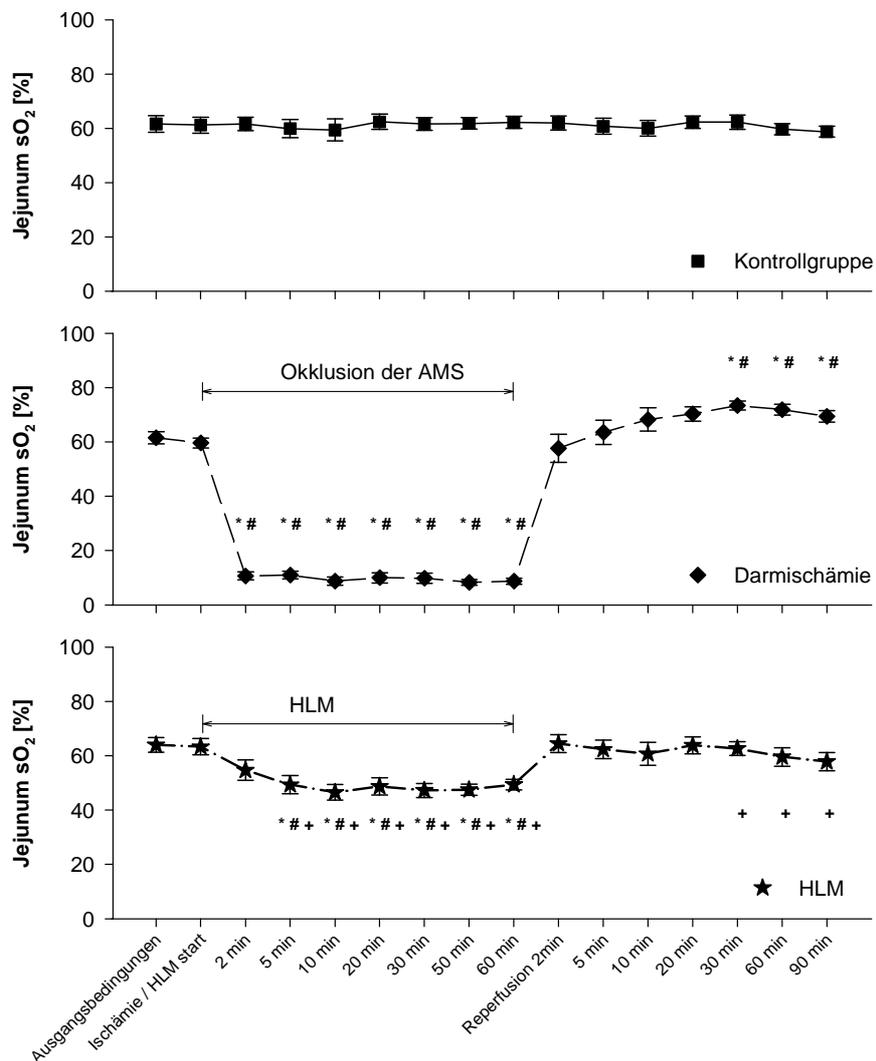


Abbildung 8: Mukosale Sauerstoffsättigung des Jejunums (%),

* $p < 0.05$ versus Ausgangsbedingungen. # $p < 0.05$ versus Kontrollgruppe. + $p < 0.05$ versus Darmischämie.

4.3 Intravitalmikroskopie

In der Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Veränderungen in der perfundierten Gefäßdichte während der Versuchszeit gemessen.

Die Okklusion der AMS führte zum Erliegen der perfundierten Gefäßdichte. In der Reperfusion blieben alle Messungen signifikant reduziert, nach anfänglicher Erholung, sank die Gefäßdichte ab 60 min Reperfusion bis zum Versuchsende.

Die Anwendung der HLM führte zu einer signifikanten Verminderung der Gefäßdichte, die auch nach Abgang von der HLM bis zum Versuchsende bestehen blieb (siehe Abbildung 9).

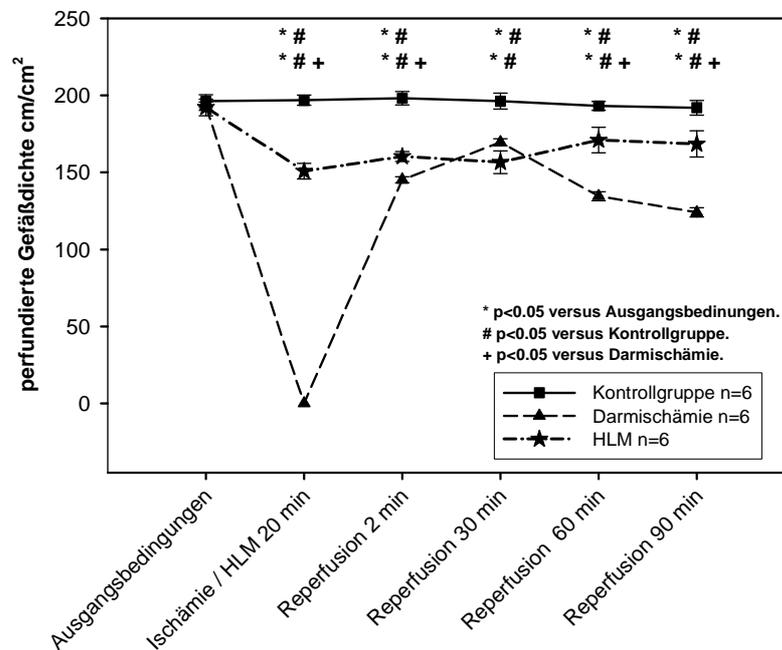


Abbildung 9: Perfundierte Gefäßdichte des Jejunums (cm/cm²).

4.4 Blutparameter

Die Kontrollgruppe zeigte in den Blutparametern keine signifikanten Veränderungen während der Versuchszeit.

4.4.1 BGA und Laktat

Das Wiedereröffnen der AMS führte zur signifikanten Abnahme des arteriellen pH-Wertes bis zum Ende der Messungen.

Unter Anwendung der HLM stieg der arterielle pH-Wert signifikant an. Nach Abgang von der HLM sank der pH-Wert signifikant und verlief auf dem Niveau der Darmischämiegruppe bis zum Versuchsende (siehe Abbildung 26 im Anhang).

Die Okklusion der AMS führte zu einem signifikanten Anstieg der arteriellen Laktatkonzentration bis zum Ende der Beobachtungen.

Nach Abgang von der HLM wurde ein schneller signifikanter Anstieg der arteriellen Laktatkonzentration gemessen, der nach 60 min Reperfusion wieder Ausgangswerte erreichte (siehe Abbildung 10).

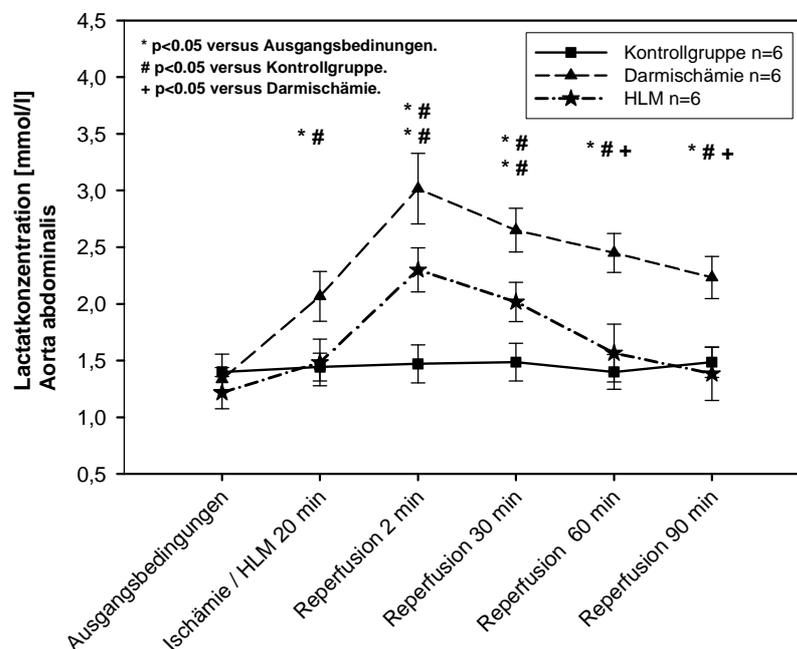


Abbildung 10: Arterielle Laktatkonzentration (mmol/l).

Unmittelbar nach Wiedereröffnung der AMS wurde eine kurze signifikante Kaliumionenkonzentration arteriell gemessen. Nach 30 min konnte keine Kaliumionenkonzentrationserhöhung mehr beobachtet werden.

Nach Abgang von der HLM kam es zu einer kurzen nicht signifikanten Abnahme der arteriellen Kaliumionenkonzentration, die nach 30 min in der Reperfusion wieder Ausgangswerte erreichte (siehe Abbildung 27 im Anhang).

Die Okklusion der AMS führte zu einem signifikanten Anstieg der mesenterialen Kaliumionenkonzentration. Alle anderen Gruppen und Messzeitpunkte befanden sich auf gleichem Niveau (siehe Abbildung 11).

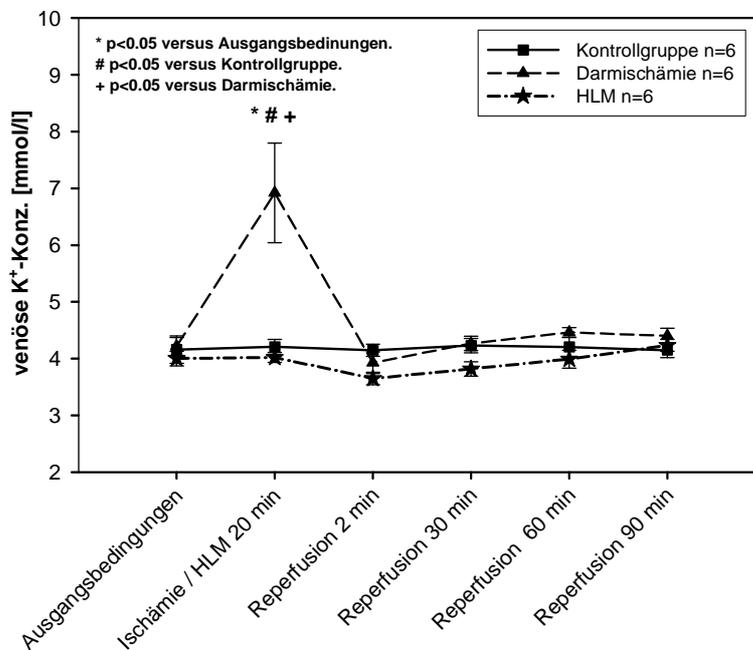


Abbildung 11: Kaliumionenkonzentration venös (mmol/l).

Unter Okklusion der AMS wurde ein signifikanter Anstieg der mesenterialen Laktatkonzentration gemessen, der in der Reperfusion sank, aber bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant erhöht blieb gegenüber allen Gruppen.

Die Anwendung der HLM führte zu einer signifikant erhöhten Laktatkonzentration unmittelbar nach Abgang von der HLM, der sich innerhalb von 30 min wieder normalisierte (siehe Abbildung 12).

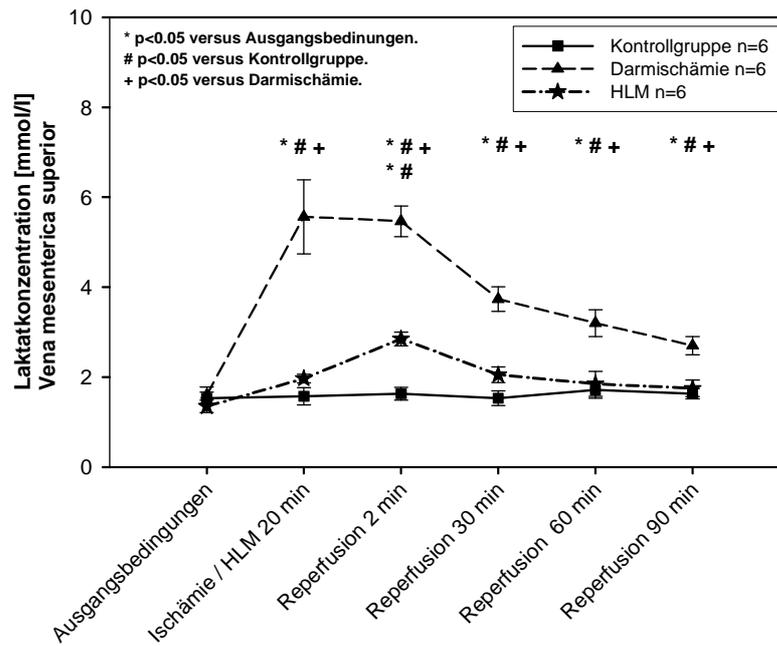


Abbildung 12: Laktatkonzentration venös (mmol/l).

Die Okklusion der AMS führte zu einer signifikanten Abnahme des venösen pH-Wertes. In der Reperfusion stieg der pH-Wert über 30 min auf Ausgangswerte an. Die Anwendung der HLM führte zu keinen signifikanten Änderungen. Tendenziell konnte ein Anstieg des pH-Wertes während Anwendung der HLM und ein Abfall des pH-Wertes nach Abgang von der HLM beobachtet werden (siehe Abbildung 13).

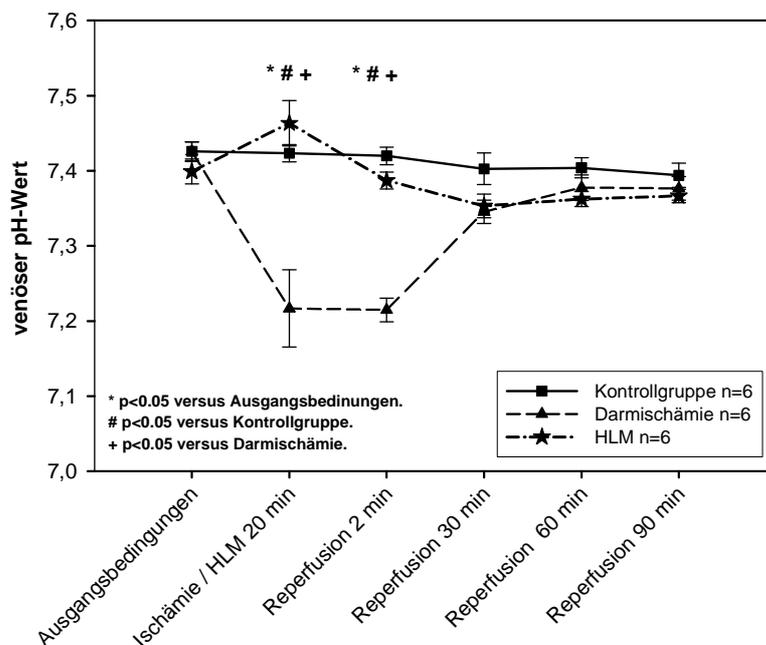


Abbildung 13: pH-Wert venös.

Die Okklusion der AMS führte zu einer signifikanten Zunahme des venösen Kohlendioxid-Partialdruckes, der nach Wiedereröffnung der AMS sich innerhalb von 30 min normalisierte.

Die Anwendung der HLM führte zu keinen signifikanten Änderungen. Tendenziell konnte ein Abfall des Kohlendioxid-Partialdruckes unter Anwendung der HLM beobachtet werden (siehe Abbildung 28 im Anhang).

4.4.2 IFABP

Die Okklusion der AMS führte zu einem signifikanten Anstieg der mesenterialen IFABP-Konzentration, die bis zum Versuchsende signifikant erhöht blieb.

Unter Anwendung der HLM wurde ein tendenzieller Anstieg der IFABP-Konzentration gemessen. Die IFABP-Konzentration war über 30 min nach Abgang von der HLM signifikant erhöht und sank erst nach 60 min Reperfusion auf ein tendenziell erhöhtes Niveau (siehe Abbildung 14).

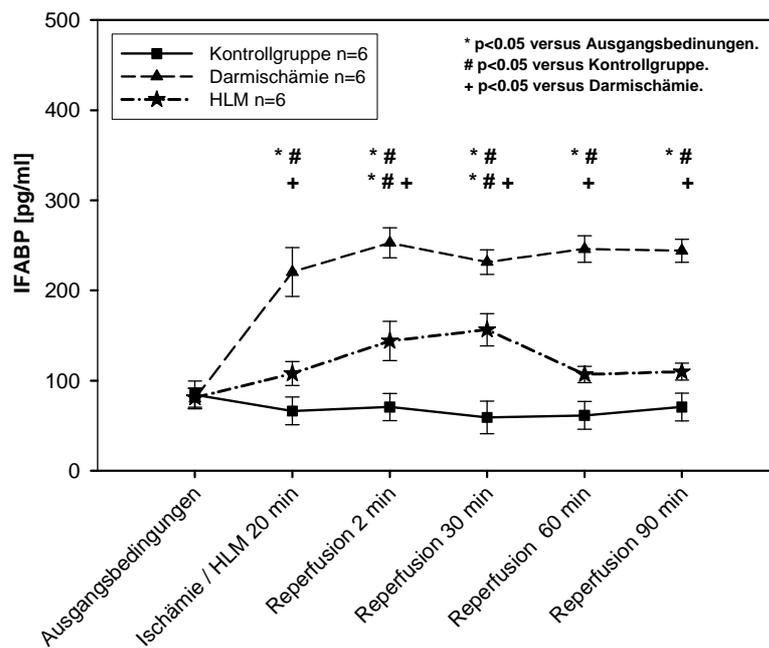


Abbildung 14: IFABP venös (pg/ml).

4.4.3 Endothelin

Die Okklusion der AMS führte zu einem signifikanten Anstieg des arteriellen Endothelinspiegels. Nach Wiedereröffnung der AMS stieg der Endothelinspiegel auf ein Maximum und sank nach 30 min Reperfusion auf Ausgangswerte.

Die Anwendung der HLM führte zu keinen signifikanten Veränderungen des Endothelinspiegels (siehe Abbildung 15).

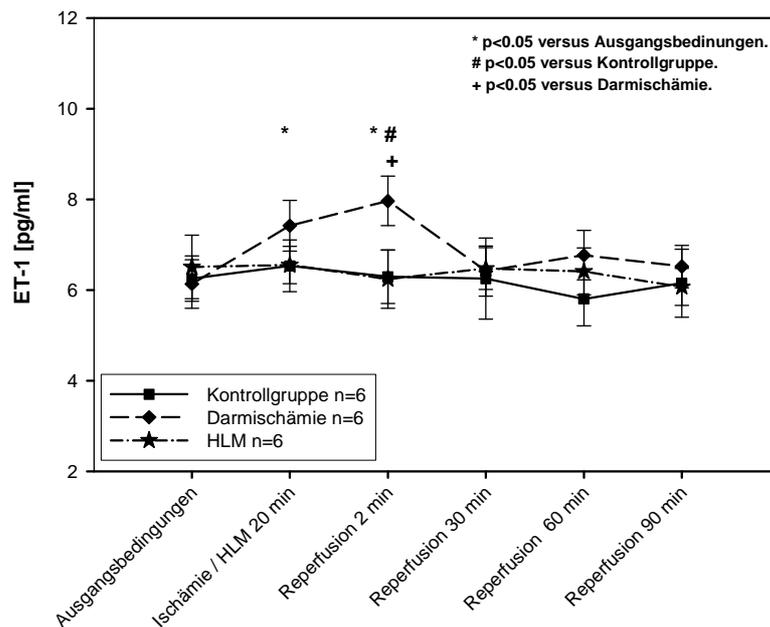


Abbildung 15: Endothelinspiegel arteriell (pg/ml).

4.4.4 Vasopressin

Die Okklusion der AMS führte zu keinen signifikanten Änderungen im arteriellen Vasopressinspiegel. Ein tendenzieller Abfall war nach 30 min Reperfusion gemessen worden.

Die Anwendung der HLM führte zu einem signifikant reduzierten Vasopressinspiegel. Das Absinken war bis 30 min nach Abgang von der HLM beobachtet worden und blieb auf einem signifikant verminderten Niveau bis zum Versuchsende (siehe Abbildung 16).

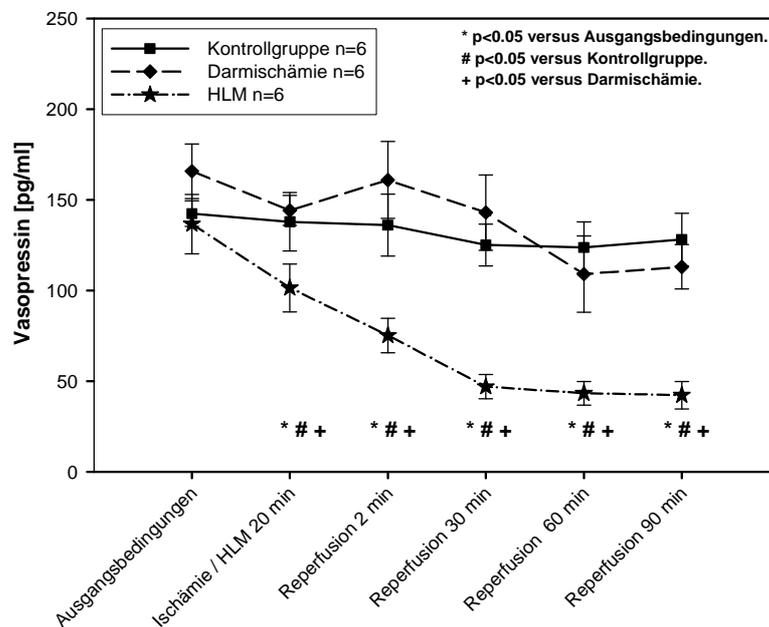


Abbildung 16: Vasopressinspiegel arteriell (pg/ml).

5. Diskussion

5.1 Hintergrund

5.1.1 Risikofaktoren für die NOMI

In der Literatur wird überwiegend undifferenziert von gastrointestinalen (GIT)-Komplikationen und Mesenterialischämie gesprochen. So ist es wenig verwunderlich, dass es bei den verschiedenen Autoren kaum eine einheitliche Meinung darüber gibt, was für Faktoren prädisponierend für die Entwicklung einer GIT-Komplikation sind. Welche genaue Ursache diese Komplikation hat, wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Generell sind die Risikofaktoren, die in der Literatur für GIT-Komplikationen beschrieben werden, nicht spezifisch für die NOMI (siehe Tabelle 4) ¹¹¹.

Die GIT-Komplikationen manifestieren sich in verschiedenen Formen, wobei aber die mesenteriale Minderperfusion in den meisten Fällen ein gemeinsamer Faktor ist ^{39, 174, 196}. Die 1958 erstmals beschriebene NOMI stellt eine mesenteriale Minderperfusion dar ⁶¹. Ihr Kennzeichen ist der Verlust einer ausreichenden Blutversorgung des Darms bei makroskopisch scheinbar intakten Arterien jedoch mikrovaskulärer Vasokonstriktion ⁹². Alle Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit der NOMI genannt werden, führen zu einer mesenterialen Minderperfusion. Hierbei spielt es keine Rolle, ob die NOMI nach vasokonstriktorisches Effekten unter Katecholamintherapie oder nach Operationen mit der HLM beobachtet wird. Beides führt zu einer mesenterialen Minderperfusion ^{5, 16, 94, 196, 214}. Dies kann zu einer möglichen Entwicklung einer Gangrän ¹¹⁷ mit dem daraus resultierenden ischämischen Schaden führen ^{13, 33, 231}. Dieser Schaden endet nicht selten im Multiorganversagen ^{45, 68, 74, 85, 169, 232}.

Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
<ul style="list-style-type: none"> - Alter > 70 Jahre - gastrointestinale Vorerkrankungen - chronischer Alkoholabusus - schlechter Allgemeinzustand - Nikotinabusus - chronisch- obstruktive Lungenerkrankung - Niereninsuffizienz - Hypertonie - Atherosklerose - Diabetes mellitus - Herzinsuffizienz (NYHA: 3 bis 4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Herzklappenoperationen - Reoperationen - Notoperationen - perioperative Myokardischämie - intraoperative Arrhythmien - intraoperative Blutungen - erniedrigtes Herzzeitvolumen - intraarterielle Ballonpumpe 	<ul style="list-style-type: none"> - Entwicklung von Komplikationen z. B. Cerebrovaskuläre- oder Ischämie der unteren Extremität - akutes Nierenversagen - postoperative Blutungen - Arrhythmien - erniedrigtes Herzzeitvolumen
<p>- Medikation mit: Furosemid, Ergotamin, ACE-Hemmer, Calciumantagonisten, Katecholaminen oder Digitalis</p>		

Tabelle 4: Risikofaktoren für GIT-Komplikationen nach HLM ^{6-7, 33, 35, 140, 161, 181, 196, 214, 229, 231, 248}

5.1.2 HLM und Minderperfusion im GIT

Durch Zufuhr der initialen Flüssigkeit aus der HLM kommt es zur Hämodilution. Die daraus entstehende Erniedrigung des systemischen Hämatokrits ⁸⁷ und des Hämoglobingehalts ¹⁴³ führt zu einer Verminderung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes und zu einer Verminderung der Blutviskosität. Das Blut ist aufgrund seiner Zusammensetzung aus Plasma und korpuskulären Bestandteilen eine heterogene Flüssigkeit und besitzt eine scheinbare Viskosität, welche von der Menge der suspendierten Teilchen (dem Hkt) abhängt.

Die Abnahme der Blutviskosität geht wiederum mit einer Abnahme des Gefäßwiderstandes und einer Zunahme der Stromstärke der Erythrozyten einher (gemäß Hagen-Poiseuille-Gesetz und Ohmsche Gesetztes).

Andere Studien untersuchten die Auswirkung der akuten Hämodilution auf die Sauerstoffversorgung der Darmmukosa von Schweinen. Hier kamen die Autoren zum Ergebnis, dass eine Hämodilution durch Rekrutment von nicht perfundierten Kapillaren zu einer verbesserten Mikrozirkulation führt ²⁰². So können unter den oben genannten Bedingungen Schwankungen des Hkt gut kompensiert werden ^{135, 138, 158}.

Trotz des eben beschriebenen positiven Effektes durch die Hämodilution beschreibt die Mehrzahl aller Studien eine Verschlechterung der Mikrozirkulation durch die HLM ^{12, 83, 172, 226}. Die Mikrozirkulation ist nicht nur abhängig von hämodynamischen Veränderungen während der HLM (Hämodilution, Abfall des systemischen Hkt, Reduktion der Blutviskosität und des SVR). Vielmehr spielen auch entzündliche Reaktionen des Körpers eine Rolle. In deren Rahmen kann es zu Gefäßwiderstandsänderungen und Mikrothrombenbildung kommen ²⁴⁹.

Bei einer funktionell intakten Darmmukosa sind die Darmepithelzellen durch ATP-abhängige „tight junctions“ verbunden. Diese bilden eine Barriere und verhindern das interzelluläre Eindringen von Bakterien und Makromolekülen ¹⁷. Diese „tight junctions“ sind hauptsächlich an den Zottenspitzen zu finden. Gleichzeitig bildet jede Zotte mit ihrer im Zentrum gelegenen Arteriole eine hämodynamische Einheit in der auf vaskulärer Ebene keine Möglichkeit einer Kollateralkompensation besteht. Damit reagieren die Darmzotten besonders empfindlich auf Ischämien. Kommt es nun durch ein vermindertes Sauerstoffangebot zu einem Mangel an ATP, führt dies zu einem Nachlassen der Zelladhäsionskräfte und einer erhöhten gastrointestinalen Permeabilität ²⁴¹, die das Eindringen von im Darm befindlichen Endotoxinen

ermöglicht ¹⁹¹. Gelangen diese Endotoxine ins Blut, können sie inflammatorische Reaktionen auslösen ¹⁰²⁻¹⁰³, welche wiederum als „Circulus vitiosus“ die Mikrozirkulation beeinträchtigen.

Gemessen werden kann die gastrointestinale Permeabilität mit standardisierten Zuckerresorptionstests. Diese sind nicht invasiv und seit den 70er Jahren eine etablierte Messmethode ²²⁷.

Entzündungsreaktionen nach HLM:

Nach kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM kommt es bei nahezu allen Patienten zu einer systemischen Entzündungsreaktion. Diese variiert allerdings in ihrem Schweregrad und führt nur bei einer Minderheit zu einer hämodynamischen Störung mit einem manifesten SIRS ²¹⁸. So beobachteten Cremer et al. bei 10 % der Patienten nach Herzoperation mit HLM einen behandlungsbedürftigen, hyperdynamen Kreislaufzustand mit gesteigertem Herzzeitvolumen und reduziertem systemischen Gefäßwiderstand. Dieser ging weiterhin mit deutlich erhöhten Interleukin 6, Interleukin 8 und TNF-alpha Werten einher ⁴⁵.

Als wichtigste Stimuli zur Auslösung der Entzündungskaskade gelten:

1. Kontaktaktivierung:

Die Berührung des Blutes mit der unphysiologischen Oberfläche der HLM führt durch Aktivierung der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade zur vermehrten Bildung von Thrombin ⁵¹. An vielen Stellen ist das Gerinnungssystem eng mit dem inflammatorischen Enzymsystem verbunden. So stimuliert Thrombin direkt die Chemotaxis und die Aktivierung von Monozyten, welche daraufhin Zytokine (IL-6, IL-8) freisetzen ⁵¹. Gleichzeitig aktiviert Kallikrein, welches im Rahmen der intrinsischen Gerinnung entsteht, das Kinin-Bradykinin-System. Dies triggert wiederum das fibrinolytische System und die Komplement-Kaskade ¹⁹⁴. So belegen mehrere Studien, dass es während Anwendung der HLM zu einer signifikanten Erhöhung der Komplementfaktoren C3a, C4a und C5b-9 kommt ^{36, 167, 238}. Diese führt über die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten ihrerseits zu einem vermehrten Zytokinanstieg (IL-6, IL-8).

2. OP-Trauma:

Die Schwere des Operationstraumas auf das Gewebe nach Herzoperationen korreliert mit dem Anstieg von Interleukin 6 (IL-6) ⁶⁹.

3. Endotoxine:

Eingedrungene Endotoxine werden an das im Blut vorkommende Lipopolysaccharid-bindende-Protein (LPS) gebunden. Diese Komplexe reagieren mit dem Makrophagen-Rezeptor-CD 14 und aktivieren Makrophagen, welche daraufhin TNF-alpha ausschütten ¹⁰². Sowohl LPS als auch TNF-alpha können ihrerseits Granulozyten aktivieren, die IL-6 freisetzen. Zusätzlich können Endothelzellen auch direkt durch bakterielle LPS stimuliert werden, sodass sie IL-6 freisetzen ¹⁰³.

4. Ischämie / Reperfusion:

Während vieler herzchirurgischer Operationen ist es nötig, das Herz zeitweise durch komplette Aortenabklemmung von der Blutversorgung auszuschließen. In dieser ischämischen Phase kommt es zu strukturellen Schäden der Kardiomyozyten und der kleinen Gefäße. Diese Schäden sind bei kurzzeitiger Ischämie zwar reversibel, führen aber bei anschließender Wiederdurchblutung des Gewebes zu einem Anstieg der proinflammatorischen Zytokine (IL-6, IL-8, TNF-alpha). Systemische Schäden durch Zytokine sind hauptsächlich von Herz und Lunge ausgelöst, da es hier während der Aortenabklemmung teilweise zu einer vollständigen Ischämie und anschließender Reperfusion kommt ^{48, 167}. Eine bedeutende Rolle spielen hierbei entstehende Sauerstoffradikale, Lipidperoxide und Stickstoffintermediate, die sowohl über eine direkte Reaktion mit den Proteinen und Lipiden der Zellmembranen zur Gewebsschädigung führen als auch indirekt über Induktion inflammatorischer Kaskaden. So identifizierten verschiedene klinische Studien ^{86, 91, 110, 239}, dass das Ischämie und Reperfusion ausgesetzte Myokard die Hauptquelle für die IL-6 und TNF-alpha-Freisetzung ist ^{49, 56, 237}.

Oben genannte Stimuli führen zur Akut-Phase-Reaktion durch Freisetzung verschiedener Mediatoren, wie Anaphylatoxine (Komplementsystem), Sauerstoffradikale, Kinine, Histamin, Stickstoffintermediate, Thrombin, Prokalzitonin, Adhäsionsmoleküle und Zytokine.

Im Rahmen dieser Akut-Phase-Reaktion kommt es zu:

1. Beeinträchtigungen der Mikrozirkulation durch Vasodilatation arterio-venöser Shuntgefäßen: Sowohl die verstärkte Histaminfreisetzung als auch die durch Zytokine induzierte NO-Synthetase bewirken eine Vasodilatation mit vermindertem systemischen Gefäßwiderstand und Shuntbildung¹⁵³.

2. Beeinträchtigung der Mikrozirkulation durch Verschluss der Endstrombahn:

Andererseits führen Endothelschädigungen durch Adhäsionsfaktoren der subendothelialen Matrix zur Thrombozytenaggregation. Die von Endothelzellen, Leukozyten und Thrombozyten ausgeschütteten Faktoren (PAF, Adhäsionsmoleküle, Liganden, Integrine und Selektine) führen zur Mikrothrombenbildung mit nachfolgender Störung der Mikrozirkulation²⁴⁹.

3. Zunahme der Gefäßpermeabilität:

Defekte der Endothelzellmembranen führen zu einer erhöhten Permeabilität, sodass aktivierte Leukozyten transzellulär ins Gewebe wandern und dieses schädigen können¹⁰⁵. Weiterhin kommt es durch vermehrten Flüssigkeitsaustritt zur interstitiellen und parenchymatösen Ödembildung¹⁰⁵.

4. Leukozytenaktivierung:

Oben genannte Mediatoren wirken chemotaktisch auf Leukozyten, sodass diese aus der Blutbahn ins Gewebe übertreten. Zytokine (IL-1, IL-6, TNF-alpha) stimulieren und modulieren die Aktivität polymorphnukleärer Zellen (Neutrophile), welche wiederum durch Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren, wie Sauerstoffradikalen, proteolytischen Enzymen, Eikosanoiden und weiteren Zytokinen (IL-6, TNF-alpha) zu Zellschäden führen und den Entzündungsprozess aufrechterhalten.

Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF-alpha verändern die myokardiale Kontraktilität³⁴, die periphere Zirkulation und beeinflussen Organfunktionen¹⁵².

Antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin 10 (IL-10) sollen überschießende Entzündungsreaktionen begrenzen, können diese aber auch verstärken¹⁶⁰.

Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokine ist essenziell für eine adäquate Reaktion des Körpers.

Zahlreiche Studien kommen zum Schluss einig, dass Operationen mit der HLM zu einem signifikanten Anstieg der gastrointestinalen Permeabilität und der Zytokine führen^{30, 86, 91, 110, 174, 177, 204, 239}.

5.1.3 Pathophysiologie der Darmperfusion

Unter normalen Umständen bezieht der Darm etwa 20 % des Herzminutenvolumens in Ruhe, wovon etwa zwei Drittel die Mukosa versorgen^{27, 38, 164}. Die Blutzufuhr kann während der Verdauung auf 35 % des HZV steigen⁷². Die Durchblutung der Darmmukosa wird hauptsächlich durch muskuläre und metabolisch beeinflusste Arteriolen reguliert. Im Normalzustand sind nur ca. 20 % der Arteriolen geöffnet. Dadurch ist es möglich, eine ausreichende Durchblutung in weiten Blutdruckbereichen aufrechtzuerhalten. Dieses Phänomen wird als mesenteriale Autoregulation bezeichnet²⁷. Ab einem systemischen mittleren Blutdruck unter 70 mmHg kann die Versorgung nur noch über eine Erhöhung der im Normalzustand recht niedrigen Sauerstoffextraktion aufrechterhalten werden²⁰⁰. Dieser Mechanismus versagt aber bei einem Blutdruck unter 40 mmHg und der Darm wird ischämisch²⁷.

Die Ischämietoleranz des gesamten Intestinaltrakts beträgt 120 – 180 Minuten¹²⁴. Aus Tierexperimenten vor allem an Hunden ist folgender chronologischer Ablauf einer Darmischämie bekannt:

Erste Veränderungen auf zellulärer Ebene beginnen schon 10 Minuten nach Einsetzen der Ischämie¹⁴⁵. Zuerst setzt eine reflektorische Verringerung des Widerstands der Gefäßstrombahn ein. Bei fortdauernder Ischämie folgt ein Anstieg des Widerstands durch Vasokonstriktion^{20-21, 57}. 30 Minuten nach einem kompletten Verschluss des versorgenden Gefäßes tritt eine noch reversible Zellschädigung der Endothelzellen und Enterozyten ein. Nach 30 – 60 Minuten sind erste Nekrosen an den Zottenspitzen nachweisbar¹²⁴.

Hypermotilität ist eine Reaktion des Darms auf die ischämischen Schädigungen. Diese Hypermotilität verursacht die ersten Schmerzen. Die Schmerzreize werden über das autonome Nervensystem geleitet und können als Eingeweideschmerz nicht genau lokalisiert werden¹⁴⁵. Eine Schädigung der Muskularis tritt nach 1 – 2 Stunden auf¹²⁴. Von nun an ist eine Heilung auch nach vollständiger Wiederherstellung der Durchblutung nur noch mit Gewebeschäden möglich. Der Untergang der Muskularis ist mit dem Verlust der Motilität des Darms verbunden. Im stummen Intervall klingen die Schmerzen nach Schädigung der Nerven vorübergehend ab. Im Endstadium bricht die mukosale Barriere zusammen. Die daraus resultierende Hyperpermeabilität ermöglicht die Translokation von Bakterien und Toxinen in die Blutbahn und den Intrapertonealraum. Dies führt zu systemischen Reaktionen (Hypotonie,

Tachykardie, Erhöhung der Körpertemperatur) oder einer Peritonitis. Die Schmerzen werden nun vom parietalen Peritoneum ausgelöst und schließen sich dem stummen Intervall an. Es lassen sich Peritonismus und Abwehrspannung nachweisen ¹⁴⁵. Komplikationen treten bei fortdauernder Darmischämie durch Sepsis und Multiorganversagen nach 12 – 48 Stunden auf und enden oftmals tödlich. Die Zeitangaben sind bei unterschiedlichen Schweregraden des Gefäßverschlusses mit unterschiedlichen Kollateralisierungen und der daraus resultierenden Minderversorgung allerdings sehr variabel ¹⁷⁶.

Pathologisch werden drei Stadien der Ischämie unterschieden:

In der ersten Phase ist nur die Mukosa betroffen. Es kommt zu Erosionen, Ulzerationen und Nekrosen, die bei Wiederherstellung der Durchblutung vollständig ausheilen.

Die zweite Phase betrifft auch die tiefer gelegenen submukosalen Schichten bis zur Muskularis Mukosa. Eine Ausheilung kann durch die Narbenbildung zu fibrotischen Strikturen führen.

In der dritten Phase ist die gesamte Darmwand betroffen, und es kommt zur transmuralen Darmwandgangrän, die chirurgisch angegangen werden muss ²⁴⁴.

Die zeitliche Abfolge der akuten intestinalen Ischämie ist in Tabelle 5 dargestellt ¹⁴⁴:

Zeit [min]	Substrat	Prognose
5 – 10	Zellschaden	Restitutio
11 – 20	Zottenläsion	Restitutio
21 – 60	Kryptenläsion	Restitutio/Defektheilung
61 – 120	Darmwandläsion	Defektheilung, Nekrose
> 121	Transmuraler Infarkt	Nekrose

Tabelle 5: Zeitliche Abfolge der akuten intestinalen Ischämie.

Bei Abfall des Sauerstoffpartialdruckes in der Darmmukosa wird die Energiegewinnung auf anaerober Glykolyse umgestellt. So kommt es zu einem Anstieg des Laktatspiegels im peripheren Blut.

Es wird irreversibel Xanthinoxidase aus Xanthindehydrogenase gebildet. Diese wandelt Hypoxanthin in Harnsäure um. Dies führt über die Produktion von O_2^- und H_2O_2 zu einer verstärkten Bildung des aggressiven freien Radikals $(OH\bullet)$ ^{27, 229}.

Bei einem Wiederanstieg des Sauerstoffpartialdruckes, z. B. durch eine Embolektomie oder Gefäßrekonstruktion, werden verstärkt H_2O_2 und freie Radikale (O_2^- , $\text{OH}\cdot$) gebildet. Diese Stoffe greifen die vorgeschädigte Darmmukosa weiter an und führen zum sogenannten Reperfusionsschaden, bei dem zuerst die Zellwände und später die gesamte Zelle zugrunde geht.

Weitere Schäden werden von Leukozyten verursacht¹⁴⁵. Durch die Einschwemmung von toxischen Substanzen sowie aktivierten Leukozyten und Blutplättchen in den systemischen Kreislauf kann es zur Ausbildung eines so genannten Schocks kommen. Dieser kann durch Kreislaufversagen und Multiorganversagen letal enden²⁷.

Häufig tritt zusätzlich zur primären Ursache der Darmischämie erschwerend eine allgemeine Vasokonstriktion der Darmgefäße auf, die auch nach Wiederherstellung der Durchblutung das Ausmaß der Schäden vergrößern kann¹⁴⁵. Die Vasokonstriktion kann lange über das ischämische Ereignis hinaus wirken. Boley et al. fanden dazu Zeiten von über 8 Stunden²⁰. Parks und Granger konnten 1986 im Tiermodell zeigen, dass der Schaden an der Darmmukosa nach drei Stunden Ischämie und einer Stunde wiederhergestellter Perfusion größer sein kann, als nach vier Stunden alleiniger und kontinuierlicher Ischämie^{145, 180}.

5.1.4 Vasopressoren

In der Herzchirurgie kommen oft Vasopressoren zur Blutdruckstabilisierung zum Einsatz. Die Blutdruckstabilisierung auf Kosten der intestinalen Mikroperfusion^{35, 60, 74}. Dieses Phänomen spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung und dem Fortbestand einer NOMI.

5.1.5 Vasopressin

Vasopressin ist ein Peptid, das aus neun Aminosäuren aufgebaut ist. Es besitzt einen Ring, der aus sechs Aminosäuren besteht und durch Cysteinreste an den Positionen 1 und 6 geschlossen wird. Diese Disulfidbrücke ist notwendig für die biologische Aktivität des Hormons (die Strukturformel von 8-Arginin-Vasopressin ist aufgebaut aus 9 Aminosäuren Cystein, Tyrosin, Phenylalanin, Glutamin, Asparagin, Prolin, Arginin und Glycin)²²¹.

Für die Regulation der Vasopressin-Ausschüttung sind Osmorezeptoren im Hypothalamus und in der Leber, Barorezeptoren im Karotissinus sowie Volumenrezeptoren in den Herzvorhöfen und den Venae pulmonales verantwortlich. Hyperosmolarität der extrazellulären Flüssigkeit, hypovolämische Zustände oder aber ein Absinken des arteriellen Blutdrucks führen folglich zur Ausschüttung von Vasopressin in den systemischen Kreislauf. Vasopressin liegt beim Menschen und beim Nagetier als Arginin-Vasopressin, beim Schwein als Lysin-Vasopressin vor. Es unterscheidet sich jeweils durch den Austausch einer einzigen Aminosäure an Position 8.

Wirkung von Vasopressin

Vasopressin-Rezeptoren sind für unterschiedliche physiologische Effekte, bei unterschiedlichen Zielorganen und Dosisbereichen identifiziert worden. Gebunden wird AVP an die Rezeptorsubtypen V1a, V1b und V2. V1a wird an Blutgefäßen und der Leber exprimiert und wirkt hier vasokonstriktorisch^{133, 149}.

V1b dient peripher vorwiegend der Stimulation der Sekretion von ACTH in der Adenohypophyse. V2-Rezeptoren findet man in den Nieren-Tubuli und den Sammelrohren. Dort vermittelt es vorwiegend den antidiuretischen Effekt von AVP.

Zentralnervös findet sich vor allem der V1a sowie V1b^{79, 175, 228}.

Signaltransduktion und Wirkungsmechanismus

V2-Rezeptoren findet man u.a. in der Niere. Der aktivierte Rezeptor stimuliert die Adenylatcyclase. Dadurch wird mehr zyklisches Adenosinmonophosphat gebildet^{211, 222}. Es kommt unter anderem zu einer Erhöhung der Durchlässigkeit der Sammelrohre für Wasser.

Beide V1-Rezeptor-Subtypen agieren über Phosphoinositol beziehungsweise über den Guanidintriphosphat (GTP)-Weg²²⁰.

Der aktivierte V1-Rezeptor stimuliert die Phospholipase C, welche Phosphatidylinosit-4,5-diphosphat in diacyliertes Glycerin und Inositol-1,4,5-triphosphat (IP3) spaltet. So entstehen zwei „second Messenger“. Diacylglycerin verbleibt in der Membran und stimuliert die Proteinkinase C. IP3 setzt aus dem endoplasmatischen Retikulum Ca^{2+} frei. Proteinkinase C, die spezifische Zielproteine phosphoryliert, und Ca^{2+} tragen die Reaktionsketten weiter.

Darüber hinaus wird eine V1-Rezeptor vermittelte Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) als ursächlich für eine selektive Vasodilatation zerebraler und auch pulmonaler Gefäße diskutiert⁶⁴. Auch vasodilatatorische Effekte im Bereich der Koronararterien sind nachgewiesen²⁴³.

Vasopressin hat unterschiedliche Einflüsse auf das sympathische Nervensystem. Es führt direkt zu einer erhöhten vasopressorischen Wirkung der Katecholamine¹¹ und bewirkt eine Inhibition des Baroreflexzentrums⁴⁴. Allerdings unterscheidet es sich von weiteren Vasopressoren hinsichtlich des Angriffspunktes auf Rezeptorebene. Durch Bindung an die V1-Rezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur kommt es zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes. Der arterielle Druck steigt an. Bei unverändertem rechtsatrialen Druck kommt es zu einem Anstieg des koronaren Perfusionsdrucks und damit zu einer Verbesserung des myokardialen und zerebralen Blutflusses.

Physiologischer Vasopressinspiegel beim Menschen

Der physiologische Vasopressin-Plasma-Spiegel liegt etwa bei 3 pg/ml⁷⁵. Ein Abfall des Vasopressin-Spiegels im Plasma bis auf unter 1 pg/ml führt zu einer maximalen Ausscheidung von Wasser im Urin, wohingegen schon bei Injektion von 2 ng Vasopressin eine ausgeprägte Antidiurese zu beobachten ist⁸⁰. Allerdings wird auch bei Plasmaspiegeln, die um das Vier- bis Fünffache über der Norm liegen, nur die antidiuretische nicht aber die vasopressorische Wirkung beobachtet. Als

Schwellenwert für einen eindeutigen Kreislaufeffekt wird ein Plasmaspiegel von 16 pg/ml postuliert ¹⁶³.

Dennoch ist auch bei physiologischen Plasmakonzentrationen ein gewisser Vasopressor-Effekt vorhanden, der für die Orthostaseregulation eine wesentliche Rolle spielt ¹⁴². Für die Stabilisierung des Kreislaufs gewinnt Vasopressin also hauptsächlich dann an Bedeutung, wenn der Blutdruck in kritische Bereiche abgefallen ist wie beispielsweise bei Hypovolämie. Dabei können Vasopressin-Konzentrationen im Plasma erreicht werden, die um das bis zu Tausendfache über der Norm liegen ⁶⁵. Unsere gemessenen Werte am Schwein waren höher als die physiologischen Basalwerte des Menschen von 3 pg/ml. Die Werte lagen in den Ausgangsbedingungen sowie der Kontrollgruppe zwischen 50 pg/ml und 240 pg/ml, im Mittel 120 pg/ml.

Vasopressin als Therapie

Vasopressoren können bei der Therapie des Schocks angewendet werden. Steigt der systolische Blutdruck trotz einer adäquaten Volumentherapie nur unzureichend an, sind weitere pharmakologische Interventionen notwendig ²⁰⁷.

Verwendet werden Substanzen mit einer überwiegend alphaadrenergen Wirkung (Noradrenalin). Unter Reanimationsbedingungen wird Adrenalin als Mittel der Wahl empfohlen ^{100, 151}. Auf der Suche nach Alternativen zur Pharmakotherapie des Herz-Kreislauf-Stillstands stieß man auf das körpereigene Hormon Vasopressin ²⁰⁵.

In einer prospektiven klinischen Studie an 34 Patienten mit außerklinischem Kreislaufstillstand wurde festgestellt, dass bei diesen Patienten der Plasma-Vasopressin-Spiegel gegenüber jenen Patienten mit normalen Herz-Kreislauf-Verhältnissen um bis zu 100-fach erhöht war ¹³⁷. Interessant war vor allem die Beobachtung, dass bei allen erfolgreich reanimierten Patienten die Plasma-Vasopressin-Konzentration signifikant höher war, als bei denjenigen Patienten, die nicht überlebt hatten.

In einer anderen klinischen Studie, die 60 Patienten mit außerklinischem Kreislaufstillstand umfasste, wurden bei erfolgreich reanimierten Patienten erhöhte Vasopressinspiegel im Plasma gemessen. Patienten, bei denen die Reanimation erfolglos geblieben war, zeigten keine erhöhten Plasma-Vasopressin-Spiegel. Außerdem waren bei Patienten, die erfolgreich reanimiert werden konnten, die

gemessenen Plasma-Spiegel von Adrenalin und Endothelin signifikant niedriger verglichen mit Patienten, welche die Reanimation nicht überlebt hatten ¹³⁶.

Auswirkung von Vasopressin auf die mesenteriale Mikrozirkulation

Am Menschen konnten im GIT alle bekannten Vasopressin-Rezeptortypen nachgewiesen werden ¹⁶².

Die durch Vasopressin verursachte Zentralisierung ist unter Reanimationsbedingung sicher ein Vorteil, da hierdurch die rudimentäre Perfusion etabliert und länger aufrechterhalten werden kann. Die Frage ist jedoch, ob dadurch das mesenteriale Stromgebiet so stark geschädigt wird, dass es nach dem Wiederherstellen des Kreislaufes zu einem verzögerten Multiorganversagen kommt.

Die vorliegenden Studien besagen, dass es unter Vasopressingabe nicht zur Schädigung von Bauchorganen kommt. Die vorübergehende Minderdurchblutung des Splanchnikusgebietes und die Vasokonstriktion während der Vasopressingabe führten weder zu einem Nierenversagen noch zur Ausbildung von ischämischen Darmnekrosen ²³⁴⁻²³⁵.

Das Ergebnis von diversen Flussmessungen im GIT nach Vasopressingabe in verschiedenen Studien ist uneinheitlich. Hildebrand et al. beschrieben nach Vasopressingabe ein Abfall des Blutflusses im Jejunum ⁸⁸. Das Ergebnis muss jedoch kritisch betrachtet werden, da es nach unseren Erfahrungen unzureichend ist, nach nur einem Tag Nahrungskarenz im Darm Messungen durchzuführen. Eine andere Arbeit beschreibt hingegen ein Gleichbleiben des Blutflusses nach Vasopressingabe ¹⁸³. Eine Fallstudie an einem Patienten berichtet wiederum von einer Vasodilatation nach Vasopressingabe ¹⁴³.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Vorteile hinsichtlich der Stabilisierung des Kreislaufes im Schock überwiegen. Irreversible Schäden durch eine vermeintliche Minderperfusion des mesenterialen Stromgebietes konnten in mehreren Studien nicht nachgewiesen werden ^{195, 242}.

5.2 Methodik

Bei der Etablierung des Tiermodells wurde versucht, der klinischen Situation möglichst nahe zu kommen. Gleichzeitig war ein standardisiertes Versuchsprotokoll essenziell, um die Vergleichbarkeit zwischen den Versuchsgruppen zu gewährleisten. Für die Untersuchung wurden deutsche Hausschweine verwendet. Um eine klinisch relevante Aussage zu treffen, ist eine menschenähnliche Anatomie und Physiologie wichtig. Dies trifft bei den Tieren zu. So sind das Herz, wie auch die viszerale Organe in ihrer makroskopischen und mikroskopischen Morphologie dem Menschen sehr ähnlich. Dies trifft auch auf den Aufbau des Gefäßsystems zu.

Eine Reihe von vorausgegangenen Untersuchungen hat die Übertragbarkeit von im Tierexperiment am Schwein beobachteten Phänomenen auf den Menschen belegt, und so ist das Schweinmodell ein anerkanntes Tiermodell in der Herz-Thorax-Chirurgie. Wesentlicher Nachteil des hier etablierten Modells ist die Verwendung gesunder Schweine. Phänomene, welche im Zusammenhang mit den systemischen Gefäßveränderungen im Rahmen der Atherosklerose stehen, werden hier nicht erfasst und schränken die klinisch relevante Aussage möglicherweise stark ein. Jedoch können so unter standardisierten Bedingungen die Einflüsse der Operationstechniken auf die viszerale Perfusion und Funktion gesichert werden.

Bei der Durchführung der Narkose wurde auf inhalative Narkotika und Muskelrelaxantien verzichtet. 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 ca. 8 Stunden ergab.

Operiert wurde unter normothermen Bedingungen. Als Operationsmaterial wurden klinisch übliche Instrumente, Geräte, Abdeckmaterialien und andere Accessoires unter semisterilen Bedingungen verwendet. Die Anatomie des Schweins erforderte eine offene Präparation der Femoralgefäße sowie auch eine Katheterisierung der Harnblase in offener Weise.

Zur intensiven Untersuchung der Hämodynamik wurden mehr Katheter als klinisch üblich implantiert. Der Zeitrahmen der Interventionsphase wurde in allen Gruppen auf 60 Minuten festgesetzt. Der Thorax wurde nach der Operation nicht wieder verschlossen, sondern blieb über den gesamten Versuchszeitraum eröffnet, um freien Zugang zum Herzen und den implantierten Kathetern zu gewährleisten.

Sehr kritisch muss der Versuchsaufbau mit zu vielen Messzeitpunkten gesehen werden, der nur von 2 – 3 Teilnehmern umgesetzt wurde. Die Umsetzung der Messung war nur möglich durch vorher erarbeitete Handlungsabläufe, die trainiert und im Versuch immer gleich durchgeführt wurden.

Für qualitativ gute Flussmessungen war ein Darmlumen mit möglichst wenig Stuhlresten notwendig. Die in der Literatur beschriebenen Verfahren führten für unsere Bedingungen nicht zum erwünschten Erfolg. So musste ein eigenes Konzept entwickelt werden, das erst nach über einjährigen Versuchen zum Erfolg führte. Durch Elektrolytverlust und Dehydratation kam es zum Tod von einem Tier. Daraufhin wurden alle Tiere unter BGA Beobachtung mit einer einheitlichen Elektrolytinfusion vor Versuchsbeginn versehen. Die Lösung bestand aus einem Liter Sterofundin®, 30mmol pro Liter Kaliumionen und 20 mmol pro Liter Kalziumionen. Dieses Procedere kam bei allen ausgewerteten Tieren zur Anwendung.

5.2.1 O2C mit Laser Doppler

Der O2C bietet die Möglichkeit einer kontinuierlichen Messung von Blutfluss, Sauerstoffsättigung und Hämoglobingehalt im Zielgewebe, so wie es bei anderen Parametern z. B. Herzfrequenz, invasiver Blutdruckmessung usw. bereits Standard ist. Unsere Arbeitsgruppe hat in einer früheren Versuchsreihe die Sonden des O2C erfolgreich mit Hilfe von Mikrosphären evaluiert für die Mukosa von Magen, Jejunum und Rektum.

Die O2C-Sonden für die intrakavitäre Applikation im Magen und Rektum wurden speziell für diese Versuchsreihe konstruiert. Es sollte der klinische Einsatz simuliert werden, und so kamen Nähen oder eine andere invasive Fixation nicht in Frage. Die Magen-Sonde hatte Markierungen am Messkabel. So wurde die Sonde bis zu einer markierten Kabelstelle vorgeschoben und legte sich in einer einfachen Schlaufe in den Magen. Der Messkopf kam in der großen Curvatur zum Liegen. Die Rektum-Sonde wurde auch bis zu einer markierten Kabelstelle vorgeschoben. Die Platzierungen der Sonden wurden vor Messbeginn durch den eröffneten Situs überprüft. Die Jejunumsonde wurde aufgenäht, da diese Anwendung für das O2C-System bereits etabliert ist und das Jejunum klinisch nicht intrakavitär erreichbar ist. Bei der Jejunum-Sonde konnte dies erreicht werden, in dem die Sonde auf das

Jejunum genäht wurde. Die Stelle wurde vorher abgemessen und war für alle Tiere gleich.

Messparameter des O2C:

Venöse Sauerstoffsättigung (Weißlicht-Spektroskopie):

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

Das Maß des Blutflusses (BF) in den Mikrogefäßen zeigt, wie viele Erythrozyten sich mit welcher Geschwindigkeit bewegen. Der BF-Wert 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.

5.2.2 Intravitalmikroskopie (IVM)

Eine der wichtigsten Untersuchungsmethoden zur Beobachtung physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge in der Endstrombahn stellt die Intravitalmikroskopie dar ¹⁵⁴. Die Einführung von computergestützten Offline-Bildanalysesystemen ermöglicht die quantitative Analyse einzelner Parameter. Diese sind z. B. die funktionelle Kapillardichte, die Erythrozyten-Flussgeschwindigkeit oder die Gefäßpermeabilitäts-erhöhung für Makromoleküle. Solche Parameter können dann durch Videoauswertung im Anschluss an das Experiment untersucht werden ¹¹⁸. Das Intravitalmikroskop wurde in unserer Studie zur Bestimmung der funktionellen Kapillardichte (=Gefäßdichte) verwendet.

Die Intravitalmikroskopie bietet eine sehr gute Möglichkeit für die Beobachtung der mikrohämodynamischen Situation in vivo und gilt als Goldstandard der Mikrozirkulationsanalyse ^{114, 154-155}.

Das Intravitalmikroskop wurde freihändig auf das Gewebe gelegt. Die Stelle wurde immer gleich gewählt. Im Messverlauf wurde das Jejunumgewebe bei den meisten Gruppen ödematöser, sodass die Bildqualität stetig schlechter wurde. Freihändig ist der Druck auf das Gewebe nie gleich, sodass es auch hier zu Messungenauigkeiten kommen kann. In einer Pilotphase entstanden großen Schwankungen der Erythrozytenflussgeschwindigkeit im Intra- und Interobservationsvergleich. Daher erfolgte lediglich die Auswertung der Kapillardichte des Gewebes pro Fläche.

5.2.3 Blutparameter

Es gibt keine Serummarker, die für eine Mesenterialschämie spezifisch genug sind ^{131, 214, 236}. Bei der NOMI zeigt sich zwar des Öfteren eine Kombination von einem erhöhten Hämoglobingehalt und einem Hämatokrit von > 50 %, beide können jedoch auch Zeichen einer Exsikkose des Patienten sein ²¹⁴. Die wichtigsten Laborparameter, welche bei einem akuten Abdomen mit Verdacht auf eine Mesenterialschämie bestimmt werden, sind die Anzahl der Leukozyten, die Konzentration des C-reaktiven Proteins, des Laktates und das Verhältnis der Blutgase ^{101, 115, 214}.

C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein in der Leber synthetisiertes Protein, welches der Beta- und Gammaglobulinfraktion angehört. Als Akut-Phase-Protein ist das CRP in

seiner Spezifität bezüglich einer Mesenterialischämie mit der Anzahl der Leukozyten zu vergleichen. Das CRP steigt jedoch erst nach 18 – 24 Stunden nennenswert an. Der Anteil der Leukozyten erhöht sich im peripheren Blut bei jedem akutem Entzündungsprozess. Bei bis zu 95,2 % der Patienten mit einem Mesenterialgefäßverschluss kann eine pathologische Erhöhung der Leukozyten festgestellt werden ²⁶.

Laktat:

Spezifischer als die Leukozytose und das CRP wird die Laktatazidose angesehen ^{26, 131, 156}. Sie entsteht als Folge der ischämisch bedingten anaeroben Stoffwechsellage, welche zur metabolischen Azidose führt ²⁰³.

Die in der Literatur gefundene Quote für erhöhte Laktatwerte bei mesenterialer Ischämie liegt bei 81 % bis 94 % ^{26, 46, 180, 192}. Lange und Jäckel schließen bei normalem Laktatspiegel eine Darmischämie aus ¹²⁵. Klein et al. fanden keinen signifikanten Unterschied im Serumlaktat zwischen Patienten, die an einer Darmischämie starben und denen, die diese überlebten ¹¹⁵.

Säure-Basen-Haushalt:

Der systemische pH-Wert fällt oft während der ischämischen Phase und darüber hinaus verglichen mit dem pH-Wert vor der eintretenden Darmischämie ¹²¹. Die durch die Ischämie bedingte anaerobe Stoffwechsellage führt neben der Bildung von Laktat gleichzeitig zum Anfall von sauren Valenzen (H⁺). Diese Wasserstoffionen werden jedoch bei der Metabolisierung des Laktats in der Leber äquimolar verbraucht. Es kommt so in der Netto-Bilanz lediglich zu einer leichten, aber signifikanten pH-Wert Verschiebung im Systemkreislauf. Ein weiterer Parameter des Säure-Basen-Haushalts ist der „Base Exzess“(BE). Bei einer Mesenterialischämie kann dieser kleiner als -5 mmol/l sein und gehört eher zu den unspezifischen Veränderungen ²⁹. Die metabolische Azidose verringert den portalvenösen Fluss und vermindert die Laktatclearance der Leber.

IFABP Protein:

Kanda et al. veröffentlichten 1996, dass dieses Protein im Falle einer Mesenterialischämie eine Sensitivität von 100 % aufweist ¹⁰⁸. Auch andere Autoren kamen zum Ergebnis eines signifikanten Anstieges von IFABP bei

Mesenterialischämie ^{134, 186}. Am Tiermodell der Ratte konnte nach Okklusion der AMS gezeigt werden, dass IFABP ab 30 min ansteigt und mit den Zellschäden korreliert ^{77, 109}. Am Schwein konnte diese Beobachtung bestätigt werden ¹⁷⁰.

5.3 Diskussion der Resultate

5.3.1 Kontrollgruppe

Innerhalb der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Veränderungen der aufgenommenen Messwerte.

5.3.2 Gruppe der Darmischämie

Jejunum:

Die einstündige Okklusion der AMS führte in unseren Versuchen zu einer Ischämie mit zellulären Schäden. Dies konnte durch die Parameter Blutfluss der AMS, mukosaler Blutfluss des Jejunums, mukosale Sauerstoffsättigung des Jejunums, perfundierte Gefäßdichte des Jejunums, arterielles Endothelin, Kalium, Laktat, pCO₂ und IFABP aus der VMS gezeigt werden ^{26, 46, 108, 134, 170, 180, 186, 192, 203}.

Die Okklusion der AMS wurde durch die Transit time Flussmessung bestätigt (siehe Abbildung 6), da der Blutfluss zum Erliegen kam. Der mit dem Laser Doppler gemessene mukosale Blutfluss zeigte hingegen keine absoluten Nullwerte, sondern eine biologische Null. Eine Erklärung dafür ist Restblut in den Kapillaren, das Pendelbewegungen erzeugte (siehe Abbildung 7). Die Messung der perfundierten Gefäßdichte ergab hingegen das komplette Erliegen der mesenterialen Perfusion. In der Auswertung der Intravitalmikroskopie waren in den sichtbaren Gefäßen nur Pendelbewegungen zu sehen. Ebenso stieg die Kaliumionenkonzentration in der VMS signifikant an (siehe Abbildung 11). Kalium ist ein primär intrazelluläres Ion und zeigt Zellschäden bereits nach 20 min Ischämie an. Das bestätigte auch die IFABP-Messung, die ebenfalls einen signifikanten Konzentrationsanstieg belegte (siehe Abbildung 14). Ferner wurde ein akuter Sauerstoffmangel in der jejunalen Mukosa gemessen (siehe Abbildung 8). Die Laktatkonzentration in der VMS stieg ebenfalls signifikant und untermauert die Sauerstoffunterversorgung (siehe Abbildung 12) ²⁰³. Die sO₂, gemessen in der VMS, fiel nur gering. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass in der Ischämiephase sauerstoffreicherer Blut aus der Vena portae retrograd am Katheter vorbei in die VMS floss. Dies würde die dort gemessenen Werte falsch anheben. Das Wissen um den eben beschriebenen Vorgang ist wichtig. Wahrscheinlich wären die Ischämie-Parameter wie Kalium, Laktat, IFABP somit noch viel deutlicher gestiegen (siehe Abbildung 23) ^{26, 46, 108, 180, 192}.

In der Reperfusion fiel auf, dass der Blutfluss erst nach 30 min eine reaktive Hyperämie in der AMS zeigte (siehe Abbildung 6). Im Gegensatz dazu erlangte die Gefäßdichte zu keinem Zeitpunkt mehr die Ausgangsbedingungen und verschlechterte sich wieder ab dem Zeitpunkt der Reperfusion 30 min (siehe Abbildung 9). Der mukosale Blutfluss im Jejunum benötigte 60 min Reperfusion, um wieder Ausgangsbedingungen zu erreichen (siehe Abbildung 7). Auffällig war, dass der Blutfluss in der AMS schneller stieg, als der dazugehörige mukosale Blutfluss, was u. a. durch arterio-venöse Shunt-Phänomene erklärbar sein könnte (siehe Abbildung 6 und 7) ²².

Magen:

Im Magen fiel ein signifikanter Anstieg des mukosalen Blutflusses zum Zeitpunkt der Okklusion der AMS auf. Vermutlich trat eine kompensatorische Hyperperfusion ein, bedingt durch die Okklusion der AMS (siehe Abbildung 2). Unmittelbar nach Wiedereröffnung der AMS zeigte sich eine erhöhte O₂ Ausschöpfung trotz adäquater Perfusion im Magen (siehe Abbildung 4). Der im weiteren Verlauf ansteigende Blutfluss im Magen wurde unter signifikant höheren HZV beobachtet.

Rektum:

Durch die Okklusion der AMS wurde der mukosale Blutfluss im Rektum zum Zeitpunkt der Ischämie nicht verändert. Die Rektumdurchblutung ist unabhängig von der Perfusion im Dünndarm. Damit war am mukosalen rektalem Blutfluss nicht zu erkennen, ob eine Okklusion der AMS vorlag. Lediglich an der rektalen sO₂ war nach Okklusion der AMS eine Verschlechterung zu beobachten.

Obwohl das Rektum über die Arteria mesenterica inferior und die Arteria iliaca externa und interna versorgt wird, sinkt die sO_2 in der Ischämie (siehe Abbildung 5). Eine Erklärung konnte dafür nicht gefunden werden. Unter Umständen sind Gefäßkollateralen dafür verantwortlich.

Die Wiedereröffnung der AMS führte zu einem Absinken der Makrohämodynamik, gefolgt von einem verminderten Blutfluss und einem Abfall der mukosalen sO_2 im Rektum. Gleiches konnte auch am Magen beobachtet werden.

5.3.3 Gruppe der Herz-Lungen-Maschine

Jejunum:

Die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine ist ein Risikofaktor für GIT-Minderperfusionen^{16, 94}. Die einstündige Anwendung der HLM führte in dieser Arbeit zu einer signifikanten Minderperfusion mit Ischämie des distalen Jejunums. Laborchemische Anzeichen einer Zellschädigung waren nachweisbar, hier jedoch bedeutend geringer ausgeprägt als in der Gruppe der Darmischämie. Dies zeigten die Parameter Blutfluss der AMS, mukosaler Blutfluss, Sauerstoffsättigung und perfundierte Gefäßdichte des Jejunums und die Laborparameter Kalium, Laktat, pCO₂ und IFABP aus der VMS^{26, 46, 108, 134, 170, 180, 186, 192, 203}.

Aus den oben beschriebenen Beobachtungen ergibt sich nun folgende Frage:

Warum sinkt der mukosale Blutfluss im Jejunum bei Anwendung der HLM?

Die Jejunum-Perfusion kann mit dem Pumpenfluss der HLM beeinflusst werden^{25, 146, 212}.

Thoren et al. beschrieben demgegenüber in ihrer Arbeit, dass das Jejunum einer Autoregulation unterliege, die unabhängig vom jeweiligen Pumpenfluss sei²²⁵. Sie beobachteten beim Menschen mit HLM-Operationen eine initiale Steigerung der mukosalen Perfusion und der Sauerstoffsättigung, auch bei milder Hypothermie²²³. In einer weiteren Studie beobachteten sie eine sO₂ und Perfusionssenkung jedoch erst einige Zeit nach dem Abgang von der HLM²²⁴.

In unserer Arbeit wurde der Pumpenfluss konstant zum HZV unter Ausgangsbedingung gehalten und trotzdem kam es zum verminderten Blutfluss in der jejunalen Mukosa (siehe Abbildung 24).

Weiterhin konnte in Studien gezeigt werden, dass es während des normothermen kardiopulmonalen Bypasses zu einem gesteigerten mesenterialen Sauerstoffverbrauch kommt²¹⁷. In einer Studie an Hasen sank unter Verwendung der HLM die Perfusion und die sO₂ im GIT¹². An Hunden konnten diese Aussagen weiter bestätigt und zusätzlich konnte gezeigt werden, dass unter Anwendung der HLM mit Hypothermie die Perfusion und die O₂-Extraktion sinken. Bei anschließender Aufwärmphase stiegen diese jedoch wieder¹⁷³. In unserer Studie wurde die Temperatur konstant gehalten (siehe Abbildung 17).

Die sO_2 , gemessen in der VMS, sank unter HLM nicht (siehe Abbildung 23). Die sO_2 , gemessen mittels Gewebephotometer in der Mukosa, hingegen sank signifikant (siehe Abbildung 8).

Einfluss auf die Mikrozirkulation hat auch das Volumenmanagement. Durch Volumentherapie kann die Makrohämodynamik und damit das HZV verändert werden. Ein sinkendes HZV hat in Modellen am Hund zu einer histologisch nachweisbaren Schädigung im Dünndarm geführt⁸² und am Schwein zu reduzierten Blutflüssen¹⁷².

In unseren Versuchsvorhaben wurde auf vergleichbare Vorlast, Flüssigkeitszufuhr und letztendlich auch auf eine annähernd gleiche Bilanz zu Versuchsende geachtet (siehe Abbildung 18 und 19).

Ebenfalls wird diskutiert, dass eine durch die Anwendung der HLM verursachte Hämodilution zu Veränderungen der Mikrozirkulation führt^{135, 138, 158}. Jedoch sanken der von uns gemessene Hb und Hkt nicht ausreichend, um eine Minderperfusion und einen Sättigungsabfall des Jejunums erklären zu können (siehe Abbildungen 20 bis 23).

In der Gefäßdichtemessung wurde eine signifikante Abnahme während der Anwendung der HLM beobachtet. Da jedoch der Fluss in der AMS gleich blieb (siehe Abbildung 6), ließ sich dies vermutlich durch Öffnung vorgeschalteter arterio-venöser Shuntgefäße erklären (siehe Abbildung 9)²². Tofukuji et al. beobachteten ebenfalls eine Verschlechterung der Mikrozirkulation im Dünndarm bei gleich bleibenden Blutflüssen in der AMS, während der Anwendung der HLM am Schweinmodell²²⁶. Zu der Theorie, der arterio-venösen Shuntgefäße, passt auch der gleichzeitige Abfall des mukosalen jejunalen Blutflusses, bei dem zu erwarten wäre, dass sich dieser simultan zum Fluss in der AMS verhält. Ebenfalls passt zu dieser Theorie, dass die sO_2 in der VMS nicht sank, im Gegensatz zur Gewebesättigung im Jejunum. Vermutlich führten Shuntgefäße das sauerstoffreiche Blut an der jejunalen Mukosa vorbei.

Der Einfluss der beiden vasoaktiven Substanzen Endothelin und Vasopressin auf den Zustand der arterio-venösen Shuntgefäße soll im folgenden Absatz diskutiert werden. Endothelin führt zur Vasokonstriktion von präkapillären Arteriolen in unterschiedlichen Organsystemen ²⁴. Es ist davon auszugehen, dass diese Phänomene auch im Darm vorkommen. So konnte mit Hilfe vom Endothelinrezeptor-Antagonist Tezosentan eine Verbesserung des Ileum-Blutflusses am Schweine-Modell gezeigt werden ⁸. In unserer Arbeit konnten arterielle Veränderungen des Endothelinspiegels unter Anwendung der HLM nicht festgestellt werden (siehe Abbildung 15).

Der systemische Vasopressinspiegel sank signifikant unter Anwendung der HLM (siehe Abbildung 16). Das Absinken des Vasopressinspiegels im Vergleich mit dem Blutfluss in der AMS und im Jejunum lässt einen Zusammenhang mit arterio-venösen Shuntgefäßen vermuten. Diese Vermutung wurde untersucht, durch Gabe von Vasopressin unter Anwendung der HLM. Dadurch wurde der jejunale Blutfluss unter Anwendung der HLM konstant gehalten, bei reduziertem Blutfluss in der AMS (nicht publizierte Daten). Es liegt nun der Verdacht nahe, dass es zu keiner Vasodilatation arterio-venöser Shuntgefäße gekommen wäre, wenn der Vasopressinspiegel gleich geblieben wäre.

Nach Abgang von der HLM kam es zu einem weiteren Absinken des Vasopressinspiegels, mit weiterhin verminderten jejunalen Blutfluss, sO_2 und perfundierter Gefäßdichte. Im Gegensatz dazu stiegen nach dem Abgang von der HLM der Blutfluss in der AMS und das HZV signifikant an (siehe Abbildungen 6 und 24). Nach ischämischen Zuständen ist dies eine sehr häufige Beobachtung, welche in der Literatur auch für die HLM beschrieben wird ⁴⁵. Diskutiert wird hier als Ursache ein erhöhter Sauerstoffbedarf im ischämischen Gewebe, der über einen vermehrten Blutfluss kompensiert wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Öffnen von arterio-venösen Shuntgefäßen unter Anwendung der HLM wahrscheinlich ein Grund für die mukosale Minderperfusion des Jejunums ist. Vasopressinmangel ist eine vermutliche Ursache dieses Phänomens. Der Grund des Absinkens des Vasopressinspiegels blieb unklar. In der Literatur wird eine NO vermittelte Hemmung der Vasopressinausschüttung diskutiert ^{188, 206}. Die Anwendung der HLM kann zur Freisetzung von Zytokinen führen, die die NO-Synthetase aktivieren können ¹⁵³.

An diese Beobachtungen schloss sich nun die Frage an, ob die jejunale Minderperfusion während der HLM zu einer manifesten Ischämie dieses Organs führt.

Dazu wurden Parameter betrachtet, die eine Aussage über den Zellstoffwechsel und Zelluntergang zulassen. Laktat ist ein guter Marker für anaeroben Stoffwechsel und damit für eine Ischämie. Es konnte beobachtet werden, dass die mesenteriale Laktatkonzentration während der Anwendung der HLM anstieg (siehe Abbildung 12). Somit lag wahrscheinlich eine Ischämie im Jejunum vor.

Es stellt sich die Frage, wie ausgedehnt der Zellschaden war. Die sO_2 und der pCO_2 lieferten Auskunft über die Zellvitalität. Die sO_2 der jejunalen Mukosa stieg unmittelbar nach Abgang von der HLM auf Werte über die der Ausgangsbedingungen (siehe Abbildung 8), während die sO_2 aus der VMS nicht anstieg (siehe Abbildung 23). Es folgt, dass der Zellmetabolismus in der Mukosa vermindert war.

Der in der VMS gemessene pCO_2 zeigte einen leichten Anstieg nach Abgang von der HLM, der ab 30 min Reperfusion sogar über dem Niveau der Gruppe mit Darmischämie lag (siehe Abbildung 28). Der erhöhte Abtransport von CO_2 und ein verminderter Zellmetabolismus in der frühen Reperfusion lässt auf eine zuvor stattgefundenene Ischämie schließen^{101, 115, 203, 214}.

Das IFABP stieg signifikant unter Anwendung der HLM an und blieb für die gesamte Versuchsdauer über dem Niveau der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 14). Eine steigende IFABP-Konzentration wurde bisher nur unter mesenterialer Ischämie beobachtet^{108, 170}. Der Anstieg unter Anwendung der HLM an gesunden normothermen Schweinen mit normalem HZV ist neu. Dies kann als Zeichen einer nicht-okklusiven mesenterialen Ischämie gedeutet werden.

Parallel zum Jejunum wurden in dieser Arbeit simultan auch Messungen im Magen und Rektum durchgeführt, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

Magen:

Durch Untersuchungen mittels Magentonometrie konnte festgestellt werden, dass bei etwa 50 % der Patienten unter Anwendung der HLM eine vorübergehende mukosale Ischämie auftrat⁶⁶.

In den Flussmessungen des Magens sank der mukosale Blutfluss auch in unserer Arbeit signifikant. Parallel dazu kam es zu einer reaktiven Hyperämie nach Abgang von der HLM (siehe Abbildung 2), trotz guter Makrohämodynamik und gutem Hkt. Die sO_2 blieb auch nach dem Abgang von der HLM signifikant reduziert (siehe Abbildung 3). Die obere GIT-Blutung wird in Studien als eine der häufigsten GIT-Komplikationen nach Anwendung der HLM beschrieben^{73, 193}. Als eine Ursache für obere GIT-Blutungen wird eine Ischämie der Magenmukosa diskutiert¹⁴.

Rektum:

Der regionale Blutfluss und die regionale Gewebesättigung des Rektums blieben unter Anwendung der HLM ohne signifikante Änderungen (siehe Abbildung 4 und 5). Komplikationen am Rektum werden in der Literatur als Rarität beschrieben^{71, 73, 193}.

In weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine veränderte Endothelin- und Vasopressin-Rezeptor-Expression eine mögliche Ursache ist (nicht publizierte Daten).

5.4 Fazit

1. Die Darmischämiegruppe und die Herz-Lungen-Maschine (HLM)-Gruppe zeigten in der Reperfusion ein signifikant höheres Herzzeitvolumen (HZV) verglichen mit den Ausgangsbedingungen und der Kontrollgruppe.
2. Die Okklusion der Arteria mesenterica superior (AMS) und die Anwendung der HLM führten zur Reduzierung der Mikrozirkulation in der jejunalen Mukosa.
3. Unter Okklusion der AMS und unter Anwendung der HLM stieg die Laktat- und intestinal fatty acid binding protein (IFABP)-Konzentration der Vena mesenterica superior (VMS) signifikant an.
4. Der Vasopressinspiegel sank nur während und nach Anwendung der HLM.
5. Die Anwendung der HLM führte zu einer Reduzierung der Mikrozirkulation der Magenmukosa.
6. Die Anwendung der HLM zeigte keine signifikanten Veränderungen der Mikrozirkulation der Rektummukosa.

Die Okklusion der AMS und die Anwendung der HLM führten zu einer mesenterialen Ischämie. Im Gegensatz zur Okklusion der AMS war der zelluläre Schaden bei Anwendung der HLM weniger stark ausgeprägt. Bei der Darmischämiegruppe war die Okklusion der AMS die Ursache der Ischämie.

Die Anwendung der HLM an gesunden normothermen Schweinen mit normalem Herzzeitvolumen führte zu einer nicht-okklusiven mesenterialen Ischämie. Eine mögliche Ursache ist ein Vasopressinmangel durch die Anwendung der HLM. Der Vasopressinmangel führte zur Vasodilatation von arterio-venösen Shuntgefäßen im Dünndarm, welches eine Umverteilung von Blut aus der Mukosa in arterio-venöse Shuntgefäße bewirkte.

Die Ätiologie, der Pathomechanismus und das Krankheitsbild der NOMI sind vermutlich nicht einheitlich. Besonders im Zusammenhang mit dem Multiorganversagen bei intensivpflichtigen Patienten besteht weiterer Forschungsbedarf.

6. Anhang

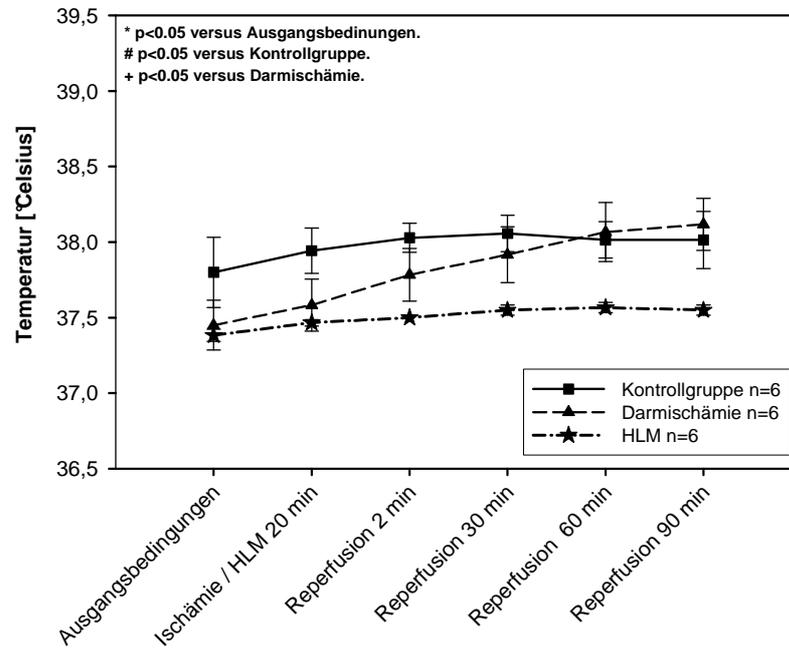


Abbildung 17: Temperatur in Grad Celsius.

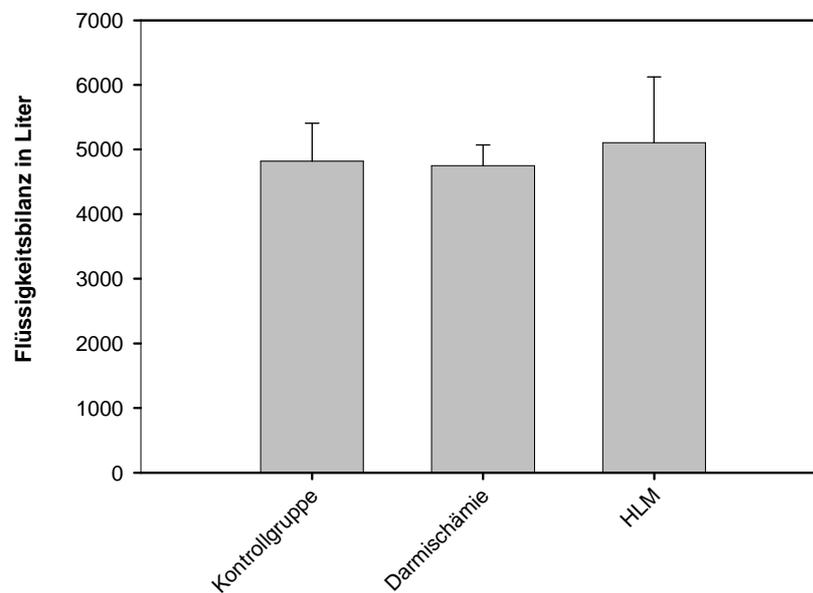


Abbildung 18: Flüssigkeitsbilanz in Liter am Versuchsende.

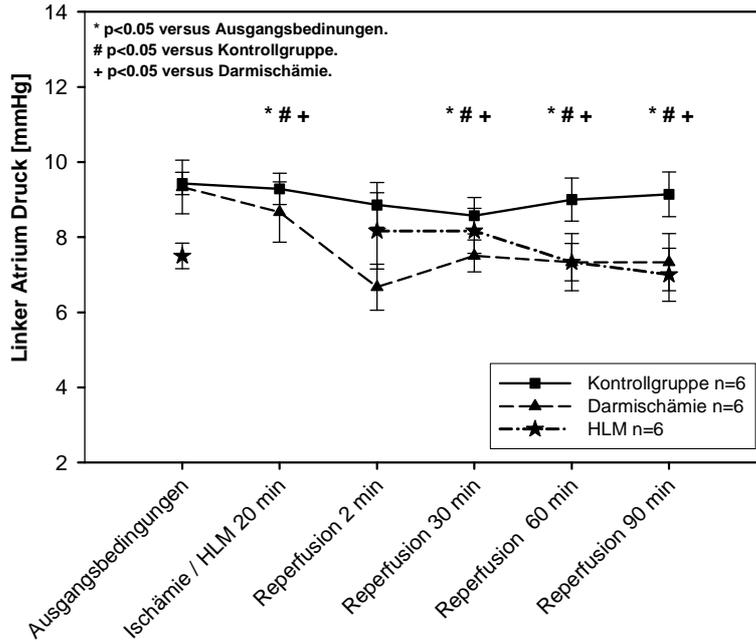


Abbildung 19: Linksatrialer Druck (LAP) (mmHg).

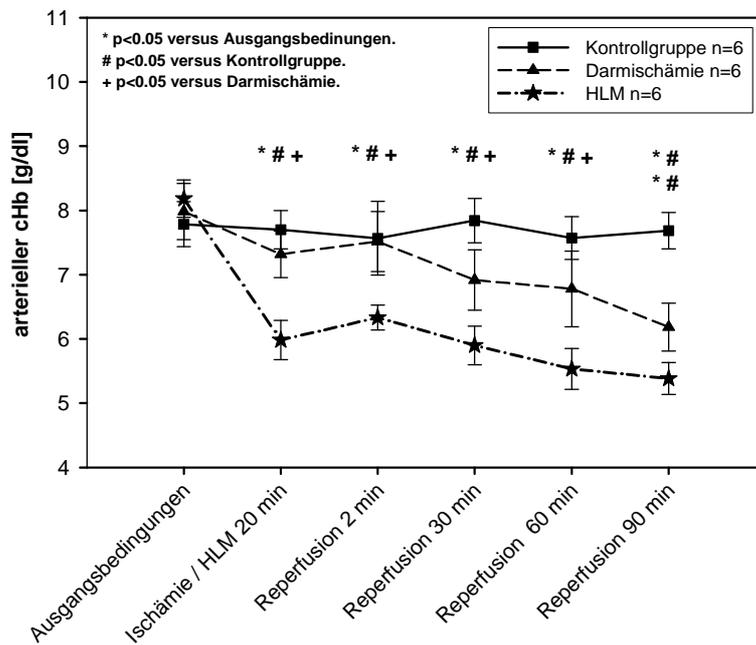


Abbildung 20: Der arterielle Hämoglobin-Wert (g/dl).

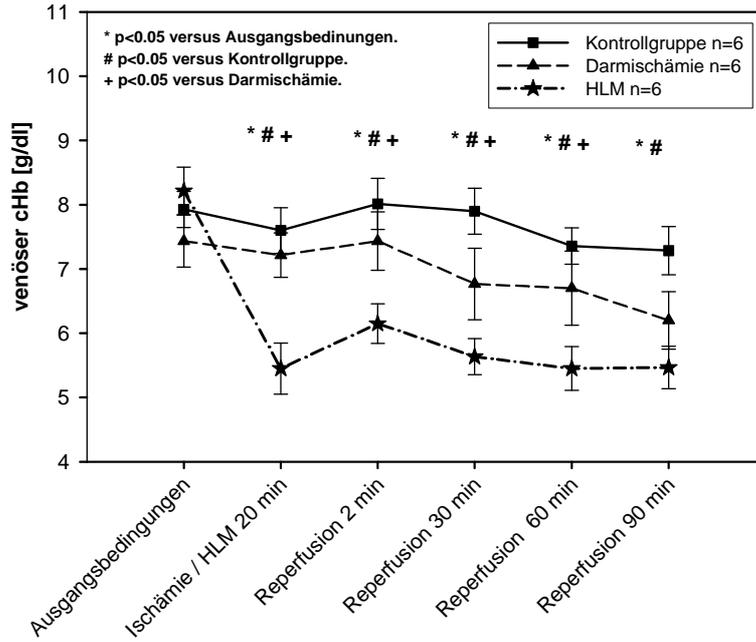


Abbildung 21: Der venöse Hämoglobinwert (g/dl).

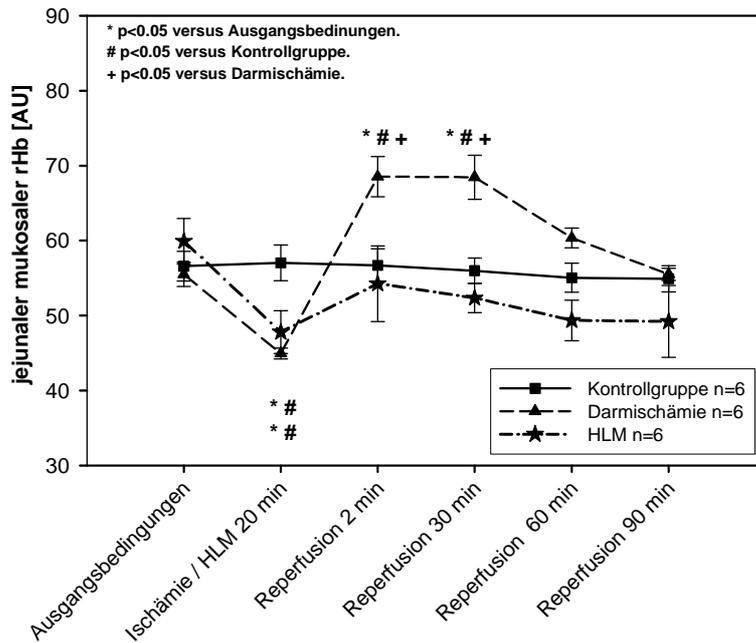


Abbildung 22: Der mukosale Hämoglobinwert des Jejunums (AU).

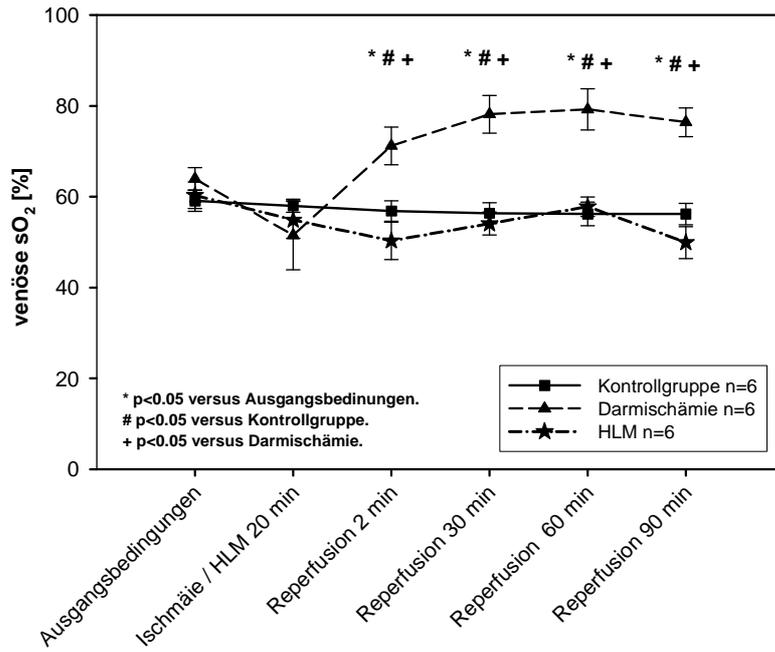


Abbildung 23: Die venöse sO₂ (%).

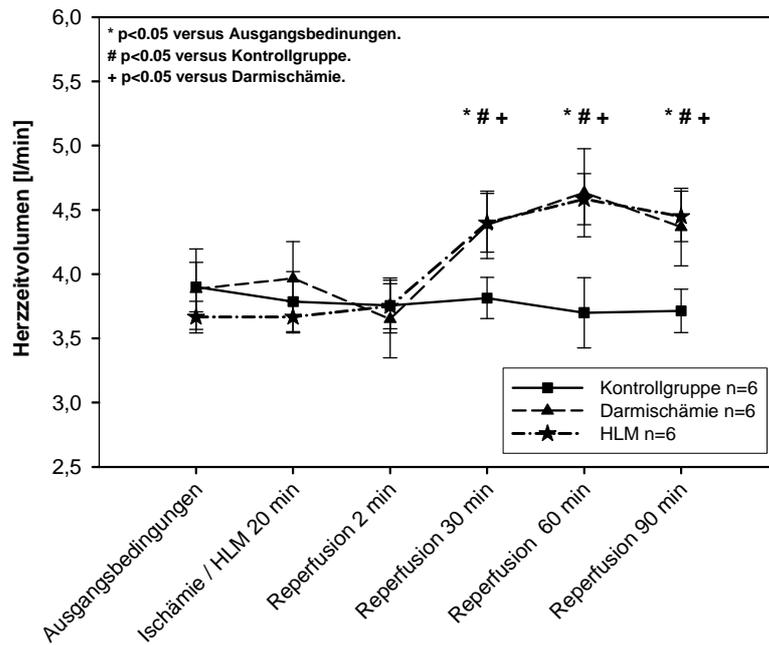


Abbildung 24: Herzzeitvolumen (l/min).

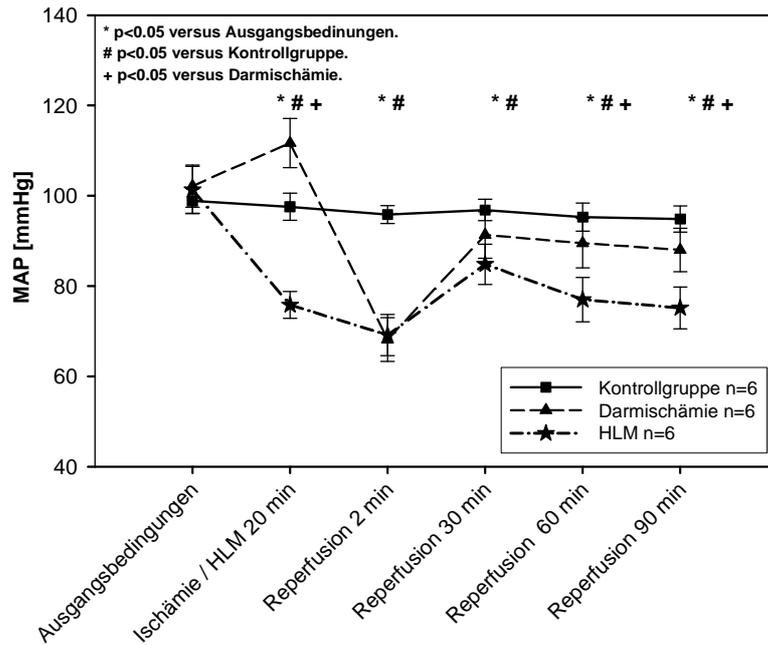


Abbildung 25: Mittlerer arterieller Druck (MAP) (mmHg).

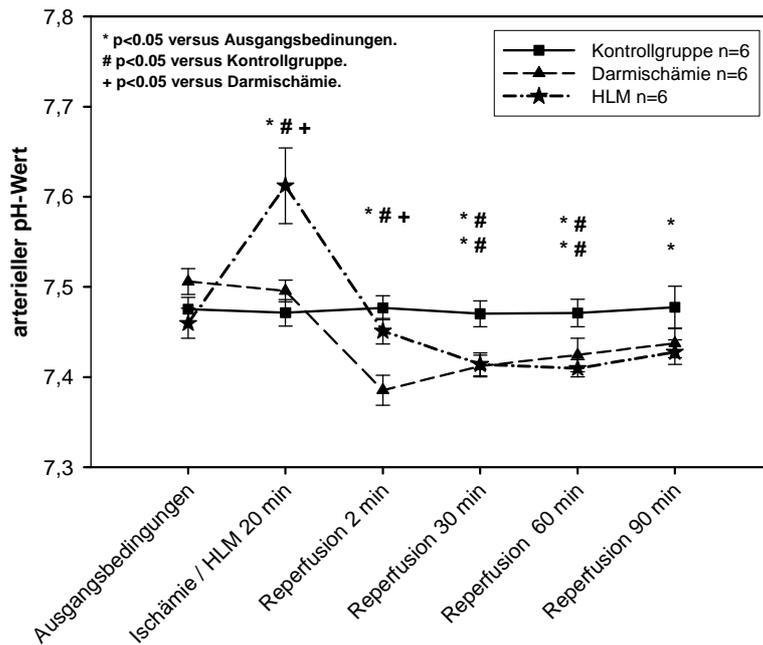


Abbildung 26: Arterieller pH-Wert.

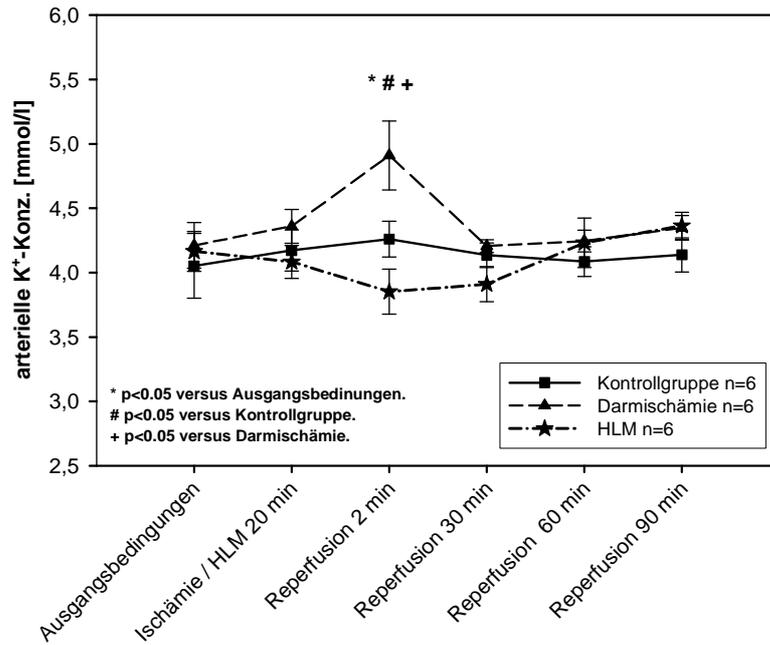


Abbildung 27: Arterielle Kaliumionenkonzentration (mmol/l).

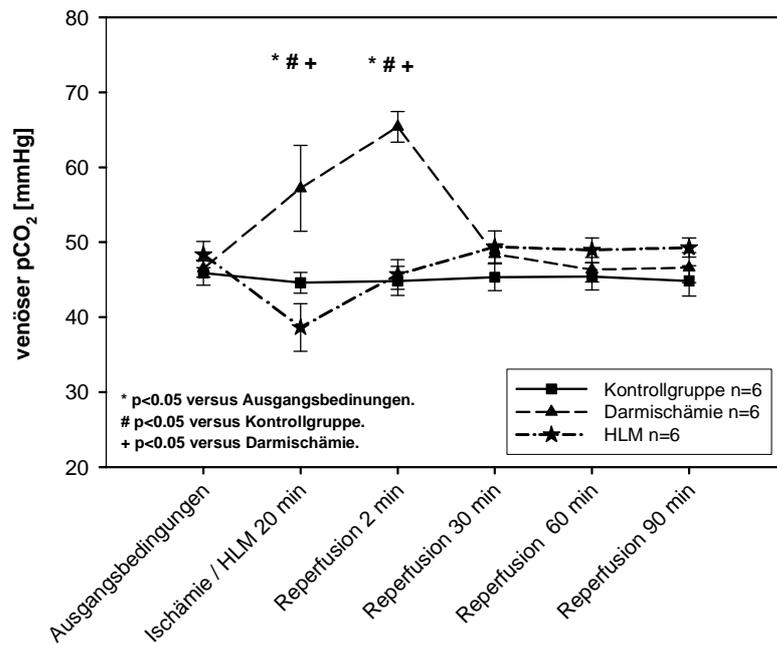


Abbildung 28: Venöser Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (mmHg).

7. Literaturverzeichnis

1. American gastroenterological association medical position statement: Guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology*. 2000;118:951-953
2. Aalberts JJ, Boonstra PW, van den Berg MP, Waterbolk TW. In-hospital mortality and three-year survival after repaired acute type a aortic dissection. *Neth Heart J*. 2009;17:226-231
3. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5361-5370
4. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Bjorck M. Fatal nonocclusive mesenteric ischaemia: Population-based incidence and risk factors. *J Intern Med*. 2006;259:305-313
5. Alapati SV, Mihas AA. When to suspect ischemic colitis. Why is this condition so often missed or misdiagnosed? *Postgrad Med*. 1999;105:177-180, 183-174, 187
6. Albes JM, Schistek R, Baier R, Unger F. Intestinal ischemia associated with cardio-pulmonary-bypass surgery: A life threatening complication. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1991;32:527-533
7. Allen KB, Salam AA, Lumsden AB. Acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Vasc Surg*. 1992;16:391-395; discussion 395-396
8. Andersson A, Fenhammar J, Weitzberg E, Sollevi A, Hjelmqvist H, Frithiof R. Endothelin-mediated gut microcirculatory dysfunction during porcine endotoxaemia. *Br J Anaesth*. 2010;105:640-647
9. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Conte JV, Wechsler AS, Strobeck JE, Beyersdorf F. Surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med*. 2009;361:529-530; author reply 531-522
10. Baca I, Bieger W, Mittmann U, Saggau W, Schmidt Gayk H, Storch HH. Vergleichende studie uber pulsatilen und kontinuierlichen fluss wahrend des extracorporalen kreislaufs. Auswirkungen auf die leberfunktion und endokrine pankreassekretion. *Chir Forum Exp Klin Forsch*. 1979:49-53
11. Bartelstone HJ, Nasmyth PA. Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat, and rat aortic strip. *Am J Physiol*. 1965;208:754-762
12. Bastien O, Piriou V, Aouifi A, Flamens C, Evans R, Lehot JJ. Relative importance of flow versus pressure in splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology*. 2000;92:457-464
13. Baue AE. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:822-829
14. Bernsand M, Ericsson P, Bjorkqvist M, Zhao CM, Hakanson R, Norlen P. Submucosal microinfusion of endothelin and adrenaline mobilizes ecl-cell histamine in rat stomach, and causes mucosal damage: A microdialysis study. *Br J Pharmacol*. 2003;140:707-717
15. Bernstein D, Naftel D, Chin C, Addonizio LJ, Gamberg P, Blume ED, Hsu D, Canter CE, Kirklin JK, Morrow WR. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed fontan: A multi-institutional study. *Circulation*. 2006;114:273-280
16. Biraima AM, Genoni M, Winkler MB, Bruhlmann W, Turina MI. Mesenteric ischemia after a cardiac operation: Arteriosclerotic versus vasospastic etiology. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2002;43:87-89

17. Bjarnason I, Smethurst P, Fenn CG, Lee CE, Menzies IS, Levi AJ. Misoprostol reduces indomethacin-induced changes in human small intestinal permeability. *Dig Dis Sci.* 1989;34:407-411
18. Bludau M, Vallbohmer D, Gutschow C, Holscher AH, Schroder W, Ahn H, Lindhagen J, Nilsson GE, Salerud EG, Jodal M, Lundgren O. 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;21:668-672
19. Boldt J, Knothe C, Hammermann H, Stertmann WA, Hempelmann G. Cold or warm start of cardiopulmonary bypass--influence on microcirculatory blood flow. *Perfusion.* 1994;9:11-18
20. Boley SJ, Brandt LJ, Sammartano RJ. History of mesenteric ischemia. The evolution of a diagnosis and management. *Surg Clin North Am.* 1997;77:275-288
21. Boley SJ, Sprayregan S, Siegelman SS, Veith FJ. Initial results from an aggressive roentgenological and surgical approach to acute mesenteric ischemia. *Surgery.* 1977;82:848-855
22. Bond JH, Levitt MD. Use of microspheres to measure small intestinal villus blood flow in the dog. *Am J Physiol.* 1979;236:E577-583
23. Boos S. Angiographie der arteria mesenterica 1976 bis 1991. Wandel der indikationen bei der mesenterialen durchblutungsstörung? *Radiologe.* 1992;32:154-157
24. Boros M, Massberg S, Baranyi L, Okada H, Messmer K. Endothelin 1 induces leukocyte adhesion in submucosal venules of the rat small intestine. *Gastroenterology.* 1998;114:103-114
25. Boston US, Slater JM, Orszulak TA, Cook DJ. Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:260-264
26. Bottger T, Jonas J, Weber W, Junginger T. Sensitivitat der praoperativen diagnostik beim mesenterialgefassverschluss. *Bildgebung.* 1991;58:192-198
27. Bradbury AW, Brittenden J, McBride K, Ruckley CV. Mesenteric ischaemia: A multidisciplinary approach. *Br J Surg.* 1995;82:1446-1459
28. Brandt LJ, Boley SJ. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Annu Rev Med.* 1991;42:107-117
29. Brandt LJ, Boley SJ. A technical review on intestinal ischemia. American gastrointestinal association. *Gastroenterology.* 2000;118:954-968
30. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Dohmen P, Moshirzadeh M, Grosse J, Streit F, Schlaefke A, Armstrong VW, Oellerich M, Lochs H, Konertz W, Kox WJ, Spies C. Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:697-703
31. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Jain U, Dopfmer U, Schuster J, Bas S, Schimke I, Dohmen PM, Lochs H, Konertz W, Spies C. Small-dose epoprostenol decreases systemic oxygen consumption and splanchnic oxygen extraction during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2006;102:17-24
32. Bruch HP, Habscheid W, Schindler G, Schiedeck T. Nichtokklusive ischämische enteropathie--diagnose, differentialdiagnose und therapie. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir.* 1990:317-321

33. Byhahn C, Strouhal U, Martens S, Mierdl S, Kessler P, Westphal K. Incidence of gastrointestinal complications in cardiopulmonary bypass patients. *World J Surg.* 2001;25:1140-1144
34. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, Harken AH. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med.* 1999;27:1309-1318
35. Chaudhuri N, James J, Sheikh A, Grayson AD, Fabri BM. Intestinal ischaemia following cardiac surgery: A multivariate risk model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:971-977
36. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of c3a and c5a anaphylatoxins. *N Engl J Med.* 1981;304:497-503
37. Chierogo M, Verdant C, De Backer D. Microcirculatory alterations in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:199-205
38. Chow LC, Chan FP, Li KC. A comprehensive approach to mr imaging of mesenteric ischemia. *Abdom Imaging.* 2002;27:507-516
39. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V. Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:899-906
40. Christenson JT, Schmuziger M, Maurice J, Simonet F, Velebit V. Postoperative visceral hypotension the common cause for gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;42:152-157
41. Clark RA, Gallant TE. Acute mesenteric ischemia: Angiographic spectrum. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142:555-562
42. Clavien PA, Muller C, Harder F. Treatment of mesenteric infarction. *Br J Surg.* 1987;74:500-503
43. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:859-867
44. Cowley AW, Jr., Merrill D, Osborn J, Barber BJ. Influence of vasopressin and angiotensin on baroreflexes in the dog. *Circ Res.* 1984;54:163-172
45. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1714-1720
46. Czerny M, Trubel W, Claeys L, Scheuba C, Huk I, Prager M, Polterauer P. Die akute mesenteriale ischämie. *Zentralbl Chir.* 1997;122:538-544
47. D'Ancona G, Baillot R, Poirier B, Dagenais F, de Ibarra JI, Bauset R, Mathieu P, Doyle D. Determinants of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J.* 2003;30:280-285
48. de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:490-511
49. Deng MC, Dasch B, Erren M, Mollhoff T, Scheld HH. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:184-190
50. Dewey TM, Magee MJ, Mack MJ. Off-pump versus on-pump coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 2004;350:1791-1793; author reply 1791-1793
51. Dietrich W. Cardiac surgery and the coagulation system. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2000;13:27-34
52. Dittrich S, Schuth A, Aurich H, vonLoeper J, Grosse Siestrup C, Lange PE. Haemodilution improves organ function during normothermic cardiopulmonary

- bypass: Investigations in isolated perfused pig kidneys. *Perfusion*. 2000;15:225-229
53. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1065-1071
 54. Doguet F, Litzler PY, Tamion F, Richard V, Hellot MF, Thuillez C, Tabley A, Bouchart F, Bessou JP. Changes in mesenteric vascular reactivity and inflammatory response after cardiopulmonary bypass in a rat model. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:2130-2137; author reply 2137
 55. Donati A, Battisti D, Recchioni A, Paoletti P, Conti G, Caporelli S, Adrario E, Pelaia P, Pietropaoli P. Predictive value of interleukin 6 (il-6), interleukin 8 (il-8) and gastric intramucosal ph (ph-i) in major abdominal surgery. *Intensive Care Med*. 1998;24:329-335
 56. Dreyer WJ, Phillips SC, Lindsey ML, Jackson P, Bowles NE, Michael LH, Entman ML. Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:256-263
 57. Eckstein HH. Die akute mesenteriale ischämie. Resektion oder rekonstruktion? *Chirurg*. 2003;74:419-431
 58. Edwards MS, Cherr GS, Craven TE, Olsen AW, Plonk GW, Geary RL, Ligush JL, Hansen KJ. Acute occlusive mesenteric ischemia: Surgical management and outcomes. *Ann Vasc Surg*. 2003;17:72-79
 59. Eisen HJ. Surgical ventricular reconstruction for heart failure. *N Engl J Med*. 2009;360:1781-1784
 60. Eker A, Malzac B, Teboul J, Jourdan J. 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;15:218-220
 61. Ende N. Infarction of the bowel in cardiac failure. *N Engl J Med*. 1958;258:879-881
 62. Endean ED, Barnes SL, Kwolek CJ, Minion DJ, Schwarcz TH, Mentzer RM, Jr. Surgical management of thrombotic acute intestinal ischemia. *Ann Surg*. 2001;233:801-808
 63. Engel A, Adler OB, Loberant N, Rosenberger A, Weissman I. Nonocclusive ischaemic bowel disease in patients on chronic haemodialysis. *Rofo*. 1989;150:704-707
 64. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest*. 1993;103:1241-1245
 65. Faraci FM, Mayhan WG, Schmid PG, Heistad DD. Effects of arginine vasopressin on cerebral microvascular pressure. *Am J Physiol*. 1988;255:H70-76
 66. Fiddian Green RG. Associations between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. *Crit Care Med*. 1993;21:S103-107
 67. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Scurlock C, Legnani PE, Adams DH. Predictors and outcome of gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Surg*. 2007;246:323-329
 68. Fitzgerald T, Kim D, Karakozis S, Alam H, Provido H, Kirkpatrick J. Visceral ischemia after cardiopulmonary bypass. *Am Surg*. 2000;66:623-626
 69. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zoller LG, Weinhold C, Markewitz A. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic

- surgical procedures: Is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:569-575
70. Friedrich IS, R.; et al. Der alte patient in der herzchirurgie. *Deutsches Ärzteblatt.* 2009;106:416-422
 71. Gandhi SK, Hanson MM, Vernava AM, Kaminski DL, Longo WE. Ischemic colitis. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:88-100
 72. Geelkerken RH, Lamers CB, Delahunt TA, Hermans J, Zwijsen JH, van Bockel JH. Duodenal meal stimulation leads to coeliac artery vasoconstriction and superior mesenteric artery vasodilatation: An intra-abdominal ultrasound study. *Ultrasound Med Biol.* 1998;24:1351-1356
 73. Geissler HJ, Fischer UM, Grunert S, Kuhn-Regnier F, Hoelscher A, Schwinger RH, Mehlhorn U, Hekmat K. Incidence and outcome of gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006;5:239-242
 74. Ghosh S, Roberts N, Firmin RK, Jameson J, Spyt TJ. Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:411-416
 75. Goldsmith SR. Vasopressin as vasopressor. *Am J Med.* 1987;82:1213-1219
 76. Goldstein IM, Brai M, Osler AG, Weissmann G. Lysosomal enzyme release from human leukocytes: Mediation by the alternate pathway of complement activation. *J Immunol.* 1973;111:33-37
 77. Gollin G, Marks C, Marks WH. Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery.* 1993;113:545-551
 78. Greenwald DA, Brandt LJ, Reinus JF. Ischemic bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001;30:445-473
 79. Griebel G, Stemmelin J, Gal CS, Soubrie P. Non-peptide vasopressin v1b receptor antagonists as potential drugs for the treatment of stress-related disorders. *Curr Pharm Des.* 2005;11:1549-1559
 80. Guyton A. The pituitary hormones and their control by the hypothalamus. *Medical Physiology. Edited by Guyton AC. Philadelphia, Saunders.* 1991;WB: 827-830 (1991)
 81. Haglund U, Bergqvist D. Intestinal ischemia -- the basics. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384:233-238
 82. Haglund U, Hulten L, Ahren C, Lundgren O. Mucosal lesions in the human small intestine in shock. *Gut.* 1975;16:979-984
 83. Haisjackl M, Germann R, Hasibeder W, Schwarz B, Salak N, Pajk W, Bonatti J, Nussbaumer W, Klima G, Kox W, Mutz N. Mucosal tissue oxygenation of the porcine jejunum during normothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 1999;82:738-745
 84. Halm MA. Acute gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Am J Crit Care.* 1996;5:109-118; quiz 119-120
 85. Hasan S, Ratnatunga C, Lewis CT, Pillai R. Gut ischaemia following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004;3:475-478
 86. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:626-635
 87. Higashita R, Sugawara M, Kondoh Y, Kawai Y, Mitsui K, Ohki S, Tange S, Ichikawa S, Suma K. Changes in diastolic regional stiffness of the left ventricle

- before and after coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels*. 1996;11:145-151
88. Hildebrand LB, Krejci V, Jakob SM, Takala J, Sigurdsson GH. Effects of vasopressin on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in anesthetized pigs in septic shock. *Anesthesiology*. 2007;106:1156-1167
 89. Hoffmann JN, Fertmann JM, Schick K, Mauer M, Wirsching KC, Vollmar B, Menger MD, Jauch KW. Organversagen mikrozirkulation: Diagnostik und therapeutische Konsequenzen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131:2489-2492
 90. Holmes JH, Lieberman JM, Probert CB, Marks WH, Hill ME, Paull DL, Guyton SW, Sacchetti J, Hall RA. Elevated intestinal fatty acid binding protein and gastrointestinal complications following cardiopulmonary bypass: A preliminary analysis. *J Surg Res*. 2001;100:192-196
 91. Holzheimer RG, Molloy RG, Grolach H, Wilkert S, Hehrlein F. Il-6 and tnf alpha release in association with neutrophil activation after cardiopulmonary bypass surgery. *Infection*. 1994;22:37-42
 92. Howard TJ, Plaskon LA, Wiebke EA, Wilcox MG, Madura JA. Nonocclusive mesenteric ischemia remains a diagnostic dilemma. *Am J Surg*. 1996;171:405-408
 93. Huber TS, Harward TR, Flynn TC, Albright JL, Seeger JM. Operative mortality rates after elective infrarenal aortic reconstructions. *J Vasc Surg*. 1995;22:287-293; discussion 293-284
 94. Huddy SP, Joyce WP, Pepper JR. Gastrointestinal complications in 4473 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Surg*. 1991;78:293-296
 95. Hugli TE. Chemical aspects of the serum anaphylatoxins. *Contemp Top Mol Immunol*. 1978;7:181-214
 96. Husemann B, Muhrer KH, Holik B. Die klinische Bedeutung von Passagezeit und Reflux nach Dunndarmschaltungsoperation. *Chirurg*. 1977;48:42-45
 97. Hynninen M, Valtonen M, Markkanen H, Vaara M, Kuusela P, Jousela I, Piilonen A, Takkunen O. Intramucosal pH and endotoxin and cytokine release in severe acute pancreatitis. *Shock*. 2000;13:79-82
 98. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4:S13-19
 99. Izbicki JR, Schneider CG, Kastl S. Partielle ischämien okklusive und nichtokklusive Darmischämie, ischämische Kolitis, systemischer Lupus erythematodes. *Chirurg*. 2003;74:413-418
 100. Jakubaszko J, Smereka J, Sehn M. Nowosci europejskich zalecen resuscytacji krzeniowo-oddechowej (guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care 2000--an international consensus on science). *Przegl Lek*. 2002;59:927-931
 101. Jamieson WG, Marchuk S, Rowsom J, Durand D. The early diagnosis of massive acute intestinal ischaemia. *Br J Surg*. 1982;69 Suppl:S52-53
 102. Jansen NJ, van Oeveren W, Gu YJ, van Vliet MH, Eijssman L, Wildevuur CR. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:744-747; discussion 747-748
 103. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, Kishimoto T, Loskutoff DJ, Carson DA, Lotz M. Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment il-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol*. 1989;142:144-147
 104. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne Nickens P, Rouleau JL, Lee KL. Coronary

- bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med.* 2009;360:1705-1717
105. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1999;43:860-878
 106. Kaleya RN, Boley SJ. Acute mesenteric ischemia: An aggressive diagnostic and therapeutic approach. 1991 roussel lecture. *Can J Surg.* 1992;35:613-623
 107. Kaleya RN, Sammartano RJ, Boley SJ. Aggressive approach to acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am.* 1992;72:157-182
 108. Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, Ono T, Hatakeyama K. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology.* 1996;110:339-343
 109. Kanda T, Nakatomi Y, Ishikawa H, Hitomi M, Matsubara Y, Ono T, Muto T. Intestinal fatty acid-binding protein as a sensitive marker of intestinal ischemia. *Dig Dis Sci.* 1992;37:1362-1367
 110. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S. Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: Participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth.* 1993;40:1016-1021
 111. Khan JH, Lambert AM, Habib JH, Broce M, Emmett MS, Davis EA. Abdominal complications after heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1796-1801
 112. Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW. Cardiopulmonary bypass: Studies on its damaging effects. *Blood Purif.* 1987;5:168-178
 113. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:845-857
 114. Klar E, Werner J. Neue pathophysiologische kenntnisse der akuten pankreatitis. *Chirurg.* 2000;71:253-264
 115. Klein HM, Lensing R, Klosterhalfen B, Tons C, Gunther RW. Diagnostic imaging of mesenteric infarction. *Radiology.* 1995;197:79-82
 116. Klempnauer J, Grothues F, Bektas H, Wahlers T. Acute mesenteric ischemia following cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1997;38:639-643
 117. Klotz S, Vestring T, Rotker J, Schmidt C, Scheld HH, Schmid C. Diagnosis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia after open heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1583-1586
 118. Klyszcz T, Junger M, Jung F, Zeintl H. Cap image--ein neuartiges computerunterstütztes videobildanalyse-system für die dynamische kapillarmikroskopie. *Biomed Tech (Berl).* 1997;42:168-175
 119. Knichwitz G, Kruse C, van Aken H. [intestinal malperfusion in critical care patients]. *Anaesthesist.* 2005;54:41-48
 120. Kolkman JJ, Mensink PB. Non-occlusive mesenteric ischaemia: A common disorder in gastroenterology and intensive care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:457-473
 121. Kramer SC, Gorich J, Oertel F, Scheld H, Heindel W. Non-okklusive darmischämie: Radiologische diagnostik und therapie. *Rofo.* 2003;175:1177-1183
 122. Krasna MJ, Flancbaum L, Trooskin SZ, Fitzpatrick JC, Scholz PM, Scott GE, Spotnitz AJ, Mackenzie JW. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Surgery.* 1988;104:773-780
 123. Kumle B, Boldt J, Suttner SW, Piper SN, Lehmann A, Blome M. Influence of prolonged cardiopulmonary bypass times on splanchnic perfusion and markers of splanchnic organ function. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1558-1564

124. Lange H. Die differentialdiagnostische bedeutung des lactats bei akuten baucherkrankungen. *Chirurg*. 1989;60:356-360
125. Lange H, Jackel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg*. 1994;160:381-384
126. Langer F, Aicher D, Kissinger A, Wendler O, Lausberg H, Fries R, Schafers HJ. Aortic valve repair using a differentiated surgical strategy. *Circulation*. 2004;110:li67-73
127. Langer F, Kunihara T, Hell K, Schramm R, Schmidt KI, Aicher D, Kindermann M, Schafers HJ. Ring+string: Successful repair technique for ischemic mitral regurgitation with severe leaflet tethering. *Circulation*. 2009;120:S85-91
128. Larmi TK, Karkola P. Prolonged cardiopulmonary by-pass and liver function. *Bull Soc Int Chir*. 1974;33:241-253
129. Lazenby WD, Ko W, Zelano JA, Lebowitz N, Shin YT, Isom OW, Krieger KH. Effects of temperature and flow rate on regional blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1992;53:957-964
130. Le Deist F, Menasche P, Bel A, Lariviere J, Piwnica A, Bloch G. Patterns of changes in neutrophil adhesion molecules during normothermic cardiopulmonary bypass. A clinical study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10:279-283
131. Leister I, Markus PM, Becker H. Mesenteriale ischämie. Hat die diagnostische laparoskopie einen stellenwert? *Chirurg*. 2003;74:407-412
132. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-1256
133. Liard JF. Vasopressin in cardiovascular control: Role of circulating vasopressin. *Clin Sci (Lond)*. 1984;67:473-481
134. Lieberman JM, Marks WH, Cohn S, Jaicks R, Woode L, Sacchettini J, Fischer B, Moller B, Burns G. 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;45:900-906
135. Lindbom L, Mirhashemi S, Intaglietta M, Arfors KE. Increase in capillary blood flow and relative haematocrit in rabbit skeletal muscle following acute normovolaemic anaemia. *Acta Physiol Scand*. 1988;134:503-512
136. Lindner KH, Haak T, Keller A, Bothner U, Lurie KG. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart*. 1996;75:145-150
137. Lindner KH, Strohmer HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology*. 1992;77:662-668
138. Lipowsky HH, Firrell JC. Microvascular hemodynamics during systemic hemodilution and hemoconcentration. *Am J Physiol*. 1986;250:H908-922
139. Lobo SM, De Backer D, Sun Q, Tu Z, Dimopoulos G, Preiser JC, Nagy N, Vray B, Vercruy V, Terzi RG, Vincent JL. Gut mucosal damage during endotoxic shock is due to mechanisms other than gut ischemia. *J Appl Physiol*. 2003;95:2047-2054
140. Lock G. Die akute mesenteriale ischämie--häufig übersehen und häufig letal. *Med Klin (Munich)*. 2002;97:402-409
141. Lock G, Scholmerich J. Non-occlusive mesenteric ischemia. *Hepatogastroenterology*. 1995;42:234-239

142. Lolait SJ, O'Carroll AM, Brownstein MJ. Molecular biology of vasopressin receptors. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;771:273-292
143. Luckner G, Jochberger S, Mayr VD, Knotzer H, Pajk W, Wenzel V, Friesenecker B, Lorenz I, Dunser MW. Vasopressin as adjunct vasopressor for vasodilatory shock due to non-occlusive mesenteric ischemia *Anaesthesist.* 2006;55:283-286
144. Luther B. *Intestinale durchblutungsstörungen. Mesenterialinfarkt, angina abdominalistherapieoptionen, prognosen.:* Steinkopff Verlag, Darmstadt; 2001.
145. MacDonald PH. Ischaemic colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16:51-61
146. Mackay JH, Feerick AE, Woodson LC, Lin CY, Deyo DJ, Uchida T, Johnston WE. Increasing organ blood flow during cardiopulmonary bypass in pigs: Comparison of dopamine and perfusion pressure. *Crit Care Med.* 1995;23:1090-1098
147. Mamode N, Pickford I, Leiberman P. Failure to improve outcome in acute mesenteric ischaemia: Seven-year review. *Eur J Surg.* 1999;165:203-208
148. Mangi AA, Christison Lagay ER, Torchiana DF, Warshaw AL, Berger DL. Gastrointestinal complications in patients undergoing heart operation: An analysis of 8709 consecutive cardiac surgical patients. *Ann Surg.* 2005;241:895-901; discussion 901-894
149. Manning M, Stoev S, Chan WY, Sawyer WH. Receptor-specific antagonists of vasopressin and oxytocin. A current perspective. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;689:219-232
150. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract. The "Undrained abscess" Of multiple organ failure. *Ann Surg.* 1993;218:111-119
151. Marzi I. Der hamorrhagische schock. *Anaesthesist.* 1996;45:976-992
152. Meldrum DR, Donnahoo KK. Role of tnf in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: Evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J Surg Res.* 1999;85:185-199
153. Menasche P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Piwnica A, Tedgui A. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:293-299
154. Menger MD, Lehr HA. Scope and perspectives of intravital microscopy--bridge over from in vitro to in vivo. *Immunol Today.* 1993;14:519-522
155. Menger MD, Rucker M, Vollmar B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: On the mechanisms of capillary "No-reflow". *Shock.* 1997;8:2-7
156. Meyer T, Klein P, Schweiger H, Lang W. Wie kann die prognose der akuten mesenterialarterienischämie verbessert werden? Ergebnisse einer retrospektiven analyse. *Zentralbl Chir.* 1998;123:230-234
157. Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, Moat N, Ekroth R, Westwick J, Scallan M, Lincoln C. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:1499-1502
158. Mirhashemi S, Breit GA, Chavez Chavez RH, Intaglietta M. Effects of hemodilution on skin microcirculation. *Am J Physiol.* 1988;254:H411-416
159. Mitsudo S, Brandt LJ. Pathology of intestinal ischemia. *Surg Clin North Am.* 1992;72:43-63
160. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR, Houvenaeghel G, Martin C, Mege JL. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is

- associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg.* 2002;89:1450-1456
161. Moneta GL, Misbach GA, Ivey TD. Hypoperfusion as a possible factor in the development of gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Am J Surg.* 1985;149:648-650
 162. Monstein HJ, Truedsson M, Ryberg A, Ohlsson B. Vasopressin receptor mrna expression in the human gastrointestinal tract. *Eur Surg Res.* 2008;40:34-40
 163. Montani JP, Liard JF, Schoun J, Mohring J. Hemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentrations in conscious dogs. *Circ Res.* 1980;47:346-355
 164. Moriyama Y, Morishita Y, Tabata F, Shimokawa S, Yamashita M, Taira A. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1987;35:1183-1186
 165. Mortasawi A, Arnrich B, Walter J, Florath I, Rosendahl U, Albert A, Ennker J. Einfluss des alters auf die postoperativen komplikationen und letalitat in der herzchirurgie]. *Herz.* 2003;28:429-436
 166. Musleh GS, Patel NC, Grayson AD, Pullan DM, Keenan DJ, Fabri BM, Hasan R. Off-pump coronary artery bypass surgery does not reduce gastrointestinal complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:170-174
 167. Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 2002;121:1269-1277
 168. Niederhauser U, Genoni M, von Segesser LK, Bruhlmann W, Turina MI. Mesenteric ischemia after a cardiac operation: Conservative treatment with local vasodilation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1817-1819
 169. Nielsen D, Sellgren J, Ricksten SE. Quality of life after cardiac surgery complicated by multiple organ failure. *Crit Care Med.* 1997;25:52-57
 170. Niewold TA, Meinen M, van der Meulen J. Plasma intestinal fatty acid binding protein (i-fabp) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. *Res Vet Sci.* 2004;77:89-91
 171. Nygren A, Thoren A, Houltz E, Ricksten SE. Autoregulation of human jejunal mucosal perfusion during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2006;102:1617-1622
 172. O'Dwyer C, Woodson LC, Conroy BP, Lin CY, Deyo DJ, Uchida T, Johnston WE. Regional perfusion abnormalities with phenylephrine during normothermic bypass. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:728-735
 173. Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization, and intramucosal ph. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:1193-1199
 174. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, Somasundaram S, Bowles CT, Keogh BE, Khaghani A, Menzies I, Yacoub MH, Taylor KM. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:1080-1086
 175. Ostrowski NL, Lolait SJ, Bradley DJ, O'Carroll AM, Brownstein MJ, Young WS, 3rd. Distribution of v1a and v2 vasopressin receptor messenger ribonucleic acids in rat liver, kidney, pituitary and brain. *Endocrinology.* 1992;131:533-535
 176. Ottinger LW, Austen WG. A study of 136 patients with mesenteric infarction. *Surg Gynecol Obstet.* 1967;124:251-261
 177. Oudemans van Straaten HM, Jansen PG, Hoek FJ, van Deventer SJ, Sturk A, Stoutenbeek CP, Tytgat GN, Wildevuur CR, Eysman L. Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10:187-194

178. Paes E, Vollmar JF, Hutschenreiter S, Schoenberg MH, Kubel R, Scholzel E. Der mesenterialinfarkt. Neue aspekte der diagnostik und therapie. *Chirurg.* 1988;59:828-835
179. Park PO, Haglund U, Bulkley GB, Falt K. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery.* 1990;107:574-580
180. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol.* 1986;250:G749-753
181. Perugini RA, Orr RK, Porter D, Dumas EM, Maini BS. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1477 cardiac surgery patients. *Arch Surg.* 1997;132:352-357
182. Prager M, Teufelsbauer H, Nanobashvili J, Kretschmer G, Trubel W, Huk I, Laggner A, Zimpfer M, Haider W, Herold C, Polterauer P. Der abdominelle gefasschirurgische notfall: Das abdominelle aortenaneurysma, die akute mesenterielle ischamie--indikation, technik, ergebnisse. *Acta Med Austriaca.* 2000;27:145-151
183. Prengel AW, Lindner KH, Wenzel V, Tugtekin I, Anhaupl T. Splanchnic and renal blood flow after cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Resuscitation.* 1998;38:19-24
184. Prondzinsky R, Muller Werdan U, Pilz G, Witthaut R, Stabenow I, Werdan K, Zerkowski HR. Systemische entzundungsreaktionen extrakorporaler therapieverfahren (ii): Der kardiopulmonale bypass. *Wien Klin Wochenschr.* 1997;109:346-353
185. Ragaller M, Theilen H, Koch T. Mikrozirkulation bei sepsis und septischem schock: Therapeutische ansatze zur verbesserung. *Hamostaseologie.* 2007;27:59-63
186. Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahon MJ. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:26-35; discussion 35-26
187. Reding R. Diagnose und therapie der embolie der a. Mesenterica superior. *Dtsch Gesundheitsw.* 1968;23:693-696
188. Reid IA. Role of nitric oxide in the regulation of renin and vasopressin secretion. *Front Neuroendocrinol.* 1994;15:351-383
189. Reintam A, Parm P, Redlich U, Tooding LM, Starkopf J, Kohler F, Spies C, Kern H. Gastrointestinal failure in intensive care: A retrospective clinical study in three different intensive care units in germany and estonia. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:19
190. Richter H, Hain B. Klinik und diagnostik des akuten verschlusses der oberen mesenterialarterie. *Chirurg.* 1976;47:276-279
191. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF. Intestinal permeability, gastric intramucosal ph, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA.* 1996;275:1007-1012
192. Rius X, Escalante JF, Llauro MJ, Jover J, Puig La Calle J. Mesenteric infarction. *World J Surg.* 1979;3:489-493
193. Rodriguez F, Nguyen TC, Galanko JA, Morton J. Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting: A national study of morbidity and mortality predictors. *J Am Coll Surg.* 2007;205:741-747
194. Rudy LW, Jr., Heymann MA, Edmunds LH, Jr. Distribution of systemic blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol.* 1973;34:194-200

195. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:877-887
196. Sakorafas GH, Tsiotos GG. Intra-abdominal complications after cardiac surgery. *Eur J Surg.* 1999;165:820-827
197. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1825-1831
198. Salama A, Hugo F, Heinrich D, Hoge R, Muller R, Kiefel V, Mueller Eckhardt C, Bhakdi S. Deposition of terminal c5b-9 complement complexes on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med.* 1988;318:408-414
199. Schindler G, Bruch HP. Aktueller stand der diagnostik und therapie der nicht-okklusiven darmischämie (nod). *Rofo.* 1991;155:123-127
200. Schneider TA LW, Ure T, Vernava III, AM. Mesenteric ischemia. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:1163-1174
201. Schutz A, Eichinger W, Breuer M, Gansera B, Kemkes BM. Acute mesenteric ischemia after open heart surgery. *Angiology.* 1998;49:267-273
202. Schwarte LA, Fournell A, van Bommel J, Ince C. Redistribution of intestinal microcirculatory oxygenation during acute hemodilution in pigs. *J Appl Physiol.* 2005;98:1070-1075
203. Schwilden ED. Physiologie und pathophysiologie der intestinalen zirkulation. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir.* 1990:285-290
204. Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, Lecronier G, Mokhfi E, Planche C. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:545-553
205. Sethumadhavan S, Chinnakannu P. Carnitine and lipoic acid alleviates protein oxidation in heart mitochondria during aging process. *Biogerontology.* 2006;7:101-109
206. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30:497-500
207. Shoemaker WC, Peitzman AB, Bellamy R, Bellomo R, Bruttig SP, Capone A, Dubick M, Kramer GC, McKenzie JE, Pepe PE, Safar P, Schlichtig R, Severinghaus JW, Tisherman SA, Wiklund L. Resuscitation from severe hemorrhage. *Crit Care Med.* 1996;24:S12-23
208. Siegelman SS, Sprayregen S, Boley SJ. Angiographic diagnosis of mesenteric arterial vasoconstriction. *Radiology.* 1974;112:533-542
209. Simic O, Strathausen S, Geidel S, Hess W, Ostermeyer J. Abdominal complications following cardiac surgery. *Acta Med Croatica.* 1997;51:191-196
210. Sitges Serra A, Mas X, Roqueta F, Figueras J, Sanz F. Mesenteric infarction: An analysis of 83 patients with prognostic studies in 44 cases undergoing a massive small-bowel resection. *Br J Surg.* 1988;75:544-548
211. Skorecki KL, Verkman AS, Jung CY, Ausiello DA. Evidence for vasopressin activation of adenylate cyclase by subunit dissociation. *Am J Physiol.* 1986;250:C115-123
212. Slater JM, Orszulak TA, Cook DJ. Distribution and hierarchy of regional blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:542-547

213. Stern MD. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature*. 1975;254:56-58
214. Stockmann H, Roblick UJ, Kluge N, Kunze U, Schimmelpenning H, Kujath P, Muller G, Bruch HP. Diagnostik und therapie der nicht-okklusiven mesenterialen ischämie (nomi). *Zentralbl Chir*. 2000;125:144-151
215. Stoica SC, Cafferty F, Kitcat J, Baskett RJ, Goddard M, Sharples LD, Wells FC, Nashef SA. Octogenarians undergoing cardiac surgery outlive their peers: A case for early referral. *Heart*. 2006;92:503-506
216. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: Bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg*. 1996;20:411-417
217. Tao W, Zwischenberger JB, Nguyen TT, Vertrees RA, McDaniel LB, Nutt LK, Herndon DN, Kramer GC. Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:819-828
218. Taylor DC, Houston TM, Anderson C, Jameson M, Popatia S. Follow-up of renal and mesenteric artery revascularization with duplex ultrasonography. *Can J Surg*. 1996;39:17-20
219. Taylor DE. Revving the motor of multiple organ dysfunction syndrome. Gut dysfunction in ards and multiorgan failure. *Respir Care Clin N Am*. 1998;4:611-631, vii-viii
220. Thibonnier M, Bayer AL, Leng Z. Cytoplasmic and nuclear signaling pathways of v1-vascular vasopressin receptors. *Regul Pept*. 1993;45:79-84
221. Thibonnier M, Coles P, Conarty DM, Plesnicher CL, Shoham M. A molecular model of agonist and nonpeptide antagonist binding to the human v(1) vascular vasopressin receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294:195-203
222. Thibonnier M, Hinko A, Pearlmutter AF. The human platelet vasopressin receptor and its intracellular messengers: Key role of divalent cations. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10:24-29
223. Thoren A, Elam M, Ricksten SE. *Jejunal mucosal perfusion is well maintained during mild hypothermic cardiopulmonary bypass in humans*. 2001.
224. Thoren A, Jakob SM, Pradl R, Elam M, Ricksten SE, Takala J. Jejunal and gastric mucosal perfusion versus splanchnic blood flow and metabolism: An observational study on postcardiac surgical patients. *Crit Care Med*. 2000;28:3649-3654
225. Thoren A, Nygren A, Houltz E, Ricksten SE. Cardiopulmonary bypass in humans--jejunal mucosal perfusion increases in parallel with well-maintained microvascular hematocrit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:502-509
226. Tofukuji M, Stahl GL, Metais C, Tomita M, Agah A, Bianchi C, Fink MP, Sellke FW. Mesenteric dysfunction after cardiopulmonary bypass: Role of complement c5a. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:799-807
227. Travis S, Menzies I. Intestinal permeability: Functional assessment and significance. *Clin Sci (Lond)*. 1992;82:471-488
228. Tribollet E, Barberis C, Jard S, Dubois Dauphin M, Dreifuss JJ. Localization and pharmacological characterization of high affinity binding sites for vasopressin and oxytocin in the rat brain by light microscopic autoradiography. *Brain Res*. 1988;442:105-118
229. Trompeter M, Brazda T, Remy CT, Vestring T, Reimer P. Non-occlusive mesenteric ischemia: Etiology, diagnosis, and interventional therapy. *Eur Radiol*. 2002;12:1179-1187
230. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM. Early microcirculatory perfusion

- derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med.* 2007;49:88-98, 98.e81-82
231. Tsiotos GG, Mullany CJ, Zietlow S, van Heerden JA. Abdominal complications following cardiac surgery. *Am J Surg.* 1994;167:553-557
 232. Venkateswaran RV, Charman SC, Goddard M, Large SR. Lethal mesenteric ischaemia after cardiopulmonary bypass: A common complication? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:534-538
 233. Verma S, Mesana TG. Mitral-valve repair for mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 2009;361:2261-2269
 234. Voelckel WG, Lindner KH, Wenzel V, Bonatti J, Hangler H, Frimmel C, Kunszberg E, Lingnau W. Effects of vasopressin and epinephrine on splanchnic blood flow and renal function during and after cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med.* 2000;28:1083-1088
 235. Voelckel WG, Raedler C, Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Schmittinger CA, Herff H, Rheinberger K, Konigsrainer A. Arginine vasopressin, but not epinephrine, improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs. *Crit Care Med.* 2003;31:1160-1165
 236. Wadman M, Syk I, Elmstahl S. Survival after operations for ischaemic bowel disease. *Eur J Surg.* 2000;166:872-877
 237. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:806-811
 238. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* 1997;112:676-692
 239. Wan S, Marchant A, DeSmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachiere JL, Goldman M, Vincent JL, LeClerc JL. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:469-477
 240. Wan S, Yim AP. Multi-organ protection during open heart surgery. *Chin Med J (Engl).* 2001;114:3-8
 241. Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Delude RL, Fink MP. Effect of mesenteric ischemia and reperfusion or hemorrhagic shock on intestinal mucosal permeability and atp content in rats. *Shock.* 1999;12:127-133
 242. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 2004;350:105-113
 243. Wenzel V, Lindner KH, Mayer H, Lurie KG, Prengel AW. Vasopressin combined with nitroglycerin increases endocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation.* 1998;38:13-17
 244. Wiesner W, Khurana B, Ji H, Ros PR. Ct of acute bowel ischemia. *Radiology.* 2003;226:635-650
 245. Wilcox MG, Howard TJ, Plaskon LA, Unthank JL, Madura JA. Current theories of pathogenesis and treatment of nonocclusive mesenteric ischemia. *Dig Dis Sci.* 1995;40:709-716
 246. Wright G, Sanderson JM. Cellular aggregation and destruction during blood circulation and oxygenation. *Thorax.* 1976;31:405-409
 247. Yankah AC, Weng Y, Hofmeister J, Alexi Meskhishvili V, Siniawski H, Lange PE, Hetzer R. Freehand subcoronary aortic valve and aortic root replacement

- with cryopreserved homografts: Intermediate term results. *J Heart Valve Dis.* 1996;5:498-504
248. Yilmaz AT, Arslan M, Demirkilic U, Ozal E, Kuralay E, Bingol H, Oz BS, Tatar H, Ozturk OY. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10:763-767
249. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hahnel C, Meisner H, Becker BF. Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res.* 1999;41:722-730
250. Zuhlke HV, Lorenz EP, Harnoss BM, Haring R, Rodloff A. Endotoxinämie und bacteriämie unter manueller oraler dekompensation im ileus. *Chirurg.* 1988;59:349-356

8. Danksagung

Ich danke Herrn Stephan Flache für die Umsetzung des Projektes, seine persönlichen Opfer, seine Ausdauer und für seine essenziellen Ideen.

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 interessanten Thema, die überaus großzügige Unterstützung dieser Arbeit und die Ermöglichung der Durchführung.

Dr. Benjamin Bierbach danke ich für die überragende Betreuung und Unterstützung der Arbeit, für die Durchführung der Versuche im Tierlabor und für die Idee der Arbeit sowie die hervorragende Anleitung und Assistenz im Tierlabor.

Herrn Prof. Dr. med. M.D. Menger und seinem gesamten Team (Direktor der experimentellen Chirurgie der Universitätskliniken des Saarlandes Homburg / Saar) danke ich für die Möglichkeiten, in seinem Labor arbeiten zu dürfen, für die anregenden Diskussionen und die tatkräftige Unterstützung während der Versuche im Tierlabor.

Elisabeth Gluding, Janine Becker und Claudia Scheuer danke ich für ihre Unterstützung, ohne die, dieses Projekt nicht umsetzbar gewesen wäre.

Ich danke Herrn Matous Novak für seine großartige Mitarbeit und seine persönlichen Opfer für das Projekt.

Herr Prof. Dr. med. O. Kempfski (Neurochirurgische Pathophysiologie Gutenberg Universität Mainz). Ich danke Ihnen und Ihrem Team, dass Sie es unserer Arbeitsgruppe möglich gemacht haben, in Ihrem Institut zu forschen und mit Ihrem Team als unkomplizierter und sehr angenehmer Ratgeber uns zur Seite standen.

Frau D. Bandner-Risch danke ich für die Bestimmungen mittels ELISA im Labor und die sehr gute Zusammenarbeit.

Herrn Jürgen Priebe und Kai Hennemann danke ich für das Bedienen der Herz-Lungen-Maschine und die zahlreichen Tipps im Umgang mit der Herz-Lungen-Maschine.

Ich danke Herrn Dr. med. H.V. Groessdonk, das er beim Ende des Projektes mithalf, einen erfolgreichen Abschluss zu finden.

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

9. Lebenslauf

Name	Hagen Bomberg
Geboren	27.7.1981, Berlin
Eltern	Vater, Dr. Karl-Heinz Bomberg Mutter, Brunhild Bomberg, geb. Schumann
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Abitur	2002 Berlin Pankow, Gymnasium
Studium	2003 Praktikum Dermatologie 2005 Beginn des Medizin Studiums in Frankfurt am Main 2007 Promotionsbeginn in Homburg 2011 erfolgreicher Abschluss des Medizinstudiums in Frankfurt am Main
Famulaturen	2005 Lungenchirurgie, Lungenklinik Heckeshorn Berlin, Prof. D. Kaiser 2005 Herzchirurgie, Deutsches Herzzentrum Berlin, Prof. R. Hetzer 2008 Herzchirurgie, Homburg, Prof. H.- J. Schäfers 2010 Lungenchirurgie und onkologische Chirurgie, Japan, Sapporo, Hokkaido Universität, Prof. K. Kaga und Prof. S. Kondo 2010 Lungenchirurgie, Japan, Sapporo, Minamisansu Krankenhaus, Dr. Kaji 2010 Lungenchirurgie, Japan, Tokio, Jikei Universität, Prof. T. Morikawa

2010 Gefäßchirurgie, Japan, Tokio, Jikei Universität
Prof. T. Ohki

Praktisches Jahr

2010 Pneumologie, Homburg, Prof. R. Bahls

2011 Herzchirurgie, Homburg, Prof. H.- J. Schäfers

2011 Plastische Chirurgie, Wiederherstellungs- und
Handchirurgie Markus-Krankenhaus, Frankfurt am
Main, PD Dr. K. Exner

10. Veröffentlichungen

Pubmed gelistet:

B. Bierbach, D. Aicher, O.A. Issa, **H Bomberg**, S. Gräber, P. Glombitza, H.-J. Schäfers
Aortic root and cusp configuration determine aortic valve function
Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Oct;38(4):400-6

H. Bomberg*, B. Bierbach*, S. Flache, I. Wagner, L. Gläser, H.V. Groesdonk, M.D. Menger, H.-J. Schäfers
Endothelin and vasopressin influence splanchnic blood flow distribution during and after cardiopulmonary bypass
accepted for publication in JTCVS

Abstracts / Posters / Vorträge:

H. Bomberg*, B. Bierbach*, S. Flache, M. Novak, H.-J. Schäfers, H.V. Groesdonk
Cardiopulmonary bypass and visceral malperfusion - an experimental approach.

S. Flache , B. Bierbach, I. Wagner, L. Glässer, **H. Bomberg**, MD. Menger, HV. Groesdonk, H-J. Schäfers
Role of the endothelin system on splanchnic perfusion during cardiopulmonary bypass

M. Raffel, **H. Bomberg**, M. Klingele, H.-J. Schäfers, H.V. Groesdonk
Endothelin-1 serum levels in patients with non-occlusive mesenteric ischaemia after cardiac surgery.

S. Flache, B. Bierbach, I. Wagner, L. Gläser, M. Novak, M.D. Menger, **H. Bomberg**, H.V. Groesdonk, H.-J. Schäfers
The role of vasopressin in mesenteric microcirculation on cardiopulmonary bypass

M. Klingele, S. Schuster, **H. Bomberg**, D. Bandner-Risch, H.-J. Schaefer, H.V. Groesdonk
Serum concentrations of procalcitonin after cardiac surgery: A marker of fast track failure

S. Schlempp, M. Klingele, M. Raffel, **H. Bomberg**, H.-J. Schaefer, H.V. Groesdonk
Evaluation of risk factors associated with the development of non occlusive mesenteric ischemia after cardiac surgery

