

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.- Prof. Dr. B. Pannen

**Einfluss einer Hypothermie auf die
mikrozirkulatorische Oxygenierung der
Magenschleimhaut unter physiologischen und
hämorrhagischen Kreislaufbedingungen**

- eine Studie an anästhesierten Hunden-

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Vorgelegt von Meike Cathrin Swertz

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Olaf Picker

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stefan A. Topp

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hypothermia improves oral and gastric mucosal microvascular oxygenation during hemorrhagic shock in dogs

Vollmer C, Schwartges I, Swertz M, Beck C, Bauer I, Picker O., *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013:589606. doi 10.1155/2013/589606 Epub 2013 Nov 12 [1]

Zusammenfassung

Eine Hypothermie verbessert das Outcome bei Minderperfusion in verschiedenen Geweben wie Herz und Gehirn. Im hämorrhagischen Schock kommt es u. a. im Splanchnikusgebiet zu Minderperfusion mit Abfall der mikrovaskulären Hämoglobinoxygenation (μHbO_2). Wir untersuchten daher die Frage, inwieweit eine Hypothermie im hämorrhagischen Schock die μHbO_2 der Magen-Darm-Mukosa beeinflusst.

Chronisch instrumentierte Hunde ($n = 5$) wurden mit Genehmigung des Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz wiederholt anästhesiert (Sevofluran) und in folgende Versuchsgruppen randomisiert: 1.) Normothermie + Normovolämie, 2.) Normothermie + Hypovolämie (den Hunden wurde 20 % des Blutvolumens entnommen) 3.) Hypothermie (34°C) + Normovolämie, 4.) Hypothermie + Hypovolämie. Die μHbO_2 in Mund und Magen (Reflexionsspektrofotometrie) und die systemische Hämodynamik wurden kontinuierlich aufgezeichnet sowie Blutgasanalysen intermittierend durchgeführt

Unter physiologischen Bedingungen blieb die Oxygenierung im Magen während der Hypothermie konstant ($72 \pm 2\%$ vs. $73 \pm 2\%$). In der Mundschleimhaut stieg die Oxygenierung unter Hypothermie von $80 \pm 2\%$ auf $86 \pm 1\%$, während sie unter Normothermie unverändert blieb ($79 \pm 1\%$ vs. $81 \pm 1\%$). Dabei blieb das systemische Sauerstoffangebot in beiden Gruppen konstant. Im hämorrhagischen Schockzustand sank die mikrovaskuläre Oxygenierung unter Normothermie sowohl der Mund- als auch der Magenschleimhaut im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollwerten stark ab (um $27 \pm 7\%$ von $78 \pm 2\%$ auf $51 \pm 7\%$ in der Magenschleimhaut und um $36 \pm 4\%$ von $78 \pm 1\%$ auf $42 \pm 5\%$ in der Mundschleimhaut). Unter Hypothermie war die Verminderung der μHbO_2 sowohl in der Magen- als auch in der Mundschleimhaut deutlich schwächer ausgeprägt als in der normothermen Gruppe (Abfall um $11 \pm 4\%$ von $71 \pm 2\%$ auf $60 \pm 6\%$ in der Magenschleimhaut und um $15 \pm 5\%$ von $81 \pm 1\%$ auf $65 \pm 4\%$ in der Mundschleimhaut). Dabei kam es zu einem vergleichbaren Abfall des systemischen Sauerstoffangebots von $14,1 \pm 1,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ auf $8,2 \pm 0,3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ unter Normothermie und von $14,6 \pm 0,7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ auf $8,9 \pm 0,7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ unter Hypothermie. Alle Parameter kehrten nach Retransfusion des entnommenen Blutvolumens auf ihre Ausgangswerte zurück.

Hypothermie reduziert den Abfall der μHbO_2 im hämorrhagischen Schock in der Mund- und Magenschleimhaut. Unter physiologischen Bedingungen verbessert eine Hypothermie die μHbO_2 in der Mundschleimhaut.

Abkürzungsverzeichnis:

| | |
|-------------------|---|
| ARDS | - Acute Respiratory Distress Syndrom |
| ATP | - Adenosintriphosphat |
| DO ₂ | - systemisches Sauerstoffangebot |
| HF | - Herzfrequenz |
| HSP | - Hitzeschockprotein |
| HZV | - Herzzeitvolumen |
| IL | - Interleukin |
| KG | - Körpergewicht |
| μHbO ₂ | - mikrovaskuläre Hämoglobinsättigung |
| MAD | - mittlerer arterieller Druck |
| MOV | - Multiorganversagen |
| AWD | - mittlerer Atemwegsdruck |
| RES | - retikulo-endotheliales System |
| ROS | - reactive oxygen species |
| SIRS | - systemisches inflammatorisches Response-Syndrom |
| SVR | - systemischer Gefäßwiderstand (systemic vascular resistance) |
| SV | - Schlagvolumen |
| TNF | - Tumornekrosefaktor |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Die Hypothermie | 1 |
| 1.2 | Bedeutung des Gastrointestinal-Traktes | 2 |
| 2 | Material und Methoden | 5 |
| 2.1 | Die Versuchstiere | 5 |
| 2.2 | Vor-Operation | 5 |
| 2.3 | Registrierung der Daten | 6 |
| 2.4 | Senkung der Körpertemperatur | 9 |
| 2.5 | Intervention mit Hypovolämie | 10 |
| 2.6 | Versuchsprotokoll | 10 |
| 2.6.1 | Allgemeine Versuchsbedingungen | 10 |
| 2.6. | Kontrollversuch ("NTNV", n=5) | 12 |
| 2.6.3 | Versuch mit Hypothermie ("HTNV", n=5) | 13 |
| 2.6.4 | Kontrollversuch mit Hypovolämie ("NTHV", n=5) | 13 |
| 2.6.5 | Versuch mit Hypothermie und Hypovolämie ("HTHV", n=5) | 13 |
| 2.7 | Statistische Auswertung | 14 |
| 3 | Ergebnisse | 14 |
| 3.1 | Hypothermie unter physiologischen Kreislaufbedingungen | 14 |
| 3.2 | Hypothermie unter hämorrhagischen Kreislaufbedingungen | 18 |
| 4 | Diskussion | 20 |
| 4.1 | Methodenkritik | 20 |
| 4.1.1 | Experimentelle Rahmenbedingungen | 21 |
| 4.1.2 | Hypothermie | 22 |
| 4.1.3 | Messung der lokalen Hämoglobinoxygenierung | 23 |
| 4.1.4 | Einstellung der Atemfrequenz | 23 |
| 4.2 | Ergebnisdiskussion | 24 |
| 4.3 | Schlussfolgerung | 26 |

1 Einleitung

Unter physiologischen Bedingungen ist die Körpertemperatur eine in engen Grenzen regulierte Variable, annähernd konstant bei 37°C und damit eine wesentliche Determinante des Stoffwechsels. Die künstliche Absenkung dieser Temperatur im Sinne einer Hypothermie mit nachfolgender Reduktion des Stoffwechsels kann nach einer Reanimierung zum Schutz der Organe, wie z.B. des zentralen Nervensystems oder des Herzens beitragen [2, 3]. Auch in weiteren klinischen Situationen, die mit einer Minderperfusion der Gewebe einhergehen, konnte nachgewiesen werden, dass ein Absenken der Körpertemperatur die nachgeschalteten Organe schützt [4-6]. In diesem Zusammenhang ist allerdings bislang ungeklärt, welche Bedeutung der Hypothermie für die Aufrechterhaltung der Funktion der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes zukommt. Dieser Frage wurde daher im Rahmen der vorliegenden Arbeit nachgegangen.

1.1 Die Hypothermie

Obwohl Hypothermie als Behandlung bereits seit den 1970er Jahren sowohl therapeutisch als auch prophylaktisch als protektive Maßnahme gegen Organschädigungen nach Minderperfusion eingesetzt wird [7, 8], ist der zelluläre Wirkmechanismus bislang nur teilweise beschrieben [9-11].

Ein potentieller Wirkmechanismus könnte dabei der unter Hypothermie verminderte Bedarf der Zellen an Sauerstoff (O_2) [9, 10, 12] und ATP (Adenosintriphosphat) sein [13, 14]. Dieser verminderte Bedarf führt in mehreren Organen wie Herz und Gehirn zu einer effizienteren Verwertung von Energiesubstraten, insbesondere von Glukose. Als Folge dessen sinkt der Anteil an anaerober Glykolyse und damit auch die produzierte Menge an schädlichen Stoffwechselprodukten wie etwa reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) [15]. Neben dem verringerten Bedarf an O_2 führt die Hypothermie auch zu einer veränderten Freisetzung von Neurotransmittern [16] und verbessert die Membranstabilität [14]. Die Ausschüttung von Zytokinen wird über Veränderungen der Genexpression ebenfalls verringert [17]. Zytokine können insbesondere in Verbindung mit ROS eine systemisch-inflammatorische Reaktion auslösen, die

durch metabolische Azidose und damit verbundenen möglichen Nekrosen das Gewebe schädigt. Ein weiterer postulierter Wirkmechanismus der Hypothermie geht von einer Verbesserung der mitochondrialen Funktion durch eine Induktion von *Heat-Shock*-Proteinen und der damit verbundenen Stabilisierung der intrazellulären Proteine, vor allem im Herzmuskel, aus [13]. Außerdem sind für Hypothermie sowohl ein Schutz gegen Apoptose als auch eine proliferationsfördernde Wirkung beschrieben [17].

1.2 Bedeutung des Gastrointestinal-Traktes

Dem Gastrointestinaltrakt kommt eine besondere Bedeutung zu, da er neben der Aufnahme von Nahrungsbestandteilen eine selektive Barriere vor endoluminal lokalisierten Bakterien und Toxinen darstellt. Um diese Funktionen aufrecht zu erhalten, muss eine ausreichende Versorgung der Darmzellen mit Sauerstoff gewährleistet sein. Hierfür ist insbesondere der Erhalt der regionalen Mikrozirkulation von Bedeutung. Diese kann bereits eingeschränkt sein, wenn systemische Kreislaufparameter noch unverändert sind.

Die arterielle Versorgung des Darmgewebes erfolgt über den *Truncus coeliacus*, die *Arteria mesenterica superior* und die *Arteria mesenterica inferior*. Dabei wird die Muscularis des Darms parallel zu Submukosa und Mukosa versorgt, während die Mukosa erst nachfolgend zur Submukosa durchblutet wird. Daher kommt es bei einem Blutvolumenmangel zuerst zu einer Ischämie an den Villuspitzen [18]. Dabei hat sich gezeigt, dass der Darm empfindlicher auf Ischämie reagiert als andere Organe, da er bei geringen Reserven einen hohen Sauerstoffgrundbedarf hat [19].

Im Volumenmangelschock, zum Beispiel im Rahmen eines Traumas, wird über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems die Durchblutung im Splanchnikusgebiet zugunsten der lebenserhaltenden Organe wie Herz und Gehirn reduziert [20]. Dabei ist die Vasokonstriktion stärker als die Autoregulation der gastrointestinalen Durchblutung [21]. Die verminderte Mikrozirkulation im Darmbereich bedingt eine ischämische Hyperpermeabilität der Mukosa [22, 23]. Als Folge dessen kommt es zu einer verstärkten Translokation von luminalen Bakterien und Toxinen zunächst in das Interstitium [24, 25], daran anschließend

in das lymphatische Gewebe und ins Blut. Auch unter physiologischen Bedingungen treten geringe Mengen an Endotoxinen aus dem Darm ins Blut über, die durch das retikulo-endotheliale System (RES) der Leber eliminiert werden [26]. Größere Mengen an Endotoxinen übersteigen jedoch die Kapazität des RES [27], das im Falle eines Volumenmangelschocks zudem durch Ischämie und Traumata bereits in seiner Funktion gestört ist [28]. In Folge dessen gelangen weitere Bakterien und deren Toxine in den systemischen Kreislauf.

Nach Beendigung der Ischämie kommt es zu einer Reperfusion, die das Gewebe jedoch stärker schädigt als die vorangegangene Ischämie selbst [29]. So konnte gezeigt werden, dass während der Reperfusionsphase entstehende freie Radikale die Darmmukosa zusätzlich zur Ischämie schädigen [30, 31]. Zudem kommt es über eine verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen in den Darmzellen zur Einwanderung von Immunzellen wie Granulozyten und Makrophagen [32] und damit zur Verstärkung von Entzündungsprozessen. Sowohl Makrophagen als auch die Mukosa selbst produzieren in Folge der Infiltration verschiedene Akut-Phase-Proteine [33] und proinflammatorische Zytokine [34]. Diese verstärken wiederum die Produktion von Akut-Phase-Proteinen zusätzlich. Der Entzündungsprozess verstärkt sich somit zunehmend selbst und kann über einen *circulus vitiosus* zu einem „*Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS)“ [35, 36] oder Multiorganversagen (MOV) führen [37].

Der so entstehende *Circulus vitiosus* wird dadurch verstärkt, dass es durch die geschädigte Mukosa zu einem verstärkten Austritt (Exsudation) von Wasser ins Interstitium und damit zu einem weiteren Volumenverlust der Mukosa kommt [19]. Außerdem können die entstehenden Endotoxine aus dem geschädigten Gewebe und die verstärkte Immunreaktion kardiodepressiv wirken [38]. Diese negativ-inotrope Wirkung vermindert zusätzlich zum Volumenverlust weiter die Mikrozirkulation und verstärkt somit den *Circulus vitiosus*.

Somit kommt der Aufrechterhaltung der Oxygenierung des Magen-Darm-Traktes insbesondere im Schockzustand besondere Bedeutung zu [39, 40]. In diesem Zusammenhang könnte eine Hypothermie auch im GIT protektive Effekte aufweisen. In einem hämorrhagischen Schock-Modell konnte bereits eine Vasodilatation in der gastrointestinalen Durchblutung von Ratten während einer Hypothermie gezeigt werden [41]. Unklar ist bislang jedoch, ob durch Hypo-

thermie auch die Oxygenierung im Magen-Darm-Trakt insbesondere im hämorrhagischen Schock gesteigert werden kann oder ob es durch negative Effekte wie eine reduzierte Herzauswurfleistung und Bradykardie [42] zu einer Verminderung der Oxygenierung kommt.

Ziel der Untersuchung war die Klärung der folgenden Fragestellungen:

1. Welche Bedeutung hat Hypothermie für die Oxygenation der Magen-Darm-Mukosa unter physiologischen Bedingungen?
2. Welche Bedeutung hat Hypothermie für die Oxygenation der Magen-Darm-Mukosa im milden hämorrhagischen Schock?
3. Betreffen die Veränderungen die systemischen Werte oder ist der Effekt lokal vermittelt?

2 Material und Methoden

Die Versuche (n=20) wurden vor Durchführung durch das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz genehmigt (AZ.: 87-51.04.2010.A073). Alle Experimentatoren hatten den Tierversuchskurs absolviert und soweit erforderlich eine Ausnahmegenehmigung nach § 9 Abs. 1 Satz 4 des Tierschutzgesetzes (derzeit gültige Fassung von 2006) erhalten.

2.1 Die Versuchstiere

Bei den Versuchstieren handelte es sich um fünf weibliche Hunde (Foxhounds, 28 ±1 kg). Sie waren in der Tierversuchsanstalt (ZETT) der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf untergebracht und wurden mit Standardnahrung (Hd-H extrudiert V3236, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) gefüttert. Vor den Versuchen wurde eine zwölfstündige Nahrungskarenz mit Wasser *ad libitum* eingehalten. Hündinnen im Oestrus wurden von den Versuchen ausgeschlossen. Die Versuche wurden nur an gesunden und normalgewichtigen Tieren durchgeführt. Jeder Hund durchlief die Versuchsreihe komplett in zufälliger Reihenfolge und diente somit als seine eigene Kontrolle. Zwischen zwei Versuchen am selben Tier wurde eine Pause von mindestens drei Wochen eingehalten.

2.2 Vor-Operation

Die Hunde wurden vor den eigentlichen Versuchen operiert. Dabei wurden in Allgemeinanästhesie (Isofluran, Piritramid) die Aa. carotides unter aseptischen Bedingungen freipräpariert, nach außen verlagert und in Hautschlingen eingebettet [43]. Somit wurde die Punktion der Aa. carotides zur kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung und zur Abnahme arterieller Blutproben während der Experimente vereinfacht. Zudem sollte eine Möglichkeit zum einfachen Verschluss der Punktionsstelle erreicht werden

2.3 Registrierung der Daten

Die gemessenen Daten (Blutdruckkurve, EKG, expiratorische CO₂-Konzentration, inspiratorische Sauerstoffkonzentration, Sevoflurankonzentration) wurden während der Versuche auf einem Acht-Kanal-Polygraphen (RS 3800, Gould Inc., Cleveland, OH, USA) erfasst und nach Analog/Digital-Wandlung der Signale (Powerlab[®], ADInstruments, Castle Hill, Australien; 400 Hz Abtastrate) auf einem PC mit geeigneter Software (Chart 4.2, ADInstruments) kontinuierlich aufgezeichnet.

Messung der Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz wurde über das EKG R-Zacken-getriggert ermittelt. Das EKG wurde mit Oberflächenelektroden als 3-Kanal-EKG abgeleitet.

Messung des mittleren arteriellen Druck (MAD)

Um den arteriellen Blutdruck kontinuierlich messen zu können, wurde über die *A. carotis* ein flüssigkeitsgefüllter, druckfester Katheder in die *Aorta ascendens* eingeführt (MAP, Gould Statham pressure transducers P23ID, EU Grove, IL). Der Druckwandler befand sich auf Herzhöhe des Hundes und wurde vor jedem Versuch mit einem Wassersäulenmanometer (Eichwaage nach Gauer) geeicht [44].

Der MAD wurde durch Bildung der Integrale aus den Originalsignalen berechnet (Chart 5.5.6).

Messung des Herzzeitvolumens (HZV)

Das HZV wurde mit der transpulmonalen Thermodilutionstechnik bestimmt (PiCCO 4.2 non US, PULSION Medical Systems, München, Deutschland). Dabei wurden folgende Werte zusätzlich ermittelt: HZV, Schlagvolumen (SV), der systemisch vaskuläre Widerstand (SVR) und der Index der linksventrikulären Kontraktilität (dP_{max}).

Die transpulmonale Thermodilution erfolgte mit 10 ml eisgekühlter Kochsalzlösung. Diese wurde im Abstand von 30 Minuten über einen großlumigen Venenverweilkatheter am Vorderlauf des Hundes mit konstanter Geschwindigkeit injiziert. Die Temperatur der injizierten Lösung wurde am Injektionsort und nach Passage der Lungenstrombahn in der Aorta gemessen. Das HZV kann mit der Stewart-Hamilton-Methode berechnet werden:

$$\text{HZV} = [(T_B - T_{\text{NaCl}}) \cdot V_{\text{NaCl}} \cdot K] / [T_B \cdot dt]$$

| | |
|---------------------|---|
| T_B : | Bluttemperatur vor Injektion |
| T_{NaCl} : | Temperatur der injizierten NaCl-Lösung (Injektat) |
| V_{NaCl} : | Injektatvolumen (hier standardisiert: 10 ml) |
| $T_B \cdot dt$: | Fläche unter der Thermodilutionskurve |
| K: | Korrekturkonstante, welche sich aus spezifischen Gewichten und spezifischer Wärme von Blut und Injektat zusammensetzt |

Durch die lange Zeitdauer der Thermodilutionskurve über mehrere Atemzyklen ist diese Art der HZV-Messung - im Gegensatz zur Messung in der A. pulmonalis - praktisch unabhängig von den Atemphasen, da der so gemessene Wert einen Mittelwert über den Atemzyklus darstellt [45-47]. Die Reproduzierbarkeit wurde mit zwei Messungen zu Beginn getestet.

Messung der *Systemic vascular resistance* (SVR)

Der systemische Gefäßwiderstand (SVR) ergibt sich aus der Division der arteriovenösen Druckdifferenz (MAD-ZVD) und dem Herzzeitvolumen (HZV). Der zentral-venöse Druck (ZVD) wurde nicht gemessen, da er in vorausgegangenen, eigenen Versuchen konstant bei Werten um 5 mmHg lag und daher ver-

nachlässigt werden konnte. Der SVR wurde somit annähernd als $SVR \approx MAD / \text{HZV}$ bestimmt.

Messung der Relaxometrie

Zur Relaxometrie wurde ein *TOF Guard* eingesetzt und mittels *Train-of-four* Methode (TOF) der Grad der Relaxierung bestimmt. Ein entsprechendes Gerät (TOF-Guard[®], Organon Taknika B. V., Niederlande) wurde zur Nervenstimulation mit 15 mA sowie zur Messung des Ausschlags der Muskelkontraktion an der Pfote genutzt. Vor der Muskelrelaxierung lag die *TOF Ratio* bei 1,0. Nach der erfolgten Muskelrelaxierung betrug die Ratio während des gesamten Versuchs 0. Zum Ende des Versuches wurde nach den Messungen die Narkose noch solange aufrechterhalten, bis die Ratio wieder 1,0 betrug.

Messung der Blutgase

Im Verlauf des Versuchs wurde alle 30 Minuten eine arterielle Blutprobe mit einer entsprechenden Spritze (PICCO50, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) entnommen. Die Probe wurde auf den Gehalt an Blutgasen (PO_2 , PCO_2), den Säure-Basen-Haushalt (pH , HCO_3^-) sowie auf die Konzentration von Hämoglobin, Oxyhämoglobin und Laktat untersucht (Rapidlab 860, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland). Der arterielle Sauerstoffgehalt (SaO_2) und der systemische Sauerstofftransport ($\text{DO}_2 = \text{HZV} * \text{CaO}_2$) wurden anhand dieser Ergebnisse berechnet.

Zur Bestimmung des Hämatokrit wurde das Blut in Mikro-Hämatokrit-Kapillaren (Länge 75mm, Durchmesser 1,15mm, Brand GmbH, Wertheim, Deutschland) zentrifugiert (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Deutschland; 4 Min bei 13.000 Umdrehungen/min nach DIN 58933-1).

Messung der Atem- und Narkosegaskonzentration

Die Konzentrationen der Atemgase (O_2 , CO_2) und des Narkosegases (Sevofluran) wurden kontinuierlich gemessen (Capnomac Ultima, Datex Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) und aufgezeichnet (Chart 4.2).

Messung der regionalen Oxygenierung der Mukosa des Splanchnikusgebietes

Die mikrozirkulatorische Sauerstoffversorgung (μHbO_2) der Magenschleimhaut wurde mittels Reflexionsspektrofotometrie (O2C, LEA Medizintechnik, Gießen, Deutschland) gemessen. Die μHbO_2 wurde [48] mit einer flexiblen Sonde gemessen, die über eine Magensonde atraumatisch eingeführt wurde. Dieses Verfahren misst unter weitgehend physiologischen Bedingungen, da weder eine Laparotomie noch ein Ruhigstellen des Magens erforderlich ist [49-52]. Parallel wurde eine zweite Sonde an der oralen Mukosa platziert.

Diese Sonden strahlen Weißlicht aus, das an den Mitochondrien gestreut und an der Schleimhautoberfläche erneut gemessen wird. Das Gewebe selbst bewirkt nur eine Abschwächung des Lichtes, während im Blut das Licht in Abhängigkeit von Wellenlänge und Sauerstoffsättigung von den Blutfarbstoffen - insbesondere vom Hämoglobin - absorbiert wird. Dabei wird die Farbe des Lichtes in verschiedenen Wellenlängen verändert. Das reflektierte Weißlicht aus dem Gewebe wird mit der Sonde detektiert und im Gerät mit einem Miniaturspektrometer ausgewertet und somit die Oxygenierung ermittelt. Dabei wird nur die mikrovaskuläre Sauerstoffversorgung gemessen, da sichtbares Licht in großen Gefäßen ($> 100 \mu m$) komplett absorbiert wird. Die gemessenen Spektren wurden während des Versuchs auf dem Monitor gezeigt und so die korrekte Lage der Sonde überwacht.

2.4 Senkung der Körpertemperatur

Um die Körpertemperatur der Hunde auf $34^\circ C$ zu senken, wurden zwei handelsübliche, mit Eis befüllte Plastikbeutel auf den Hunden platziert. Die Pfoten

wurden mittels Kompressen (Kalt-Warm-Kompressen, 12*29cm, Gello GmbH, Geltechnik, 48683 Ahaus, Deutschland) gekühlt. In beiden Fällen wurden OP-Tücher zur Verhinderung von Kälteverletzungen eingesetzt.

Nach Erreichen der Zieltemperatur wurde nach Bedarf ein Warm-Touch (Bair Hugger, Patient Warming System, Augustine Medical, INC: 10393, Eden Prairie MN 55344, USA) bei 38° C benutzt, um die Hypothermie aufrechtzuerhalten und ein weiteres Absinken der Körpertemperatur zu verhindern. Nach Ende der hypothermen Phase wurde die Wiedererwärmung mittels Warm-Touch durchgeführt.

2.5 Intervention mit Hypovolämie

Um den hämorrhagischen Schock zu induzieren, wurde den Versuchstieren 16ml/kg KG Blut, entsprechend 20 % ihres geschätzten Blutvolumens, entnommen. Dies erfolgte parallel über den Venenverweilkatheter am Vorderlauf und über den arteriellen Zugang mit heparinisierten Spritzen (20 I.E. Heparin/ml Blut). Während der Intervention wurde das Blut bei 37°C gelagert und danach den Hunden retransfundiert. Über den Venenverweilkatheter bekamen die Hunden 10 I.E. Protaminhydrochlorid/ml Blut (Protamin Valeant, Valeant Pharmaceuticals Germany GmbH, Eschborn, Deutschland) zur Antagonisierung des Heparins.

Im Verlauf der Versuchsreihe ist das Gewicht der Hunde konstant gehalten worden, so dass bei jedem einzelnen Hund die entnommene Blutmenge absolut und relativ konstant blieb.

2.6 Versuchsprotokoll

2.6.1 Allgemeine Versuchsbedingungen

Vor Beginn der Versuchsreihe wurden die Tiere von den Experimentatoren trainiert, damit sie mit ihnen und mit der Versuchsumgebung vertraut wurden. Zu Beginn der Versuche legten sich die Hunde freiwillig und stressfrei auf dem gepolsterten Labortisch auf die rechte Seite.

Die Versuche begannen morgens um acht Uhr. Die Raumtemperatur betrug - für die Hunde thermoneutral - 24° C [53]. Zur Narkoseeinleitung wurde den Hunden eine Venenverweilkanüle (Vasofix® Braunüle®, 18 G, B. Braun, Melsungen, Deutschland) in den Hinterlauf und eine zweite Kanüle (17G) nach Narkoseeinleitung in den Vorderlauf gelegt. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit einer Injektion von 4 mg/kg KG Propofol (Propofol 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland). Anschließend wurden die Trachea der Hunde unter Laryngoskopie mit einem Tubus Größe 9.0 (Lo Contour™ Murphy 9.0, Mallinckdodt Medical, Athlone Irland) intubiert. Sie wurden durch ein halbgeschlossenes System mit einem Atemzugvolumen von 12,5 ml/kg KG (Dog Ventilator Cat. No. 5025, Ugo Basile, Comerio, Italien) und einem Gasmisch aus 70% Air und zusätzlich 30% O₂ beatmet. Dies entspricht dem normalen Tidalvolumen von Hunden [54]. Die Anästhesie wurde durch Inhalation von Sevofluran (Sevorane, Abbott GmbH & Co. KG, North-Chicago, Illinois) mit einer endtidalen Konzentration von 3,0 Vol.% entsprechend 1,5 MAC bei Hunden [55] aufrechterhalten. Der endtidale Kohlendioxidpartialdruck wurde über die Atemfrequenz bei 35 mmHg eingestellt. Kam es zu Schwankungen wurde die Frequenz entsprechend angepasst, da Veränderungen des Kohlendioxidpartialdrucks einen Einfluss auf die Oxygenierung der Magenmukosa haben [56].

Die Augen der Hunde wurden mit Augensalbe (Bepanthen® Augen- und Nasensalbe, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) behandelt, um die Kornea vor dem Austrocknen zu schützen.

Eine *A. carotis* wurde punktiert und der Katheter in den Aortenbogen vorgeschoben (PULSIOCATH 5F Thermodilutions-Katheter 20cm, PULSION Medical Systems, München, Deutschland). Der arterielle Zugang wurde über eine druckfeste Verlängerung (Polyethylen Verlängerungskatheter, Laboratoires Pharmaceutiques VYGON, Frankreich) mit dem Druckwandler und über eine geeignete Verbindung (PiCCO Monitoring Kit, PULSION Medical Systems, München, Deutschland) mit dem PiCCO verbunden.

Die Hunde erhielten initial 0,6 mg/kg KG Rocuroniumbromid (Rocuronium Inresa 10mg/ml, Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland) zur Muskelre-

laxation. Im Versuchsverlauf wurde die Relaxierung mit einer Erhaltungsdosis von 1 mg/kg/h aufrechterhalten.

Nachdem die gemessenen Werte stabil waren, wurden diese für 30 Minuten aufgezeichnet sowie eine BGA entnommen und zwei Thermodilutionen durchgeführt. Im Anschluss durchliefen die Hunde in zufälliger Reihenfolge die vier Versuchsprotokolle (Abbildung 1).

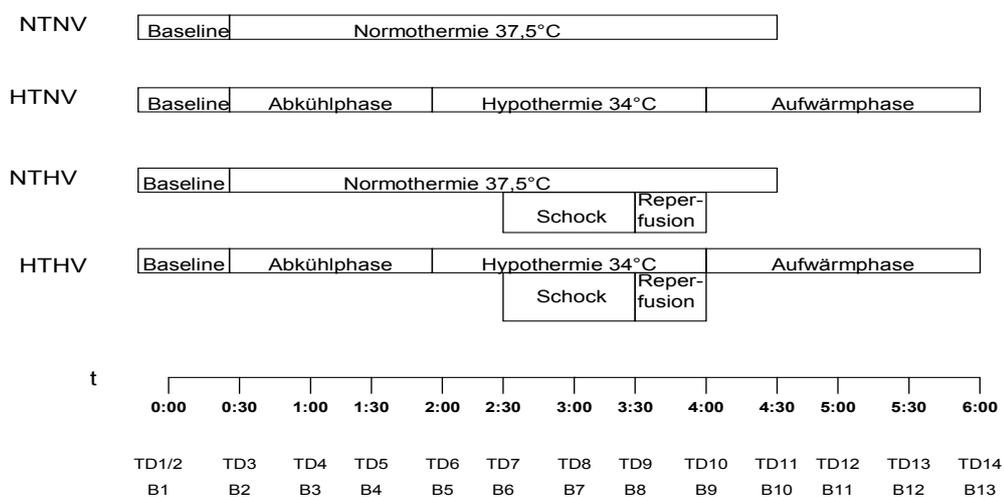


Abb. 1: Übersicht über die vier Versuchsreihen (jeweils n=5) im Zeitverlauf von 0:00-4:00 bzw. 6:00 Stunden. Kontrollversuch (NTNV), Normothermie mit hypovolämen Schock (NTHV), Hypothermie (HTNV) und Hypothermie mit hypovolämen Schock (HTHV).

2.6.2 Kontrollversuch (“NTNV”, n=5)

Um narkosebedingte Änderungen der Oxygenierung der Magenschleimhaut im Zeitverlauf zu erfassen, wurde diese in der Kontrollgruppe unter Normothermie ohne weitergehende Intervention gemessen. Eine Übersicht über den Versuchsverlauf gibt Abbildung 1.

2.6.3 Versuch mit Hypothermie (“HTNV”, n=5)

In dieser Versuchsgruppe wurde untersucht, welchen Einfluss eine milde Hypothermie auf die Sauerstoffversorgung der Magenschleimhaut unter ansonsten physiologischen Kreislaufbedingungen hat.

Am Ende der ersten halben Stunde mit stabilen Kreislaufbedingungen und konstanten Signalen der Messsonde im Magen (“Baseline”) wurden die Hunde über einen Zeitraum von 90 min gekühlt, um die Körpertemperatur der Hunde auf 34°C zu senken. Die Hypothermie wurde für zwei Stunden aufrechterhalten. Anschließend erfolgte über einen Zeitraum von zwei Stunden die Wiedererwärmung. Eine Übersicht über den Versuchsverlauf gibt Abbildung 1.

2.6.4 Kontrollversuch mit Hypovolämie (“NTHV”, n=5)

In diesem Experiment wurden die Auswirkungen eines hypovolämen Schocks auf den Kreislauf gemessen.

Nach einer halben Stunde unter stabilen Kreislaufbedingungen („Baseline“) wurden noch zwei Stunden abgewartet, um den Zeitplan entsprechend der Hypothermieversuche einzuhalten. Diese zwei Stunden werden in den Hypothermieversuchen benötigt, um die Hypothermie zu induzieren. Dann wurde der Schock wie beschrieben (vgl. Kap. 2.5) herbeigeführt und für 60 min erhalten. Danach wurde das entnommene Blut retransfundiert.

2.6.5 Versuch mit Hypothermie und Hypovolämie (“HTHV”, n=5)

In dieser Versuchsreihe wurde die Auswirkung einer milden Hypothermie auf die Sauerstoffversorgung der Magenmukosa im hypovolämen Schock gemessen (siehe Abbildung 1).

Im Anschluss an die Baseline folgte die Kühlungsphase über 90 min. Die Hypothermie wurde eine halbe Stunde lang stabil gehalten, bevor der Schock induziert wurde. Eine Stunde später wurde das entnommene Blut retransfundiert.

Die Hypothermie wurde über weitere 30 Minuten beibehalten, bevor die Hunde anschließend wieder erwärmt wurden.

2.7 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardfehler (SEM) angegeben. Die Normalverteilung wurde mittels *Q-Q plots* überprüft (IBM SPSS Statistics, International Business Machine Corp., USA). Die Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verglichen. Eine statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn der p-Wert unter 0,05 lag.

3 Ergebnisse

3.1 Hypothermie unter physiologischen Kreislaufbedingungen

Unter physiologischen Bedingungen blieb die Oxygenierung im Magen während der Hypothermie konstant (von $72 \pm 2\%$ auf $73 \pm 2\%$). In der Mundschleimhaut stieg die Oxygenierung unter Hypothermie von $80 \pm 2\%$ auf $86 \pm 1\%$, während sie unter Normothermie unverändert blieb ($79 \pm 1\%$ vs. $81 \pm 1\%$, siehe Abbildung 2). Dabei blieb das systemische Sauerstoffangebot in beiden Gruppen konstant (unter Normothermie $14,5 \pm 1,3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ vs. $13,9 \pm 0,9 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, unter Hypothermie $13,6 \pm 1,0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ vs. $12,7 \pm 0,6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) (Abbildung 3)

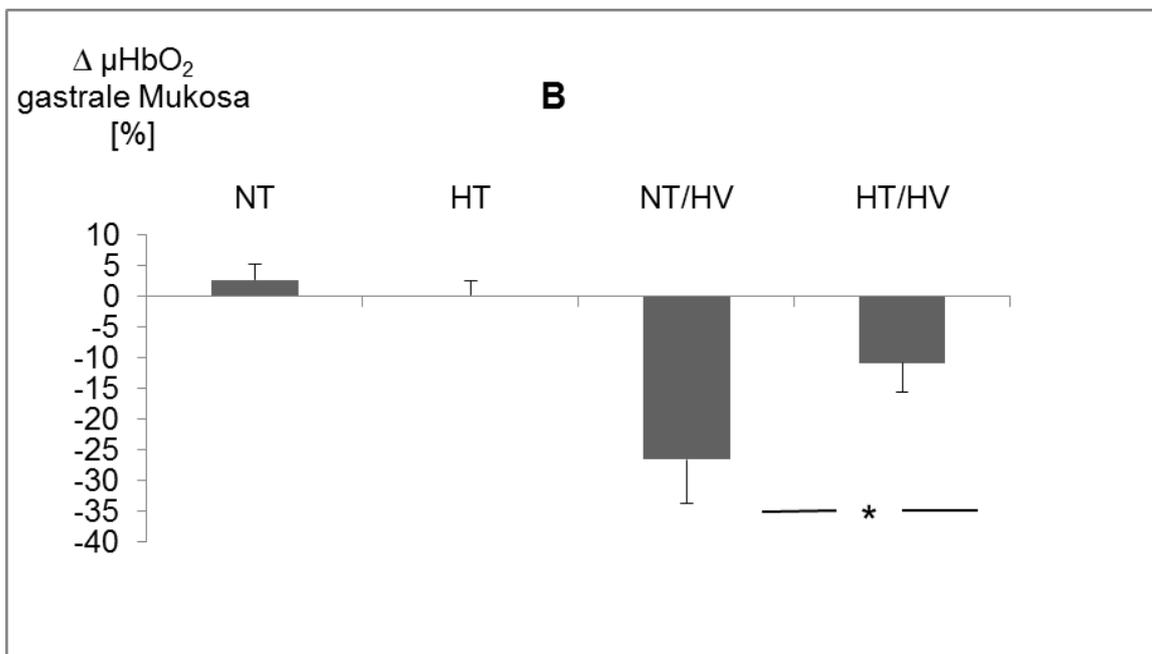
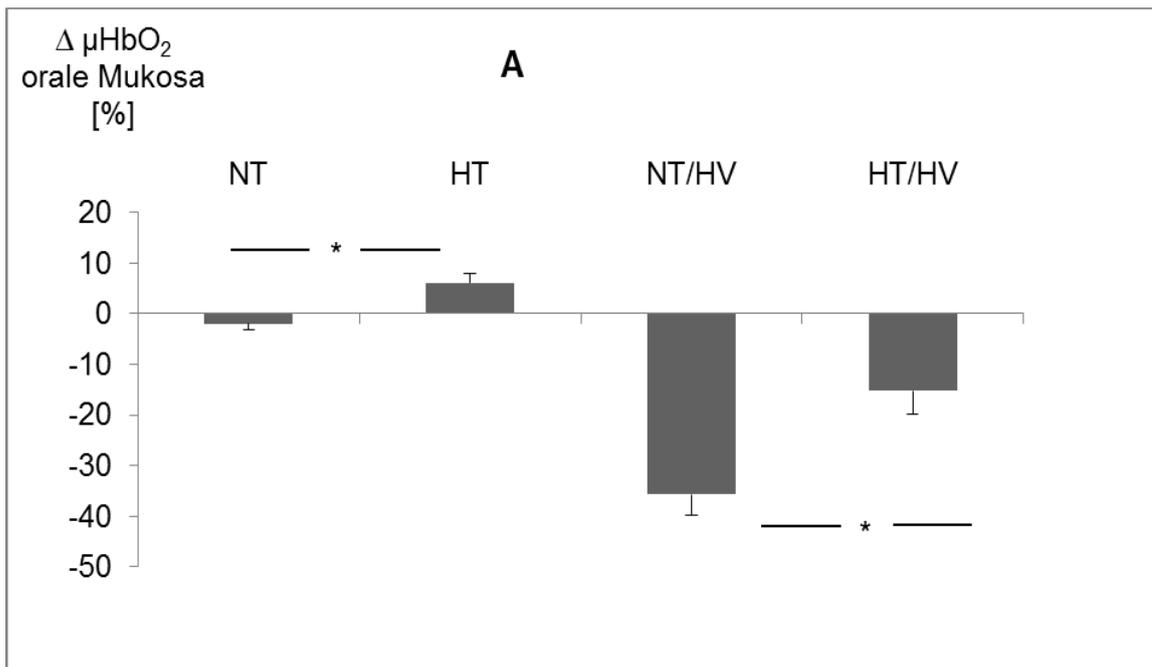


Abb. 2: Effekte von Normothermie (NT), Hypothermie (HT), Normothermie während eines hämorrhagischen Schocks (NTHV) und eines hämorrhagischen Schocks während einer Hypothermie (HTHV) auf die orale (A) und gastrale (B) mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenation (μHbO_2). Effekt der Hämorrhagie: Reduktion der μHbO_2 nach 30 min Schock (3,0 h) im Vergleich zu der μHbO_2 vor dem Schock (2,5 h) während Normothermie (NT/HV) und Hypothermie (HTHV). Effekte der Hypothermie ohne Hämorrhagie: Veränderung der μHbO_2 zum korrespondierenden Zeitpunkt (3,0 h) im Vergleich zu den Bedingungen der Baseline unter Normothermie (NT) und Hypothermie (HT). Mittelwerte \pm SEM von 5 Hunden (* = $p < 0,05$ im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe).

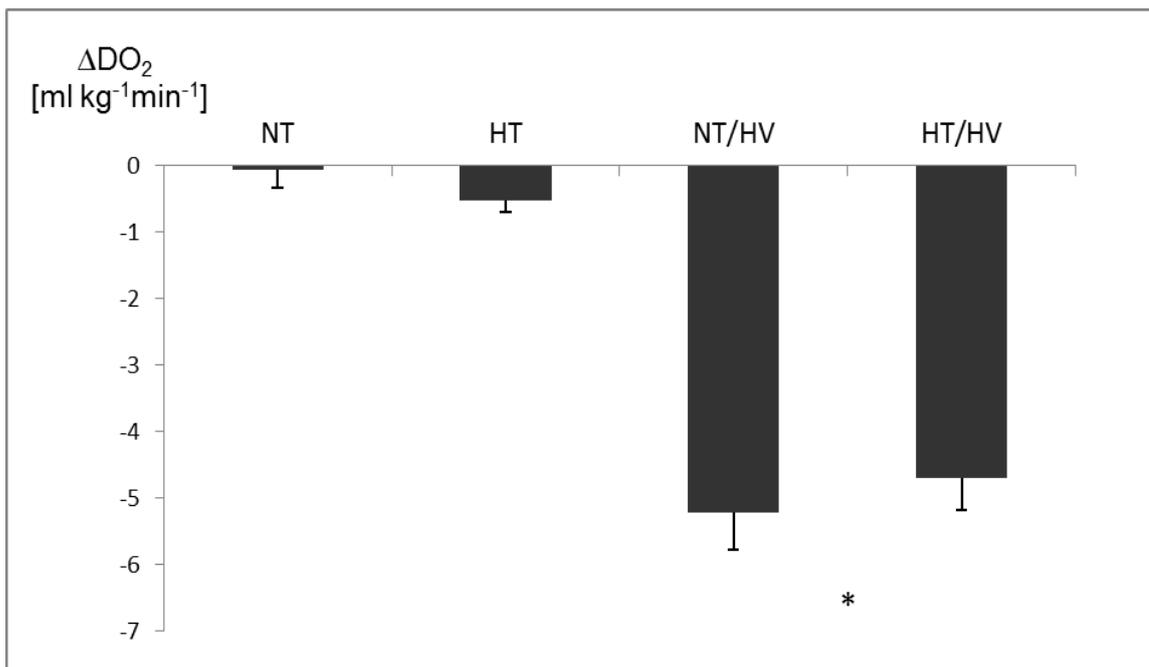


Abb. 3: Effekte von Normothermie (NT), Hypothermie (HT), Normothermie während eines hämorrhagischen Schocks (NTHV) und eines hämorrhagischen Schocks während einer Hypothermie (HTHV) auf das systemische Sauerstoffangebot (DO_2). Effekt der Hämorrhagie: Reduktion der DO_2 nach 30 min Schock (3,0 h) im Vergleich zu der DO_2 vor dem Schock (2,5 h) während Normothermie (NT/HV) und Hypothermie (HTHV). Effekte der Hypothermie ohne Hämorrhagie: Veränderung der DO_2 zum korrespondierenden Zeitpunkt (3,0 h) im Vergleich zu den Bedingungen der Baseline unter Normothermie (NT) und Hypothermie (HT). Mittelwerte \pm SEM von 5 Hunden (*= $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrolle (0:30 h) bzw im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe).

Das Schlagvolumen stieg in der Hypothermiegruppe von 22 ± 2 ml auf 26 ± 2 ml an, während es unter Normothermie unverändert blieb (von 23 ± 2 ml auf 22 ± 2 ml). Allerdings fiel die Herzfrequenz unter Hypothermie von 108 ± 5 min^{-1} auf 81 ± 4 min^{-1} . Dadurch sank das Herzzeitvolumen von 81 ± 7 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ auf 72 ± 4 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ab. Unter Normothermie blieben Herzfrequenz (111 ± 6 min^{-1} vs 110 ± 6 min^{-1}) und Herzzeitvolumen (von 88 ± 8 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ auf 84 ± 5 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) unverändert.

Während der Hypothermie sank die Atemfrequenz von 16 ± 1 min^{-1} auf 13 ± 1 min^{-1} deutlich ab, während sie in der normothermen Gruppe konstant blieb (15 ± 2 min^{-1} auf 16 ± 1 min^{-1}).

Weitere Werte sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

| Variable | Gruppe | Baseline | 2:30h | 3:00h | 3:30h | 4:00h | Endkontrollwert |
|--|--------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|-----------------|
| gastrale μHbO_2 [%] | NTNV | 70 ± 4 | 70 ± 4 | 68 ± 5 | 67 ± 5 | 68 ± 5 | 68 ± 5 |
| | HTNV | 72 ± 2 | 73 ± 2 | 73 ± 2 | 73 ± 1 | 76 ± 1 | 73 ± 4 |
| | NTHV | 76 ± 1 | 78 ± 2 | 51 ± 7* | 56 ± 8* | 75 ± 4 | 78 ± 3 |
| | HTHV | 74 ± 1 | 71 ± 2 | 60 ± 6# | 59 ± 8 | 67 ± 5 | 72 ± 3 |
| orale μHbO_2 [%] | NTNV | 79 ± 2 | 82 ± 1 | 81 ± 1 | 80 ± 1 | 80 ± 2 | 81 ± 1 |
| | HTNV | 80 ± 2 | 85 ± 3 | 86 ± 1* | 84 ± 1*# | 82 ± 1 | 76 ± 3 |
| | NTHV | 75 ± 2 | 78 ± 1 | 42 ± 5* | 48 ± 4* | 76 ± 2 | 83 ± 1 |
| | HTHV | 76 ± 1 | 81 ± 1# | 65 ± 4*# | 62 ± 4* | 72 ± 3 | 77 ± 2 |
| DO_2 [$\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] | NTNV | 14,5 ± 1,3 | 14,0 ± 1,0 | 13,9 ± 0,9 | 13,8 ± 1,0 | 14,0 ± 0,8 | 14,3 ± 0,7 |
| | HTNV | 13,6 ± 1,0 | 13,2 ± 0,6 | 12,7 ± 0,6 | 12,6 ± 0,6 | 12,6 ± 0,4 | 12,7 ± 0,9 |
| | NTHV | 14,1 ± 1,1 | 13,4 ± 0,6 | 8,2 ± 0,3* | 9,3 ± 0,5* | 13,9 ± 0,8 | 14,8 ± 0,5 |
| | HTHV | 14,6 ± 0,7 | 13,6 ± 0,5 | 8,9 ± 0,7*# | 9,5 ± 0,7* | 13,7 ± 0,5 | 13,1 ± 0,3 |
| SAT [%] | NTNV | 98,8 ± 1 | 98,9 ± 1 | 98,8 ± 1 | 98,8 ± 1 | 98,8 ± 1 | 98,7 ± 1 |
| | HTNV | 98,7 ± 1 | 99,1 ± 1*# | 99,1 ± 1* | 99,1 ± 1*# | 99,0 ± 1* | 98,8 ± 1 |
| | NTHV | 98,7 ± 1 | 98,7 ± 1 | 98,2 ± 1* | 98,3 ± 1* | 98,7 ± 1 | 98,6 ± 1 |
| | HTHV | 98,7 ± 1 | 99,1 ± 1*# | 98,8 ± 1# | 98,8 ± 1# | 99,1 ± 1*# | 98,8 ± 1 |
| Laktat [$\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$] | NTNV | 0,6 ± 0,1 | 0,9 ± 0,1 | 1,0 ± 0,1 | 0,9 ± 0,1 | 0,9 ± 0,1 | 0,9 ± 0,1 |
| | HTNV | 1,3 ± 0,2# | 1,1 ± 0,2*# | 1,1 ± 0,2*# | 1,1 ± 0,2*# | 1,2 ± 0,1# | 1,3 ± 0,2 |
| | NTHV | 0,9 ± 0,3 | 1,2 ± 0,2 | 1,3 ± 0,2 | 1,2 ± 0,2 | 1,0 ± 0,2 | 1,1 ± 0,1 |
| | HTHV | 0,8 ± 0,1 | 0,7 ± 0,1 | 0,7 ± 0,1# | 0,7 ± 0,1# | 0,6 ± 0,1 | 0,8 ± 0,1 |

Tabelle 1: Mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenation (μHbO_2), systemisches Sauerstoffangebot (DO_2), arterielle Sauerstoffsättigung (SAT) und Laktatwerte. Mittelwerte +/- SEM, * = sign. Abweichung zur Baseline desselben Versuchs, # = sign. Abweichung zum jeweiligen Kontrollversuch (NTNV, NTHV) zum gleichen Zeitpunkt.

| Variable | Gruppe | Baseline | 2:30h | 3:00h | 3:30h | 4:00h | Endkontrollwert |
|--|--------|-----------|------------|------------|------------|------------|-----------------|
| AF [1/min] | NTNV | 15 ± 1 | 16 ± 1 | 16 ± 1 | 16 ± 1 | 16 ± 1 | 17 ± 1 |
| | HTNV | 16 ± 1 | 12 ± 1*# | 13 ± 1*# | 13 ± 1* | 13 ± 1* | 15 ± 1*# |
| | NTHV | 14 ± 1 | 15 ± 1 | 13 ± 1 | 15 ± 1 | 17 ± 1* | 16 ± 1* |
| | HTHV | 15 ± 1 | 11 ± 0*# | 10 ± 1*# | 11 ± 1*# | 13 ± 1*# | 15 ± 1*# |
| PAW mean [cmH2O] | NTNV | 5,5 ± 0,2 | 6,0 ± 0,4 | 6,0 ± 0,4* | 6,1 ± 0,4* | 6,1 ± 0,3* | 5,9 ± 0,3* |
| | HTNV | 4,8 ± 0,4 | 4,5 ± 0,3 | 4,6 ± 0,3 | 4,7 ± 0,3 | 4,7 ± 0,3 | 3,9 ± 1,0 |
| | NTHV | 5,4 ± 0,3 | 5,9 ± 0,3 | 5,8 ± 0,3 | 6,0 ± 0,3 | 4,6 ± 0,3 | 6,4 ± 0,3 |
| | HTHV | 5,3 ± 0,2 | 5,3 ± 0,4 | 5,2 ± 0,4 | 5,4 ± 0,4 | 5,6 ± 0,4 | 5,9 ± 0,4 |
| SV [ml] | NTNV | 23 ± 2 | 22 ± 2 | 22 ± 2* | 22 ± 2* | 22 ± 2 | 23 ± 2 |
| | HTNV | 22 ± 2 | 27 ± 2*# | 26 ± 2*# | 26 ± 2*# | 26 ± 2*# | 24 ± 1 |
| | NTHV | 22 ± 2 | 22 ± 2 | 14 ± 1* | 15 ± 1* | 25 ± 3* | 26 ± 2 |
| | HTHV | 23 ± 2 | 27 ± 3*# | 16 ± 1*# | 17 ± 1*# | 29 ± 2*# | 27 ± 2 |
| SVR [mmHg·l ⁻¹ ·min] | NTNV | 26 ± 2 | 27 ± 2 | 28 ± 2* | 28 ± 2* | 28 ± 2 | 28 ± 2 |
| | HTNV | 27 ± 2 | 28 ± 2 | 29 ± 2 | 30 ± 2* | 30 ± 1* | 31 ± 2 |
| | NTHV | 26 ± 2 | 26 ± 2 | 35 ± 2 | 35 ± 2* | 31 ± 3 | 26 ± 2 |
| | HTHV | 25 ± 2 | 27 ± 2 | 33 ± 2 | 34 ± 2 | 32 ± 2* | 27 ± 2 |
| HZV [ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹] | NTNV | 88 ± 8 | 85 ± 6 | 84 ± 5 | 84 ± 5 | 84 ± 5 | 86 ± 4 |
| | HTNV | 81 ± 7 | 74 ± 4 | 73 ± 3 | 72 ± 4*# | 72 ± 3# | 73 ± 4 |
| | NTHV | 88 ± 6 | 85 ± 3 | 52 ± 3* | 59 ± 3* | 87 ± 4 | 93 ± 2 |
| | HTHV | 87 ± 6 | 80 ± 3 | 53 ± 3* | 57 ± 4* | 81 ± 4 | 83 ± 3 |
| MAP [mmHg] | NTNV | 63 ± 2 | 65 ± 1 | 65 ± 1 | 65 ± 2 | 66 ± 2 | 67 ± 2 |
| | HTNV | 62 ± 2 | 61 ± 1# | 61 ± 1 | 61 ± 2 | 61 ± 2 | 65 ± 3 |
| | NTHV | 65 ± 1 | 65 ± 1 | 53 ± 1* | 61 ± 2 | 78 ± 4* | 69 ± 1 |
| | HTHV | 62 ± 2 | 62 ± 3 | 50 ± 4* | 55 ± 3*# | 75 ± 3* | 65 ± 1 |
| HR [min ⁻¹] | NTNV | 111 ± 6 | 111 ± 5 | 111 ± 5 | 110 ± 6 | 109 ± 6 | 108 ± 5 |
| | HTNV | 108 ± 5 | 82 ± 4*# | 81 ± 4*# | 81 ± 4*# | 82 ± 3*# | 91 ± 5 |
| | NTHV | 117 ± 5 | 112 ± 4* | 114 ± 8 | 117 ± 8 | 102 ± 5* | 106 ± 4 |
| | HTHV | 112 ± 6# | 88 ± 6*# | 96 ± 8*# | 97 ± 8*# | 82 ± 5*# | 90 ± 5 |
| dPmax [mmHg ⁻¹ ·min] | NTNV | 486 ± 40 | 448 ± 43 | 452 ± 45 | 442 ± 47 | 444 ± 47 | 448 ± 45 |
| | HTNV | 454 ± 31# | 386 ± 23*# | 390 ± 30*# | 388 ± 28*# | 410 ± 16# | 434 ± 30 |
| | NTHV | 450 ± 44 | 418 ± 33 | 334 ± 22* | 346 ± 27 | 414 ± 29 | 448 ± 35 |
| | HTHV | 450 ± 54 | 358 ± 40*# | 288 ± 23*# | 298 ± 28* | 334 ± 33*# | 430 ± 55 |

Tabelle 2: Atemfrequenz (AF), mittlerer Atemwegsdruck (PAW mean), Schlagvolumen (SV), systemischer Gefäßwiderstand (SVR), Herzzeitvolumen (HZV), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Puls (HR) und linksventrikuläre Kontraktilität (dPmax). Mittelwerte +/- SEM, *= Abweichung zur Baseline desselben Versuchs, #= Abweichung zum jeweiligen Kontrollversuch (NTNV, NTHV) zum gleichen Zeitpunkt.

3.2 Hypothermie unter hämorrhagischen Kreislaufbedingungen

Ausgehend von gleichen Kreislaufbedingungen sank im hämorrhagischen Schockzustand die mikrovaskuläre Oxygenierung unter Normothermie sowohl der Mund- als auch der Magenschleimhaut im Vergleich zu den jeweiligen Kon-

trollwerten stark ab (um $27 \pm 7\%$ von $78 \pm 2\%$ auf $51 \pm 7\%$ in der Magenschleimhaut und um $36 \pm 4\%$ von $78 \pm 1\%$ auf $42 \pm 5\%$ in der Mundschleimhaut). Unter Hypothermie war die Verminderung der μHbO_2 sowohl in der Magen- als auch in der Mundschleimhaut deutlich schwächer ausgeprägt als in der normothermen Gruppe. Die μHbO_2 fiel um $11 \pm 4\%$ von $71 \pm 2\%$ auf $60 \pm 6\%$ in der Magenschleimhaut und um $15 \pm 5\%$ von $81 \pm 1\%$ auf $65 \pm 4\%$ in der Mundschleimhaut (Abbildung 2). Dabei kam es zu einem vergleichbaren Abfall des systemischen Sauerstoffangebots von $14,1 \pm 1,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ auf $8,2 \pm 0,3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ unter Normothermie und von $14,6 \pm 0,7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ auf $8,9 \pm 0,7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ unter Hypothermie (Abb. 3). Der Abfall der DO_2 ist auf ein Absinken des HZV von $88 \pm 6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ auf $59 \pm 3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ in der normothermen Gruppe und von $87 \pm 6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ auf $57 \pm 4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ in der hypothermen Gruppe zurückzuführen. Dabei ist der Abfall des HZV unter Normothermie auf eine starke Reduktion des SV (von $22 \pm 2 \text{ ml}$ auf $15 \pm 1 \text{ ml}$) bei unveränderter HF (von $117 \pm 5 \text{ /min}$ auf $117 \pm 8 \text{ min}^{-1}$) zurückzuführen. Unter Hypothermie ist diese Reduktion durch einen verstärkten Abfall der HF von $112 \pm 6 \text{ min}^{-1}$ auf $97 \pm 8 \text{ min}^{-1}$ bei gleichzeitigem Abfall des SV bedingt (von $23 \pm 2 \text{ ml}$ auf $17 \pm 1 \text{ ml}$).

Im Schock sind die Laktatwerte unter Hypothermie niedriger als unter Normothermie ($0,7 \pm 0,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ unter Hypothermie und $1,3 \pm 0,2 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ unter Normothermie) (siehe Tabelle 1). Weitere Werte sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

Nach Retransfusion des entnommenen Blutvolumens erholte sich die Oxygenierung in Magen und Mund sowohl unter Hypothermie als auch unter Normothermie gleichermaßen. Gleichzeitig stieg auch die systemische Sauerstoffversorgung in beiden Gruppen über das gestiegene HZV bis auf die Ausgangswerte an.

Unter Hypothermie fiel die Atemfrequenz ab, ohne den mittleren Atemwegsdruck zu beeinflussen. Unter Normothermie dagegen stieg die Atemfrequenz gegen Ende des Versuchs, aber auch hier blieb ein nachfolgender Effekt auf den mittleren Atemwegsdruck aus.

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Effekt einer milden Hypothermie auf die orale und gastrale mikrovaskuläre Oxygenation zu untersuchen. Die Fragestellung bezog sich sowohl auf physiologische als auch auf hämorrhagische Kreislaufbedingungen. Die vorliegenden Ergebnisse beantworten die eingangs gestellten Fragen wie folgt [1]:

1. Unter physiologischen Bedingungen verbessert eine alleinige Hypothermie die Oxygenierung der oralen Mukosa.
2. Im hämorrhagischen Schock verringert Hypothermie das Absinken der Oxygenierung der oralen und gastralen Mukosa.
3. Dieser Effekt ist unabhängig von Veränderungen im systemischen Sauerstofftransport und somit regional vermittelt.

4.1 Methodenkritik

Die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie setzt voraus, dass die experimentellen Rahmenbedingungen zur Beantwortung der eingangs gestellten Fragen geeignet sind. Dabei wird von Folgendem ausgegangen:

1. Die experimentellen Rahmenbedingungen gewährleisten möglichst identische Ausgangssituationen für alle Versuche und sind in der Lage, sekundäre Einflüsse wie Überlastung oder Gesundheitsschwankungen der Versuchstiere zu minimieren.
2. Die Art der Kühlung sowie die Tiefe der Hypothermie sind geeignet, um mögliche Effekte einer Hypothermie nachzuweisen.
3. Die Art der Messung der regionalen Hämoglobinoxygenation im Magen ist geeignet die physiologischen Zustände sowie den Einfluss pathologischer Bedingungen wiederzugeben.

4.1.1 Experimentelle Rahmenbedingungen

Die Versuche begannen immer morgens um 8 Uhr, um zirkadiane Schwankungen zu vermeiden. Da die Versuchstiere während der Narkose ihren Thermo-haushalt nicht regulieren konnten, betrug die Temperatur im Labor konstant 24°C [53]. Die Hunde waren vor Beginn der Versuche von den Experimentatoren trainiert und mit dem Labor vertraut gemacht worden, so dass stressbedingte Veränderungen der Kreislaufparameter vor Beginn der Narkose weitgehend ausgeschlossen werden konnten.

Alle Versuche wurden mit gesunden Hunden durchgeführt, um Verfälschungen der Ergebnisse durch pathologische Prozesse auszuschließen. Aus demselben Grund wurden Hündinnen im Oestrus von den Versuchen ausgeschlossen. Das Gewicht wurde durch standardisierte Nahrungszufuhr über die gesamte Zeit der Versuchsreihe konstant gehalten, da sich die zu entnehmende Blutmenge im induzierten Schock vom Gewicht und damit von der Gesamtblutmenge der Hunde ableitete. Dadurch wurde gewährleistet, dass die entnommene Menge für jedes Tier innerhalb der gesamten Serie absolut und relativ konstant war.

Zwischen zwei Versuchen an ein und demselben Tier wurde eine Pause von mindestens drei Wochen eingehalten, um Interaktionen zu vermeiden. Interindividuelle Unterschiede wurden dadurch minimiert, dass jeder Hund jede Versuchsgruppe durchlief und somit zu seiner eigenen Kontrolle wurde. Um weitere, unbekannte Einflüsse auszuschalten, wurde zudem die Reihenfolge, in der die einzelnen Tiere die Versuche durchliefen, randomisiert.

Unter gleichen Ausgangsbedingungen waren zwischen den Interventionsgruppen und ihrer jeweiligen Kontrollgruppe keine Unterschiede zu messen. Daher konnten äußere Einflüsse weitestgehend ausgeschlossen werden und eventuelle Veränderungen der Kreislaufparameter waren auf die Interventionen zurückzuführen. Durch die Erfüllung dieser Voraussetzung ist das Versuchskonzept geeignet, den Einfluss der Hypothermie darzustellen.

4.1.2 Hypothermie

In der vorliegenden Studie wurde zur Induktion der Hypothermie eine exogene Kühlung gewählt, da sich diese in vorangegangenen Studien als geeignet erwies, schnell eine milde Hypothermie herbeizuführen [57]. Hautverletzungen wie Kälteverbrennungen wurden durch den Gebrauch von OP-Tüchern verhindert, die zwischen den Kühlelementen und dem Fell der Versuchstiere platziert wurden. Zur Kühlung des Thorax wurden handelsübliche, mit Eis gefüllte Plastikbeutel verwendet, da diese eine wesentlich bessere Anbindung an den Körper der Hunde hatten als die Kühlelemente, die für die Pfoten verwendet wurden und so einen besseren Kühlungseffekt bewirkten.

Als Alternative gelten interne Kühlungsmethoden durch kalte Infusionen [58], die als besser steuerbar gelten als die externe Kühlung [59]. Für die vorliegende Studie kamen diese Methoden jedoch nicht in Frage, da eine weitere Intervention auf der Modulation des Kreislaufvolumens basierte. Eine kalte Infusion hätte mit der Induktion des hämorrhagischen Schocks interagiert.

Das Wiedererwärmen erfolgte exogen über warme Luftzirkulation mittels Warm-Touch, wie es auch im klinischen Alltag üblich ist, um Patienten wieder zu erwärmen. Das langsame Aufwärmen über zwei Stunden entspricht dabei den Empfehlungen der medizinischen Forschung, da sich gezeigt hat, dass ein langsames Wiedererwärmen nach Ischämie schonender ist für das postischämische Gewebe [59].

Die Zieltemperatur von 34°C entspricht der milden Hypothermie, die nach aktueller Empfehlung nach Reanimation am Menschen eingesetzt wird [15, 60]. Eine milde Hypothermie ist dabei genauso protektiv wie eine tiefe Hypothermie mit deutlich reduzierten Nebenwirkungen [6, 61-63]. Die schädigenden Nebenwirkungen einer tiefen Hypothermie wie kardiale Arrhythmien und Bradykardie sowie die Interaktion mit dem Metabolismus von Medikamenten werden bei einer weniger tiefen Zieltemperatur vermindert. Auch die Halbwertszeit von Medikamenten, die vom Cytochrom P 450 verstoffwechselt werden, ist unter milder weniger stark verlängert als unter tiefer Hypothermie [60].

Einige Studien empfehlen dabei eine Kühlungsdauer, die zwei Stunden bei weitem übersteigt [64, 65]. Der gewählte Beobachtungszeitraum war jedoch aus-

reichend, um die kurzfristigen Effekte der Hypothermie auf die Oxygenierung der Splanchnikusmukosa beurteilen zu können.

4.1.3 Messung der lokalen Hämoglobinoxygenierung

Zur Messung der lokalen Hämoglobinoxygenierung wurden zwei flexible Sonden benutzt. Eine wurde atraumatisch über eine Magensonde in den Magen eingeführt, die andere an die orale Schleimhaut gelegt. Die gemessenen Spektren wurden während der Versuche kontinuierlich auf dem Monitor dargestellt, so dass die Lage der Sonde über die Signalqualität beurteilt werden konnte. Eine Interaktion mit Speiseresten wurde durch eine mindestens 12-stündige Nahrungskarenz vor den Versuchen verhindert.

Eine alternative Art der Messung an der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes ist oft mit einer Laparatomie verbunden und somit sehr invasiv [66, 67]. Dabei führt der chirurgisch bedingte Stress selbst zu einer Minderperfusion [68]. Denselben Effekt hätten auch Schmerzen in diesem Bereich sowie deren medikamentöse Therapie. Beide wirken durchblutungsverändernd und haben damit einen Einfluss auf die lokale Oxygenierung [69].

Somit ist die hier gewählte, nicht-invasive Messmethode am besten geeignet, um die physiologische Reaktion auf die Hypothermie und den hämorrhagischen Schock abzubilden.

Auch wenn die verschiedenen Abschnitte des Magen-Darm-Traktes teilweise unterschiedlich auf eine Ischämie zu reagieren scheinen [70], konnte doch gezeigt werden, dass die Perfusion im Magen auch die Perfusion in anderen Teilen des GIT repräsentiert [71]. Auch die Mundschleimhaut kann als Referenz dienen, um die Mikrozirkulation im Darm abzubilden [72].

Somit scheint die genutzte Messmethode geeignet, die Mikrozirkulation des GIT unter ansonsten physiologischen Bedingungen zu erfassen.

4.1.4 Einstellung der Atemfrequenz

Sowohl Änderungen im Kohlendioxidpartialdruck [56] als auch intrathorakale Druckschwankungen [73] können die Hämoglobinoxygenation im Magen beein-

flussen. Es ist nicht möglich, den Kohlendioxidpartialdruck konstant zu halten, ohne auf die Atemfrequenz oder das Atemzugvolumen Einfluss zu nehmen, was zu einer Veränderung des mittleren Atemwegdruckes und somit des intrathorakalen Druckes führen könnte. In der vorliegenden Studie wurde die Atemfrequenz verändert, um den entidalen Kohlendioxidanteil konstant zu halten. In den aktuellen Ergebnissen zeigt sich zwar ein signifikantes Ansteigen des Atemwegsdrucks unter Normothermie ohne Hämorrhagie, die Signifikanz beruht aber auf den sehr kleinen absoluten Werten. Die klinische Bedeutung dieser kleinen Veränderungen ist vermutlich zu vernachlässigen. Insbesondere im hämorrhagischen Schock, wo die größten Veränderungen der μHbO_2 beobachtet wurden, zeigten sich keine Veränderungen im Atemwegsdruck.

4.2 Ergebnisdiskussion

Die Hypothermie hat sich seit langem in der klinischen Behandlung etabliert. Sie schützt Gewebe wie Herz [12] und Hirn [3] vor Schäden durch Ischämie und Reperfusion und kann selbst bei Neugeborenen [15] nach Reanimation eingesetzt werden, ohne diesen zu schaden. Es ist eine einfach anzuwendende und kosteneffektive Therapie; das Standardverfahren nach cardiopulmonaler Reanimation. Somit könnte die Hypothermie auch im GIT einerseits protektiv wirken, andererseits aber auch über eine Reduktion des HZV die Mikrozirkulation negativ beeinflussen.

Daher wurde der Einfluss der Hypothermie auf die mikrozirkulatorische Oxygenierung untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine milde Hypothermie die Oxygenierung der Magenschleimhaut bei einem milden hämorrhagischen Schock verbessern kann. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind dabei unklar.

Denkbar wäre eine Reduktion des Metabolismus durch Hypothermie. Sowohl Sauerstoffbedarf als auch ATP-Verbrauch sind niedriger als bei Normothermie [9, 10, 13, 15]. Werden die Ressourcen aus dem Blut nicht voll ausgeschöpft, verbleibt mehr Sauerstoff in den Gefäßen. Dies könnte eine Steigerung der Hämoglobinoxygenation bewirken. Allerdings wäre dann zu erwarten, dass eine Hypothermie auch unter physiologischen Bedingungen einen Einfluss auf die

gastrale Oxygenierung hätte, welches allerdings in den eigenen Versuchen nicht der Fall war.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die erhöhte mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenation unter Hypothermie könnte die verminderte Fähigkeit des Gewebes sein den Sauerstoff auszuschöpfen: Während einer Hypothermie kommt es zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Das führt zu einer verstärkten Sauerstoffbindungskapazität des Hämoglobins und könnte somit zu einer reduzierten Sauerstoffabgabe ins Gewebe führen und damit die postkapillare μHbO_2 erhöhen. Allerdings würde eine verminderte Oxygenierung durch eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve eher zu einem Anstieg des Laktats führen und hätte auch unter reiner Hypothermie die μHbO_2 erhöht, was in dieser Untersuchung nicht der Fall war. Somit scheint die verbesserte μHbO_2 unter Hämorrhagie weder auf eine Verminderung des Sauerstoffmetabolismus noch auf eine fehlende Möglichkeit des Gewebes Sauerstoff auszuschöpfen zurückzuführen sein.

Andere Studien zeigen, dass die Entzündungsreaktion, die in ischämischen Geweben auftritt, durch Hypothermie verringert wird. Es gibt weniger freie Radikale [16] und die Aktivität von Entzündungsmediatoren ist gesenkt [17, 74]. Auch für den Darm konnte eine Senkung der Entzündungsreaktion durch Hypothermie in experimentellen Studien gezeigt werden [75, 76]. Dieser Effekt der Hypothermie könnte ebenfalls eine mögliche Erklärung für die verbesserte Oxygenierung im Magen sein. Da ein Entzündungsprozess lokal einen erhöhten Sauerstoffbedarf sowie eine ineffektive Ausnutzung des Angebots nach sich zieht [21], würde eine verringerte lokale Entzündung die Sauerstoffausschöpfung senken. Es ist jedoch unbekannt, ob ein kurzer hämorrhagischer Schock, wie er in der vorliegenden Studie genutzt wurde, überhaupt zu einer Entzündungsreaktion führen kann. Außerdem würde sich eine solche Entzündungsreaktion nicht in dem in dieser Studie beobachteten begrenzten Zeitrahmen abspielen. Somit gehört auch ein eventuell entzündungshemmender Effekt nicht zu den kurzfristigen Veränderungen, die in dieser Studie untersucht wurden. Darüber hinaus würde dieser die Entzündungsreaktion senkende Effekt der Hypothermie zwar die Verbesserung der Oxygenierung während des Schocks er-

klären, nicht aber die höhere μHbO_2 der oralen Mukosa bei physiologischer Kreislauftsituation.

Eine weitere mögliche Erklärung für die Wirkung der Hypothermie ist die peripherere Vasokonstriktion. Durch die gedrosselte Durchblutung der Extremitäten wird das Blutvolumen aus der Peripherie umverteilt. Es gibt außerdem Studien, die unter Hypothermie einen gesteigerten Flow zeigen konnten [11]. Möglicherweise profitiert die Magen-Darm-Schleimhaut von dieser Umverteilung und dem erhöhten Flow, was die verbesserte Oxygenierung der Mukosa im Schock unter Hypothermie erklären könnte.

Die weiteren Effekte der Hypothermie auf den Kreislauf sind besser bekannt. Eine mögliche Nebenwirkung der Hypothermie ist die Bradykardie, wie sich auch in den vorliegenden Ergebnissen zeigt. Reflektiv ist das Schlagvolumen erhöht, um trotz der Bradykardie das Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten, was jedoch zur vollständigen Kompensation in den vorliegenden Ergebnissen nicht ausreicht. Des Weiteren greift eine Hypothermie in die Gerinnung ein und verschlechtert diese. Das kann insbesondere im hämorrhagischen Schock den Blutverlust verstärken und schränkt somit die therapeutischen Einsatzmöglichkeiten der vorliegenden Ergebnisse ein.

4.3 Schlussfolgerung

In den hier vorgestellten Versuchen verbesserte die Hypothermie die Oxygenierung der gastralen und oralen Mukosa im hämorrhagischen Schock. Da die Mikrozirkulation der Magen- und Mundschleimhaut auch mit anderen Regionen im Splanchnikusgebiet korreliert, ist zu vermuten, dass Hypothermie die Oxygenierung des gesamten Gastrointestinaltraktes optimieren könnte. Im Falle einer bereits eingetretenen Hypothermie, beispielsweise nach einem Unfall, wären somit die Folgen eines zusätzlichen hämorrhagischen Schocks nicht so schwerwiegend. Die Barriere- und Transportfunktion der Darmmukosa wäre möglicherweise nicht so leicht angegriffen. Das wiederum könnte verhindern, dass Endotoxine den Kreislauf überschwemmen und mit der lokalen Entzündungsreaktion infolge der Ischämie eine Sepsis und ggf. ein Multiorganversagen anschieben. Gleichzeitig würde ein übermäßiger Flüssigkeitsverlust über

die geschädigte Darmschleimhaut und die damit verbundene weitere Kreislaufbelastung verhindert. In der klinischen Routine könnte eine Hypothermie im hämorrhagischen Schock aber erst dann eingesetzt werden, wenn es gelänge, die positiven Effekte selektiv einzusetzen und gleichzeitig eine Koagulopathie zu vermeiden, die besonders unter Hämorrhagie erschwerend ist.

Die Signifikanz des Einflusses von Hypothermie auf die Mukosa in den hier vorgestellten Experimenten könnte weitere Forschung an einer größeren Anzahl von Versuchstieren unter Berücksichtigung folgender Fragestellung rechtfertigen:

- Über welchen Mechanismus wird dieser Effekt vermittelt?
- Kann dieser Mechanismus selektiv beeinflusst werden um die negativen systemischen Wirkungen einer Hypothermie zu verhindern?

Ein denkbarer Mechanismus wäre eine Aktivierung des Sympathischen Nervensystems, das über eine Umverteilung die Mukosaoxygenierung positiv beeinflusst.

Ein weiterer Ansatz könnte der Einsatz von Vasopressin sein, um das intravasale Volumen zu erhöhen und somit den Einflüssen der einsetzenden Hypotonie entgegen zu wirken.

1. Vollmer, C., et al., *Hypothermia improves oral and gastric mucosal microvascular oxygenation during hemorrhagic shock in dogs*. *Oxid Med Cell Longev*, 2013. **2013**: p. 589606.
2. Sidhu, S.S., S.P. Schulman, and J.W. McEvoy, *Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2016. **18**(5): p. 30.
3. Bernard, S.A., et al., *Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(8): p. 557-63.
4. Kollmar, R., et al., *Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage*. *Stroke*, 2010. **41**(8): p. 1684-9.
5. Fox, J.L., et al., *Prophylactic hypothermia for traumatic brain injury: a quantitative systematic review*. *CJEM*, 2010. **12**(4): p. 355-64.
6. Yanamoto, H., et al., *Prolonged mild hypothermia therapy protects the brain against permanent focal ischemia*. *Stroke*, 2001. **32**(1): p. 232-9.
7. Carlsson, C., M. Hagerdal, and B.K. Siesjo, *Protective effect of hypothermia in cerebral oxygen deficiency caused by arterial hypoxia*. *Anesthesiology*, 1976. **44**(1): p. 27-35.
8. Ping, F.C. and L.C. Jenkins, *Protection of the brain from hypoxia: a review*. *Can Anaesth Soc J*, 1978. **25**(6): p. 468-73.
9. Singer, D. and H.J. Bretschneider, *Metabolic reduction in hypothermia: pathophysiological problems and natural examples--Part 1*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1990. **38**(4): p. 205-11.
10. Singer, D. and H.J. Bretschneider, *Metabolic reduction in hypothermia: pathophysiological problems and natural examples--Part 2*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1990. **38**(4): p. 212-9.
11. Gong, P., et al., *Mild hypothermia preserves cerebral cortex microcirculation after resuscitation in a rat model of cardiac arrest*. *Resuscitation*, 2015. **97**: p. 109-14.
12. Ristagno, G., et al., *Hypothermia improves ventricular myocyte contractility under conditions of normal perfusion and after an interval of ischemia*. *Resuscitation*, 2010. **81**(7): p. 898-903.
13. Ning, X.H., C.S. Xu, and M.A. Portman, *Mitochondrial protein and HSP70 signaling after ischemia in hypothermic-adapted hearts augmented with glucose*. *Am J Physiol*, 1999. **277**(1 Pt 2): p. R11-7.
14. Kang, I.S., I. Fumiaki, and W.B. Pyun, *Therapeutic Hypothermia for Cardioprotection in Acute Myocardial Infarction*. *Yonsei Med J*, 2016. **57**(2): p. 291-7.
15. Roka, A. and D. Azzopardi, *Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy*. *Early Hum Dev*, 2010. **86**(6): p. 361-7.
16. Lanier, W.L., *Cerebral metabolic rate and hypothermia: their relationship with ischemic neurologic injury*. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1995. **7**(3): p. 216-21.
17. Yang, D., et al., *Transcriptomic analysis of mild hypothermia-dependent alterations during endothelial reperfusion injury*. *Cell Physiol Biochem*, 2010. **25**(6): p. 605-14.
18. Sinaasappel, M., M. van Iterson, and C. Ince, *Microvascular oxygen pressure in the pig intestine during haemorrhagic shock and resuscitation*. *J Physiol*, 1999. **514** (Pt 1): p. 245-53.
19. Yamamoto, S., et al., *The role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in ischemia-reperfusion injury of the rat small intestine*. *J Surg Res*, 2001. **99**(1): p. 134-41.
20. Price, H.L., et al., *Hemodynamic and metabolic effects of hemorrhage in man, with particular reference to the splanchnic circulation*. *Circ Res*, 1966. **18**(5): p. 469-74.
21. Ceppa, E.P., K.C. Fuh, and G.B. Bulkley, *Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock*. *Curr Opin Crit Care*, 2003. **9**(2): p. 127-32.
22. Haglund, U., et al., *Mucosal lesions in the human small intestine in shock*. *Gut*, 1975. **16**(12): p. 979-84.
23. McCallion, K., et al., *Ischemic preconditioning ameliorates ischemia- and reperfusion-induced intestinal epithelial hyperpermeability in rats*. *Shock*, 2000. **14**(4): p. 429-34.
24. Van Leeuwen, P.A., et al., *Clinical significance of translocation*. *Gut*, 1994. **35**(1 Suppl): p. S28-34.
25. Mallick, I.H., et al., *Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury*. *Dig Dis Sci*, 2004. **49**(9): p. 1359-77.

26. Mathison, J.C. and R.J. Ulevitch, *The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits*. J Immunol, 1979. **123**(5): p. 2133-43.
27. Nolan, J.P., *Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury*. Hepatology, 1981. **1**(5): p. 458-65.
28. Saba, T.M. and E. Jaffe, *Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function*. Am J Med, 1980. **68**(4): p. 577-94.
29. Stallion, A., et al., *IL-10 is not protective in intestinal ischemia reperfusion injury*. J Surg Res, 2002. **105**(2): p. 145-52.
30. Swank, G.M. and E.A. Deitch, *Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes*. World J Surg, 1996. **20**(4): p. 411-7.
31. Parks, D.A. and D.N. Granger, *Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation*. Am J Physiol, 1986. **250**(6 Pt 1): p. G749-53.
32. Molmenti, E.P., T. Ziambaras, and D.H. Perlmutter, *Evidence for an acute phase response in human intestinal epithelial cells*. J Biol Chem, 1993. **268**(19): p. 14116-24.
33. Wang, Q., et al., *Endotoxemia in mice stimulates production of complement C3 and serum amyloid A in mucosa of small intestine*. Am J Physiol, 1998. **275**(5 Pt 2): p. R1584-92.
34. Mester, M., et al., *Intestinal production of interleukin-1 alpha during endotoxemia in the mouse*. J Surg Res, 1993. **54**(6): p. 584-91.
35. Koike, K., et al., *Gut ischemia mediates lung injury by a xanthine oxidase-dependent neutrophil mechanism*. J Surg Res, 1993. **54**(5): p. 469-73.
36. Koksoy, C., et al., *Role of tumour necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischaemia-reperfusion*. Br J Surg, 2001. **88**(3): p. 464-8.
37. Moore, E.E., et al., *The postischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure*. J Trauma, 1994. **37**(6): p. 881-7.
38. Haglund, U., et al., *The intestinal mucosal lesions in shock. II. The relationship between the mucosal lesions and the cardiovascular derangement following regional shock*. Eur Surg Res, 1976. **8**(5): p. 448-60.
39. Marshall, J.C., *The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses*. Can J Physiol Pharmacol, 1998. **76**(5): p. 479-84.
40. Moore, F.A., *The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure*. Am J Surg, 1999. **178**(6): p. 449-53.
41. Deniz, T., et al., *The effect of hypothermia on splanchnic flows and lung in a two-hit hemorrhagic shock model*. J Surg Res, 2010. **158**(1): p. 121-6.
42. Polderman, K.H. and I. Herold, *Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods*. Crit Care Med, 2009. **37**(3): p. 1101-20.
43. van Leersum, E.C., *Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren*. Münch. Med. Wochenschr., 1909. **35**.
44. Gauer, O.H. and H.O. Sieker, *The continuous recording of central venous pressure changes from an arm vein*. Circ Res, 1956. **4**(1): p. 74-8.
45. Zollner, C., et al., *[Retrospective analysis of transpulmonary and pulmonary arterial measurement of cardiac output in ARDS patients]*. Anaesthesist, 1998. **47**(11): p. 912-7.
46. Sakka, S.G., K. Reinhart, and A. Meier-Hellmann, *Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients*. Intensive Care Med, 1999. **25**(8): p. 843-6.
47. Segal, E., et al., *Transpulmonary thermodilution cardiac output measurement using the axillary artery in critically ill patients*. J Clin Anesth, 2002. **14**(3): p. 210-3.
48. Krug, A., *Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes*. Phlebologie, 2007. **36**: p. 300-312.
49. Fournell, A., et al., *Assessment of microvascular oxygen saturation in gastric mucosa in volunteers breathing continuous positive airway pressure*. Crit Care Med, 2003. **31**(6): p. 1705-10.
50. Schwarte, L.A., et al., *Redistribution of intestinal microcirculatory oxygenation during acute hemodilution in pigs*. J Appl Physiol, 2005. **98**(3): p. 1070-5.

51. Schwarte, L.A., et al., *Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs*. Crit Care Med, 2005. **33**(1): p. 135-42; discussion 246-7.
52. Schwarte, L.A., et al., *Fenoldopam--but not dopamine--selectively increases gastric mucosal oxygenation in dogs*. Crit Care Med, 2003. **31**(7): p. 1999-2005.
53. Hammel, H.T., C.H. Wyndham, and J.D. Hardy, *Heat production and heat loss in the dog at 8-36 degrees C environmental temperature*. Am J Physiol, 1958. **194**(1): p. 99-108.
54. Dyson, D.H., *Positive pressure ventilation during anesthesia in dogs: Assessment of surface area derived tidal volume*. Can Vet J, 2012. **53**(1): p. 63-6.
55. Kazama, T. and K. Ikeda, *Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog*. Anesthesiology, 1988. **68**(3): p. 435-7.
56. Schwartges, I., et al., *Hypercapnia induces a concentration-dependent increase in gastric mucosal oxygenation in dogs*. Intensive Care Med, 2008. **34**(10): p. 1898-906.
57. Weihs, W., et al., *The importance of surface area for the cooling efficacy of mild therapeutic hypothermia*. Resuscitation, 2011. **82**(1): p. 74-8.
58. Janata, A., et al., *Cold aortic flush and chest compressions enable good neurologic outcome after 15 mins of ventricular fibrillation in cardiac arrest in pigs*. Crit Care Med, 2010. **38**(8): p. 1637-43.
59. Kollmar, R. and S. Schwab, *Hypothermia in focal ischemia: implications of experiments and experience*. J Neurotrauma, 2009. **26**(3): p. 377-86.
60. Timmons, S.D., *Current trends in neurotrauma care*. Crit Care Med, 2010. **38**(9 Suppl): p. S431-44.
61. Chen, H., et al., *Continuous cerebral and myocardial perfusion during one-stage repair for aortic coarctation with ventricular septal defect*. Pediatr Cardiol, 2013. **34**(4): p. 872-9.
62. Piironen, K., et al., *Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial*. Stroke, 2014. **45**(2): p. 486-91.
63. Vargas, M., et al., *What is the proper target temperature for out-of-hospital cardiac arrest?* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2015. **29**(4): p. 425-34.
64. Yenari, M.A. and T.M. Hemmen, *Therapeutic hypothermia for brain ischemia: where have we come and where do we go?* Stroke, 2010. **41**(10 Suppl): p. S72-4.
65. Kung, D.H. and O.A. Friedman, *Prolonged hypothermia for neurological protection*. Ther Hypothermia Temp Manag, 2013. **3**(2): p. 88-91.
66. Hasibeder, W., et al., *Vasomotion induces regular major oscillations in jejunal mucosal tissue oxygenation*. Am J Physiol, 1994. **266**(6 Pt 1): p. G978-86.
67. Sielenkamper, A.W., K. Eicker, and H. Van Aken, *Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats*. Anesthesiology, 2000. **93**(3): p. 844-51.
68. Mythen, M.G., et al., *Postoperative multiple organ dysfunction syndrome associated with gut mucosal hypoperfusion, increased neutrophil degranulation and C1-esterase inhibitor depletion*. Br J Anaesth, 1993. **71**(6): p. 858-63.
69. Lehr, V.T., et al., *Randomized Placebo Controlled Trial of Sucrose Analgesia on Neonatal Skin Blood Flow and Pain Response During Heel Lance*. Clin J Pain, 2014.
70. Nakao, A., et al., *Application of heme oxygenase-1, carbon monoxide and biliverdin for the prevention of intestinal ischemia/reperfusion injury*. J Clin Biochem Nutr, 2008. **42**(2): p. 78-88.
71. Temmesfeld-Wollbruck, B., et al., *Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: partial responsiveness to dopexamine*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(5 Pt 1): p. 1586-92.
72. Verdant, C.L., et al., *Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis*. Crit Care Med, 2009. **37**(11): p. 2875-81.
73. Scheeren, T.W., et al., *Dopexamine but not dopamine increases gastric mucosal oxygenation during mechanical ventilation in dogs*. Crit Care Med, 2002. **30**(4): p. 881-7.
74. Li, Z.H., et al., *The significance of mild hypothermia therapy on patients with successful resuscitation of cardiac arrest*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. **19**(15): p. 2860-5.

75. Attuwaybi, B.O., et al., *Hypothermia protects against gut ischemia/reperfusion-induced impaired intestinal transit by inducing heme oxygenase-1*. J Surg Res, 2003. **115**(1): p. 48-55.
76. Hassoun, H.T., et al., *Regional hypothermia reduces mucosal NF-kappaB and PMN priming via gut lymph during canine mesenteric ischemia/reperfusion*. J Surg Res, 2003. **115**(1): p. 121-6.

Ich danke Prof. Dr. med. Olaf Picker, Dr. med. Christian Vollmer und Birgitt Berke für die umfassende Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für die Unterstützung, besonders Linus Swertz, Alexandra Chadt, Renate Kampmann, Carla Irena Swertz und Ingrid Becker-Swertz.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Meike Cathrin Swertz