

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Das sympathische Nervensystem vermittelt den
protektiven Effekt der Hypothermie auf die gastrale
Mukosaoxygenierung im hämorrhagischen Schock**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jan P. Nommensen

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, MBA

Zweitgutachter: PD Dr. med. Jan F. Cornelius

Auflistung der Publikationen:

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Vollmer, C., Nommensen, J., Watolla, M., Bauer, I., Picker, O. (2016)

Influence of thoracic anesthesia on gastric oxygenation during hypothermia and hemorrhage.

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, Volume 195, 1 - 7

Zusammenfassung

Das sympathische Nervensystem vermittelt den protektiven Effekt der Hypothermie auf die gastrale Mukosa-oxygenierung im hämorrhagischen Schock

Der MDT bildet neben seiner Hauptaufgabe als Verdauungsorgan eine Barriere gegen Bakterien und Toxine. Ist während eines Schocks eine ausreichende Perfusion und Oxygenierung der Mukosa nicht gewährleistet, so kommt es zu einer Bakteriämie, diese kann die Entstehung einer Sepsis und eines MOV fördern. Es ist bekannt, dass die Mikrozirkulation für die Barrierefunktion von entscheidender Bedeutung ist und dass eine Hypothermie die Mikrozirkulation während eines hämorrhagischen Schocks verbessert. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, welchen Einfluss die Blockade des sympathischen Nervensystems unter Normothermie und milder Hypothermie auf die mikrovaskuläre Oxygenierung hat.

Mit Genehmigung durch das zuständige Landesamt wurden insgesamt zwanzig Versuche an narkotisierten Hunden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt.

In einer ersten Versuchsgruppe wurden die Effekte einer alleinigen Hypothermie (34°C) während eines hämorrhagischen Schocks untersucht. Als Kontrollgruppe erhielten die Tiere einen hämorrhagischen Schock unter Normothermie. Um den Effekt der Sympathikusblockade zu untersuchen, erhielten die Tiere eine Periduralanästhesie, gefolgt von einer Hypothermie und Hämorrhagie. Als Kontrollgruppe diente eine Periduralanästhesie unter Normothermie und Hämorrhagie.

Während der Versuche wurde die systemische Hämodynamik kontinuierlich gemessen. Das HZV wurde regelmäßig per Hämodilution bestimmt, am Magen

wurde die μHbO_2 per Reflektionsspektrofotometrie (O_2C , LEA Medizintechnik, Gießen, Deutschland) gemessen.

Unter Normothermie fiel die μHbO_2 im hämorrhagischen Schock signifikant von 81 ± 3 auf 49 ± 8 %. Unter zusätzlicher Hypothermie war der Effekt der Hämorrhagie aufgehoben, die μHbO_2 blieb mit 79 ± 3 vs. 66 ± 9 % unverändert. Bei einer Sympathikusblockade unter Normothermie, fiel die μHbO_2 im hämorrhagischen Schock signifikant von 77 ± 2 auf 44 ± 9 % ab. Der Effekt der Hypothermie war während der Sympathikusblockade jedoch aufgehoben, unter Hypothermie führte eine PDA im hämorrhagischen Schock ebenfalls zu einem signifikanten Abfall der μHbO_2 (74 ± 2 vs. 55 ± 3 %)

Die DO_2 fiel, im Gegensatz zur μHbO_2 , in allen Gruppen gleichartig signifikant ab.

Insgesamt lieferten die Versuche folgende Ergebnisse:

1. Die Blockade des sympathischen Nervensystems unter Normothermie hat keinen Einfluss auf den Abfall der μHbO_2 im Schock.
2. Die Blockade des sympathischen Nervensystems unter Hypothermie hebt den protektiven Effekt der Hypothermie auf die μHbO_2 im Schock auf.
3. Der modulierende Effekt der Sympathikusblockade auf die μHbO_2 ist unabhängig vom systemischen Sauerstoffangebot und somit ein lokaler Effekt.

Abstract

The sympathetic nervous system mediates the protective effect of hypothermia on gastric mucosal oxygenation during hemorrhagic shock.

The gastrointestinal tract, besides his main function as a digestive organ, serves as a barrier against bacteria and their toxins. If perfusion and oxygenation of the mucosa is not ensured due to a shock, bacteraemia occurs; this can promote the development of sepsis and multi organ failure. It is known, that microcirculation is crucial for the barrier function of the gut and that hypothermia improves microcirculation during hemorrhagic shock. The goal of the present study was to investigate the influence of a blockade of the sympathetic nervous system under normothermia and mild hypothermia on the microvascular oxygenation.

With approval of the local District Governmental Animal Investigation Committee a total of twenty experiments were carried out in randomised order.

In the first experimental group the effects of hypothermia alone (34°C) during a hemorrhagic shock were examined. Dogs that received a hemorrhagic shock under normothermia were used as control group. In order to study the effect of a blockade of the sympathetic nervous system another group of dogs received sympathetic blockade followed by hypothermia and hemorrhagic shock; in this case the control group consisted of dogs with sympathetic blockade, hemorrhagic shock and normothermia.

During al experiments the systemic hemodynamics were recorded continuously. Cardiac output was determined by periodic hemodilution, the μHbO_2 of gastric mucosa was measured by reflectance spectroscopy (O2C, LEA Medizintechnik, Gießen, Deutschland).

Under normothermia μHbO_2 fell significantly from 81 ± 3 to 49 ± 8 % during hemorrhagic shock. In the presence of additional hypothermia the effect of hemorrhage was abolished, μHbO_2 remained unchanged with 79 ± 3 vs. 66 ± 9 %. Blockade of the sympathetic nervous system under normothermia led to a significant drop of μHbO_2 from 77 ± 2 to 44 ± 9 % during hemorrhagic shock. However, the effect of hypothermia was abolished during blockade of the sympathetic nervous system as hemorrhage under hypothermia and peridural anaesthesia led to a significant drop of μHbO_2 from 74 ± 2 to 55 ± 3 %.

In contrast to μHbO_2 , DO_2 fell significantly in all groups.

Overall the experiments yielded the following results:

1. Blockade of the sympathetic nervous system under normothermia has no influence on the drop of μHbO_2 during hemorrhagic shock.
2. Blockade of the sympathetic nervous system under hypothermia abolishes the protective effect of hypothermia on the μHbO_2 during hemorrhagic shock.
3. The modulating effect of the blockade of the sympathetic nervous system on μHbO_2 is independent of systemic oxygen supply and therefore a local effect.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	II
Abstract.....	IV
1. Einleitung	1
1.1. Fragestellung	4
2. Material und Methoden.....	5
2.1. Methoden	5
2.2. Operationen	5
2.3. Messungen.....	6
2.4. Hämorrhagie	10
2.5. Hypothermie.....	10
2.6. Sympathikus-Blockade (PDA).....	11
2.7. Versuchsprotokoll.....	14
2.8. Statistik.....	18
3. Ergebnisse	19
4. Diskussion.....	24
4.1. Methodenkritik.....	24
4.2. Ergebnisdiskussion	28
4.3. Klinische Bedeutung.....	32

Abkürzungsverzeichnis

μHbO_2	mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenierung
BGA	Blutgasanalyse
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CaO_2	Sauerstoffgehalt
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CO_2	Kohlendioxid
DO_2	systemisches Sauerstoffangebot
dPMax	maximaler systolischer Druckgradient
EKG	Elektrokardiogramm
FiO_2	inspiratorische Sauerstofffraktion
GIT	Gastrointestinaltrakt
Hb	Hämoglobin
HCO^{3-}	Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
HT	Hypothermie
HZV	Herz-Zeit-Volumen
i. E.	internationale Einheiten
KG	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LOR	loss of resistance [Widerstandsverlust]
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mA	Milliampere
MAC	mittlere alveoläre Konzentration
MAP	mean arterial pressure [mittlerer arterieller Druck]

MDT	Magen-Darm-Trakt
MOV	Multi-Organ-Versagen
NT	Normothermie
O ₂	Sauerstoff
PC	Personalcomputer
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDA	Periduralanästhesie
pH	pH-Wert
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
ROSC	return of spontaneous circulation [Rückkehr des Spontankreislaufs]
SO ₂	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
TOF	train of four [Stimulationsmuster der Relaxometrie]

1. Einleitung

Der Magen-Darm-Trakt (MDT) erfüllt neben seiner Hauptaufgabe als Verdauungsorgan weitere Funktionen, insbesondere die Ausbildung einer Barriere gegen die im Darm vorhandenen Bakterien und deren Toxine [1]. Essenziell zur Wahrung dieser Funktion ist eine ausreichende Perfusion und Oxygenierung der Mukosa [2]. Kann die Blutversorgung, zum Beispiel im Rahmen eines Schocks, nicht aufrechterhalten werden, versagt die Barriere und es kommt zur Translokation von Bakterien und deren Toxinen ins Blut [3]. Die resultierende Bakteriämie kann ein Multi-Organ-Versagen (MOV) und die Entstehung einer Sepsis fördern [4], [5].

Daher ist die Aufrechterhaltung der Perfusion und Oxygenierung des MDT während eines Schocks von hoher klinischer Relevanz.

Hierbei kommt insbesondere der Mikrozirkulation besondere Bedeutung zu, da es selbst bei einer unveränderten systemischen Hämodynamik zu Veränderungen der Flussgeschwindigkeit bis hin zum Ausfall der Durchblutung von Gefäßen der Mikrozirkulation und dadurch zur Störung der Gewebsoxygenierung kommen kann [6]. Diese Störung der Mikrozirkulation ist ein unabhängiger Parameter u.a. für das Überleben und Outcome von Patienten [7], [8].

Für die Sauerstoffversorgung des MDT im Schock stehen nur geringe Reserven zur Verfügung, da bereits in Ruhe 20 – 30 % des HZV und 20 – 35 % des gesamten Sauerstoffverbrauchs des Körpers für den MDT aufgewendet werden. Eine ausgeprägte Hypoxie kann auch nicht durch eine Erhöhung der Sauerstoffausschöpfung kompensiert werden [2], [9], [10]. Daher ist es wichtig, im hämorrhagischen Schock die gastro-intestinale Oxygenierung zu erhalten oder wiederherzustellen. In diesem Zusammenhang konnte bereits gezeigt werden,

dass Hypothermie die Mikrozirkulation der gastralen Mukosa im hämorrhagischen Schock verbessern kann [11]. Unklar ist bisher, über welchen Mechanismus die Hypothermie diese Effekte vermittelt.

Dabei wären verschiedene Effekte der Hypothermie denkbar. Einerseits senkt eine Hypothermie den Sauerstoffverbrauch und führt beispielsweise bei einer Reduktion der Körpertemperatur um 10°C zu einem Abfall des Sauerstoffverbrauchs um circa 50 % [12], der Hirnmetabolismus sinkt dabei pro Grad Celsius um 5-7 % [13]. , Zusätzlich führt die Hypothermie am Herzen zu weiteren Veränderungen: Die Herzfrequenz sinkt [14], [15], das Schlagvolumen steigt [15], der mittlere arterielle Druck (MAP) und das Herzzeitvolumen (HZV) bleiben stabil [14], [15]. Durch eine Erhöhung des intrazellulären Ca^{2+} -Spiegels steigt die Kontraktilität der Myozyten [16], die Hypothermie kann damit positiv inotrop wirken [14]. Andererseits wurde auch eine Abnahme der LVEF sowie eine Abnahme der Sauerstoffausschöpfung beobachtet [17]. Zusätzlich werden protektive Signalwege aktiviert [14] und eine Apoptose inhibiert [18]. Eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs oder Modulation der Herzfunktion könnte somit die Verbesserung der mikrovaskulären Hämoglobinoxygenierung unter Hypothermie erklären. Allerdings würde dann auch eine Hypothermie ohne hämorrhagischen Schock die gastrale Oxygenierung steigern. Dies wurde in der vorangegangenen Studie nicht beobachtet. Andererseits sind auch vasodilatierende Eigenschaften der Hypothermie beschrieben, so verbessert eine Hypothermie den mesenterialen Blutfluss unter einer Hämorrhagie [19].

Ein weiterer denkbarer Mechanismus ist eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch Hypothermie [20]–[24]. Das sympathische Nervensystem reguliert im Zusammenspiel mit dem Parasympathikus vor allem den Tonus der

glatten Muskulatur und nimmt so unter anderem Einfluss auf den Gefäßtonus [25]. Weiterhin reguliert es die Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark [26]. Ein wesentlicher Effekt einer Sympathikusaktivierung ist die Steigerung von Herzfrequenz und Schlagvolumen, einhergehend mit einer Erhöhung des Blutdrucks [27]. Dies wird durch eine Vasokonstriktion mit resultierender Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstands unterstützt [25]. Dabei werden in einer Notfallsituation vor allem jene Gefäße eng gestellt, welche nicht akut lebensnotwendige Organe wie Haut, Magen-Darm-Trakt, Niere oder Leber versorgen. So kommt es zu einer Umverteilung des HZV vor allem zu Gunsten von Herz und Gehirn [10]. Diese Regulation ermöglicht es dem Organismus eine absolute oder relative Hypovolämie zu kompensieren. Insofern führt eine Sympathikusaktivierung in der Regel zu einer Minderperfusion des Splanchnikusgebietes.

Andererseits konnte bereits gezeigt werden, dass dies nicht für alle Regionen im Splanchnikusgebiet der Fall ist. So wird die Steigerung der mikrovaskulären Hämoglobinoxygenierung (μHbO_2) der gastralen Mukosa unter Hyperkapnie durch Blockade des Sympathikus aufgehoben [28]. Eine mögliche Erklärung ist eine Umverteilung des Blutes durch Vasokonstriktion von anderen Schichten der Magenwand zugunsten der Mukosa.

Insofern wäre es denkbar, dass die Verbesserung der Mukosa-oxygenierung im hämorrhagischen Schock unter Hypothermie durch eine verstärkte Sympathikusaktivierung vermittelt wird.

1.1. Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurde somit untersucht, welchen Einfluss eine Blockade des sympathischen Nervensystems auf den protektiven Effekt der Hypothermie für die mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenation (μHbO_2) der Magenmukosa hat.

Dazu sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welchen Einfluss hat die Blockade des sympathischen Nervensystems auf die μHbO_2 im Schock unter Normothermie?
2. Welchen Einfluss hat die Blockade des sympathischen Nervensystems auf die μHbO_2 im Schock während einer milden Hypothermie?
3. Ist die Modulation der μHbO_2 durch die Sympathikusblockade ein lokaler Effekt oder wirkt die Sympathikusblockade durch die Veränderung des systemischen Sauerstoffangebotes?

2. Material und Methoden

2.1. Methoden

An fünf weiblichen Foxhounds (28 bis 34 kg) wurden mit Genehmigung der Bezirksregierung Düsseldorf (Aktenzeichen 84-02.04.2011.A288) jeweils vier Versuche in zufälliger Reihenfolge durchgeführt, wobei jeder Hund als seine eigene Kontrolle fungierte. Alle an den Versuchen beteiligten Personen hatten zuvor den versuchstierkundlichen Kurs absolviert und soweit erforderlich eine Ausnahmegenehmigung erhalten. Zwischen aufeinanderfolgenden Versuchen an einem Tier wurde ein Abstand von mindestens drei Wochen eingehalten, um eine möglichst vollständige Erholung zu erreichen und Interaktionen der verwendeten Pharmaka auszuschließen. Die Tiere lebten in der universitätseigenen Tierversuchsanlage und wurden mit Standardnahrung (V3286-000 Hd Ereich, extrudiert, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) gefüttert. Die Versuche begannen regelmäßig um acht Uhr morgens, nach mindestens 12 stündiger Nahrungskarenz und bei freiem Zugang zu Wasser. Während der Versuchsreihe waren die Hunde gesund und zeigten normales Verhalten. Alle Hunde waren kastriert, somit konnte ein Einfluss des Sexualzyklus auf die Ergebnisse der Experimente ausgeschlossen werden.

2.2. Operationen

Mindestens sechs Wochen vor den eigentlichen Versuchen wurden die Hunde unter Allgemeinanästhesie (Isofluran + Fentanyl) und sterilen Bedingungen operiert. Hierbei wurden beide Carotisarterien aus ihrer Umgebung isoliert und in Hautschlingen vorverlagert [29], um eine direkte Punktion sowie arterielle Probenentnahme zu erleichtern.

2.3. Messungen

2.3.1. Registrierung der Daten

Während der Experimente wurden die gemessenen Daten (EKG, Blutdruckkurve, CO₂-Konzentration, Sauerstoffkonzentration, Sevoflurankonzentration) kontinuierlich auf einem Acht-Kanal-Polygraphen (RS 3800, Gould Inc., Cleveland, OH) erfasst und nach Analog-Digital-Wandlung der Signale (Powerlab®, ADInstruments, Castle Hill, Australien; 400 Hz Abtastrate) auf einem konventionellen PC mit geeigneter Software (Chart 4.3, ADInstruments) gespeichert.

2.3.2. Herzfrequenz

Es wurde ein Oberflächen-EKG abgeleitet, die Ermittlung der Herzfrequenz erfolgte dann R-Zacken gesteuert (Chart 5.5.6).

2.3.3. Arterieller Mitteldruck (MAD)

Ein mit heparinierter Kochsalzlösung (1000 i. E. Heparin pro 500 ml NaCl 0,9%) gefüllter Katheter wurde über die Arteria carotis in die Aorta ascendens vorgeschoben. Die Lagekontrolle erfolgte anhand der korrekt dargestellten arteriellen Druckkurve. Der Druck wurde elektromanometrisch (Statham P-23 ID) gemessen. Zuvor wurde der Druckaufnehmer auf Höhe des Processus spinosus des siebten Halswirbels mittels Quecksilber- und Wassersäulenmanometer (Eichwaage nach Gauer) geeicht. Der mittlere Druck wurde über Integration des Originalsignals ermittelt.

2.3.4. Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mittels transpulmonaler Thermodilution (PiCCO 4.2 non US, PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) gemessen.

Das PiCCO-System erfasste kontinuierlich das Schlagvolumen (SV) und den Index der linksventrikulären Kontraktilität (dP_{max}). Zur intermittierenden HZV-Messung wurden 10 ml kalte Kochsalzlösung verwendet (1000 i. E. Heparin pro 500 ml NaCl 0,9%). Diese wurde mit kontinuierlicher Geschwindigkeit über eine Venenverweilkanüle (Vasofix[®] Safety, 17 G, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) am Vorderlauf injiziert, die Temperatur der Lösung wurde am Injektionsort gemessen. Die nächste Temperaturmessung fand in der Aorta ascendens nach der Passage der Lungenstrombahn statt. Der resultierende Temperaturverlauf hängt vom geflossenen Blutvolumen ab. Die Berechnung des HZV erfolgte dann mit Hilfe der Stewart-Hamilton-Methode:

$$HZV = \frac{(T_{Blut} - T_{NaCl}) * V_{NaCl} * K}{[\int \Delta T_{Blut} * dt]}$$

T_{Blut} :	Bluttemperatur vor der Injektion
T_{NaCl} :	Temperatur der Kochsalzlösung vor der Injektion
V_{NaCl} :	Injektatvolumen (hier standardisiert auf 10 ml)
$\int \Delta T_{Blut} * dt$:	Fläche unter der Thermodilutionskurve
K:	Korrekturkonstante, zusammengesetzt aus spezifischen Gewichten und spezifischen Wärmen von Blut und Injektat

Durch die große Zeitdauer der Thermodilutionskurve (i. d. R. 120 Sekunden) ist diese Art der HZV-Messung – im Gegensatz zur HZV-Messung in der Arteria pulmonalis – nahezu unabhängig von der Atemphase, da so der gemessene Wert über mehrere Atemzyklen gemittelt ist.

Zu Beginn jedes Experiments wurden zwei Thermodilutionen nacheinander durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit sicherzustellen. Danach wurde am Ende jeder Intervention gemessen, mindestens aber halbstündlich.

2.3.5. Relaxometrie

Die Relaxometrie wurde mittels train of four (TOF) durchgeführt. Durch ein geeignetes Gerät (TOF-Guard[®], Organon Teknika B. V., RM Boxtel, Niederlande) wurde durch Nervenstimulation mit 15 mA am Hinterlauf ein Ausschlagen der Pfote hervorgerufen. Die Stärke dieses Ausschlagens wurde mittels eines Beschleunigungssensors erfasst. Die Relaxometrie wurde bereits vor der Relaxierung begonnen, dadurch konnte sowohl die effektive Relaxierung mit Rocuronium während des gesamten Versuchs kontrolliert werden als auch ein Relaxantienüberhang nach Versuchsende ausgeschlossen werden.

2.3.6. Blutgasanalysen

Während des gesamten Versuchs wurde am Ende jeder dreißigminütigen Phase eine arterielle Blutprobe mit einer geeigneten Spritze (PICO50, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) entnommen. Daraus wurden in einem Blutgasanalysegerät (Rapidlab 865, Bayer Diagnostics, Fernwald, Deutschland) Blutgase (pO_2 , pCO_2), der Säure-Basen-Haushalt (pH, HCO_3^-) sowie die Konzentrationen von Hämoglobin und Laktat gemessen. Die arterielle Sauerstoffsättigung wurde mittels pO_2 Temperatur- und pH-adaptiert für Hunde

berechnet [30]. Aus diesen Werten wurde dann der arterielle Sauerstoffgehalt (CaO_2) und der systemische Sauerstofftransport ($\text{DO}_2 = \text{HZV} \cdot \text{CaO}_2$) berechnet.

Der Hämatokrit wurde durch Zentrifugation (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Deutschland; 4 Minuten bei 13.000 Umdrehungen/min) in Mikro-Hämatokrit-Kapillaren (Länge 75mm, Durchmesser 1,15 mm, Brand GmbH, Wertheim, Deutschland) bestimmt.

2.3.7. Atem- und Narkosegaskonzentration

Die Konzentration der Atemgase (O_2 , CO_2) und des Narkosegases (Sevofluran) wurde in- und expiratorisch kontinuierlich gemessen (Capnomac Ultima, Datex Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) und aufgezeichnet (Chart 4.2).

2.3.8. Regionale Oxygenierung der Mukosa und des Splanchnikusgebietes

Die μHbO_2 der Magenmukosa wurde mittels Reflektionsspektrofotometrie (O₂C, LEA Medizintechnik, Gießen, Deutschland) untersucht. Die flexible Messsonde wurde hierzu durch eine Magensonde atraumatisch in den Magen vorgeschoben. Es erfolgte keine weitere Instrumentierung des Magens, insbesondere keine Laparotomie, daher erfolgte die Messung unter weitgehend physiologischen Bedingungen.

Bei der Reflektionsspektrofotometrie wird Weißlicht in das Gewebe gestrahlt und das reflektierte Licht durch einen Detektor an der Gewebeoberfläche gemessen. Im Gewebe ändert sich das Farbspektrum des Lichtes nicht, es wird lediglich gestreut. Nur im Gefäßsystem wird das Farbspektrum des Lichtes durch Absorption an Erythrozyten verändert. Dadurch kann aus der Farbe des detektierten, reflektierten Lichtes anhand eines Farbgradienten auf die relative O_2 -Sättigung des Hämoglobins geschlossen werden.

Die Detektion des reflektierten Lichtes erfolgt über Glasfasersonden, dabei ist die Detektionstiefe abhängig von dem Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor. Da sichtbares Licht in Gefäßen mit einem Durchmesser von $>100\ \mu\text{m}$ vollkommen absorbiert wird, erfasst diese Messung nur die mikrovaskuläre Oxygenierung innerhalb der Mukosa [31].

Die Spektren werden während der Versuche kontinuierlich auf dem Monitor dargestellt und erlauben eine kontinuierliche Evaluation der Signalqualität.

2.4. Hämorrhagie

Um hypovoläme Schockbedingungen zu erreichen, wurde den Hunden jeweils 16 ml/kg KG, entsprechend 20 % des geschätzten Blutvolumens abgenommen. Die Abnahme mit heparinisierten Spritzen (20 i. E. Heparin/ml Blut) erfolgte gleichzeitig über den arteriellen Katheter und über eine Venenverweilkanüle am Vorderlauf. Das Blut wurde bei 37°C gelagert und nach der Schockphase über ein Transfusionssystem (TNSB-2, Aldrotec GmbH, Höchst, Deutschland) retransfundiert.

Das Gewicht der Hunde wurde über die Gesamtdauer der Versuchsreihe konstant gehalten, somit war die entnommene Blutmenge relativ und absolut konstant.

2.5. Hypothermie

Zur Kühlung der Hunde in Experimenten unter Hypothermie wurde nach der Messung der Baseline eine externe Kühlung vorgenommen. Dazu wurden mit zerstoßenem Eis gefüllte Beutel auf Thorax und Abdomen des Hundes gelegt, weiterhin wurden die Pfoten in gekühlte Gelkompressen (Kalt/Warm-kompressen, Gello Gefriertechnik GmbH, Ahaus, Deutschland) gewickelt. Über die gesamte Zeit wurde die Temperatur des Blutes über die PiCCO-Sonde in der Aorta

registriert. Sobald diese Temperatur 34,5°C betrug wurden die Eisbeutel entfernt und eine Erwärmung der Körperoberfläche über eine Warmluftdecke (Bair Hugger Patient Warming System, AUGUSTINE MEDICAL, INC., Eden Prairie, USA) mit 38°C begonnen. Dadurch wurde die Umverteilung des gekühlten Blutes aus der Peripherie in den Körperkern gefördert und die Zieltemperatur von 34°C konnte zuverlässig erreicht werden.

Am Ende der Hypothermiephase wurde der Hund mittels der auf 43°C eingestellten Warmluftdecke so lange erwärmt bis die Temperatur des Blutes in der Aorta mindestens 36°C betrug.

2.6. Sympathikus-Blockade (PDA)

Unter Allgemeinanästhesie wurde ein Periduralkatheter (Perifix®-Katheter, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) über eine 16 G Epiduralkanüle mit Tuohy-Schliff (Perican®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) bis auf Höhe des zehnten Brustwirbelkörpers vorgeschoben. Dazu wurde die Kanüle zwischen dem fünften und sechsten Lendenwirbel eingeführt und mittels Widerstand-Verlust-Methode [„loss of resistance“] [32] in den Epiduralraum vorgeschoben. Die korrekte Lage der Katheterspitze wurde durch Injektion von 2ml Röntgenkontrastmittel (ACCUPAQUETM, GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, Braunschweig, Deutschland) und anschließender Röntgenkontrolle sichergestellt.

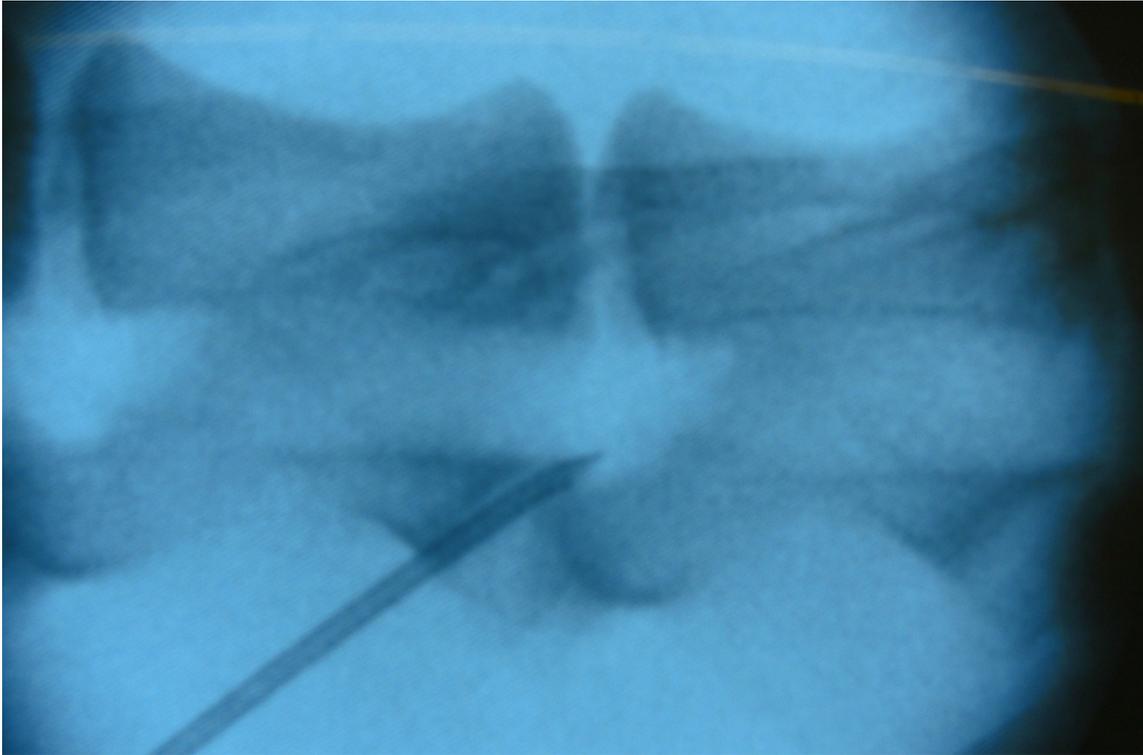


Abbildung 1: Anlage des Periduralkatheters, Lage der Tuohy-Nadel nach LOR. Konventionelles Röntgen mit horizontalem Strahlengang

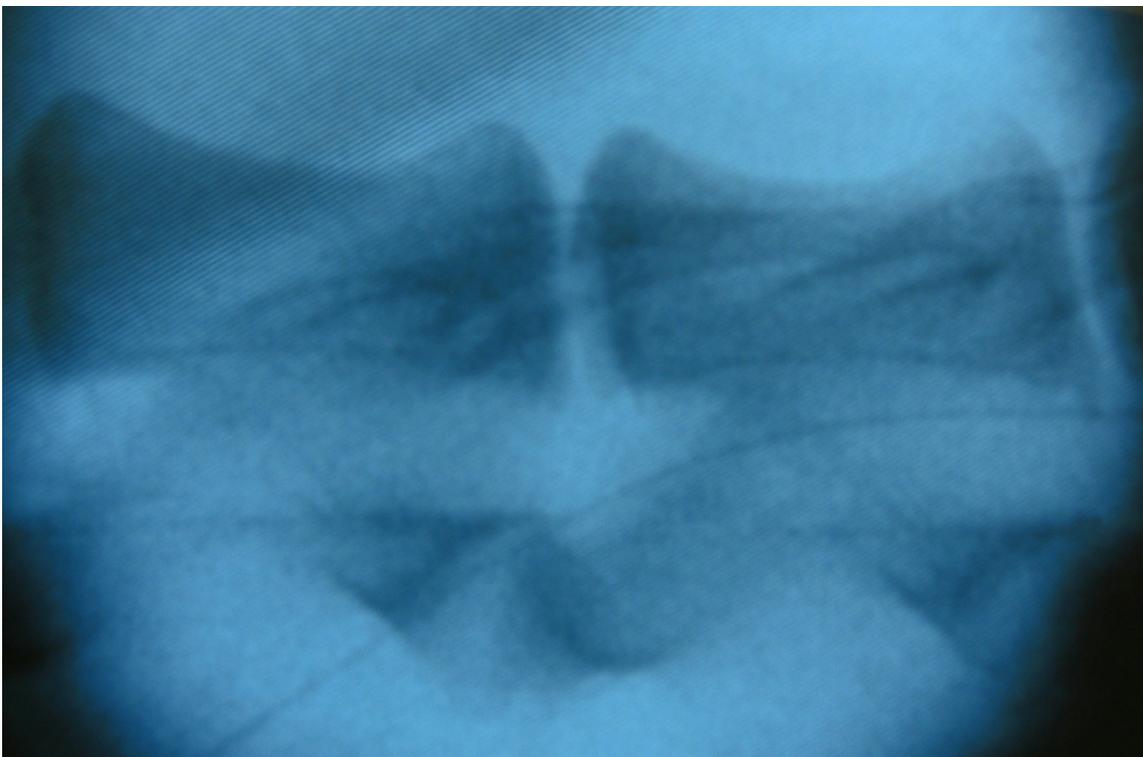


Abbildung 2: Anlage des Periduralkatheters. Ansicht nach Einlegen des Katheters und Entfernen der Tuohy-Nadel. Sichtbar wird der mit Kontrastmittel gefüllte Katheter in Projektion auf den Spinalkanal. Konventionelles Röntgen mit horizontalem Strahlengang.



Abbildung 3: Anlage des Periduralkatheters. Ansicht nach Injektion von Kontrastmittel durch den Periduralkatheter zum Ausschluss einer intrathekalen Lage. Sichtbar wird die typische Verteilung des Kontrastmittels im Periduralraum. Konventionelles Röntgen mit horizontalem Strahlengang.

Im Versuch wurde dann zunächst eine Testdosis von 2ml Lidocain (Lidoject® 1% Injektionslösung, HEXAL AG, Holzkirchen, Deutschland) injiziert, um eine etwaige spinale Fehllage anhand der typischen Blutdruckeffekte auszuschließen. Danach wurde ein an das Körpergewicht des Hundes adaptierter Bolus von 0,3 ml Lidocain pro kg Körpergewicht über den Periduralkatheter verabreicht. Im Anschluss daran wurde für dreißig Minuten eine Dauerinfusion mit 6 ml/h mittels einer drucklimitierten Infusionspumpe (PILOT ANESTHESIE DIN, Fresenius Vial S.A., Brezins, Frankreich) angeschlossen, um die Sympathikusblockade sicher über die gesamte Messdauer aufrecht zu erhalten. Dass diese Dosierung zu einer ausreichenden epiduralen Anästhesie führt, wurde in unserem Labor bereits gezeigt [33].

2.7. Versuchsprotokoll

2.7.1. Allgemein

Die Versuche begannen regelmäßig um acht Uhr morgens bei einer für die Hunde thermoneutralen Temperatur von 23 °C [34]. Die Hunde wurden im Voraus an die Experimentatoren und das Labor gewöhnt, somit legten sie sich stressfrei und ohne Zwang auf dem gepolsterten Versuchstisch auf die rechte Seite.

Den Hunden wurde je eine Venenverweilkanüle in den Hinterlauf (Vasofix[®] Safety, 18G, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und nach Narkoseeinleitung in den Vorderlauf (Vasofix[®] Safety, 16 G, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) gelegt. Die Narkoseeinleitung erfolgte mittels Injektion von 4 mg/kg KG Propofol (Propofol 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland). Nachfolgend wurde die Trachea der Hunde unter Laryngoskopie intubiert (Lo Contour[™] Murphy 9.0, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland). Die Beatmung erfolgte über ein halbgeschlossenes System mit einem Atemzugvolumen von 12,5 ml/kg KG (ein normales Tidalvolumen für Hunde [35]) und einem F_iO₂ von 0,3 (Aestiva/ 5, Datex-Ohmeda, Madison WI, USA). Die Anästhesie wurde durch Inhalation von Sevofluran (Sevorane[®] 100 % (V/V), Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland) mit einer endtidalen Konzentration von 3,0 Vol. % entsprechend 1,5 MAC (minimale alveoläre Konzentration) bei Hunden [36] aufrechterhalten. Die Beatmungsfrequenz wurde so eingestellt, dass der endtidale pCO₂ bei 35mmHg lag. Dieser Wert wurde während des gesamten Experiments stabil gehalten, da Schwankungen des pCO₂ Auswirkungen auf die Oxygenierung der Magenmukosa des Hundes haben [37].

Die Augen wurden mit Augensalbe (Bepanthen® Augen- und Nasensalbe, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) benetzt, um einen Schaden der Kornea durch Austrocknen zu verhindern.

Eine der Carotisschlingen (vgl. Kap. 2.2.) wurde punktiert und ein Katheter durch die Arteria carotis in die Aorta vorgeschoben (PiCCO Catheter 5F Thermodilutionskatheter 20 cm, PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland). Der Katheter wurde über eine druckfeste Verlängerung (REF 1155.05 Lectro-cath, Laboratoires Pharmaceutiques VYGON, Ecoen, Frankreich) mit dem Druckwandler (vgl. Kap. 2.3.3.) und über ein geeignetes Verbindungssystem (PiCCO Monitoring Kit, PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) mit dem PiCCO verbunden (vgl. Kap. 2.3.4.).

Die Relaxierung erfolgte mit einer Anfangsdosis von 0,6 mg/kgKG Rocuroniumbromid (Rocuronium Inresa 10 mg/ml, Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland) und einer Erhaltungsdosis von 1 mg/kgKG/h über die Venenverweilkanüle am Hinterlauf.

Nach erfolgter Instrumentierung und dem Erreichen stabiler Verhältnisse wurde zunächst eine dreißigminütige Kontrolle aufgezeichnet. Weiterhin wurde eine initiale BGA entnommen und zwei Thermodilutionen durchgeführt um Ausgangswerte zu gewinnen und die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Im Anschluss durchliefen die Hunde in randomisierter Reihenfolge die vier Versuchsgruppen. Nach Abschluss der Experimente wurde das im retransfundierten Blut enthaltene Heparin mit 0,5 i. E. Protaminhydrochlorid (Protamin ME, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg, Deutschland) pro i. E. Heparin antagonisiert.

2.7.2. Kontrollversuch unter Normothermie (NT, n = 5)

In diesem Experiment wurde die Auswirkung einer Hypovolämie auf die Oxygenierung der Magenschleimhaut ohne gleichzeitige Hypothermie gemessen.

Nach Abschluss der Instrumentierung und dem Erreichen stabiler Kreislaufverhältnisse und konstanten Signalen der Messsonde im Magen wurden diese für dreißig Minuten aufgezeichnet. Nach insgesamt 180 Minuten wurde die Hämorrhagie eingeleitet (siehe Kap. 2.4.), diese wurde nach 60 Minuten durch Retransfusion des entnommenen Blutes beendet.

2.7.3. Kontrollversuch unter Hypothermie (HT, n = 5)

In diesem Experiment wurde die Auswirkung einer Hypovolämie auf die Oxygenierung der Magenschleimhaut bei gleichzeitiger Hypothermie gemessen.

Genau wie im Kontrollversuch unter Normothermie wurde auch hier zunächst eine dreißigminütige Kontrollphase aufgezeichnet. Im Anschluss daran wurde die Hypothermie eingeleitet und bis zum Abschluss der Hämorrhagie aufrecht erhalten (siehe Kap. 2.5.).

Nach 180 Minuten wurde eine Hämorrhagie eingeleitet, diese wurde nach 60 Minuten durch Retransfusion des entnommenen Blutes aufgehoben (siehe Kap. 2.4.)

Diese Kontrollversuche dienten auch als Kontrollgruppe in einer weiteren Untersuchung [38] ohne Einfluss auf diese Daten. Die Versuche waren über alle Versuchsgruppen randomisiert.

2.7.4. Sympathikusblockade unter Normothermie (NT/PDA, n = 5)

Hier wurde die Auswirkung einer Blockade des sympathischen Nervensystems auf die Oxygenierung der Magenschleimhaut während der Hämorrhagie gemessen. Dazu wurde nach 150 Minuten Lidocain über den Periduralkatheter verabreicht. 30 Minuten später, also zum gleichen Zeitpunkt im Experiment wie in den Gruppen ohne PDA, folgte dann die Hämorrhagie und wiederum 60 Minuten später die Retransfusion.

2.7.5. Sympathikusblockade unter Hypothermie (HT/PDA, n = 5)

Dieser Versuch diente der Messung der Schleimhautoxygenierung im Magen unter Blockade des sympathischen Nervensystems bei gleichzeitiger Hypothermie und Hämorrhagie. Nach der üblichen Kontrolle von 30 Minuten wurde eine Hypothermie induziert (siehe Kap. 2.5.). Nach 150 Minuten wurde dann die Periduralanästhesie durch Injektion des Lidocain begonnen und nach insgesamt 180 Minuten, wie bei den anderen Versuchen auch, die Hämorrhagie eingeleitet, welche nach weiteren 60 Minuten durch Retransfusion des Blutes beendet wurde.

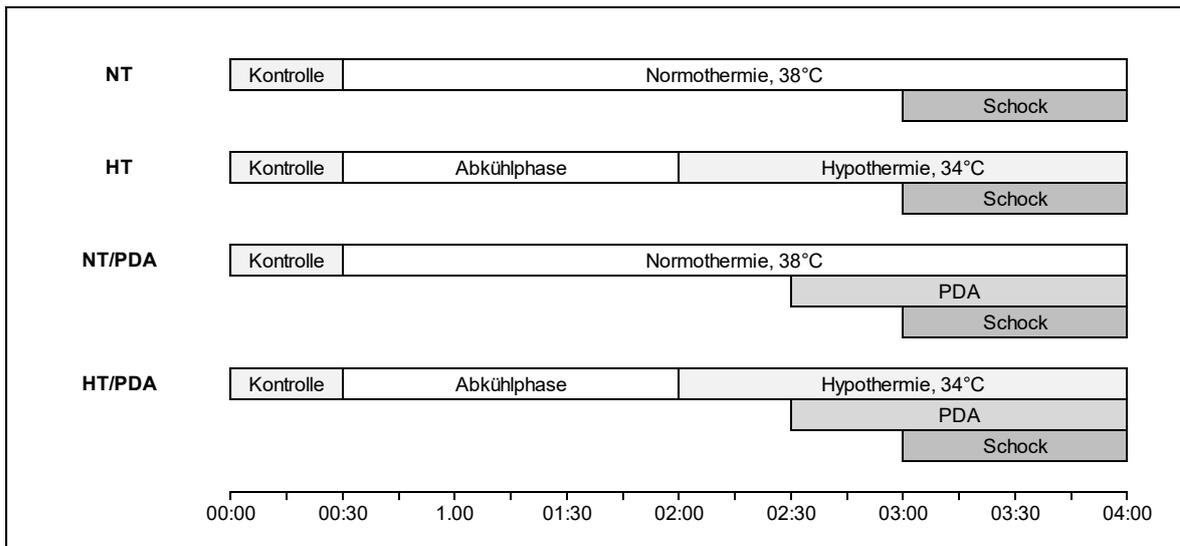


Abbildung 4: Übersicht über die vier Versuchsreihen (jeweils n = 5) im Zeitverlauf von 0:00 bis 4:00 Stunden. Hypovolämie unter Normothermie (NT), Hypovolämie unter Hypothermie (HT), Sympathikusblockade und Hypovolämie unter Normothermie (NT/PDA), Sympathikusblockade und Hypovolämie unter Hypothermie (HT/PDA)

2.8. Statistik

In den letzten fünf Minuten jedes Versuchsabschnitts wurden die Daten bei stabilen Bedingungen aufgezeichnet. Sie werden als absolute Werte für n = 5 Tiere angegeben (Mittelwert \pm SEM).

Unterschiede innerhalb und zwischen den Gruppen wurden mithilfe des Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Tests untersucht (StatView V4.1, SASInstituteInc, Cary, NC, USA). Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Unter Normothermie fiel die μHbO_2 während des Schocks signifikant von 81 ± 3 auf 49 ± 8 %. Unter Hypothermie dagegen blieb die μHbO_2 im Schock unverändert (79 ± 3 vs. 66 ± 9 %) und lag damit signifikant höher als unter Normothermie zum gleichen Zeitpunkt (Abbildung 5).

Dieser Effekt der Hypothermie, die signifikante Abnahme der μHbO_2 im Schock zu verhindern, wird aufgehoben, wenn gleichzeitig eine Sympathikusblockade durch die thorakale Periduralanästhesie durchgeführt wird. Bei zusätzlicher PDA unter Hypothermie (HT/PDA) fällt die μHbO_2 im Schock von 74 ± 2 auf 55 ± 3 %. Eine PDA unter Normothermie (NT/PDA) hat keinen Einfluss auf die μHbO_2 im Schock, in dieser Gruppe fällt die μHbO_2 während des Schocks von 77 ± 2 auf 44 ± 9 %, dieser Abfall ist vergleichbar zu dem unter Normothermie ohne PDA. Der Unterschied zwischen Normothermie und Hypothermie ist unter PDA aufgehoben.

Im Gegensatz zur μHbO_2 fällt das systemische Sauerstoffangebot (DO_2) während des Schocks in allen Gruppen ab. Unter Normothermie fällt das DO_2 im Schock von 15 ± 1 auf 8 ± 0 ml/kg/min, unter Hypothermie von 14 ± 1 auf 7 ± 0 ml/kg/min. Unter einer zusätzlichen thorakalen Periduralanästhesie fällt das DO_2 im Schock ebenfalls ab, in Kombination mit Normothermie von 14 ± 1 auf 7 ± 1 ml/kg/min, bei Hypothermie und PDA von 14 ± 1 auf 7 ± 1 ml/kg/min. Einen Unterschied gibt es zwischen den beiden Gruppen mit Normothermie, zur Zeit des Schocks ist das absolute DO_2 unter reiner Normothermie höher als unter Normothermie mit zusätzlicher Periduralanästhesie, wobei die DO_2 unter Normothermie unter Ausgangsbedingungen bereits nicht-signifikant höher liegt (15 ± 1 vs. 14 ± 1) und die relative Veränderung (7 ± 1 vs. 7 ± 1) in beiden Gruppen identisch ist. Der Abfall des DO_2 im Schock ist auf einen Abfall des HZV zurück zu führen, welcher in allen

Gruppen gleichartig ist. Unter NT sinkt das HZV im Schock von 92 ± 6 auf 52 ± 2 ml/kg/min, unter HT sinkt es im Schock von 85 ± 6 auf 44 ± 3 ml/kg/min. Unter NT mit PDA sinkt das HZV im Schock von 86 ± 6 auf 43 ± 3 ml/kg/min, während einer HT mit PDA im Schock von 89 ± 7 auf 39 ± 2 ml/kg/min.

Ursache für den Abfall des HZV ist ein Absinken von Schlagvolumen und Herzfrequenz. Bei Normothermie sinkt das Schlagvolumen während der Hämorrhagie von 25 ± 3 auf 14 ± 1 ml, unter Hypothermie von 23 ± 3 auf 14 ± 1 ml. Auch eine zusätzliche thorakale Periduralanästhesie führt nicht zu einer Änderung, im Schock fällt das Schlagvolumen unter Normothermie und PDA von 24 ± 3 auf 13 ± 2 ml, unter Hypothermie und PDA von 24 ± 2 auf 15 ± 1 ml.

Die Herzfrequenz sinkt im Schock unter Hypothermie sowohl mit als auch ohne PDA signifikant ab (117 ± 7 vs. 95 ± 6 min⁻¹ und 107 ± 4 vs. 79 ± 2 min⁻¹), während sie im Schock unter Normothermie mit und ohne PDA unverändert bleibt (116 ± 5 vs. 114 ± 8 min⁻¹ und 112 ± 4 vs. 106 ± 6 min⁻¹).

Dieser Unterschied im Abfall der Herzfrequenz im Schock zwischen Normothermie und Hypothermie spiegelt sich am Ende im DO₂ nicht wider. Der absolute Abfall der Herzfrequenz unter Hypothermie scheint hier nicht groß genug zu sein, um eine signifikante Änderung der DO₂ zu bewirken

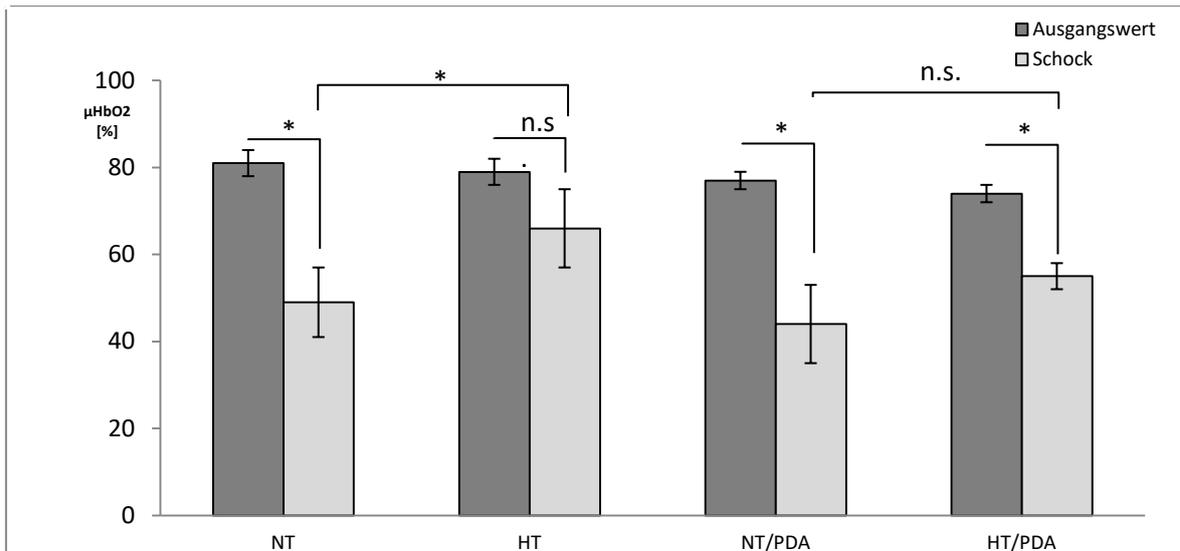


Abbildung 5: Effekt eines hämorrhagischen Schocks auf die mikrozirkulatorische Hämoglobinoxxygenierung der Magenmukosa (μHbO_2). Mittelwerte von fünf Hunden \pm SEM. *: $p < 0,05$; n. s.: nicht signifikant. NT: Normothermie; HT: Hypothermie; HV: Hypovolämie; PDA: Periduralanästhesie.

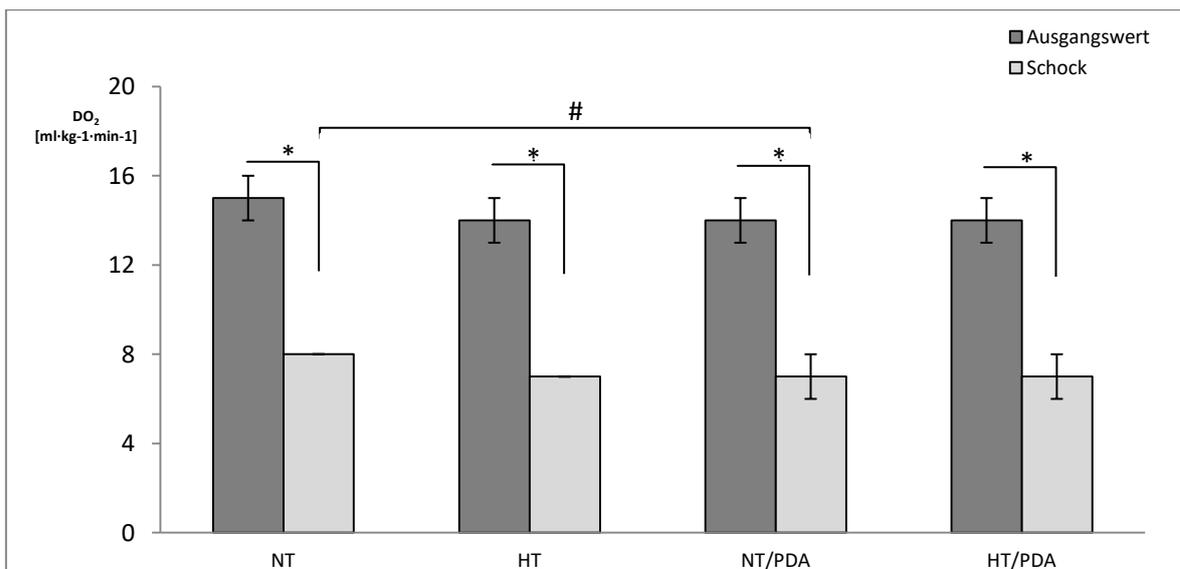


Abbildung 6: Effekt eines hämorrhagischen Schocks auf das systemische Sauerstoffangebot (DO_2). Mittelwerte \pm SEM von fünf Hunden. *: $p < 0,05$ vs. Kontrolle, #: $p < 0,05$ vs. NT. NT: Normothermie; HT: Hypothermie; HV: Hypovolämie; PDA: Periduralanästhesie; *: $p < 0,05$ vs. Kontrolle, #: $p < 0,05$ vs. NT

Tabelle 1: Kreislaufparameter

Variable	GRUPPE	Kontrolle			± Kühlung			± PDK			Hämorrhagie 30			Hämorrhagie 60							
μHbO_2 [%]	NT	81	±	3		79	±	4		78	±	4		49	±	8	*	55	±	6	*
	HT	79	±	3	#	85	±	2	*#	84	±	4	#	66	±	9	#	66	±	8	
	NT/PDA	77	±	2		81	±	3		79	±	4		44	±	9	*	52	±	8	*
	HT/PDA	74	±	2		76	±	2	§	74	±	1		55	±	3	*	47	±	4	*
DO_2 [ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹]	NT	15	±	1		14	±	1	*	14	±	1		8	±	0	*	9	±	0	*
	HT	14	±	1		13	±	1		13	±	1		7	±	0	*	8	±	0	*#
	NT/PDA	14	±	1		14	±	1		13	±	1	#	7	±	1	**	8	±	1	**
	HT/PDA	14	±	1		13	±	1	\$	13	±	1		7	±	1	*	7	±	1	*
SVR [mmHg·l ⁻¹ ·min]	NT	24	±	3		27	±	3	*	27	±	3		34	±	3	*	35	±	2	*
	HT	26	±	4		29	±	2		29	±	2		34	±	2		35	±	3	
	NT/PDA	26	±	3		27	±	2		26	±	2		36	±	2	*	34	±	2	*
	HT/PDA	24	±	2		27	±	2	*	27	±	2	*	35	±	3	*	37	±	1	*\$
HZV [ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹]	NT	92	±	6		84	±	4	*	86	±	4		52	±	2	*	58	±	2	*
	HT	85	±	6		76	±	2		74	±	2	#	44	±	3	**	49	±	3	**
	NT/PDA	86	±	6		87	±	5		80	±	4		43	±	3	**	50	±	3	*
	HT/PDA	89	±	7		78	±	4	*\$	76	±	5	*	39	±	2	*\$	43	±	2	*\$
SV [ml]	NT	25	±	3		23	±	3		24	±	2		14	±	1		15	±	1	
	HT	23	±	3		26	±	2		25	±	2		14	±	1		16	±	1	
	NT/PDA	24	±	3		24	±	3		24	±	2		13	±	2		15	±	2	
	HT/PDA	24	±	2		28	±	2		28	±	2		15	±	1		16	±	1	
MAP [mmHg]	NT	64	±	2		67	±	3	*	68	±	3		53	±	1	*	61	±	2	
	HT	64	±	3		65	±	2		64	±	2		45	±	2	**	51	±	3	**
	NT/PDA	67	±	3		71	±	3	#	63	±	2		48	±	4	*	52	±	2	**
	HT/PDA	62	±	2	\$	62	±	1		60	±	1	\$	39	±	2	*	46	±	3	*
HR [min ⁻¹]	NT	116	±	5		112	±	4	*	112	±	4	*	114	±	8		115	±	8	
	HT	117	±	7		92	±	5	**	90	±	5	**	95	±	6	**	93	±	7	**
	NT/PDA	112	±	4		112	±	5	§	104	±	4	**	106	±	6	#	107	±	8	#
	HT/PDA	107	±	5		83	±	3	**§§	78	±	3	**§§	79	±	2	**§§	78	±	1	**§§
dPmax [mmHg ⁻¹ ·min]	NT	461	±	40		396	±	28	*	392	±	31	*	304	±	16	*	318	±	22	*
	HT	442	±	49		344	±	29	*	348	±	32	*	262	±	10	**	284	±	16	*
	NT/PDA	448	±	46		428	±	45	§	432	±	42		313	±	25		338	±	28	*
	HT/PDA	404	±	24		344	±	17	**	334	±	12	*\$	250	±	11	*	245	±	6	(*)

Tabelle 1: Übersicht über die Änderungen von mikrozyklatorischer Oxygenierung (μHbO_2), Sauerstoffangebot (DO_2), systemischen Gefäßwiderstand (SVR), Herzzeitvolumen (HZV), Schlagvolumen (SV), mittlerem arteriellen Druck (MAP), Herzfrequenz (HR) sowie der kardialen Kontraktilität (dPmax) zu den verschiedenen Messzeitpunkten in den vier Gruppen. *: $p < 0,05$ vs. Kontrolle; #: $p < 0,05$ vs. NT; §: $p < 0,05$ vs. HT; \$: $p < 0,05$ vs. NT/PDA

Tabelle 2: Blutgase und Säure-Basen-Haushalt

Variable	GRUPPE	Kontrolle			± Kühlung			± PDK			Hämorrhagie 30			Hämorrhagie 60						
S _a O ₂ [%]	NT	99	±	0	99	±	0	99	±	0	*	98	±	0	*	98	±	0	*	
	HT	99	±	0	99	±	0	*#	99	±	0	*#	98	±	0	*	98	±	0	*
	NT/PDA	98	±	0	98	±	0	#§	98	±	0	#	98	±	0		98	±	0	*
	HT/PDA	98	±	0	99	±	0	*\$	99	±	0	*\$	98	±	0	*	98	±	0	
pCO ₂ [mmHg]	NT	40	±	1	40	±	1		40	±	0		43	±	1	*	43	±	1	*
	HT	39	±	1	40	±	1		40	±	1		46	±	1	*	44	±	2	*
	NT/PDA	39	±	1	41	±	1		41	±	1		44	±	1	*	44	±	1	*
	HT/PDA	40	±	1	§	41	±	1	#	41	±	1		47	±	1	*\$	46	±	1
pO ₂ [mmHg]	NT	156	±	3	161	±	2		164	±	2		153	±	3		153	±	3	
	HT	158	±	3	158	±	4		157	±	4		135	±	6		140	±	6	
	NT/PDA	144	±	4	149	±	3		147	±	4		141	±	6		143	±	3	
	HT/PDA	148	±	5	152	±	6		150	±	4		125	±	6		134	±	5	
pH	NT	7,39	±	0,01	7,38	±	0,01		7,38	±	0,01		7,32	±	0,01	*	7,33	±	0,01	*
	HT	7,39	±	0,01	7,38	±	0,01	*	7,37	±	0,01	*	7,31	±	0,01	*	7,32	±	0,01	*
	NT/PDA	7,39	±	0,01	7,37	±	0,01	*	7,36	±	0,01		7,32	±	0,02	*	7,33	±	0,01	*
	HT/PDA	7,38	±	0,01	7,37	±	0,01	#	7,37	±	0,01	*	7,29	±	0,02	*	7,30	±	0,02	*
HCO ₃ ⁻ [mmol·l ⁻¹]	NT	23,0	±	0,3	22,7	±	0,2		23,0	±	0,2		21,7	±	0,1	*	21,6	±	0,4	*
	HT	23,2	±	0,5	23,6	±	0,4		23,5	±	0,6		23,0	±	0,7		23,0	±	0,8	
	NT/PDA	22,9	±	0,3	23,0	±	0,2		22,6	±	0,1		22,0	±	0,3	*	22,3	±	0,3	
	HT/PDA	23,5	±	0,4	23,6	±	0,2		23,5	±	0,4		23,2	±	0,4	\$	22,9	±	0,3	
Hb [g·100ml ⁻¹]	NT	12,1	±	0,5	11,8	±	0,6		12,0	±	0,6		11,9	±	0,6		12,0	±	0,6	
	HT	12,1	±	0,5	12,5	±	0,6	#	12,5	±	0,7	#	12,5	±	0,6	#	12,5	±	0,6	*#
	NT/PDA	11,9	±	0,4	12,0	±	0,4		11,9	±	0,4		11,8	±	0,4		11,6	±	0,3	
	HT/PDA	11,9	±	0,3	12,3	±	0,6		12,6	±	0,6	*	12,4	±	0,6		12,2	±	0,4	
Laktat [mmol·l ⁻¹]	NT	0,7	±	0,0	1,0	±	0,2		1,0	±	0,1		1,2	±	0,2		1,1	±	0,1	
	HT	0,9	±	0,2	0,7	±	0,0		0,7	±	0,0		0,7	±	0,0		0,7	±	0,1	
	NT/PDA	1,0	±	0,3	1,2	±	0,2	§	1,3	±	0,2		1,3	±	0,2		1,3	±	0,1	
	HT/PDA	0,6	±	0,1	0,5	±	0,1		0,5	±	0,1		0,6	±	0,1		0,6	±	0,0	

Tabelle 2: Übersicht über die Änderungen von Sättigung (S_aO₂), Kohlendioxid-Partialdruck (pCO₂), Sauerstoff-Partialdruck (pO₂), pH (pH), Bikarbonat (HCO₃⁻), Hämoglobin (Hb) und, Laktat (Laktat) zu den verschiedenen Messzeitpunkten in den vier Gruppen. *: p < 0,05 vs. Kontrolle; #: p < 0,05 vs. NT; §: p < 0,05 vs. HT; \$: p < 0,05 vs. NT/PDA

4. Diskussion

Aus den Ergebnissen können folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Die Blockade des sympathischen Nervensystems unter Normothermie hat keinen Einfluss auf den Abfall der μHbO_2 im Schock.
2. Die Blockade des sympathischen Nervensystems unter Hypothermie hebt den protektiven Effekt der Hypothermie auf die μHbO_2 im Schock auf.
3. Der modulierende Effekt der Sympathikusblockade auf die μHbO_2 ist unabhängig vom systemischen Sauerstoffangebot und somit vermutlich lokal vermittelt.

4.1. Methodenkritik

Um in reproduzierbaren Experimenten korrekte Ergebnisse zu erhalten mussten standardisierte Versuchsbedingungen eingehalten werden. Es musste vermieden werden, dass Effekte von einem Experiment auf das jeweils folgende übertragen werden, dasselbe galt für etwaige Effekte der notwendigen Voroperationen. Weiterhin sollten Manipulationen vermieden werden, welche die eigentlichen Auswirkungen der Interventionen verfälschen oder überlagern konnten. Zuletzt galt es eine ausreichende Stärke der vorgenommenen Interventionen sicher zu stellen.

Um diese Anforderungen soweit als möglich zu erfüllen wurden folgende Rahmenbedingungen eingehalten: Alle Versuche starteten um acht Uhr morgens, um einen Einfluss der zirkadianen Rhythmik der Hunde durch unterschiedliche Startzeiten auszuschließen. Vor den Versuchen wurde eine zwölfstündige Nahrungskarenz eingehalten, um sicher zu stellen, dass die Messergebnisse nicht durch Nahrungsreste im Magen verfälscht werden. Die Hunde hatten dabei

jederzeit freien Zugang zu Wasser um den Flüssigkeitshaushalt nicht zu beeinflussen.

Zwischen den Versuchen wurden mindestens drei Wochen Pause eingehalten um die Übertragung von Effekten von einem auf den anderen Versuch zu verhindern. Ebenso wurde ein Abstand von mindestens sechs Wochen zu allen Voroperationen eingehalten, um zu verhindern, dass Effekte der Narkose oder der Operation die Messergebnisse beeinflussen. Alle Tiere waren kastriert um einen Einfluss des Östrus auf die Ergebnisse auszuschließen.

Das während der Versuche zur Einleitung der Hämorrhagie entnommene Blut wurde am Ende des jeweiligen Versuchs retransfundiert um zu verhindern, dass die wiederholten Hämorrhagien Einfluss auf die nachfolgenden Versuche haben.

Durch die Verwendung der Reflektionsspektrofotometrie als nicht-invasive Methode zur Messung der μHbO_2 wurde sichergestellt, dass die erhaltenen Messwerte nicht durch eine Manipulation am Magen oder chirurgischen Stress, wie zum Beispiel eine Laparotomie, verfälscht wurden.

Durch die peridurale Applikation von Lidocain als Bolus zu Beginn der Sympathikusblockade und in der Folge als Infusion über weitere 30 Minuten wurde sichergestellt, dass über die gesamte Versuchsdauer eine vollständige Sympathikusblockade vorlag. Diese Methode ist bereits an unserem Institut etabliert und es konnte in vorangegangenen Untersuchungen an wachen Hunden unter einer identisch dosierten Periduralanästhesie gezeigt werden, dass diese Periduralanästhesie eine ausreichende Wirksamkeit und Ausdehnung besitzt. So kommt es zu einer sensorischen Blockade, je nach Dokumentation von Dermatome T1 bis T11 beziehungsweise bis in die untere Halsregion oder bis in den ersten Intercostalraum [33], [39], [40]. Die motorische Blockade zeigte sich zum einen im

thorakalen Bereich durch einen Wechsel des Atemmusters von normaler, thorakaler Atmung hin zu einer reinen Zwerchfellatmung sowie im lumbalen Bereich als komplette Lähmung der Hinterläufe [33], [39]. Des Weiteren wurde in Folge der Periduralanästhesie ein Nickhautvorfall beobachtet [33], [39]. Die Nickhaut, eine bei den meisten Primaten nur rudimentär erhaltene, zusätzliche Bindehautfalte, bezieht ihre sympathische Innervation aus kranialen Segmenten, daher beweist ein Nickhautvorfall eine ausreichende Höhe der periduralen Anästhesie [41].

Die ausreichende und gleichbleibende Schwere des hypovolämischen Schocks wurde sichergestellt, indem das Körpergewicht der Hunde über die gesamte Dauer des Projekts konstant gehalten wurde. Dadurch blieb das entnommene Blutvolumen, das anhand des Körpergewichtes bestimmt wurde, ebenfalls konstant.

Die Hypothermie wurde gesteuert, indem die Temperatur des Blutes in der Aorta über den einliegenden Katheter des PiCCO-Systems gemessen wurde. Durch die standardisierte Einleitung der Hypothermie und die komplette Relaxation der Hunde zur Verhinderung von Kältezittern konnte die Zieltemperatur bei allen Experimenten in gleichbleibender Geschwindigkeit erreicht und über die gesamte Dauer der hypothermen Phase gehalten werden.

In den Versuchen aller Gruppen, egal ob mit oder ohne Kühlung, wurden identische Zeiten bis zur Etablierung der Sympathikusblockade beziehungsweise bis zur Hypovolämie abgewartet. Hierdurch wurde ausgeschlossen, dass unterschiedliche Versuchsdauern einen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Der Erfolg der getroffenen Maßnahmen zeigt sich an den nur minimalen Schwankungen zwischen den Versuchen. Zur Kontrollzeit finden sich nur in einzelnen Variablen diskrete Unterschiede zwischen den Gruppen. So ist der

mittlere arterielle Blutdruck (MAP) unter Hypothermie mit zusätzlicher PDA minimal niedriger als unter Normothermie. Dies hat aber keinen Einfluss auf DO_2 und HZV, welche für die μHbO_2 die bestimmenden systemischen Parameter sind. Auch beim CO_2 -Partialdruck (pCO_2) zeigt sich ein Unterschied zur Kontrollzeit. Unter Hypothermie ist der pCO_2 signifikant geringer als unter Hypothermie mit gleichzeitiger PDA (39 ± 1 vs. 40 ± 1 mmHg). Auch bei diesem Unterschied zur Kontrollzeit ist davon auszugehen, dass kein Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit besteht. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen setzt sich im Verlauf des Experiments nicht fort und der absolute Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist extrem gering und klinisch nicht von Bedeutung.

Zuletzt weist auch die mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenierung zur Kontrollzeit einen Unterschied zwischen Normothermie und Hypothermie auf. Zu beachten ist, dass die μHbO_2 zur Kontrollzeit unter Normothermie höher ist als unter Hypothermie (81 ± 3 gegenüber 79 ± 3 %), im Schock dagegen unter Normothermie niedriger ist als unter Hypothermie (49 ± 8 gegenüber 66 ± 9 %). Durch den Unterschied zur Kontrollzeit wird der absolute Effekt der Hypothermie auf die μHbO_2 also verringert. Würden beide Gruppen mit identischen Werten der mikrovaskulären Oxygenierung zur Kontrollzeit starten, kann von einem noch deutlicheren protektiven Effekt der Hypothermie auf die μHbO_2 ausgegangen werden. Weiterhin fällt die sehr geringe Differenz zur Kontrollzeit im Hinblick auf die deutliche Änderung der mikrovaskulären Oxygenierung während des hämorrhagischen Schocks kaum ins Gewicht. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die gewählten Interventionsbedingungen geeignet waren unterscheidet zwischen den Gruppen herauszuarbeiten und diese klar den Interventionen zuzuordnen.

4.2. Ergebnisdiskussion

In vorherigen Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass eine Hypothermie den Abfall der Oxygenierung der Magenschleimhaut durch eine Hypovolämie im Vergleich zur Normothermie abmildert und somit die Magenschleimhaut schützen könnte. Der hierfür verantwortliche Mechanismus war bislang unbekannt. Denkbar war u.a. eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs, welche dann allerdings ebenfalls unter physiologischen Bedingungen zu höheren μHbO_2 führen sollte, dies war aber in vorhergehenden Untersuchungen nicht der Fall [42]. Bekannt ist, dass eine Hypothermie zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt [20]–[24], welche im allgemeinen zu einer Reduktion der globalen Splanchnikusdurchblutung führt [43], bezogen auf die mikrovaskuläre Oxygenierung der Mukosa aber in eigenen Versuchen die Oxygenierung steigerte [44]. Eine mögliche Ursache hierfür ist die Umverteilung des Blutes im Splanchnikusgebiet, diese könnte wie in der Folge erläutert durch verschiedene Wirkmechanismen des Vasopressin und Besonderheiten der Gefäßversorgung des Splanchnikusgebietes zustande kommen.

Wir stellten die These auf, dass die Effekte der Hypothermie auf die Oxygenierung der Magenschleimhaut im hämorrhagischen Schock über das sympathische Nervensystem vermittelt sein könnten.

Für den Wegfall des protektiven Effekts der Hypothermie unter PDA sind verschiedene Ursachen denkbar. Zum einen induziert das sympathische Nervensystem in der Folge der Hypothermie eine Vasopressin-Ausschüttung [45].

In diesem Zusammenhang wurde bereits beobachtet, dass Vasopressin trotz seiner Eigenschaft als Vasopressor, der den Blutfluss zum Splanchnikusgebiet reduziert und dort eine Vasokonstriktion hervorruft [46], [47] eine Verbesserung

der gastralen Oxygenierung bewirkt [48]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine Redistribution von Blut aus anderen Teilen des Splanchnikusgebietes zu Gunsten der Mukosa sein, diese könnte über verschiedene Mechanismen ausgelöst werden. In einem Sepsis-Modell wurde die Downregulation von Vasopressin-Rezeptoren nachgewiesen [49], dies könnte zu einer Umverteilung des Blutflusses im Splanchnikusgebiet beitragen. Es ist allerdings zum einen unklar ob eine solche Änderung in der Rezeptor-Expression auch durch eine Hypothermie ausgelöst wird, zum anderen erscheint es unwahrscheinlich, dass die verhältnismäßig kurze Phase des Schocks in unseren Experimenten ausreicht um sie zu initiieren. Weiterhin könnte der Mechanismus der Redistribution mit der speziellen Konfiguration der Gefäße in der Magenwand zusammen hängen. Dabei kommt es zu einer Aufteilung der zuführenden Gefäße in zwei parallele Kreisläufe. Einer dieser Kreisläufe versorgt die Tunica muscularis gastricae, der andere in serieller Schaltung zunächst die Tunica submucosa und in der Folge die Tunica mucosa gastricae [9]. Eine Vasopressin-vermittelte Vasokonstriktion könnte den Blutfluss zur Muskulatur vermindern, dadurch würde dem parallelen Kreislauf zu Submucosa und Mucosa mehr Blut zur Verfügung stehen. Eine dritte mögliche Erklärung für die Redistribution von Blut in das Splanchnikusgebiet ist eine Vasopressin-vermittelte Vasodilatation. Hierbei wird durch Bindung von Vasopressin am endothelialen Vasopressin-1-Rezeptor Stickstoffmonoxid aus dem Endothel freigesetzt, daraus folgt cGMP-vermittelt eine Vasodilatation [50], diese würde in der Folge zu einer verbesserten Perfusion im Splanchnikusgebiet führen und somit die μHbO_2 verbessern.

Durch eine PDA wird hier wiederum die Sympathikus-Aktivierung und die dadurch hervorgerufene Vasopressin-Freisetzung unterdrückt, somit würde sich der

Wegfall der protektiven Wirkung der Hypothermie unter PDA erklären. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Vasopressin unter physiologischen Bedingungen keinen Effekt auf die Mikrozirkulation des MDT hat, unter pathologischen Bedingungen aber sehr wohl [48], das erklärt auch das Fehlen eines Abfalls der μHbO_2 nach Einleitung der Periduralanästhesie aber vor Etablierung des Schocks, da zu dieser Zeit im Experiment noch physiologische Bedingungen vorliegen.

Theoretisch könnte der protektive Effekt der Hypothermie auf die μHbO_2 der Magenmukosa auch durch eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve bedingt sein. Eine solche würde die Fähigkeit des Gewebes, Sauerstoff aus dem Blut aufzunehmen, senken, als Resultat wäre die μHbO_2 bei gleichem $p_a\text{O}_2$ höher. Allerdings würde die dadurch entstehende Gewebshypoxie zu einem Anstieg des Laktats im Blut führen, dies war in unseren Experimenten nicht der Fall.

Eine weitere mögliche Erklärung für die erhöhten μHbO_2 -Werten in der Mukosa des Magens unter Hypothermie wäre der reduzierte Sauerstoffbedarf des Körpers durch eine kältebedingte Reduktion der Metabolisierungsrate [12], [13], [51]. In einer vorhergehenden Studie fand sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen dem errechneten Sauerstoffverbrauch der Magenmukosa unter Normothermie und Hypothermie [52], weiterhin müsste dieser Effekt ebenso wie die Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve unabhängig von der Blockade des sympathischen Nervensystems durch die PDA sein, dies ist nicht der Fall.

Ziel der vorliegenden Studie war es die Auswirkungen einer Sympathikusblockade auf die mikrovaskuläre Mukosaoxygenierung am Magen während eines hämorrhagischen Schocks unter Normothermie und Hypothermie zu untersuchen.

Bereits zuvor konnte gezeigt werden, dass eine Hypothermie die negativen Effekte des Schocks auf die Magenschleimhaut abmildert.

Die Ergebnisse dieser Studie und die Sichtung bereits vorhandener Studien unterstützen die These, dass die Effekte der Hypothermie auf die Oxygenierung der Magenmukosa im hämorrhagischen Schock über das sympathische Nervensystem vermittelt sind.

Alternative Mechanismen, welche diese Effekte hervorrufen könnten, z.B. eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs oder eine Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve konnten ebenso ausgeschlossen werden wie eine ursächliche Änderung von HZV oder DO_2 .

4.3. Klinische Bedeutung

Aktuell wird eine milde Hypothermie leitliniengerecht nach erfolgreicher Reanimation [53] sowie bei Neugeborenen nach einer Asphyxie [54] eingesetzt. Auch in anderen Situationen werden Patienten experimentell erfolgreich gekühlt, so zum Beispiel Neugeborene nach hypoxisch ischämischer Enzephalopathie [55], Patienten im Leberversagen zum Bridging bis zur Transplantation [56] und Patienten nach Schlaganfall oder traumatischer Hirnverletzung [57].

Im Gegensatz zu den genannten Situationen hat eine Hypothermie unter bestimmten Bedingungen sogar negative Auswirkungen. Beispielsweise beeinträchtigt eine Hypothermie die Hämostase während einer Hämorrhagie [58], so sinkt zum Beispiel die Thrombozytenaktivität pro Grad Temperaturverlust um 10% und die Thrombozytenaktivität nimmt linear mit der Körpertemperatur ab [59]. Auch außerhalb einer Hämorrhagie hat die Hypothermie negative Auswirkungen auf Traumapatienten. Als Teil der „tödlichen Triade“ aus Koagulopathie, Hypothermie und Azidose ist sie ein maßgeblicher Faktor für das Outcome der Patienten [60]. Trotz dieser negativen Aspekte wurde der Einsatz von Hypothermie auch im Rahmen der Versorgung von Traumapatienten diskutiert. Bereits 2004 wurde der Wunsch nach einer selektiven Kühlung des besonders gefährdeten MDT geäußert [61], um die bereits bekannten Nachteile einer systemischen Hypothermie zu vermeiden. An Ratten im hämorrhagischen Schock und mit einem Trauma durch Schwanzamputation war gezeigt worden, dass Hypothermie einen positiven Einfluss auf das Outcome nach Trauma und bei hämorrhagischem Schock hat [62], [63]

Insgesamt scheinen aber die negativen Effekte der Hypothermie im hämorrhagischen Schock zu überwiegen, so dass eine Hypothermie in dieser Situation nicht bedingungslos empfohlen werden kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bieten hier einen neuen Ansatz. Da nun bekannt ist, dass das sympathische Nervensystem den protektiven Effekt der Hypothermie auf die gastrale Mukosaoxygenierung vermittelt, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, wie dieser protektive Effekt ohne die Induktion einer Hypothermie hervorgerufen werden kann, etwa durch eine medikamentöse Beeinflussung des sympathischen Nervensystems oder die Applikation von niedrig dosiertem Vasopressin. Die Möglichkeit einer medikamentösen Protektion des MDT während einer Hämorrhagie wäre nicht nur in Notfallsituationen hilfreich, sondern zum Beispiel auch während Operationen mit größerem Blutverlust, zumal auch perioperativ eine Hypothermie mit ähnlichen negativen Effekten einhergeht wie im Falle eines Traumas und eine Protektion des MDT durch systemische Hypothermie daher auch hier nicht in Frage kommt.

Umgekehrt kann allerdings die bei großen Operationen übliche Anlage einer PDA perioperativ die protektiven Effekte einer akzidentiellen Hypothermie, z.B. während Massentransfusion im hämorrhagischen Schock, aufheben.

Ebenfalls von klinischem Interesse ist, dass es nach den vorliegenden Daten nicht zulässig ist, aus der Messung der systemischen Hämodynamik Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation im Magen-Darm-Trakt zu ziehen. Erkennbar ist dies, da während der in den vorliegenden Versuchen induzierten Hypothermie und Hämorrhagie die DO_2 durchaus ausreichend hoch ist, während die mikrovaskuläre Oxygenierung bereits kompromittiert ist.

Literaturverzeichnis

- [1] F. Scaldaferri and M. Pizzoferrato, "The Gut Barrier. New Acquisitions and Therapeutic Approaches," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 46, no. October, pp. 12–17, 2012.
- [2] P. J. Matheson, M. a Wilson, and R. N. Garrison, "Regulation of intestinal blood flow.," *J. Surg. Res.*, vol. 93, no. 1, pp. 182–96, Sep. 2000.
- [3] I. H. Mallick, W. Yang, and M. C. Winslet, "Ischemia – Reperfusion Injury of the Intestine and Protective Strategies Against Injury," *Dig. Dis.*, vol. 49, no. 9, pp. 1359–1377, 2004.
- [4] P. A. M. Van Leeuwen *et al.*, "Clinical significance of translocation," *Circ. Shock*, pp. 28–34, 1994.
- [5] E. A. Deitch, D. Xu, V. Kaise, and Et Al., "Role of the gut in the development of injury-and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review," *Front. Biosci.*, vol. 11, no. 1, pp. 520–528, 2006.
- [6] S. Trzeciak *et al.*, "Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis.," *Intensive Care Med.*, vol. 34, no. 12, pp. 2210–7, Dec. 2008.
- [7] C. Ince, "The microcirculation is the motor of sepsis.," *Crit. Care*, vol. 9 Suppl 4, pp. S13-9, Jan. 2005.
- [8] Y. Sakr, M.-J. Dubois, D. De Backer, J. Creteur, and J.-L. Vincent, "Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*," *Crit. Care Med.*, vol. 32, no. 9, pp. 1825–1831, Sep. 2004.
- [9] E. P. Ceppa, K. C. Fuh, and G. B. Bulkley, "Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock.," *Curr. Opin. Crit. Care*, vol. 9, no. 2, pp. 127–32, Apr. 2003.
- [10] J. Takala, "Determinants of splanchnic blood flow.," *Br. J. Anaesth.*, vol. 77, no. 1, pp. 50–8, Jul. 1996.
- [11] C. Vollmer, M. Swertz, I. Bauer, and O. Picker, "Hypothermia improves gastric mucosal oxygenation during haemorrhagic shock," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 29, p. 63, 2012.
- [12] H. Parissis, U. Hamid, A. Soo, and B. Al-Alao, "Brief review on systematic

- hypothermia for the protection of central nervous system during aortic arch surgery: a double-sword tool?," *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 6, no. 1, p. 153, Jan. 2011.
- [13] K. H. Polderman, "Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence.," *Intensive Care Med.*, vol. 30, no. 4, pp. 556–75, Apr. 2004.
- [14] R. Tissier, B. Ghaleh, M. V Cohen, J. M. Downey, and A. Berdeaux, "Myocardial protection with mild hypothermia.," *Cardiovasc. Res.*, vol. 94, no. 2, pp. 217–25, May 2012.
- [15] A. Deussen, "[Hyperthermia and hypothermia. Effects on the cardiovascular system].," *Anaesthetist*, vol. 56, no. 9, pp. 907–11, Sep. 2007.
- [16] G. Ristagno, S. Tantillo, S. Sun, M. H. Weil, and W. Tang, "Hypothermia improves ventricular myocyte contractility under conditions of normal perfusion and after an interval of ischemia.," *Resuscitation*, vol. 81, no. 7, pp. 898–903, Jul. 2010.
- [17] X. He, F. Su, F. S. Taccone, L. K. Maciel, and J.-L. Vincent, "Cardiovascular and microvascular responses to mild hypothermia in an ovine model.," *Resuscitation*, vol. 83, no. 6, pp. 760–6, Jun. 2012.
- [18] H. Li and D. Wang, "Mild hypothermia improves ischemic brain function via attenuating neuronal apoptosis.," *Brain Res.*, vol. 1368, pp. 59–64, Jan. 2011.
- [19] T. Deniz *et al.*, "The effect of hypothermia on splanchnic flows and lung in a two-hit hemorrhagic shock model.," *J. Surg. Res.*, vol. 158, no. 1, pp. 121–6, Jan. 2010.
- [20] S. Ohta, T. Yukioka, T. Wada, Y. Miyagatani, H. Matsuda, and S. Shimazaki, "Effect of mild hypothermia on the coefficient of oxygen delivery in hypoxemic dogs.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 78, no. 6, pp. 2095–9, Jun. 1995.
- [21] U. Ottermann, R. Dudziak, E. Appel, and D. Palm, "The effect of hypothermia and methoxyflurane-anaesthesia on sympatho-neuronal and sympatho-adrenal activity in the course of cardiac surgery (author's transl).," *Anaesthetist*, vol. 28, no. 12, pp. 551–556, 1979.
- [22] E. Simon, "Aktivitätsänderungen im cervikalen Sympathikus während spinaler Hypothermie.," *J. Neurovisc. Relat.*, vol. 31, pp. 160–274, 1969.

- [23] S. M. Frank, P. Satitpunwaycha, S. R. Bruce, P. Herscovitch, and D. S. Goldstein, "Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake humans.," *Clin. Sci. (Lond).*, vol. 104, no. 5, pp. 503–8, May 2003.
- [24] S. M. Frank *et al.*, "The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial.," *Anesthesiology*, vol. 82, no. 1, pp. 83–93, Jan. 1995.
- [25] E. B. Westcott and S. S. Segal, "Perivascular innervation: a multiplicity of roles in vasomotor control and myoendothelial signaling.," *Microcirculation*, vol. 20, no. 3, pp. 217–38, Apr. 2013.
- [26] G. Currie, E. M. Freel, C. G. Perry, and A. F. Dominiczak, "Disorders of blood pressure regulation-role of catecholamine biosynthesis, release, and metabolism.," *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 14, no. 1, pp. 38–45, Feb. 2012.
- [27] M. Saccò *et al.*, "The relationship between blood pressure and pain.," *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).*, vol. 15, no. 8, pp. 600–5, Aug. 2013.
- [28] I. Schwartges, L. Schwarte, and C. Beck, "Sympathetic nervous system mediates hypercapnic effects on gastric mucosal oxygenation in anesthetised dogs: 4AP4-4," *Eur. J. ...*, p. 77, 2010.
- [29] E. C. van Leersum, "Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren," *Pflüger's Arch. für die gesamte Physiol. des Menschen und der Tiere*, vol. 142, no. 7–8, pp. 377–395, 1911.
- [30] R. G. Rossing and S. M. Cain, "A nomogram relating pO₂, pH, temperature, and hemoglobin saturation in the dog.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 21, no. 1, pp. 195–201, 1966.
- [31] a H. Gandjbakhche, R. F. Bonner, a E. Arai, and R. S. Balaban, "Visible-light photon migration through myocardium in vivo.," *Am. J. Physiol.*, vol. 277, no. 2, pp. H698–H704, 1999.
- [32] A. Dogliotti, "A new method of block anesthesia. Segmental peridural spinal anesthesia," *Am. J. Surg.*, vol. 20, pp. 107–118, 1933.
- [33] J. Peters, R. Schlaghecke, H. Thouet, and J. O. Arndt, "Endogenous vasopressin supports blood pressure and prevents severe hypotension during epidural anesthesia in conscious dogs.," *Anesthesiology*, vol. 73, no. 4, pp. 694–702, Oct. 1990.
- [34] H. T. Hammel, 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.*, vol. 194, no. 1, pp. 99–108, 1958.
- [35] C. a. Bradbrook, L. Clark, A. H. a Dugdale, J. Burford, and M. Mosing, "Measurement of respiratory system compliance and respiratory system resistance in healthy dogs undergoing general anaesthesia for elective orthopaedic procedures," *Vet. Anaesth. Analg.*, vol. 40, pp. 382–389, 2013.
- [36] T. Kazama and K. Ikeda, "Comparison of MAC and the Rate of Rise of Alveolar Concentration of Sevoflurane with Halothane and Isoflurane in the Dog," *Anesthesiology*, vol. 68, no. 3, pp. 435–437, 1988.
- [37] I. Schwartges, L. A. Schwarte, A. Fournell, T. W. L. Scheeren, and O. Picker, "Hypercapnia induces a concentration-dependent increase in gastric mucosal oxygenation in dogs.," *Intensive Care Med.*, vol. 34, no. 10, pp. 1898–906, Oct. 2008.
- [38] S. M. Watolla-porath, "Vasopressin vermittelt die Protektion von Mund- und Magenschleimhaut durch Hypothermie," Heinrich-Heine-Universität, 2016.
- [39] O. Picker, a W. Schindler, and T. W. Scheeren, "Endogenous endothelin and vasopressin support blood pressure during epidural anesthesia in conscious dogs.," *Anesth. Analg.*, vol. 93, no. 6, p. 1580–6, table of contents, Dec. 2001.
- [40] H. B. Hopf, R. Schlaghecke, and J. Peters, "Sympathetic neural blockade by thoracic epidural anesthesia suppresses renin release in response to arterial hypotension," *Anesthesiology*, vol. 80, no. 5, p. 992–999; discussion 27A–28A, 1994.
- [41] V. A. Alabaster and M. J. Davey, "The alpha 1-adrenoceptor antagonist profile of doxazosin: preclinical pharmacology.," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 21 Suppl 1, no. SUPPL. 1, p. 9S–17S, 1986.
- [42] L. a. Schwarte, O. Picker, C. Höhne, a. Fournell, and T. W. L. Scheeren, "Effects of thoracic epidural anaesthesia on microvascular gastric mucosal oxygenation in physiological and compromised circulatory conditions in dogs," *Br. J. Anaesth.*, vol. 93, no. 4, pp. 552–559, 2004.
- [43] D. N. Granger, P. D. Richardson, P. R. Kvietys, and N. a Mortillaro, "Intestinal blood flow.," *Gastroenterology*, vol. 78, no. 4, pp. 837–63, 1980.
- [44] I. Schwartges, O. Picker, C. Beck, T. W. L. Scheeren, and L. A. Schwarte, "Hypercapnic acidosis preserves gastric mucosal microvascular oxygen

- saturation in a canine model of hemorrhage.," *Shock*, vol. 34, no. 6, pp. 636–42, Dec. 2010.
- [45] S. Lipińska, S. Foryś, and J. Lipińska, "The post-haemorrhagic vasopressin release into the blood," *J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 55, no. 1 I, pp. 73–83, 2004.
- [46] H. Bomberg *et al.*, "Vasopressin aggravates cardiopulmonary bypass-induced gastric mucosal ischemia.," *Eur. Surg. Res.*, vol. 54, no. 1–2, pp. 75–86, Jan. 2015.
- [47] B. E. Fortune and R. J. Groszmann, "Combination of splanchnic vasoconstrictors and endoscopic band ligation is an effective treatment strategy for acute variceal hemorrhage; but how do we get those drugs approved by the FDA?," *Hepatology*, vol. 60, no. 3, pp. 789–91, Sep. 2014.
- [48] C. Vollmer, I. Schwartges, S. Naber, C. Beck, I. Bauer, and O. Picker, "Vasopressin V1A receptors mediate the increase in gastric mucosal oxygenation during hypercapnia.," *J. Endocrinol.*, vol. 217, no. 1, pp. 59–67, Jan. 2013.
- [49] M. Bucher, J. Hobbhahn, K. Taeger, and A. Kurtz, "Cytokine-mediated downregulation of vasopressin V(1A) receptors during acute endotoxemia in rats.," *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 282, pp. R979–R984, 2002.
- [50] P. R. Evora, P. J. Pearson, and H. V Schaff, "Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V1-receptor-mediated production of nitric oxide.," *Chest*, vol. 103, no. 4, pp. 1241–5, Apr. 1993.
- [51] S. C. Wood and R. Gonzales, "Hypothermia in hypoxic animals: mechanisms, mediators, and functional significance.," *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, vol. 113, no. 1, pp. 37–43, Jan. 1996.
- [52] C. Vollmer, I. Schwartges, M. Swertz, C. Beck, I. Bauer, and O. Picker, "Hypothermia improves oral and gastric mucosal microvascular oxygenation during hemorrhagic shock in dogs," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2013, 2013.
- [53] K. G. Monsieurs *et al.*, "European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary.," *Resuscitation*, vol. 95, pp. 1–80, Oct. 2015.

- [54] A. W. Flemmer, R. F. Maier, and H. Hummler, *Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie*, no. 24. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-023l_S2k_Behandlung_der_neonatalen_Aphyxie_unter_besonderer_Ber%C3%BCcksichtigung_der_therapeutischen_Hypothermie_2013-06.pdf, 2013.
- [55] J. Se, M. Berg, R. Hunt, T. Wo, I. Te, and D. Pg, “Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy (Review),” *Cochrane Libr.*, no. 3, 2013.
- [56] J. Vaquero, “Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure.,” *Neurochem. Int.*, vol. 60, no. 7, pp. 723–35, Jun. 2012.
- [57] K. H. Polderman, I. Herold, and R. Article, “Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods.,” *Crit. Care Med.*, vol. 37, no. 3, pp. 1101–20, Mar. 2009.
- [58] J. Seghatchian and J. S. Putter, “Advances in transfusion science for shock-trauma: Optimising the clinical management of acute haemorrhage,” *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 53, no. 3, pp. 412–422, Dec. 2015.
- [59] M. Jacob and P. Kumar, “The challenge in management of hemorrhagic shock in trauma,” *Med. J. Armed Forces India*, vol. 70, no. 2, pp. 163–169, 2014.
- [60] W. Carlino, “Damage control resuscitation from major haemorrhage in polytrauma,” *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.*, vol. 24, no. 2, pp. 137–141, 2014.
- [61] S. A. Tisherman, “Hypothermia and injury.,” *Curr. Opin. Crit. Care*, vol. 10, no. 6, pp. 512–519, 2004.
- [62] S. H. Kim, S. W. Stezoski, P. Safar, A. Capone, and S. Tisherman, “Hypothermia and minimal fluid resuscitation increase survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats.,” *J. Trauma*, vol. 42, no. 2, pp. 213–22, Feb. 1997.
- [63] A. Takasu, P. Carrillo, S. W. Stezoski, P. Safar, and S. A. Tisherman, “Mild or moderate hypothermia but not increased oxygen breathing prolongs survival during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats, with monitoring of visceral dysoxia,” *Crit. Care Med.*, vol. 27, no. 8, pp. 1557–1564, 1999.

Eidesstattliche Versicherung

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

Köln, 04. April 2017