

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor:

Univ. Prof. Dr. med. B. H. Pannen

**Einfluss lokaler Hypothermie auf die Mikrozirkulation der
oralen und gastralen Mukosa**

Dissertation

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

vorgelegt von

Michael Artur Smyk

2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Olaf Picker

Zweitgutachter: Priv. Doz. Dr. med. Alexander Assmann

*Gewidmet meinen Eltern
Marzenna Smyk und Peter Smyk*

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Truse R, Smyk M, Schulz J, Herminghaus A, Weber APM, Mettler-Altmann T, Bauer I, Picker O, Vollmer C.

Regional hypothermia improves gastric microcirculatory oxygenation during hemorrhage in dogs.

PLoS One. 2019 Dec 10;14(12)

Zusammenfassung

In früheren Studien konnten wir zeigen, dass eine milde systemische Hypothermie die Oxygenierung der gastralen Mukosa während Hypoxie und im hämorrhagischen Schock verbessert. Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob auch die lokale Kühlung des Magens und der oralen Mukosa bei Erhalt der systemischen Normothermie einen Einfluss auf die gastrale Mikrozirkulation während eines milden hämorrhagischen Schocks hat.

Nach Genehmigung wurden die Versuche an sechs anästhesierten, beatmeten, weiblichen Foxhounds in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte mit oder ohne Hämorrhagie (Entzug von 20% des Blutvolumens für 60min). Gastral wurde ein Kühlballon, oral ein Kühlkissen eingeführt und für die lokale Kühlung auf 34°C mit kalter Lösung bzw. in der Kontrolle mit warmer Lösung gespült. Es erfolgte eine kontinuierliche Temperaturkontrolle der oralen und gastralen Mukosa. Die orale und gastrale mikrozirkulatorische Oxygenierung (μHbO_2), sowie die Flussrate (μFlow) wurden mittels Reflexionsspektrofotometrie bzw. Laser-Doppler erfasst. Systemische hämodynamische Variablen wurden mit transpulmonaler Thermodilution ermittelt. $\text{MW} \pm \text{SEM}$, $p < 0,05$.

Unter physiologischen Bedingungen beeinflusste die lokale Hypothermie die Mikrozirkulation nicht. Im hämorrhagischen Schock fiel die gastrale μHbO_2 von $72 \pm 2\%$ auf $38 \pm 4\%$ ab. Lokale Kühlung verringerte den Abfall der μHbO_2 im Schock (von $74 \pm 3\%$ auf $52 \pm 4\%$). Systemische hämodynamische Parameter, der gastrale μFlow , die mukosale Sauerstoffaufnahme und das Sauerstoffangebot wurden durch die lokale Hypothermie nicht beeinflusst. Oral war kein Effekt nachweisbar.

Die lokale Hypothermie der Magenschleimhaut ist in der Lage, den Abfall der lokalen Oxygenierung im hämorrhagischen Schock zu vermindern. Bei unveränderter lokaler Perfusion beruht dies nicht auf einem gesteigerten Sauerstoffangebot, sondern wahrscheinlich auf einem lokal verminderten Sauerstoffverbrauch.

English Abstract

In previous studies, we demonstrated that systemic hypothermia improves gastric mucosal oxygenation during hypoxia and in hemorrhagic shock. The aim of this study was to analyze the effects of regional gastric and oral mucosal hypothermia on local microcirculation during mild hemorrhagic shock.

After approval, the experiments were performed on 6 anesthetized, ventilated, female foxhounds in randomized order. The examination was carried out with or without hemorrhage (withdrawal of 20% of the blood volume for 60 min). To achieve a regional mucosal hypothermia to 34°C a balloon was inserted into the stomach and perfused with cool water. At the oral mucosa a cooling pad was inserted and perfused for local cooling to 34 ° C with a coolant or in the control with warm solution. Gastric and oral mucosal temperature and systemic temperature were measured continuously. The oral and gastric microcirculatory oxygenation (μHbO_2) as well as the flow rate (μFlow) were measured by reflection spectrophotometry and laser doppler, respectively. Systemic haemodynamic variables were determined by transpulmonary thermodilution. MW $\pm$ SEM, $p < 0.05$.

During physiological conditions, local hypothermia did not affect microcirculation. Under haemorrhagic shock, gastric μHbO_2 decreased from $72 \pm 2\%$ to $38 \pm 4\%$. Gastrally, local cooling attenuated the shock induced decrease in μHbO_2 (from $74 \pm 3\%$ to $52 \pm 4\%$) without any influence on systemic haemodynamic parameters, μFlow , mucosal oxygen uptake or oxygen supply. No effect was detectable at the oral mucosa.

Local gastric mucosal hypothermia is able to reduce the decline in local oxygenation under hemorrhagic shock. With unchanged local perfusion, this is not due to a larger oxygen supply, but probably to a reduced local oxygen consumption.

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
μFlow	mikrozirkulatorischer Blutfluss
μHbO ₂	mikrovaskuläre Sauerstoffsättigung
μVelo	mikrozirkulatorische Flussgeschwindigkeit
Abb.	Abbildung
ANOVA	<i>Analysis of Variance for Repeated Measurements</i>
APSI	<i>Average Perfused Speed Indicator</i>
aU	<i>Arbitrary Units</i>
CaO ₂	arterieller Sauerstoffgehalt
dP _{max}	Index der linksventrikulären Kontraktilität
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
g	Gramm
HCO ₃ ⁺	Bikarbonat
HR	<i>Heart Rate</i>
HT	Hypothermie
HTHV	Versuchsgruppe unter Hypothermie und Hämorrhagie
HTNV	Versuchsgruppe unter Hypothermie und Normovolämie
Hz	Hertz
I.E.	Internationale Einheit
IDF	<i>Incident Dark Field Illumination</i>
in	Zoll
KG	Körpergewicht
LED	<i>light-emitting Diode</i>
MAP	<i>Mean Arterial Pressure</i>
MFI	<i>Microcirculatory Flow Index</i>
MW	Mittelwert
l	Liter

NT	Normothermie
NTHV	Versuchsgruppe unter Normothermie und Hämorrhagie
NTNV	Versuchsgruppe unter Normothermie und Normovolämie
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartikeldruck
PiCCO	<i>Pulse Contour Cardiac Output</i>
pO ₂	Sauerstoffpartikeldruck
PPV	<i>Proportion of Perfused Vessels</i>
PVD	<i>Perfused Vessel Density</i>
rcf	<i>Relative Centrifugal Force</i>
rHb	lokale Hämoglobinmenge
s.	siehe
SEM	<i>Standard Error of the Mean</i>
SI	<i>Speed Indicator</i>
STEMI	<i>ST-Segment Elevation Myocardial Infarction</i>
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand
Tab.	Tabelle
TOF	<i>Train of Four</i>
TVD	<i>Total Vessel Density</i>
vgl.	Vergleiche
ZVD	Zentralvenöser Druck

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
English Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Inhaltsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	- 1 -
2 Material und Methoden	- 5 -
2.1 Versuchstiere.....	- 5 -
2.2 Voroperation	- 6 -
2.3 Messungen	- 6 -
2.3.1 Datenerfassung.....	- 6 -
2.3.2 Herzfrequenz	- 6 -
2.3.3 Mittlerer arterieller Blutdruck	- 6 -
2.3.4 Herzzeitvolumen.....	- 7 -
2.3.5 Körpertemperatur	- 8 -
2.3.6 Relaxometrie.....	- 8 -
2.3.7 Atem- und Narkosegaskonzentration.....	- 9 -
2.3.8 Blutgasanalyse	- 9 -
2.3.9 Messung der Mikrozirkulation.....	- 10 -
2.3.10 Messung der Transport- und Barrierefunktion der Mukosa	- 14 -
2.4 Interventionen.....	- 16 -
2.4.1 Hämorrhagie	- 16 -
2.4.2 Anpassung der lokalen Temperatur.....	- 16 -
2.5 Versuchsprotokoll.....	- 20 -
2.5.1 Versuchsablauf	- 20 -
2.5.2 Versuchsgruppen	- 22 -
2.5.3 Übersicht des Versuchsprotokolls	- 23 -
2.6 Statistische Auswertung.....	- 23 -

3	Ergebnisse	- 24 -
3.1	Einfluss lokaler Hypothermie auf die gastrale und orale Mukosa unter normovolämen Kreislaufbedingungen	- 24 -
3.1.1	Mikrozirkulation	- 24 -
3.1.2	Kreislaufparameter	- 28 -
3.1.3	Metabolische Parameter	- 29 -
3.2	Einfluss lokaler Hypothermie auf die orale und gastrale Mukosa unter Hämorrhagie... 29 -	
3.2.1	Mikrozirkulation	- 29 -
3.2.2	Kreislaufparameter	- 33 -
3.2.3	Metabolische Parameter	- 35 -
3.3	Temperaturkontrolle	- 37 -
3.4	Einfluss lokaler Hypothermie auf die Barrierefunktion der gastralen Mukosa	- 40 -
4	Diskussion	- 41 -
4.1	Zentrale Aussagen	- 41 -
4.2	Methodenkritik.....	- 41 -
4.3	Ergebnisdiskussion.....	- 44 -
4.4	Klinische Relevanz der Ergebnisse	- 48 -
4.5	Zusammenfassung	- 49 -
5	Literaturverzeichnis.....	- 50 -
6	Anhang.....	- 60 -

1 Einleitung

Die Funktion der Mukosa des Gastrointestinaltraktes beschränkt sich unter physiologischen Bedingungen nicht nur auf die Verdauung und Absorption von Nahrungsbestandteilen. Neben ihrer endokrinen, immunologischen und metabolischen Funktion, spielt sie auch eine entscheidende Rolle als Barriere gegenüber der sich im Darmlumen befindlichen Bakterienflora [1]. Neben lokalen immunologischen Faktoren und der Sekretion einer Schleimschicht, wird diese Barrierefunktion überwiegend durch enge Zell-Zell-Kontakte gebildet, wie z. B. *Tight Junction* oder Desmosome [2-5]. Eine suffiziente Oxygenierung ist zentral für die Integrität der intestinalen Barriere. Eine eingeschränkte Oxygenierung erhöht die Permeabilität der Mukosa für kleine Moleküle [6], ermöglicht den Übertritt von pathogenen Keimen und Endotoxinen und begünstigt die Entwicklung von systemischen Infektionen [7]. Die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren in das portale Blut und die mesenterialen Lymphgefäße tragen dabei maßgeblich zu der Schädigung peripherer Organe bei [8]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer funktionierenden gastrointestinalen Barriere und ihre Relevanz für den Krankheitsverlauf von Patienten, insbesondere im Kontext einer intensivmedizinischen Behandlung.

Die Integrität der gastrointestinalen Barrierefunktion ist abhängig von einer ausreichenden Perfusion und Versorgung mit Sauerstoffstoff [9]. Gewährleistet wird dies u.a. durch eine Autoregulation des Gefäßbetts, d.h. der Abfall der Gewebsdurchblutung ist nicht direkt proportional zum Abfall des Perfusionsdrucks [10]. Auch sind die mesenterialen Organe in der Lage unter reduziertem Perfusionsdruck ihre Sauerstoffausschöpfung zu steigern, um den bestehenden Sauerstoffbedarf adäquat zu decken [11]. Unter physiologischen Kreislaufbedingungen erhält der Gastrointestinaltrakt 20 bis 30 % des Herzzeitvolumens, wobei er nur 5 % des gesamten Körpergewichts ausmacht. Bis zu 70 % des Blutflusses entfallen auf die Mukosa und Submukosa, wobei die Hälfte davon allein den apikalen Anteilen der Villi zukommen [9]. Die anatomische Architektur der die Villi versorgenden Blutgefäße weist charakteristische Besonderheiten auf. So teilt sich der

Blutfluss in zwei parallel zueinander geschaltete Kreisläufe auf. Einer zuständig für die Versorgung der Tunica muscularis und der zweite für die Versorgung der Mukosa, sowie Submukosa. Die Durchblutung der Mukosa wiederum ist in Serie geschaltet hinter die der Submukosa [12]. Innerhalb des jeweiligen Villus verläuft eine einzelne Arteriole von der Submukosa aus bis zu dessen apikalen Ende und verzweigt sich von dort baumartig in ein kapillares Netzwerk. Dieses Netzwerk bzw. Geflecht verläuft von der Spitze des Villus, außen unterhalb der Mukosa, bis zu dessen Basis. Dort wiederum vereint es sich zu einer einzelnen Venole [13, 14]. Die relative Nähe des zu- und abführenden Gefäßes ermöglicht die direkte Diffusion von Sauerstoff aus dem sauerstoffreichen arteriellen System in das sauerstoffarme venöse System, insbesondere an der Villusbasis [13]. Es entsteht so ein hypoxischer Gradient an der Villusspitze [15]. Dieser Kurzschluss macht die Mukosa an der Spitze des Villus stärker empfindlich gegenüber ischämisch-hypoxischen Bedingungen [9], wie sie z.B. während eines hämorrhagischen Schock auftreten.

Im hämorrhagischen Schock führt die Aktivierung des Sympathikus zu einer Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens zu Gunsten lebenswichtiger Organe, auf Kosten u.a. der Splanchnikusperfusion [16, 17]. Wie oben beschrieben, begünstigt eine intestinale Minderperfusion die Entwicklung einer systemischen Inflammation und eines Multiorganversagens. Es ist daher von entscheidender Bedeutung, die Splanchnikusperfusion auch unter pathologischen Kreislaufbedingungen aufrecht zu erhalten. Bisherige Ansätze konzentrieren sich dabei auf die Wiederherstellung systemischer hämodynamischer Variablen [18]. Allerdings greift die Fokussierung auf makrohämodynamische Zielwerte zu kurz. Selbst bei noch unveränderter Makrozirkulation kann die Mikrozirkulation bereits substantielle Störungen aufweisen [19]. Demnach erscheint es naheliegend direkt die intestinale Mikrozirkulation zu überwachen. Die Messung der gastrointestinalen Mikrozirkulation ist im klinischen Alltag aufwendig. Änderungen der einfach zugänglichen oralen Mikrozirkulation scheinen allerdings Veränderungen der weiter aboral gelegenen gastrointestinalen Mikrozirkulation widerzuspiegeln [19-22]. Allerdings ist die Studienlage hierzu nicht einheitlich [23, 24].

Die milde therapeutische Hypothermie ist eine etablierte klinische Therapiestrategie zur Organprotektion, insbesondere von Hirn und Herz, während unterschiedlicher pathologischer Bedingungen [25-28]. Eine milde therapeutische Hypothermie verbessert die langfristige neurologische Funktion von Patienten nach überlebtem präklinischem Herzstillstand [29]. Ähnliches gilt für Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck nach Schädel-Hirn-Trauma [30] und möglicherweise auch bei einem ischämischen Schlaganfall [31-33]. Aktuell wird eine therapeutische Hypothermie für 24 – 48 Stunden mit einer Zielkörpertemperatur von 33 bis 36 °C empfohlen bei Patienten nach präklinischem Kreislaufstillstand [34]. Eine Senkung des zellulären Sauerstoffverbrauchs um bis zu 50 % bei einer Reduktion der Körperkerntemperatur um 10 °C scheint zentral für die Gewebeprotektion zu sein [35, 36]. Andere Untersuchungen zeigten eine reduzierte leukozytäre Freisetzung von Sauerstoffradikalen und proinflammatorischer Zytokine, sowie eine gehemmte Gewebsmigration von Leukozyten, welche eine verringerte Entzündungsreaktion zu Folge haben [37].

Aufgrund von relevanten Nebenwirkungen unterliegt der klinische Einsatz therapeutischer Hypothermie aber einigen Einschränkungen. Im Rahmen eines schweren Traumas führt eine Hypothermie zusammen mit einer Azidose zur Entstehung einer Trauma-induzierten Koagulopathie. Diese ist mit einer Letalität von 30% bis 40% bei milder Hypothermie von 34°C und bis zu 100 % bei unter 30 °C assoziiert [38, 39]. Hypotherme Patienten zeigen einen erhöhten Bedarf an vasoaktiven Medikamenten nach Herzstillstand [40]. Elektrolytverschiebungen während der Induktion und Wiedererwärmung bergen ein zusätzliches Risiko für Arrhythmien [41].

Um etwaige systemische Nebenwirkungen zu vermeiden, wäre eine lokale bzw. selektive Applikation der therapeutischen Hypothermie erstrebenswert, wie sie z.B. nach Schädel-Hirn-Traumen bereits eingesetzt wird [42].

Die Wirkung der Hypothermie auf den gastrointestinalen Trakt ist aber noch nicht abschließend geklärt. Tierversuche zeigten bisher keine eindeutigen Ergebnisse. So konnte an Ratten unter Hypothermie ein erhöhter mesenterialer Blutfluss gezeigt werden, während an Schweinen ein verringerter Blutfluss im Splanchnikusgebiet nachgewiesen wurde [43, 44]. Am Hundemodell konnte demonstriert werden, dass eine Senkung der Körpertemperatur auf 34 °C die Oxygenierung der oralen und gastralen Mukosa unter hämorrhagischen Bedingungen durch eine Steigerung des mikrozirkulatorischen Blutflusses verbessern kann [45]. Der exakte Wirkmechanismus auf die Mikrozirkulation ist derzeit aber noch unklar. Angesichts der bereits beschriebenen Nachteile einer systemischen Hypothermie, wäre es im Bereich der gastrointestinalen Mikrozirkulation wünschenswert die Möglichkeiten der lokalen Hypothermie zu nutzen. Der obere Gastrointestinaltrakt eignet sich hierbei als lokaler Einsatzort besonders, da er leicht und nicht invasiv zugänglich ist z.B. im Rahmen einer Gastroskopie oder über eine Magensonde. Entsprechend wäre er also auch nicht invasiven Kühlmethoden zugänglich. Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob eine milde lokale therapeutische Hypothermie der gastralen und oralen Mukosa unter physiologischen und hämorrhagischen Bedingungen möglich ist und ob diese einen Einfluss auf die lokale Mikrozirkulation hat. Im Genauen sollen entsprechend folgende Fragen geklärt werden:

1. Verändert die lokale milde Hypothermie (34 °C) unter physiologischen Bedingungen die Mikrozirkulation von oraler und gastraler Mukosa?
2. Verändert die lokale milde Hypothermie (34 °C) unter hämorrhagischen Bedingungen die Mikrozirkulation von oraler und gastraler Mukosa?
3. Verändert die lokale milde Hypothermie (34 °C) unter hämorrhagischen Bedingungen die Barrierefunktion der gastralen Mukosa?
4. Beeinflusst die lokale milde Hypothermie (34 °C) unter physiologischen oder hämorrhagischen Bedingungen systemische Parameter?

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere

Für die Versuchsreihe wurden sechs weibliche Foxhounds, mit einem Körpergewicht zwischen 28 und 36 kg eingesetzt. Die Versuchstiere durchliefen in randomisierter Reihenfolge jede der vier Versuchsgruppen (*Cross-Over Design*). Die Versuche wurden zuvor durch das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (Aktenzeichen 84-02.04.2012.A152) genehmigt. Die Versuchstiere wurden in der Tierversuchsanlage der Zentralen Einrichtung für Tierforschung und wissenschaftliche Tierschutzaufgaben der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gehalten. Die Fütterung erfolgte mit Standarttrockenfutter (V3286-000 Hd Ereich, extrudiert, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) und das Gewicht wurde durch eine geregelte Nahrungszufuhr und regelmäßigen Auslauf konstant gehalten. Um einen Einfluss des Oestrus auf die Ergebnisse auszuschließen, wurden vor Beginn der Versuchsreihe alle Versuchstiere kastriert. Zwischen zwei Versuchen eines einzelnen Tieres wurde eine Pause von mindestens drei Wochen eingehalten, um eine Erholung von der Narkose, sowie der ggf. stattgefundenen Hämorrhagie zu ermöglichen. Vor jedem Versuch wurde eine 12-stündige Nahrungskarenz mit Wasser *ad libitum* eingehalten, um eine möglichst vollständige Magenentleerung zu erreichen und somit Störungen der gastralen Messungen zu verhindern. Alle Versuche fanden zur selben Tageszeit und in denselben Räumlichkeiten statt. Die Temperatur wurde dabei auf einem für die Versuchstiere temperaturneutralen Niveau von 24 °C gehalten [49]. Um das Stressniveau für die Versuchstiere niedrig zu halten und eine reibungslose Narkoseeinleitung zu erreichen, wurden im Vorfeld alle Tiere kontinuierlich an die Räumlichkeiten, die Situation und das anwesende Personal gewöhnt. Alle an den Versuchen beteiligten ExperimentatorInnen sind im Besitz des notwendigen Fachkundenachweises entsprechend §9 des Tierschutzgesetzes.

2.2 Voroperation

Im Vorfeld der Versuchsreihe wurden die Aa. carotides aller Versuchstiere operativ freigelegt und in oberflächliche Hautschlingen eingebettet, um eine einfache, repetitive arterielle Punktion zu ermöglichen [50].

2.3 Messungen

2.3.1 Datenerfassung

Mit Hilfe eines Mehr-Kanal-Oszillographen (11-G4145-01, Gould Inc., Cleveland, OH, USA) wurden die kontinuierlich gemessenen Parameter (EKG, art. Blutdruck, Atemwegsdruck) vorverstärkt und mittels eines Analog-Digital-Wandlers (Powerlab/800, ADInstruments, Castle Hill, Australien; 400 Hz) weiterverarbeitet. Die weiteren kontinuierlich gemessenen Parameter (inspiratorischer Sauerstoffkonzentration, endexpiratorische Kohlenstoffdioxid- und Sevoflurankonzentration) wurden direkt digital aufgezeichnet. Die so gewonnenen Signale wurden daraufhin mit einem Personal Computer (Betriebssystem: Microsoft Windows XP, Microsoft Corporation, Redmond, USA) mit der Software Chart (Chart Version 4.2, ADInstruments, Pty Ltd., Castle Hill, Australien) visuell dargestellt und aufgezeichnet.

2.3.2 Herzfrequenz

Mittels dreier Nadelelektroden am linksseitigen Rumpf des Versuchstieres, wurde ein Elektrokardiogramm abgeleitet. Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte durch die Software Chart R- bzw. S-Zacken gesteuert.

2.3.3 Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Druck (MAP) wurde mittels eines druckfesten und mit heparinisierten Flüssigkeit (Heparin-Na 5000 I.E./ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)

gefüllten 5 F Katheters (PULSIOCATH arterieller Thermodilutionskatheter PV2015L20, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) gemessen. Dieser wurde über eine der beiden Aa. carotides bis in die Aorta ascendens eingeführt. Zur Kontrolle der Lage diente hierbei die dargestellte Blutdruckkurve. Ein auf Herzhöhe befestigter Druckwandler (Modell P23 ID, Gould Statham, Elk Grove, IL, USA), wobei der Processus spinosus des 7. Halswirbels als Orientierungspunkt fungierte, diente zur Erfassung des MAP. Vor jedem einzelnen Versuch wurde der Druckwandler und die Software mittels einer Eichwaage nach Gauer (HSE Druckeichgerät Typ 367, Hugo Sachs Elektronik, March, Großbritannien) eingestellt. Durch Integration der Blutdruckkurve wurde anschließend der MAP berechnet.

2.3.4 Herzzeitvolumen

Die transpulmonale Thermodilution (PiCCO 4.2, PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) wurde genutzt, um das Herzzeitvolumen (HZV) zu erfassen. Gegenüber einer Thermodilution über einen Katheter in der Arteria pulmonalis liegt hierbei der Vorteil in der geringeren Invasivität, sowie in der Unabhängigkeit von der Atemphase des Versuchstieres [51-53]. Dabei wurden ein Bolus 10ml gekühlter isotonischer Kochsalzlösung über eine großlumige periphere Venenverweilkanüle (Vasofix Safety, Größe 16 Gauge, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, GER) am Vorderlauf verabreicht. Nach der Lungenpassage des Injektats, wurde die Temperaturänderung in der Aorta ascendens über den einliegenden Katheter erfasst. Initial wurde die Thermodilution zweimal direkt aufeinanderfolgend durchgeführt, um Abweichungen zu erfassen und so eine möglichst hohe Reliabilität zu erreichen. Anschließend wurde die Thermodilution halbstündig durchgeführt. Die Aufzeichnung erfolgte computergestützt mittels PiCCO VoLEF Data Acquisition for Win32, Version 4.0 (PULSION Medical Systems AG, München). Die Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgte nach der Stewart-Hamilton-Formel:

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

T_B :	Bluttemperatur vor Injektion
T_{Bolus} :	Injektat-Temperatur
V_{Bolus} :	Injektat-Volumen
K :	Korrekturfaktor, aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat
$\int \Delta T_B * dt$:	Fläche unterhalb der Thermodilutionskurve

Ergänzend wurden weitere Parameter errechnet u.a. das Schlagvolumen (SV), der systemische vaskuläre Widerstand (SVR), sowie der Index der linksventrikulären Kontraktilität (dp_{max}). Der zentralvenöse Druck (ZVD) wurde nicht erfasst.

2.3.5 Körpertemperatur

Die Körperkerntemperatur der Versuchstiere wurde fortlaufend über den in der Aorta ascendens einliegenden Katheter gemessen. Um eine möglichst stabile Körpertemperatur zu erreichen und die Auswirkung der lokalen Hypothermie auf diese zu minimieren, wurden die Versuchstiere zugedeckt und bei Bedarf konvektiv gewärmt (500E BAIR HUGGER, AUGUSTINE MEDICAL, INC., Minnesota, USA).

2.3.6 Relaxometrie

Die *Train-of-Four*-Technik (TOF) wurde mit Hilfe eines Relaxometers (TOF Guard® INMT, Organon Teknika BV, Boxtel, Niederlande) zur Kontrolle der Muskelrelaxation eingesetzt. Die hierzu notwendigen Elektroden wurden am latero-dorsalen linken Oberschenkel des Hinterlaufs im Bereich des Nervus ischiadicus platziert und stimulierten mit einer Stromstärke von 15 mA und 2 Hz insgesamt viermal. Ein an den Zehen der linken Pfote angebrachter Beschleunigungssensor registrierte dabei den Ausschlag des Laufs. Sobald

nach der Verabreichung des Muskelrelaxans, die TOF-Ratio, also der aus der Stärke des ersten und vierten Ausschlags errechnete Quotient, 0.0 betrug, konnte von einer vollständigen Muskelrelaxation ausgegangen werden.

Nach Versuchsende konnte bei einer TOF-Ratio von 1.0 von einer vollständigen Erholung von der Muskelrelaxation ausgegangen werden.

2.3.7 Atem- und Narkosegaskonzentration

Die Messung der in- und expiratorischen Konzentrationen von Sauerstoff, Kohlendioxid, sowie die Sevoflurankonzentration, erfolgten kontinuierlich im Nebenstromprinzip (Capnomac Ultima, Datex 10 Division of Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland). Die Aufzeichnung der Werte wurde mittels eines Computers mit der Software Chart (vgl. Kapitel 2.3.1) umgesetzt.

2.3.8 Blutgasanalyse

In einem 30-minütigen Intervall wurde mit einer heparinisierten Spritze (PICO 50, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) eine arterielle Blutprobe gewonnen. Die Messung des Hämatokrits erfolgte mit Kapillarröhrchen (heparinisiert, Länge 75 mm, Durchmesser 1,15 mm, Brand GmbH, Wertheim, GER) nach 4-minütiger Zentrifugation (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Deutschland; 4 min bei 13.000 Umdrehungen/min nach DIN 58933-1).

Die Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen (Natrium, Kalium Calcium, Chlorid), der Blutgaspartialdrücke (Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid), des Basenüberschusses, der Glukose-, Hämoglobin-, Laktatkonzentration, sowie des pH-Wertes erfolgte mit einem Blutgasanalysegerätes (ABL 715, Radiometer Medial ApS, Bronshøj, Dänemark). Mittels einer an Hunde angepassten Hill-Formel wurde die Sauerstoffsättigung in Prozent bestimmt [54]. Die Summe aus an Hämoglobin gebundenem Sauerstoff, sowie dem im arteriellen Blut physikalisch gelöstem Sauerstoff bildete dabei den arteriellen Sauerstoffgehalt (C_aO_2):

$$C_aO_2 = Hb * 1,34 * S_a + pO_2 * 0,0031$$

C_aO_2 :	arterieller Sauerstoffgehalt
Hb :	Hämoglobinkonzentration
S_a :	arterielle Sauerstoffsättigung
pO_2 :	Sauerstoffpartialdruck

Durch Multiplikation mit dem Herzzeitvolumen ließ sich anschließend das systemische Sauerstoffangebot bestimmen:

$$DO_2 = CaO_2 * HZV$$

DO_2 :	systemisches Sauerstoffangebot
CaO_2 :	arterieller Sauerstoffgehalt
HZV :	Herzzeitvolumen

2.3.9 Messung der Mikrozirkulation

2.3.9.1 Gewebsspektrofotometrie der oralen und gastralen Mukosa

Die Bestimmung der oralen und gastralen regionalen Mikrozirkulation erfolgte mittels Weißlichtspektrofotometrie und Laser-Doppler (O2C Typ LW2222 Version 2, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) mit einer Flachsonde (LF-2, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) mukosaseitig an der Lefze, bzw. einer Mikrosonde (LM-10, LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) im Magen der Versuchstiere. Durch eine kontinuierliche grafische Darstellung des Signals auf einem integrierten Monitor wurde die korrekte Lage der jeweiligen Sonde überprüft. Es wird ein kontinuierliches Spektrum (Weißlichtspektrometrie) mit einer Wellenlänge von 420-1000 nm aus einer 20W-Xenon-Glühbirne, sowie ein Dioden-Laser mit einer spezifischen Wellenlänge von 820 nm im CW-Modus mit 30mW von der jeweiligen Sonde ausgestrahlt [55]. Dabei werden Blutgefäße, welche größer als 100µm sind, nicht von der Messung erfasst, da sie das gesamte

ausgestrahlte Licht bereits absorbieren [56]. Da die Messtiefe entscheidend von dem Abstand zwischen Detektor und Emitter des Lichts abhängt, bleibt die Messung auf die Mukosa beschränkt [57]. Die Absorptionsspektren von Hämoglobin ändern sich abhängig von dessen Sauerstoffsättigung [58]. Über den vom Hämoglobin wellenlängenabhängig veränderten Anteil des reflektierten Weißlichts, also dessen veränderte Farbe, lässt sich die mikrovaskuläre Sauerstoffsättigung (μHbO_2) bestimmen [55]. Anhand des absorbierten Weißlichts bzw. der Lichtabschwächung lässt sich wiederum die lokale Hämoglobinmenge (rHb) bestimmen [55]. Trifft das monochromatische Laserlicht auf einen sich bewegenden Erythrozyten, so kommt es zu einer Frequenzverschiebung [55]. Über die Messung dieser Frequenzverschiebung lässt sich nun mittels Dopplerformel die Geschwindigkeit der sich im untersuchten Areal befindlichen Erythrozyten (μVelo) bestimmen [59]. Aus der Intensität des detektierten Laserlichts, also dem Anteil des frequenzverschobenen zum nicht frequenzverschobenen Licht, lässt sich die Anzahl der sich im Gewebe befindenden Erythrozyten bestimmen. Die Integration der gemessenen Geschwindigkeiten multipliziert mit der Erythrozytenanzahl erlaubt die Abschätzung des mikrovaskulären Blutflusses (μFlow) [55]. Die lokale Hämoglobinmenge (rHb), der mikrozirkuläre Blutfluss (μFlow), sowie die Flussgeschwindigkeit (μVelo) werden in dimensionslosen *Arbitrary Units* (aU) angegeben [55].

2.3.9.2 Videomikroskopie der oralen Mukosa

Ergänzend wurde eine Videomikroskopie der oralen Mukosa durchgeführt. Zu jedem Messzeitpunkt wurden fünf Aufnahmen der Lefze erstellt. Eine einzelne Aufnahme ist 4 Sekunden lang und besteht aus 101 Einzelbildern. Die dabei eingesetzte Mikroskopiekamera (CytoCam, Braedius Medical, Huizen, Niederlande) basiert auf dem *Incident Dark Field Illumination* (IDF) Prinzip [60] kombiniert mit optischen und technischen Funktionen für eine optimierte Darstellung der aufgenommenen Mikrozirkulation [61]. Das Sichtfeld der Aufnahmen (s. Abb. 1) beträgt hierbei 1,55 mm x 1,16 mm [62]. Während einer Aufnahme wird die Mukosa durch ringförmig um die Optik angebrachte LEDs mit Lichtimpulsen von 2 ms mit einer Wellenlänge von 530 nm beleuchtet. Die gewählte

Wellenlänge der Lichtimpulse stimmt mit dem isobestischen Punkt von Desoxy- und Oxyhämoglobin überein, um eine optimale Darstellung der Erythrozyten unabhängig vom Oxygenierungszustand des Hämoglobins zu gewährleisten [58, 63, 64]. Um möglichst wenige Kompressionsartefakte zu erreichen wird beim Platzieren der Kamera auf der Mukosa, den Empfehlungen einer Konsensuskonferenz folgend, die Kamera leichtzurückgezogen und wieder erneut aufgesetzt [63]. Ein stagnierender oder diskontinuierlicher Fluss in venösen Gefäßen >30 µm wurde als Kompressionsartefakt gewertet [65] und die entsprechenden Aufnahmen wurden entweder wiederholt oder in der Auswertung verworfen. Die anschließende Auswertung (s. Abb. 2) wurde auf einem Computer (Windows 7, Microsoft Corporation, Redmond, USA) mit einer vom Braedius Medical bereit gestellten Software (CytoCam Tools 1.7.12, Braedius Medical, Huizen, NLD) durchgeführt [66]. Hierbei wurden folgende Werte von der Software berechnet: die gesamte Gefäßdichte *Total Vessel Density* (TVD [mm/mm²]), die Dichte der durchbluteten Gefäße *Perfused Vessel Density* (PVD [mm/mm²]), der Anteil der durchbluteten Gefäße an der gesamten Gefäßdichte *Proportion of Perfused Vessels* ($PPV = \frac{PVD}{TVD}$), der durchschnittliche Geschwindigkeitsindex der durchbluteten Gefäße *Average Perfused Speed Indicator* (APSI) [67]. Für die Bestimmung des PVD, PPV und APSI bestimmte die Software einen *Speed Indicator* (SI) zwischen 0 und Unendlich (∞) für jedes einzelne Gefäß unter 20µm Durchmesser [67]. Grundlage hierfür waren Intensitätsänderungen entlang der Längsachse der Blutgefäße. Sämtliche Gefäße mit einem SI größer 1 wurden als durchblutet angesehen und der Durchschnitt aller in die Auswertung eingeschlossener Gefäße bildete den APSI [67]. Ergänzend wurde der *Microcirculatory Flow Index* (MFI) bestimmt. Hierfür wurde jede einzelne Aufnahme in vier Quadranten eingeteilt (s. Abb. 1) und anschließend wurde die Flussqualität der sich in den jeweiligen Quadranten befindlichen Gefäße von einem Untersucher bestimmt [65, 68]. Eingeteilt wurde die Flussqualität auf einer Skala von 0 bis 3 (0 = kein Fluss (*absent*), 1 = unterbrochener Fluss (*intermittend*), 2 = zäher Fluss (*sluggish*), 3 = normaler Fluss (*normal*)). Anschließend wurde aus den einzelnen Werten der Quadranten der Durchschnitt für die jeweilige Aufnahme bestimmt und auf eine natürliche

Zahl gerundet. Das Gleiche geschah mit dem gerundeten Durchschnitt aller zu einem Messzeitpunkt erstellten und verwertbaren Aufnahmen. [65].

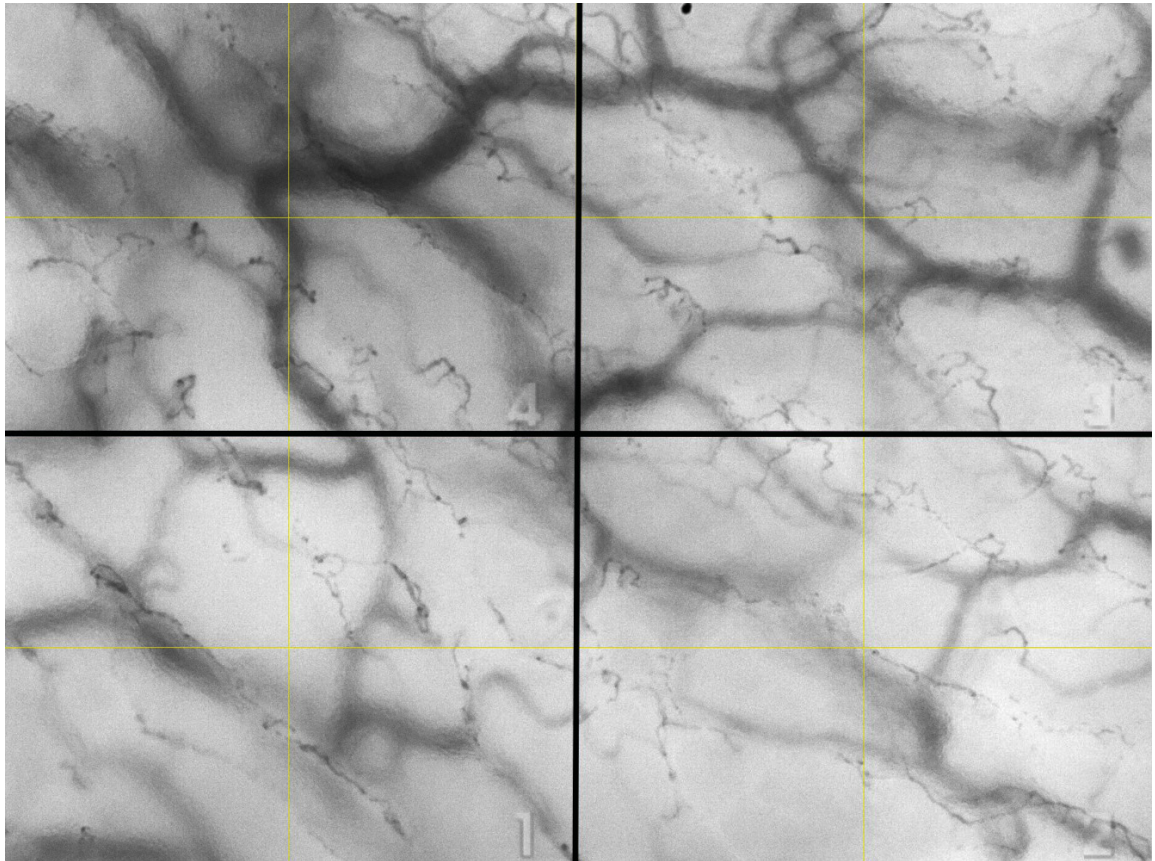


Abb. 1 Aufnahme der oralen Mukosa mittels CytoCam, das Sichtfeld ist 4-fach vergrößert und beträgt 1,55 x 1,16 mm, für die Analyse wurde es in vier Quadranten (schwarze Linien) eingeteilt.

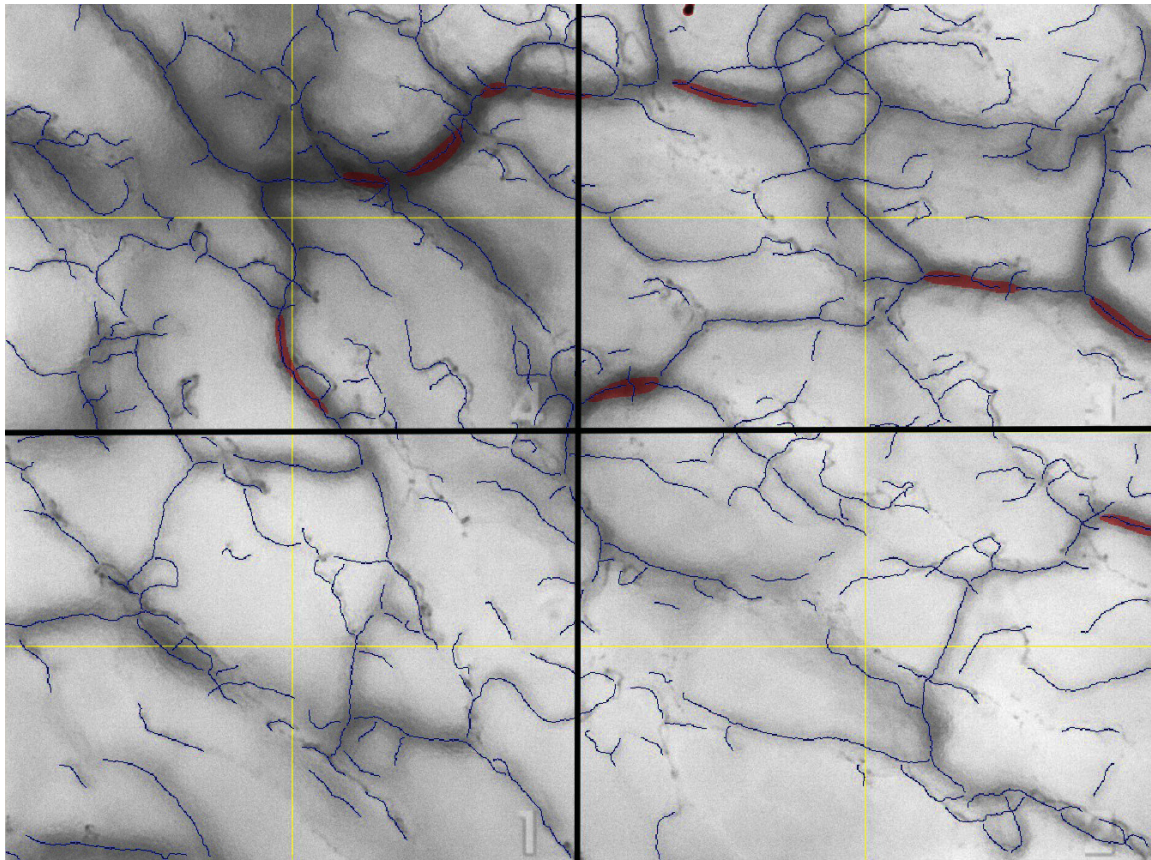


Abb. 2 Aufnahme der oralen Mukosa mittels CytoCam nach Softwareanalyse mit CytoCam Tools 1.7.12, das Sichtfeld ist 4-fach vergrößert und beträgt 1,55 x 1,16 mm, für die Analyse wurde es in vier Quadranten eingeteilt. Blau dargestellt sind Kapillaren und rot dargestellt sind Gefäße >20 µm.

2.3.10 Messung der Transport- und Barrierefunktion der Mukosa

Im Verlauf des Versuchs wurde zur Bestimmung der Transport- und Barrierefunktion der Mukosa ein Gemisch unterschiedlicher Zucker als Lösung gastral verabreicht. Enthalten waren hierbei die Einfachzucker Xylose (66,7 mg/kg KG; Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland), Rhamnose (6,7 mg/kg KG; Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland), der Zweifachzucker Laktulose (16,7 mg/kg KG; Bifiteral, Abbott Arzneimittel GmbH, Hannover, Deutschland) und Sucrose (1,66 g/kg KG, Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland), sowie der Zuckeralkohol Mannitol (6,7 mg/kg KG; 15% Lösung; SERAG-WIESSNER GmbH & Co. KG, Naila, Deutschland), welche zusammen in einer Kochsalzlösung (in 1ml/kg KG 0,9 % NaCl) gelöst wurden. In der normothermen Kontrollgruppe wurde die

Lösung körperwarm temperiert, während sie in der hypothermen Interventionsgruppe kühl gelagert wurde. Die Lösung wurde in allen Versuchsgruppen zum Zeitpunkt „Zuckerlösung“ über eine mehrlumige Magensonde (vgl. 2.4.2.1) appliziert. Folgend wurde zu jedem Messzeitpunkt (s. Abb. 5) eine Blutprobe entnommen (BD Vacutainer Trace Element K2 EDTA (K2E) Plus Blood Collection Tubes 10.8mg, BD, Plymouth, Großbritannien), zentrifugiert (15 min., 3000 rcf, 0 °C.; Rotina 420R, Hettich Zentrifugen, Mühlheim a. d. Ruhr, Deutschland), jeweils 400 µl in ein neues Gefäß überführt und anschließend auf Eis gekühlt. Das Gemisch aus Mono- und Disacchariden wird dabei über verschiedene Wege resorbiert. Die verschiedenen Zucker sind dadurch charakterisiert, dass sie nicht endogen metabolisiert oder durch Enzyme der Mukosa abgebaut werden. Während Monosaccharide, wie Rhamnose, Xylose und Mannitol tendenziell transzellulär über Diffusion resorbiert werden, werden Disaccharide parazellulär aufgenommen [69, 70]. Hohe Quotienten aus Lactolose und Rhamnose, sowie Lactolose und Mannitol deuten auf eine vermehrte parazelluläre Permeabilität hin. Über die jeweilige aktuelle Xylosekonzentration im Blutkreislauf lassen sich anschließend Rückschlüsse auf die Absorptionsoberfläche bzw. die Transportfunktion, als auch unter hämorrhagischen Bedingungen auf die Barrierefunktion des Dünndarms ziehen [71-75]. Dabei korreliert die Xylosekonzentration mit der von Endotoxinen, welche bei einer gestörten Barrierefunktion über die Mukosa in das Blut übertreten [76, 77]. Um die Konzentration der einzelnen Zucker zu bestimmen wurden die Plasmaproben anschließend an den jeweiligen Versuch weiter aufgearbeitet. Jeweils 30 µl Blutplasma wurden mit 400 µl gekühlter Extraktionslösung, aus Aceton (Aceton, Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland), Isopropanolol (2-Propanolol, Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) und Ribitolösung (20mM) jeweils im Verhältnis von 2000:1000:3, versetzt. Die Lösung wurde homogenisiert (10s mit Vortex-Genie 1 Touch Mixer; Scientific Industries, INC; Bohemia, USA), für weitere 5 min bei 4°C leicht gerüttelt und anschließend zentrifugiert (2 min, 20800 rcf, 0 °C, Centrifuge 5417R; Eppendorf; Hamburg, Deutschland). Der Überstand wurde in neue Gefäße überführt. Dann wurden die Proben für jeweils für 1 min mit einem sanften Stickstoffstrom begast (Stickstoff verdichtet, Linde AG, Pullach,

Deutschland). Die Zwischenlagerung zur weiteren Analyse fand in Dunkelheit bei -80 °C statt [78]. Die Extrakte wurden mittels eines Vakuumkonzentrators getrocknet und mit Massenspektrometrie und Gaschromatographie in einem externen Labor analysiert [78].

2.4 Interventionen

2.4.1 Häorrhagie

Zur Induktion des häorrhagischen Schocks wurden den Versuchstieren jeweils 20% ihres Blutvolumens, entsprechend 16 ml/kg KG, mittels heparinisierter (10 I.E. Heparin/ml Blut) Spritzen (Original Perfusor Syringe 50ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) über den einliegenden arteriellen Katheter (vgl. 2.3.3) sowie parallel über einen venösen Verweilkatheter (vgl. 2.3.4) entnommen. Das entnommene Blut wurde bei 37 °C in einem Wasserbad (Thermomix 1420 Typ 850022, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) gelagert und nach 60 min wieder retransfundiert mit gleichzeitiger Gabe von Protamin (Protamin ME 1000 I.E./ml; MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg, Deutschland) zur Antagonisierung des Heparins. Das Verhältnis von Protamin zu Heparin betrug dabei 2:1.

2.4.2 Anpassung der lokalen Temperatur

2.4.2.1 *Gastrale Hypo- und Normothermie*

Um jeweils die lokale Hypothermie von 34 °C gastral zu erreichen bzw. für die normotherme Kontrolle, wurde ein selbstkonstruierter Multifunktionskatheter verwendet (s. Abb. 3). Die Außenschale des Katheters bestand aus einem 75cm langen PVC-Schlauch (Polyvinylchlorid, Außendurchmesser 15mm, Innendurchmesser 13mm) durch welchen insgesamt vier weitere Leitungen (Leitungen A, B, C und D), sowie ein Temperaturfühler (Drahtfühler GTF 300 Typ K, GREISINGER electronic GmbH, Regenstauf, Deutschland), angeschlossen an ein Digitalthermometer (GTH 1160, GREISINGER electronic GmbH, Regenstauf, Deutschland), geführt wurden. Drei der Leitungen (A, B und C) bestanden aus PVC (Polyvinylchlorid,

Außendurchmesser 4 mm, Innendurchmesser 3 mm) mit jeweils einer Länge von 90 cm. Das vordere Ende des Katheters bestand aus einem 4 cm langen Latexballon (Durex Gefühlsecht, Reckitt Benckiser Deutschland GmbH, Heidelberg, Deutschland), sowie einer 0,5 cm langen Spitze mit zwei Auslässen. Ein Auslass (Leitung D) für die Mikrosonde (vgl. 2.3.9.1), sowie ein weiterer (Leitung C) für die Applikation der Zuckerlösung (vgl. 2.3.10). Am äußersten Ende dieser Spitze war außerdem der Temperaturfühler angebracht, um die Mukosatemperatur unmittelbar neben der Mikrosonde zu messen. Die beiden Leitungen A und B endeten im Latexschlauch und dienten zum Austausch des Kühlwassers, wobei einer als Zuleitung und der andere als Ableitung fungierte. Die Leitung D war ein 90 cm langer Teflonschlauch (Polytetrafluorethylen Außendurchmesser 5mm, Innendurchmesser 4 mm) und diente als Leitungsstruktur für die bereits erwähnte Mikrosonde. Das vordere Ende von Leitung D wurde außerdem mit einem Silikonschlauch (Silikon, Außendurchmesser 7 mm, Innendurchmesser ~5 mm) ummantelt, um Verletzungen der Mukosa durch sein scharfkantiges Ende vorzubeugen. Um die Dichtigkeit des Latexballons zu gewährleisten wurden beide Enden mit einem handelsüblichen Polyethylenfaden umwickelt und mit Flüssigsilikon (Elastosil E41, Wacker Chemie AG, München, Deutschland) abgedichtet.

Als Pumpensystem diente eine Schlauchpumpe (Typ PA-B1, Janke & Kunkel GmbH & Co KG, Ika Labortechnik, Staufen, Deutschland) mit variabel einstellbarer Drehzahl. Als Reservoir für die Kühlflüssigkeit wurde eine handelsübliche 3 l Kunststoffschüssel gefüllt mit Eis und Wasser verwendet. Als Füllungsflüssigkeit bei normothermen Kontrollversuchen wurde durch ein Wasserbad (Thermomix 1420 Typ 850022, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) auf 37 °C erwärmtes Wasser verwendet. Das Wasserbad diente dabei gleichzeitig auch als Reservoir.

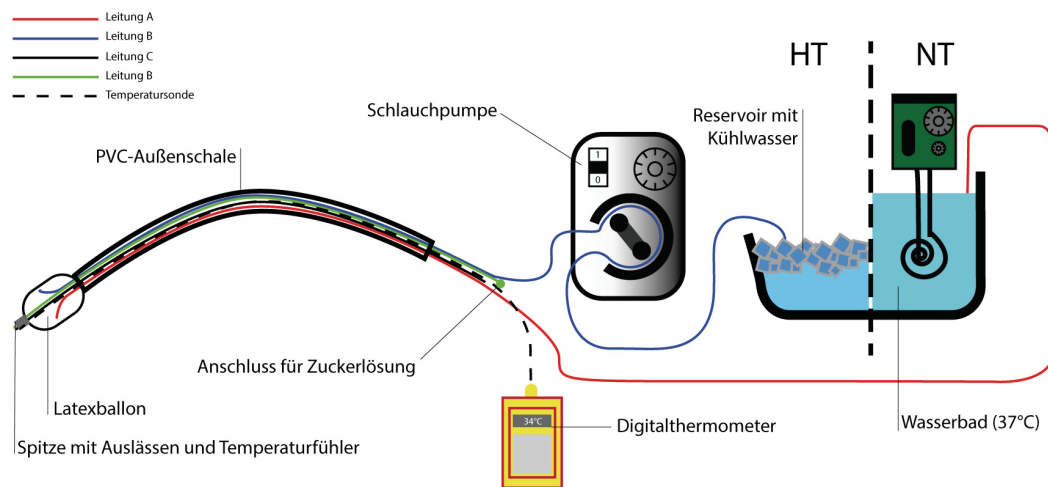


Abb. 3 Schematische Darstellung des Multifunktionskatheters, sowie des dazugehörigen Pumpensystems. Auf der rechten Seite unter HT (Hypothermie) ist das Reservoir für Kühlwasser und unter NT (Normothermie) das Wasserbad für die Kontrollversuche dargestellt.

2.4.2.2 Orale Hypo- und Normothermie

Die Hundelefze wurde mit Hilfe eines selbsterstellten Silikonkissens (s. Abb. 4) auf 34 °C gekühlt. Dieses bestand aus einer 5,5 cm x 4 cm großen und 1,0 mm dicken Silikonfolie (Perthese LP-500-7, Laboratoire Perouse Implant, Frankreich). Die Seitenränder wurden mit Flüssigsilikon (Elastosil E41, Wacker Chemie AG, München, Deutschland) bestrichen und eine zweite 0,125 mm dicke Silikonfolie (Perthese LP-500-1, Laboratoire Perouse Implant, Frankreich) wurde darauf aufgebracht, sodass sich ein Hohlraum zwischen den beiden Silikonfolien bildete. Eine zentrale Aussparung mit einer Haltelasche diente zum Einsetzen der O2C-Flachsonde (vgl. 2.3.9.1). Direkt neben der Flachsonde wurde ein Temperaturfühler (Drahtfühler GTF 300 Typ K, GREISINGER electronic GmbH, Regenstauf, Deutschland), angeschlossen an ein Digitalthermometer (GTH 1160, GREISINGER electronic GmbH, Regenstauf, Deutschland), angebracht, um die lokale Temperatur im Bereich der von der Flachsonde erfassten Mukosa zu messen. Zwei Silikonschläuche (Silastic, Innendurchmesser 0,058 in, Außendurchmesser 0,077 in, Dow Corning Corporation Medical Products, Michigan, USA) an den äußeren Enden dienten der Zu- und Ableitung von Kühlwasser.

Bei Versuchen unter lokaler Hypothermie wurden als Pumpensystem zwei Spritzenpumpen (Perfusor Secura Typ 871702/8, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) abwechselnd und überlappend verwendet, um einen konstanten unterbrechungsfreien Fluss zu gewährleisten. Das als Kühlflüssigkeit verwendete Wasser in den Spritzen (Original Perfusor Syringe 50 ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) wurde zuvor gekühlt und es durchlief auf dem Weg zur oralen Kühlsonde ein Kühlaggregat. Dieses bestand aus zwei hintereinandergeschalteten Polyethylen-Leitungen (Original Perfusor Line 200cm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), welche in einer mit Eis gefüllten Polystyrolbox verliefen.

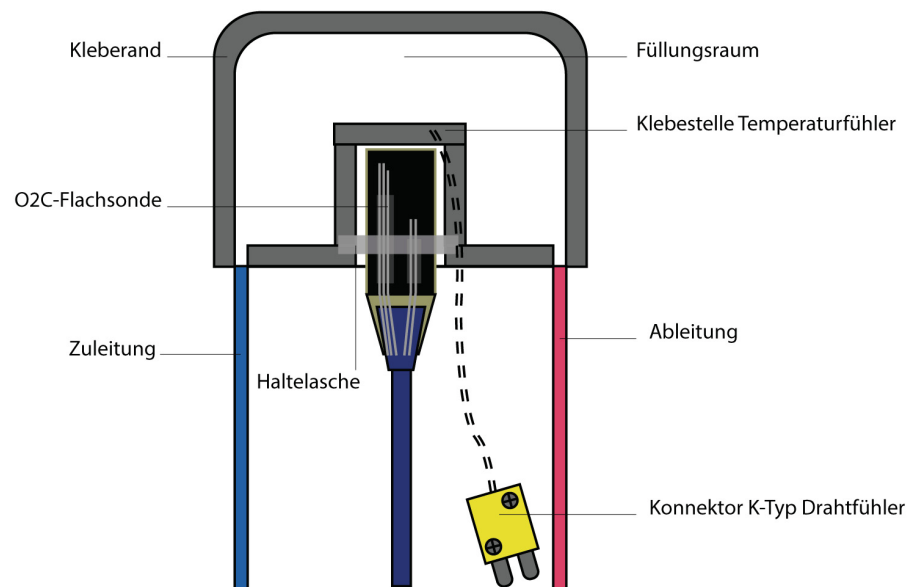


Abb. 4 Darstellung der oralen Sonde zusammen mit der eingesetzten O2C-Flachsonde.

Bei Versuchen unter lokaler Normothermie wurde als Pumpensystem eine Schlauchpumpe (PLG-Schlauchpumpe 13 21 00, DESAGA GmbH, Wiesloch, Deutschland) mit variabel einstellbarer Laufrate verwendet. Als Flüssigkeit wurde wieder auf 37 °C erwärmtes Wasser verwendet. Ein Wasserbad (Thermomix 1420 Typ 850022, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) diente dabei als Reservoir und zum Erwärmen des Wassers.

2.5 Versuchsprotokoll

2.5.1 Versuchsablauf

Jeder einzelne Versuch begann zur selben Tageszeit. Die Versuchstiere wurden aus der Tierversuchsanstalt abholt, ins Versuchslabor gebracht und auf den Versuchstisch gehoben. Dort wurden sie in Rechtsseitenlage hingelegt. Eine Venenverweilkanüle (Vasofix Safety 18 Gauge, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) wurde in die Vena saphena lateralis des linken Hinterlaufs eingebracht. Die anschließende Narkose wurde mittels eines Injektionsnarkotikums (4 mg/kg KG, Propofol 1 % MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) eingeleitet.

Unter direkter laryngoskopischer Sicht wurde das Versuchstier endotracheal intubiert (Lo ContourtTM Murphy 9.0, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) und volumenkontrolliert beatmet (Aevista/5, Datex Ohmeda GmbH, Duisburg, Deutschland). Das Atemzugvolumen wurde auf 12,5 ml/kg KG eingestellt, entsprechend einem physiologischen Tidalvolumen für Hunde [79]. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde ein Inhalationsnarkotikum (Sevorane, Abbott GmbH + Co. KG, Wiesbaden, Deutschland) verwendet mit einer endexpiratorischen Konzentration von 3,0 Volumenprozent, entsprechend einem MAC von 1,5 bei Hunden [80]. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration betrug 30 Volumenprozent. Die endexpiratorische Kohlenstoffdioxidkonzentration wurde über Veränderung der Atemfrequenz konstant bei 35 mmHg gehalten.

Anschließend wurden die EKG-Nadelelektroden (vgl. 2.3.2), das Relaxometer (vgl. 2.3.6), eine weitere Venenverweilkanüle am Vorderlauf (vgl. 2.3.4), sowie der arterielle Katheter in Seldingertechnik (vgl. 2.3.3 u. 2.3.4), platziert. Der arterielle Katheter wurde durch eine Polyethylenleitung (Polyethylen Verlängerungskatheter, Laboratoires Pharmaceutiques VYGON, Ecoen, Frankreich) mit einem Druckaufnehmer (vgl. 2.3.3) und über ein separates Kabel mit dem PiCCO-Gerät verbunden (vgl. 2.3.4). Zum Schutz der Augen wurde eine Salbe

(Bepanthen Augen- und Nasensalbe, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland) aufgetragen und danach wurden die Augen verschlossen.

Für die Relaxierung wurde über die Venenverweilkanüle am Hinterlauf ein initialer Bolus von 0,6 mg/kg KG Rocuroniumbromid (Esmeron, N. V. Organon, Niederlande) verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1 mg/kg KG/h mittels einer Spritzenpumpe (PILOT Anästhesie, Fresenius Vial S.A., Brezins, Frankreich).

Die gastrale Multifunktionssonde (vgl. 2.4.2.1) wurde zusammen mit der O2C-Mikrosonde (vgl. 2.3.9.1) unter laryngoskopischer Sichtkontrolle über den Ösophagus in den Magen des Versuchstieres vorgeschoben. Danach wurde die orale Sonde (vgl. 2.4.2.2) mit der entsprechenden O2C-Flachsonde (vgl. 2.3.9.1) unter der linken Lefze platziert.

Sobald stabile Werte in der Ausgangssituation erreicht wurden, wurde mit den ersten beiden Thermodilutionen zur PiCCO-Kalibrierung (vgl. 2.3.4) begonnen. Es wurden 4 ml Blut mittels EDTA-Röhrchen abgenommen (vgl. 2.3.10), eine Blutgasanalyse (vgl. 2.3.8) durchgeführt, sowie fünf videomikroskopische Aufnahmen (vgl. 2.3.9.2) der Lefze erstellt. Diese Schritte wurden alle 30 min wiederholt. Über die ersten 30 min wurden Referenzwerte ohne Manipulation erhoben. Direkt nach dem Zeitpunkt Baseline wurden in den Hypothermiegruppen (Gruppen HTNV, HTHV) die Multifunktionssonde mit 100 ml auf Eis gekühlten Wasser bzw. bei normothermen Bedingungen (Gruppen NTVN, NTHV) mit 100 ml auf 37 °C erwärmten Wasser vorgefüllt und anschließend mittels Pumpensystem konstant gespült. Die orale Sonde wurde mit 5 ml auf Eis gekühlten Wasser bei hypothermen Bedingungen (Gruppe HTNV, HTHV), sowie mit 5 ml auf 37 °C erwärmten Wasser bei normothermen Bedingungen (Gruppen NTVN, NTHV) vorgefüllt und ebenfalls anschließend durchgehend gespült (vgl. 2.4.2.2). Über eine Veränderung der Laufraten wurde bei hypothermen Bedingungen eine konstante Temperatur von 34 °C bzw. bei normothermen Bedingungen die lokale Ausgangstemperatur zu Versuchsbeginn des

jeweiligen Versuchstieres, stabil gehalten. Gleichzeitig wurde die für die Barrierefunktionsmessung benötigte Zuckerlösung appliziert (vgl. 2.3.10).

Nach dem Messzeitpunkt „Zuckerlösung“ wurden bei Versuchen mit Hämorrhagie 20 % des Blutvolumens entnommen (vgl. 2.4.1). Dieser Zustand wurde für 60 min aufrechterhalten. Zum Zeitpunkt HV60 wurde das entnommene Blut dann wieder retransfundiert (vgl. 2.4.1).

2.5.2 Versuchsgruppen

2.5.2.1 Lokale Hypothermie unter normovolämen Bedingungen (HTNV)

Bei diesen Versuchen wurde nach dem Zeitpunkt „Baseline“ eine lokale Hypothermie von 34°C, sowohl gastral als auch oral induziert. Diese wurde anschließend bis zum Versuchsende aufrechterhalten (s. Abb. 5).

2.5.2.2 Lokale Normothermie unter normovolämen Bedingungen (NTNV)

In der normothermen Kontrollgruppe (s. Abb. 5) wurden die Temperatur der gastral und oralen Mukosa im Versuchsverlauf nicht verändert.

2.5.2.3 Lokale Hypothermie unter Hämorrhagie (HTHV)

Die lokale Hypothermie wurde wie in Kap. 2.5.2.1 erläutert durchgeführt. 30 min nach Beginn der lokalen Kühlung wurde der milde hämorrhagische Schock für 60 min induziert mit anschließender Retransfusion (vgl. 2.4.1).

2.5.2.4 Lokale Normothermie unter Hämorrhagie (NTHV)

Die orale und gastrale Temperatur wurde in dieser Kontrollgruppe nicht verändert im Vergleich zum Ausgangswert. Es erfolgte lediglich die Induktion des hämorrhagischen Schocks mit folgender Retransfusion (vgl. 2.4.1).

2.5.3 Übersicht des Versuchsprotokolls

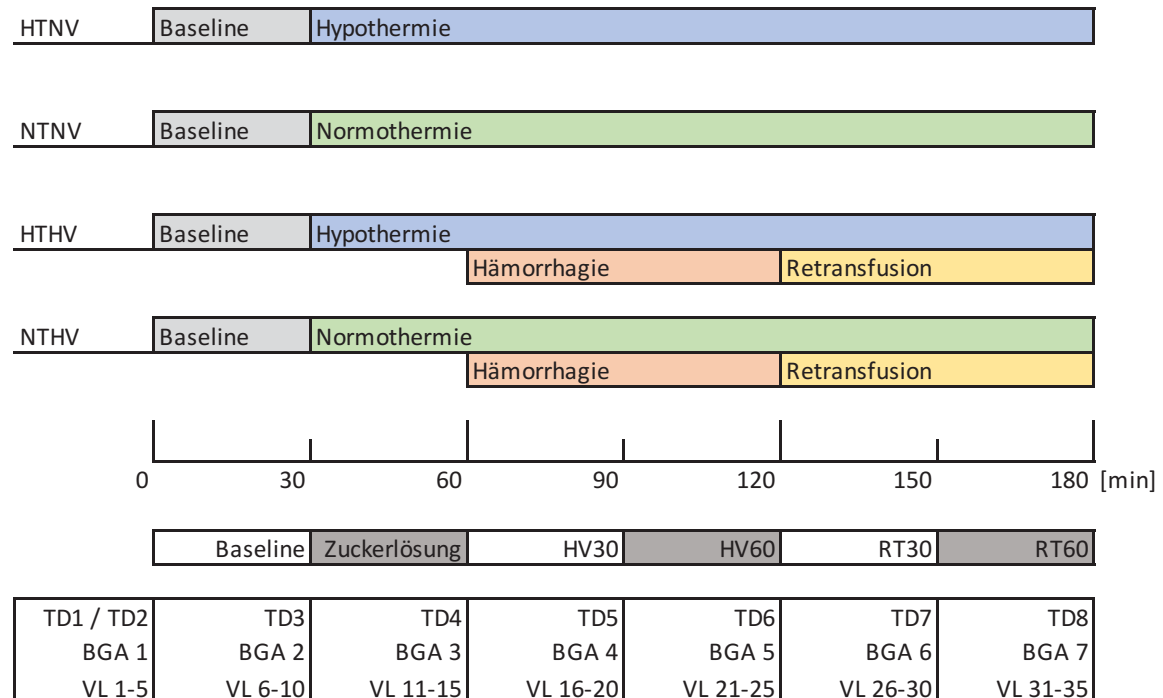


Abb. 5 **Übersicht des Versuchsprotokolls mit allen einzelnen Interventionen.** Versuchsgruppen: HTNV = Hypothermie/Normovolämie, NTVN = Normothermie/Normovolämie, HTNV = Hypothermie/ Hämorrhagie, NTHV = Normothermie/ Hämorrhagie; HV = Hämorrhagie, RT = Retransfusion, TD = Thermodilution, BGA = Blutgasanalyse, VL = Video Lefze.

2.6 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse sind angegeben als Mittelwerte $\pm$ Standardfehler. Die Auswertung erfolgt mittels 2-way ANOVA (*Analysis of Variance*) für wiederholte Messungen, gefolgt von einer Bonferroni Korrektur für mehrfache Vergleiche (GraphPad Prism 7.0c for Windows, GraphPad Software, La Jolla California, USA). Bei einem von p-Wert $< 0,05$ wurde eine statistische Signifikanz angenommen. Die Test-Power betrug dabei 81% bei einer Effektgröße von 0,7.

3 Ergebnisse

3.1 Einfluss lokaler Hypothermie auf die gastrale und orale Mukosa unter normovolämen Kreislaufbedingungen

3.1.1 Mikrozirkulation

Unter Hypothermie in der Gruppe HTNV kam es zum Zeitpunkt HV30 zu einer kurzzeitigen Steigerung des gastralen Blutflusses (μFlow) (149 ± 25 aU vs. 228 ± 43 aU) im Vergleich zur Kontrollgruppe NTV, entsprechend stieg zur selben Zeit auch die Flussgeschwindigkeit (μVelo) (18 ± 1 aU vs. 23 ± 4 aU) (s. Tabelle 1). Anschließend war kein Effekt mehr nachweisbar. Die gastrale μHbO_2 blieb stabil und ohne Unterschied. Zum Zeitpunkt RT60 (s. Abb. 6) zeigte sich ein signifikanter Anstieg gegenüber den normothermen Bedingungen (69 ± 3 aU vs. 78 ± 4 aU).

Im Bereich der oralen Mukosa konnten diese Effekte zwischen den Gruppen nicht nachgewiesen werden. Innerhalb der Gruppen kam es im Versuchsverlauf zu einem Anstieg des μFlow im Vergleich zu den Baselinewerten (s. Abb. 7). Über den zeitlichen Verlauf kam es außerdem unter normothermen Bedingungen (NTV) zu einem kontinuierlichen Anstieg der μHbO_2 , welcher sich aber unter hypothermen Bedingungen (HTNV) nicht zeigte (s. Tabelle 1).

μHbO_2 Gastrale Mukosa (Hypovolämie)

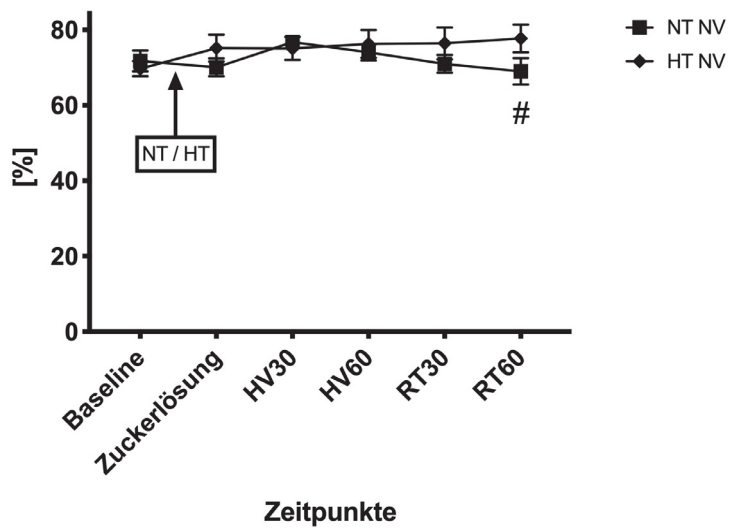


Abb. 6 **Gastrale mikrovaskuläre Sättigung (μHbO_2) unter normovolämen Kreislaufbedingungen aufgetragen nach Messzeitpunkten.** Angegeben jeweils als $\text{MW} \pm \text{SEM}$; $n = 6$ Versuchshunde; # = $p < 0,05$ zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur hämorrhagischen Kontrollgruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

μFlow Gastrale Mukosa (Normovolämie)

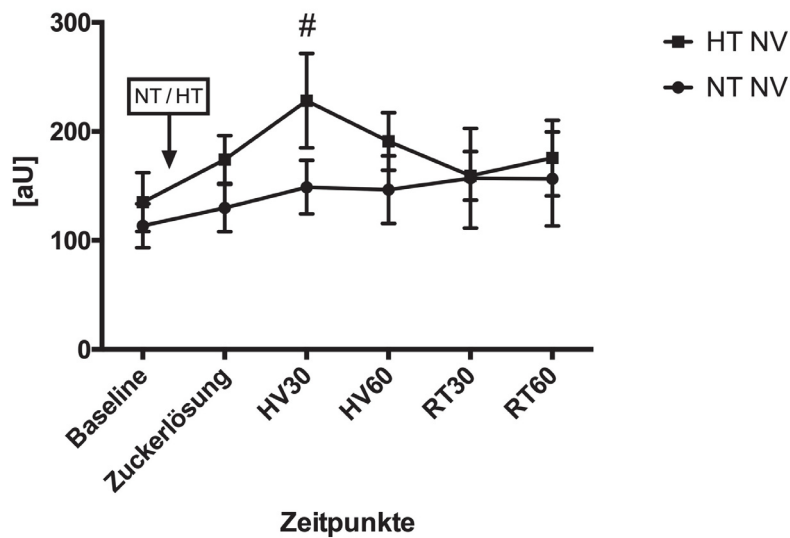


Abb. 7 **Gastraler mikrovaskulärer Fluss (μFlow) unter normovolämen Kreislaufbedingungen aufgetragen nach Messezeitpunkten.** Angegeben jeweils als $\text{MW} \pm \text{SEM}$; $n = 6$ Versuchshunde; # = $p < 0,05$ zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur hämorrhagischen Kontrollgruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Parameter	Gruppe	Baseline	Zuckerlösung	HV 30	HV 60	RT 30	RT 60
[min]		30	60	90	120	150	180
μHbO_2	NT NV	72 $\pm$ 3	70 $\pm$ 2	77 $\pm$ 0	74 $\pm$ 2	71 $\pm$ 2	69 $\pm$ 3
Gastrale	HT NV	70 $\pm$ 2	75 $\pm$ 4	75 $\pm$ 3	76 $\pm$ 4	76 $\pm$ 4	78 $\pm$ 4 *#
Mukosa	NT HV	72 $\pm$ 2	73 $\pm$ 3	38 $\pm$ 3 *§	48 $\pm$ 4 *§	72 $\pm$ 2	75 $\pm$ 1
[%]	HT HV	74 $\pm$ 3	77 $\pm$ 3	52 $\pm$ 4 *#§	61 $\pm$ 6 *#§	80 $\pm$ 5 #	78 $\pm$ 4
μFlow	NT NV	113 $\pm$ 20	130 $\pm$ 22	149 $\pm$ 24	147 $\pm$ 31	157 $\pm$ 46	156 $\pm$ 43
Gastrale	HT NV	135 $\pm$ 27	174 $\pm$ 22	228 $\pm$ 43 *#	191 $\pm$ 26 *	159 $\pm$ 22	176 $\pm$ 35
Mukosa	NT HV	127 $\pm$ 32	133 $\pm$ 26	112 $\pm$ 27	126 $\pm$ 29	167 $\pm$ 33	180 $\pm$ 23
[aU]	HT HV	148 $\pm$ 14	185 $\pm$ 14	140 $\pm$ 21 §	175 $\pm$ 20	212 $\pm$ 23 *	185 $\pm$ 18
μVelo	NT NV	15 $\pm$ 1	17 $\pm$ 1	18 $\pm$ 1	19 $\pm$ 2	19 $\pm$ 3	19 $\pm$ 3
Gastrale	HT NV	18 $\pm$ 2	19 $\pm$ 2	23 $\pm$ 4 *#	20 $\pm$ 2	18 $\pm$ 2	20 $\pm$ 3
Mukosa	NT HV	14 $\pm$ 1	17 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2	19 $\pm$ 2 *	20 $\pm$ 2 *
[aU]	HT HV	15 $\pm$ 1	20 $\pm$ 1 *	17 $\pm$ 1 §	19 $\pm$ 1	22 $\pm$ 2 *	21 $\pm$ 1 *
rHb	NT NV	46 $\pm$ 4	46 $\pm$ 7	45 $\pm$ 6	47 $\pm$ 6	47 $\pm$ 5	48 $\pm$ 5
Gastrale	HT NV	49 $\pm$ 6	50 $\pm$ 4	59 $\pm$ 5	52 $\pm$ 7	52 $\pm$ 6	47 $\pm$ 6
Mukosa	NT HV	50 $\pm$ 6	48 $\pm$ 7	40 $\pm$ 5	40 $\pm$ 5	48 $\pm$ 6	49 $\pm$ 7
[aU]	HT HV	48 $\pm$ 2	51 $\pm$ 3	45 $\pm$ 4	43 $\pm$ 2	47 $\pm$ 3	52 $\pm$ 7
μHbO_2	NT NV	73 $\pm$ 1	75 $\pm$ 1	78 $\pm$ 3	82 $\pm$ 2 *	82 $\pm$ 2 *	84 $\pm$ 2 *
Orale Mukosa	HT NV	83 $\pm$ 2 #	83 $\pm$ 2 #	80 $\pm$ 1	80 $\pm$ 2	83 $\pm$ 3	83 $\pm$ 2
[%]	NT HV	82 $\pm$ 2 §	76 $\pm$ 3	36 $\pm$ 5 *§	43 $\pm$ 3 *§	80 $\pm$ 4	91 $\pm$ 2 *
	HT HV	79 $\pm$ 2	74 $\pm$ 3 §	41 $\pm$ 6 *§	50 $\pm$ 5 *§	78 $\pm$ 5	85 $\pm$ 3
μFlow	NT NV	139 $\pm$ 30	157 $\pm$ 36	159 $\pm$ 38	169 $\pm$ 41	182 $\pm$ 39	192 $\pm$ 36 *
Orale Mukosa	HT NV	158 $\pm$ 31	163 $\pm$ 39	167 $\pm$ 38	175 $\pm$ 37	187 $\pm$ 37	208 $\pm$ 42 *
[aU]	NT HV	127 $\pm$ 17	129 $\pm$ 15	66 $\pm$ 14 *§	75 $\pm$ 19 *§	160 $\pm$ 31	248 $\pm$ 41 *§
	HT HV	150 $\pm$ 21	144 $\pm$ 24	101 $\pm$ 27 *§	116 $\pm$ 30 §	158 $\pm$ 37	162 $\pm$ 34 #§
μVelo	NT NV	34 $\pm$ 6	22 $\pm$ 3	34 $\pm$ 7	31 $\pm$ 7	29 $\pm$ 5	36 $\pm$ 5
Orale Mukosa	HT NV	31 $\pm$ 5	29 $\pm$ 6	32 $\pm$ 7	28 $\pm$ 3	36 $\pm$ 7	31 $\pm$ 7
[aU]	NT HV	23 $\pm$ 3	26 $\pm$ 3	19 $\pm$ 3 §	23 $\pm$ 6	28 $\pm$ 4	35 $\pm$ 4
	HT HV	25 $\pm$ 2	33 $\pm$ 6	27 $\pm$ 7	27 $\pm$ 6	26 $\pm$ 5	37 $\pm$ 7
rHb	NT NV	93 $\pm$ 3	93 $\pm$ 4	87 $\pm$ 3	86 $\pm$ 4	93 $\pm$ 3	96 $\pm$ 3
Orale Mukosa	HT NV	92 $\pm$ 3	92 $\pm$ 3	87 $\pm$ 2	89 $\pm$ 2	89 $\pm$ 4	87 $\pm$ 3
[aU]	NT HV	93 $\pm$ 2	91 $\pm$ 3	66 $\pm$ 4 *§	67 $\pm$ 2 *§	90 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2
	HT HV	98 $\pm$ 2	92 $\pm$ 1	69 $\pm$ 2 *§	70 $\pm$ 3 *§	87 $\pm$ 4 *	95 $\pm$ 5

Tabelle 1 Übersicht über die Messungen der O2C-Sonden an der gastralen und oralen Mukosa. Gruppe: NTVN = lokale Normothermie unter Normovolämie, HTNV = lokale Hypothermie unter Normovolämie, NTHV = lokale Normothermie unter Hämorrhagie, HTHV = lokale Hypothermie unter Hämorrhagie; n = 6 Versuchshunde, MW $\pm$ SEM, * = $p < 0,05$ signifikant verändert gegenüber C30, # = Hypothermie $p < 0,05$ signifikant verändert gegenüber Normothermie (NTNV vs. HTNV bzw. NTHV vs. HTHV), § = Hämorrhagie $p < 0,05$ signifikant gegenüber Normovolämie (NTNV vs. NTHV bzw. HTNV vs. HTHV).

Die Ergebnisse der Videomikroskopie an der oralen Mukosa zeigen lediglich beim PVD und PPV zum Zeitpunkt RT60 einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (HTNV vs. NTVN) (s. Tabelle 2). Aber dieser Unterschied war auf einen Zeitpunkt beschränkt und zeigte keinen kontinuierlichen Verlauf über die Versuche. Der MFI und ASPI zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (s. Abb. 8 u. Abb. 9)

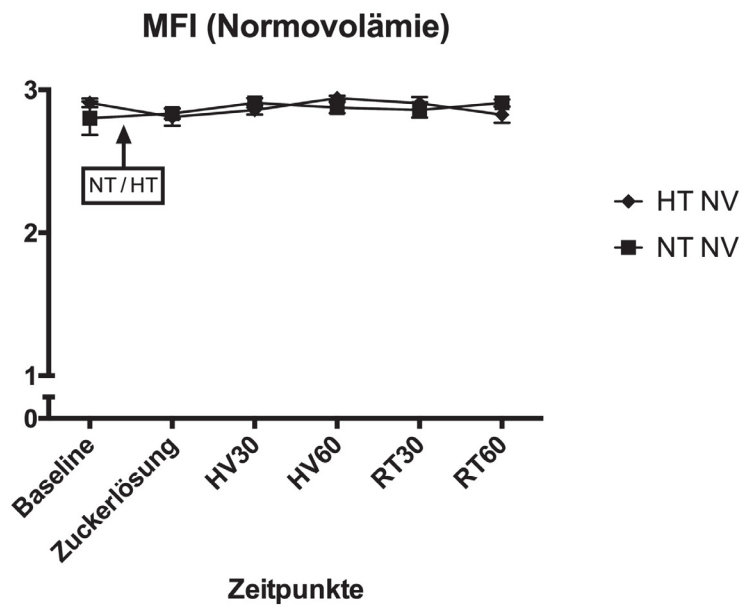


Abb. 8 Manuell erhobene Flussqualität unter normovolämen Kreislaufbedingungen aufgetragen nach Messezeitpunkten. Angegeben jeweils als $MW \pm SEM$; $n = 6$ Versuchshunde; # = $p < 0,05$ zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur hämorrhagischen Kontrollgruppe sind in Tabelle 2 aufgeführt.

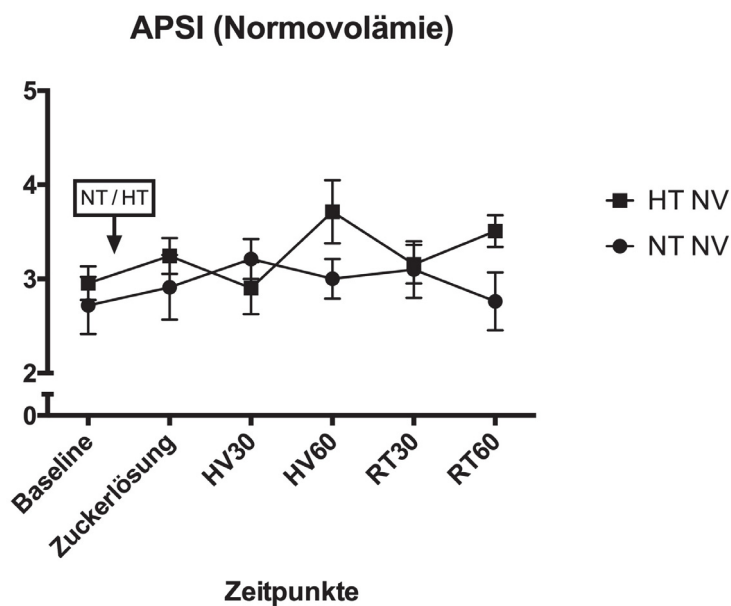


Abb. 9 Automatisch erhobener durchschnittlicher Geschwindigkeitsindex der durchbluteten Gefäße unter normovolämen Kreislaufbedingungen aufgetragen nach Messezeitpunkten. Angegeben jeweils als $MW \pm SEM$; $n = 6$ Versuchshunde; # = $p < 0,05$ zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur hämorrhagischen Kontrollgruppe sind in Tabelle 2 aufgeführt.

3.1.2 Kreislaufparameter

Die kreislaufphysiologischen Parameter blieben unter Hypothermie unbeeinflusst. Das systemische Sauerstoffangebot (DO_2), das Schlagvolumen (SV), der systemische vaskuläre Widerstand (SVR) und das Herzzeitvolumen (HZV), sowie die linksventrikuläre Kontraktilität (dP_{max}) zeigten keinen Unterschied zwischen NTNV und HTNV. Die Herzfrequenz (HR) unterschied sich nicht zwischen NTNV und HTNV, aber innerhalb der Gruppen sank sie unter Normothermie von ursprünglich $121 \pm 4 \text{ min}^{-1}$ auf $114 \pm 4 \text{ min}^{-1}$ und unter Hypothermie von $117 \pm 3 \text{ min}^{-1}$ auf $111 \pm 3 \text{ min}^{-1}$. Analog dazu stieg das Schlagvolumen (SV) zumindest in NTNV von $19 \pm 2 \text{ ml}$ auf zuletzt $21 \pm 2 \text{ ml}$. Der mittlere arterielle Druck (MAP) war in HTNV zum Zeitpunkt HV60 ($69 \pm 3 \text{ mmHg}$ vs $65 \pm 2 \text{ mmHg}$) und zum Zeitpunkt RT60 ($69 \pm 3 \text{ mmHg}$ vs. $64 \pm 2 \text{ mmHg}$) signifikant niedriger als unter Normothermie, wobei auch zum Baseline-Zeitpunkt bereits ein Unterschied besteht, was sich a.e. durch eine Abweichung eines einzelnen Versuchstieres in dieser Gruppe erklären lässt (s. Abb. 10).

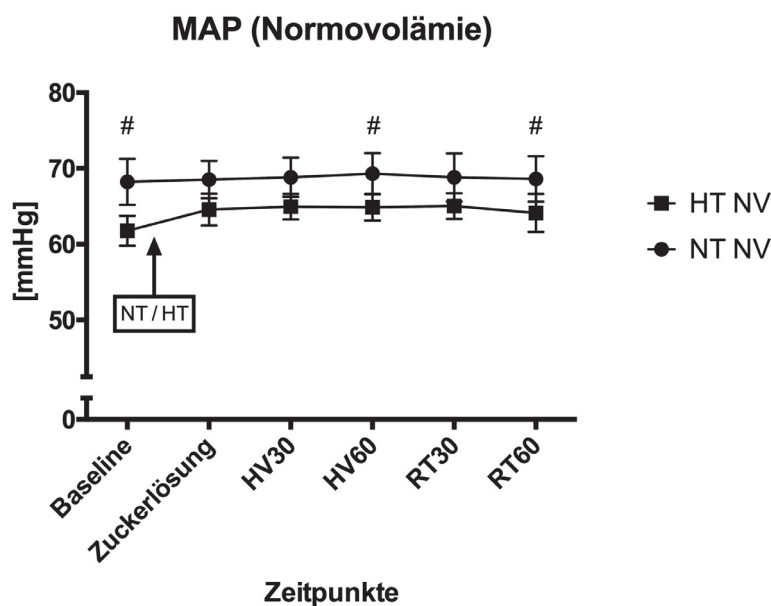


Abb. 10 Mittlerer arterieller Blutdruck unter normovolämen Kreislaufbedingungen aufgetragen nach Messezeitpunkten. Angegeben jeweils als $\text{MW} \pm \text{SEM}$; $n = 6$ Versuchshunde; $\# = p < 0,05$ zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur hämorrhagischen Kontrollgruppe sind in Tabelle 3 aufgeführt.

3.1.3 Metabolische Parameter

Bei den metabolischen Parametern zeigte sich ein zum Zeitpunkt HV30 erhöhter pH-Wert (pH) in HTNV gegenüber NTNV ($7,36 \pm 0,01$ vs. $7,38 \pm 0,01$), sowie geringer ausgeprägter *Base Excess* (BE) von $-3,6 \pm 0,3 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ zu $-2,5 \pm 0,6 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$. Ebenfalls erniedrigt war das Laktat unter Hypothermie ($1,5 \pm 0,2 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ vs. $1,0 \pm 0,1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$). Entsprechend erhöht war das Bikarbonat (HCO_3^+) bei Hypothermie ($20,8 \pm 0,2 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ vs. $21,6 \pm 0,5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$). Weitere Parameter hierzu sind in Tabelle 4 hinterlegt.

3.2 Einfluss lokaler Hypothermie auf die orale und gastrale Mukosa unter Hämorrhagie

3.2.1 Mikrozirkulation

Unter hypothermen Bedingungen in der Gruppe HTHV zeigte sich, dass die gastrale μHbO_2 unter Hämorrhagie signifikant höher war als unter normothermen Bedingungen ($52 \pm 4 \text{ aU}$ vs. $38 \pm 3 \text{ aU}$) in der Gruppe NTHV. Dieser Effekt war zum den Zeitpunkten HV30, HV60 und RT30 nachweisbar (s. Abb. 11), was sich deutlich von den Ergebnissen unter Normovolämie (HTNV und NTNV) unterscheidet. Beim gastralen Fluss μFlow (s. Abb. 12), der Flussgeschwindigkeit μVelo , oder dem gastralen rHb konnte kein Unterschied zwischen den Versuchsgruppen gezeigt werden. An der oralen Mukosa hatte eine regionale Hypothermie keinen Effekt auf μHbO_2 , die mikrozirkulatorische Flussgeschwindigkeit μVelo , oder den rHb. Beim oralen μFlow zeigte sich zum Zeitpunkt RT60 ein stark erhöhter Fluss μFlow in NTHV gegenüber HTHV ($248 \pm 41 \text{ aU}$ vs. $162 \pm 34 \text{ aU}$). Diese starke Abweichung lässt sich aber auf ein einzelnes Versuchstier zurückzuführen. Innerhalb der normothermen Gruppe NTHV schwankten die Werte für den Fluss, aber auch signifikant im Vergleich zum Baselinewert (Abb. 13).

μHbO_2 Gastrale Mukosa (Hypovolämie)

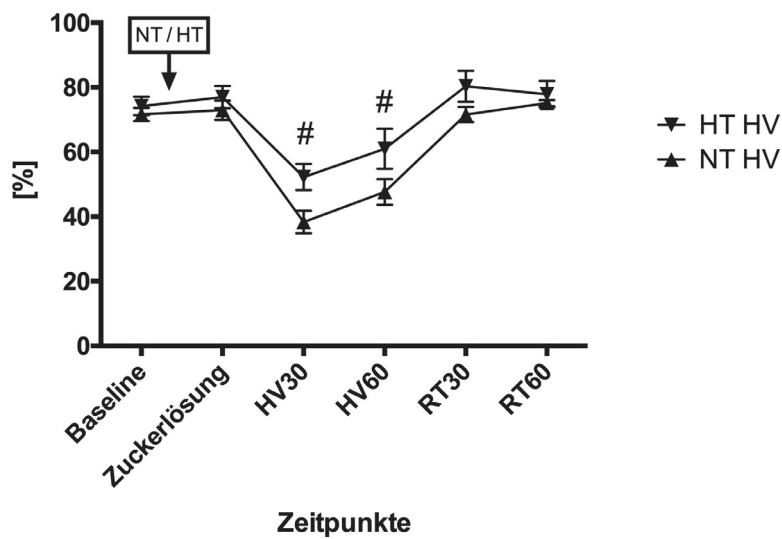


Abb. 11 **Gastrale mikrovaskuläre Sättigung (μHbO_2) unter hämorrhagischen Kreislaufbedingungen (HV) aufgetragen nach Messzeitpunkten.** Angegeben jeweils als $\text{MW} \pm \text{SEM}$; $n = 6$ Versuchshunde; $* = p < 0,05$ zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur normovolämen Kontrollgruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

μFlow Gastrale Mukosa (Hypovolämie)

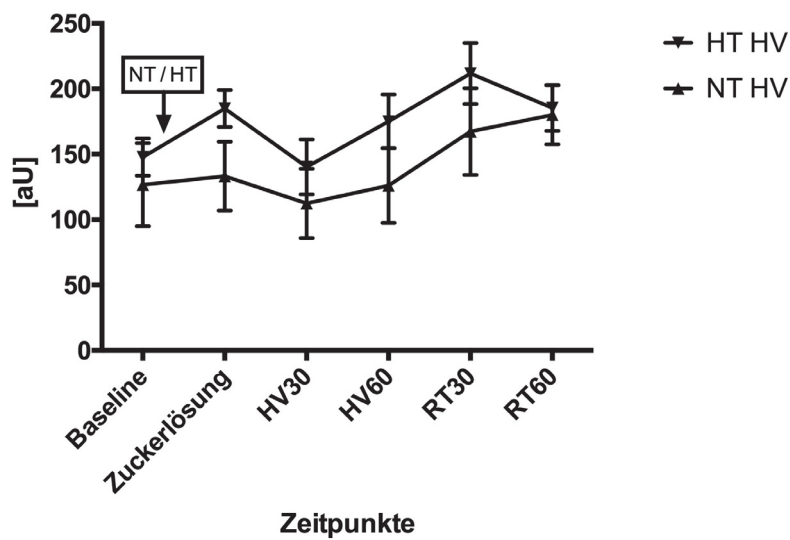


Abb. 12 **Gastraler mikrovaskulärer Fluss (μFlow) unter hämorrhagischen Kreislaufbedingungen aufgetragen nach Messezeitpunkten.** Angegeben jeweils als $\text{MW} \pm \text{SEM}$; $n = 6$ Versuchshunde; $\# = p < 0,05$ zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur normovolämen Kontrollgruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

In der Videomikroskopie zeigte sich in der TVD, dass die Gesamtmenge an dargestellten Gefäßen in HTHV zum Zeitpunkt HV30 signifikant höher war ($12 \pm 2 \frac{\text{mm}}{\text{mm}^2}$ vs. $15 \pm 1 \frac{\text{mm}}{\text{mm}^2}$) als in NTHV, aber die Zahl der perfundierten Gefäße (PVD) oder ihr Anteil an der Gesamtmenge aller dargestellten Gefäße (PPV) sich nicht zwischen den Gruppen unterschied. Die manuell bestimmte Flussqualität (MFI) zeigte einen signifikant erhöhten Wert zum Zeitpunkt HV30 (s. Abb. 13) unter HTHV gegenüber NTHV (2 ± 0 vs. 2 ± 0). Dieser Unterschied konnte vom automatisch erstellten APSI (s. Abb. 14) nicht gezeigt werden.

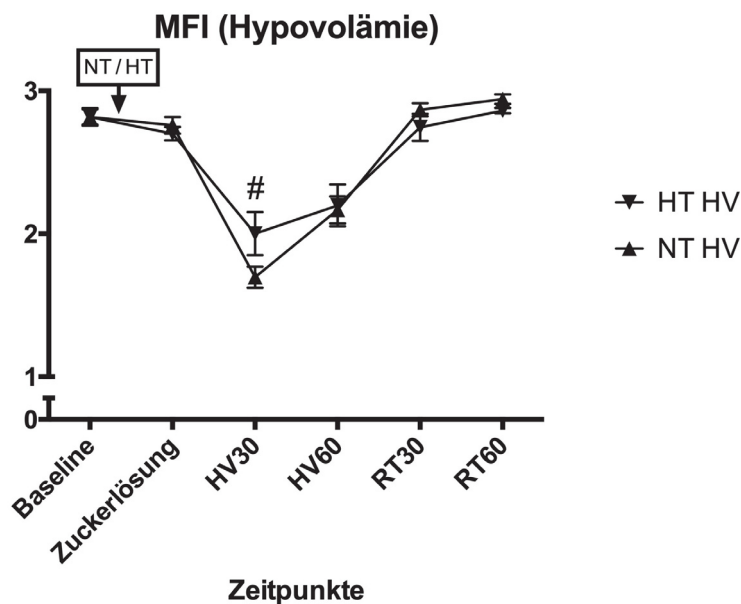


Abb. 13 **Manuell erhobene Flussqualität unter hämorrhagischen Kreislaufbedingungen aufgetragen nach Messezeitpunkten.** Angegeben jeweils als $MW \pm SEM$; $n = 6$ Versuchshunde; # = $p < 0,05$ zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur normovolämen Kontrollgruppe sind in Tabelle 2 aufgeführt.

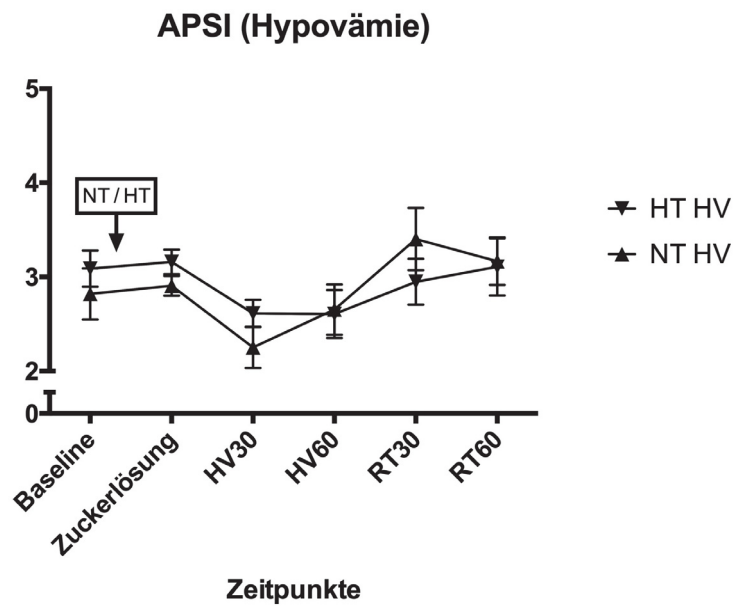


Abb. 14 Automatisch erhobener durchschnittlicher Geschwindigkeitsindex der durchbluteten Gefäße unter hämorrhagischen Kreislaufbedingungen aufgetragen nach Messezeitpunkten. Angegeben jeweils als $MW \pm SEM$; $n = 6$ Versuchshunde; # = $p < 0,05$ zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur normovolämen Kontrollgruppe sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Parameter	Gruppe	Baseline	Zuckerlösung	HV 30	HV 60	RT 30	RT 60
[min]		30	60	90	120	150	180
TVD	NT NV	17 ± 1	17 ± 1	18 ± 2	19 ± 1	17 ± 1	17 ± 1
	HT NV	17 ± 1	17 ± 1	17 ± 1	17 ± 1	17 ± 1	19 ± 2
	NT HV	18 ± 2	17 ± 1	12 ± 2 *§	13 ± 2 *§	18 ± 1	18 ± 1
	HT HV	17 ± 1	17 ± 1	15 ± 1 #	16 ± 1	17 ± 1	17 ± 1
PVD	NT NV	5 ± 2	6 ± 2	8 ± 2	8 ± 2 *	7 ± 2	5 ± 1
	HT NV	6 ± 1	7 ± 1	6 ± 1	9 ± 2	8 ± 1	9 ± 1 #
	NT HV	6 ± 2	6 ± 1	2 ± 1 *§	3 ± 1 §	8 ± 2	8 ± 1
	HT HV	7 ± 1	7 ± 1	3 ± 1 *	4 ± 1 §	6 ± 1	8 ± 1
PPV	NT NV	28 ± 8	33 ± 9	40 ± 7	41 ± 8	39 ± 8	29 ± 8
	HT NV	36 ± 4	42 ± 6	33 ± 6	49 ± 7	42 ± 5	46 ± 6 #
	NT HV	32 ± 6	35 ± 5	12 ± 4 *§	20 ± 4 §	42 ± 7	44 ± 6
	HT HV	38 ± 5	39 ± 6	20 ± 7 *	23 ± 4 §	33 ± 6	44 ± 5
APSI	NT NV	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0
	HT NV	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	4 ± 0 *	3 ± 0	4 ± 0
	NT HV	3 ± 0	3 ± 0	2 ± 0 §	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0
	HT HV	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0 §	3 ± 0	3 ± 0
MFI	NT NV	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0
	HT NV	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0
	NT HV	3 ± 0	3 ± 0	2 ± 0 *§	2 ± 0 *§	3 ± 0	3 ± 0
	HT HV	3 ± 0	3 ± 0	2 ± 0 *#§	2 ± 0 *§	3 ± 0	3 ± 0

Tabelle 2 Übersicht der videomikroskopischen Ergebnisse Gruppen: NTVN = lokale Normothermie unter Normovolämie, HTNV = lokale Hypothermie unter Normovolämie, NTHV = lokale Normothermie unter Hämorrhagie, HTHV = lokale Hypothermie unter Hämorrhagie, * = $p < 0,05$ signifikant verändert gegenüber Baseline, # = Hypothermie $p < 0,05$ signifikant verändert gegenüber Normothermie (NTNV vs. HTNV bzw. NTHV vs. HTHV), § = Hämorrhagie $p < 0,05$ signifikant gegenüber Normovolämie (NTNV vs. NTHV bzw. HTNV vs. HTHV), $n = 6$ Versuchshunde, $MW \pm SEM$.

3.2.2 Kreislaufparameter

Die Kreislaufparameter zeigten unter Hämorrhagie signifikante Veränderungen gegenüber ihren Baselinewerten (s. Tabelle 3), jedoch gab es keinen Unterschied zwischen NTHV und HTHV. Nach Retransfusion normalisierten sich die makrohämodynamischen Werte aber wieder zur jeweiligen Baseline. Der mittlere arterielle Druck (MAP) sank zum Zeitpunkt HV30 (NTHV vs. HTHV) zuerst ab und stieg nach Retransfusion zum Zeitpunkt RT30 wieder an (s. Abb. 15).

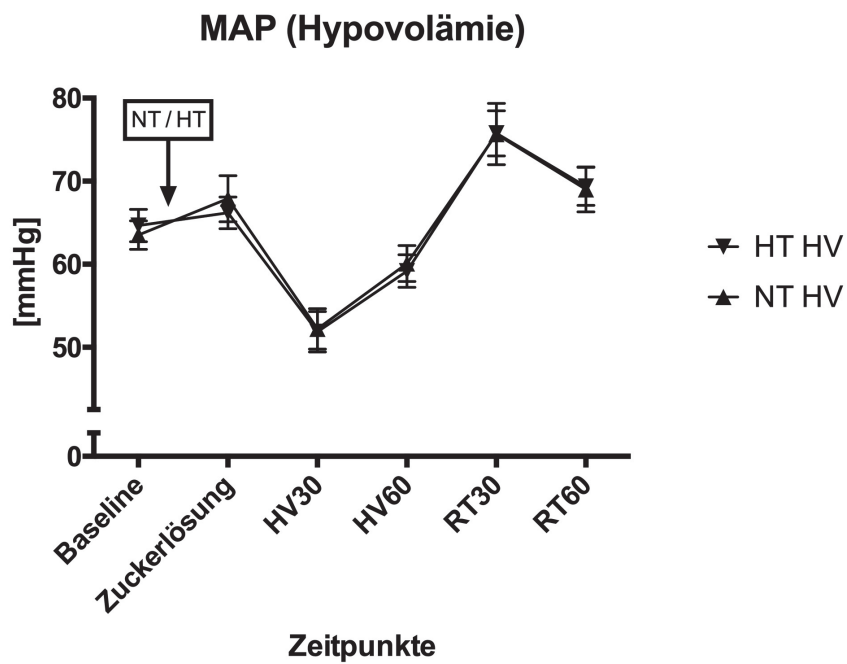


Abb. 15 Mittlerer arterieller Blutdruck unter hämorrhagischen Kreislaufbedingungen aufgetragen nach Messezeitpunkten. Angegeben jeweils als $MW \pm SEM$; $n = 6$ Versuchshunde; $\# = p < 0,05$ zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur normovolämen Kontrollgruppe sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Parameter	Gruppe	Baseline	Zuckerlösung	HV 30	HV 60	RT 30	RT 60
[min]		30	60	90	120	150	180
DO ₂ [ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹]	NT NV	11 ± 1	11 ± 1	12 ± 2	12 ± 2	12 ± 2	12 ± 2
	HT NV	12 ± 2	12 ± 1	12 ± 2	12 ± 2	11 ± 2	12 ± 1
	NT HV	13 ± 2	12 ± 2	7 ± 1 *§	9 ± 1 *§	12 ± 1	13 ± 2 §
	HT HV	12 ± 1	12 ± 1	7 ± 1 *§	8 ± 1 *§	12 ± 1	12 ± 1 #
SVR [mmHg·l ⁻¹ ·min]	NT NV	31 ± 2	31 ± 2	31 ± 2	30 ± 2	30 ± 2	30 ± 2
	HT NV	27 ± 3 #	29 ± 3	29 ± 3	29 ± 3	30 ± 3	28 ± 3
	NT HV	27 ± 3 §	29 ± 2	37 ± 3 *§	36 ± 4 *§	31 ± 2 *	27 ± 2
	HT HV	28 ± 3	29 ± 3	40 ± 5 *§	40 ± 5 *§	33 ± 2 *	29 ± 3
HZV [ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹]	NT NV	74 ± 6	74 ± 6	76 ± 7	78 ± 8	78 ± 7	78 ± 8
	HT NV	79 ± 8	75 ± 6	76 ± 7	76 ± 7	74 ± 8	77 ± 6
	NT HV	81 ± 8 §	78 ± 6	47 ± 3 *§	56 ± 6 *§	81 ± 6	86 ± 7 §
	HT HV	80 ± 7	77 ± 7	44 ± 5 *§	50 ± 4 *§	75 ± 4	79 ± 5
SV [ml]	NT NV	19 ± 2	19 ± 2	20 ± 2	20 ± 2	21 ± 2 *	21 ± 2 *
	HT NV	21 ± 3 #	20 ± 2	21 ± 2	21 ± 2	21 ± 2	22 ± 2
	NT HV	22 ± 3 §	21 ± 2	13 ± 2 *§	15 ± 2 *§	24 ± 3 *§	25 ± 3 *§
	HT HV	21 ± 2	20 ± 2	12 ± 2 *§	13 ± 2 *§	23 ± 2 §	24 ± 2 *
MAP [mmHg]	NT NV	68 ± 3	69 ± 2	69 ± 3	69 ± 3	69 ± 3	69 ± 3
	HT NV	62 ± 2 #	65 ± 2	65 ± 2	65 ± 2 #	65 ± 2	64 ± 2 #
	NT HV	64 ± 2 §	68 ± 3 *	52 ± 2 *§	60 ± 2 §	76 ± 4 *§	69 ± 3 *
	HT HV	65 ± 2	66 ± 2	52 ± 2 *§	59 ± 2 *§	76 ± 3 *§	69 ± 2 *§
HR [min ⁻¹]	NT NV	121 ± 4	119 ± 4	117 ± 4	117 ± 4	115 ± 4 *	114 ± 4 *
	HT NV	117 ± 3	117 ± 4	116 ± 4	114 ± 4	112 ± 4	111 ± 3 *
	NT HV	119 ± 4	119 ± 3	116 ± 5	121 ± 5	105 ± 3 *§	109 ± 3 *
	HT HV	118 ± 3	118 ± 4	114 ± 5	119 ± 4	102 ± 2 *§	104 ± 2 *§
dPmax [mmHg·min]	NT NV	267 ± 14	262 ± 18	268 ± 20	277 ± 22	283 ± 22	282 ± 20
	HT NV	300 ± 24	273 ± 24	270 ± 24	272 ± 22	271 ± 24	282 ± 18
	NT HV	298 ± 22	277 ± 22	248 ± 14 *	263 ± 19 *	303 ± 27	310 ± 30
	HT HV	305 ± 33	278 ± 26	234 ± 11 *	252 ± 13 *	285 ± 19	302 ± 24
Sättigung arteriell [%]	NT NV	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0
	HT NV	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0
	NT HV	98 ± 0	98 ± 0	97 ± 1 §*	98 ± 0	98 ± 0 *	98 ± 0 *
	HT HV	98 ± 0	98 ± 0	97 ± 0 §*	98 ± 0 §*	98 ± 0	98 ± 0

Tabelle 3 Übersicht der Kreislaufparameter Gruppen: NTVN = lokale Normothermie unter Normovolämie, HTNV = lokale Hypothermie unter Normovolämie, NTHV = lokale Normothermie unter Hämorrhagie, HTHV = lokale Hypothermie unter Hämorrhagie, * = $p < 0,05$ signifikant verändert gegenüber Baseline, # = Hypothermie $p < 0,05$ signifikant verändert gegenüber Normothermie (NTNV vs. HTNV bzw. NTHV vs. HTHV), § = Hämorrhagie $p < 0,05$ signifikant gegenüber Normovolämie (NTNV vs. NTHV bzw. HTNV vs. HTHV), $n = 6$ Versuchshunde, MW ± SEM.

3.2.3 Metabolische Parameter

Der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) sank nach Induktion der Hypothermie in der Gruppe HTHV initial ab und erholte sich im weiteren Verlauf über das Ausgangsniveau hinweg. Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂) wiederum stieg in HTHV und NTHV während der Hämorrhagie an. Damit einhergehend sank der pH-Wert ab und der *Base Excess* stieg an. Ein Einfluss der Hypothermie auf den pH-Wert zeigte sich nicht. Bei den Elektrolytwerten konnte ein, gegenüber der normothermen Gruppe NTHV, erhöhtes Natrium gezeigt

werden. Dieser Unterschied bestand, aber bereits bei den Baselinewerten. Kein Unterschied zeigte sich beim Hämatokrit (s. Tab. 5).

Parameter	Gruppe	Baseline	Zuckerlösung	HV 30	HV 60	RT 30	RT 60
[min]		30	60	90	120	150	180
BE(B) [mmol·l ⁻¹]	NT NV	-2,8 ± 0,2	-3,0 ± 0,2	-3,6 ± 0,3 *	-3,8 ± 0,5 *	-3,8 ± 0,5 *	-3,8 ± 0,4 *
	HT NV	-3,0 ± 0,6	-3,1 ± 0,6	-2,5 ± 0,6 #	-2,9 ± 0,5 #	-3,1 ± 0,5	-3,2 ± 0,4
	NT HV	-2,3 ± 0,3	-2,8 ± 0,3	-4,2 ± 0,3 *	-4,3 ± 0,3 *	-3,6 ± 0,3 *	-3,1 ± 0,5 *
	HT HV	-2,8 ± 0,4	-2,9 ± 0,4	-4,3 ± 0,5 *§	-4,3 ± 0,5 *§	-3,6 ± 0,5 *	-3,4 ± 0,4
pCO ₂ [mmHg]	NT NV	37,3 ± 1,2	38,0 ± 0,8	38,3 ± 0,8	37,7 ± 0,8	37,9 ± 0,8	37,8 ± 0,6
	HT NV	37,4 ± 1,0	37,1 ± 0,8	38,3 ± 0,9	38,9 ± 1,0 *	39,0 ± 0,8 *	38,3 ± 0,7
	NT HV	37,9 ± 1,1	37,5 ± 1,0	43,2 ± 1,5 *§	41,8 ± 1,4 *§	37,8 ± 0,5	37,1 ± 1,3
	HT HV	37,2 ± 1,1	37,7 ± 1,1	43,5 ± 1,5 *§	42,5 ± 1,4 *§	37,6 ± 0,9	37,8 ± 0,8
pO ₂ [mmHg]	NT NV	136,7 ± 5,2	136,8 ± 5,1	138,3 ± 4,3	139,2 ± 5,1	140,8 ± 4,5	141,2 ± 4,7
	HT NV	138,7 ± 5,7	140,2 ± 5,2	140,8 ± 5,2	143,0 ± 5,4	144,7 ± 5,6 *	148,8 ± 5,3 *#
	NT HV	137,5 ± 7,6	140,3 ± 6,6	128,3 ± 7,1 *§	138,8 ± 5,4	150,5 ± 5,8 *§	147,8 ± 4,8 *§
	HT HV	137,8 ± 5,9	139,2 ± 5,0	130,2 ± 5,0 *§	135,2 ± 3,9 §	144,5 ± 4,9 *	146,0 ± 4,4 *
pH	NT NV	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0 *	7,4 ± 0,0 *	7,4 ± 0,0 *	7,4 ± 0,0 *
	HT NV	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0 #	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0 *	7,4 ± 0,0
	NT HV	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,3 ± 0,0 *§	7,3 ± 0,0 *§	7,4 ± 0,0 *	7,4 ± 0,0 §
	HT HV	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,3 ± 0,0 *§	7,3 ± 0,0 *§	7,4 ± 0,0 *	7,4 ± 0,0 *
HCO ₃ [mmol·l ⁻¹]	NT NV	21,3 ± 0,3	21,2 ± 0,2	20,8 ± 0,2	20,6 ± 0,4 *	20,6 ± 0,4 *	20,6 ± 0,3 *
	HT NV	21,1 ± 0,5	21,1 ± 0,4	21,6 ± 0,4 #	21,5 ± 0,4 #	21,3 ± 0,4 #	21,1 ± 0,3
	NT HV	21,8 ± 0,3	21,3 ± 0,2	21,0 ± 0,3 *	20,7 ± 0,2 *	20,8 ± 0,2 *	21,0 ± 0,3 *
	HT HV	21,3 ± 0,3	21,3 ± 0,3	20,9 ± 0,4 §	20,8 ± 0,4 §	20,7 ± 0,3	20,8 ± 0,3
Laktat [mmol·l ⁻¹]	NT NV	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,5 ± 0,2 *	1,7 ± 0,3 *	1,8 ± 0,3 *	1,8 ± 0,3 *
	HT NV	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,0	1,0 ± 0,1 #	1,1 ± 0,1 #	1,1 ± 0,1 #	0,9 ± 0,1 #
	NT HV	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,6 ± 0,1 *	1,6 ± 0,2 *	1,4 ± 0,2 *§	1,4 ± 0,2 *
	HT HV	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3 §	1,5 ± 0,3 §	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2
K [mmol·l ⁻¹]	NT NV	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,1	4,0 ± 0,0	4,1 ± 0,0	4,1 ± 0,1	4,2 ± 0,1
	HT NV	3,8 ± 0,2	4,3 ± 0,3 *#	4,0 ± 0,1	4,1 ± 0,0	4,1 ± 0,0	4,1 ± 0,0
	NT HV	4,0 ± 0,1	4,0 ± 0,1	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1 *	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,1
	HT HV	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,0	4,1 ± 0,1
Na [mmol·l ⁻¹]	NT NV	142,3 ± 0,6	142,7 ± 0,5	142,7 ± 0,5	142,5 ± 0,6	142,2 ± 0,6	142,2 ± 0,6
	HT NV	142,3 ± 0,8	142,3 ± 0,8	142,3 ± 0,8	142,3 ± 0,8	142,0 ± 0,9	141,7 ± 0,7 *
	NT HV	141,8 ± 0,8	141,8 ± 0,8 §	141,2 ± 0,8 *§	141,2 ± 0,8 *§	141,7 ± 0,8	141,5 ± 0,8 §
	HT HV	142,8 ± 1,0 #	142,8 ± 1,0 #	142,7 ± 1,1 #	142,7 ± 1,1 #	142,8 ± 1,0 #§	142,8 ± 1,0 #§
Hkt [%]	NT NV	34,6 ± 1,7	34,7 ± 1,7	34,6 ± 1,8	34,5 ± 1,8	34,6 ± 1,8	34,4 ± 1,7
	HT NV	34,4 ± 1,5	34,4 ± 1,6	34,2 ± 1,7	34,2 ± 1,8	34,1 ± 1,8	34,5 ± 1,7
	NT HV	1,4 ± 1,6	1,7 ± 1,7	1,7 ± 1,5	1,8 ± 1,3	1,7 ± 1,6	1,9 ± 2,2
	HT HV	34,8 ± 1,6	34,7 ± 1,8	35,5 ± 1,7 §	34,8 ± 1,6	34,4 ± 1,6	34,1 ± 1,6
ctHb [g·100ml ⁻¹]	NT NV	11,3 ± 0,5	11,3 ± 0,6	11,2 ± 0,6	11,2 ± 0,6	11,2 ± 0,6	11,2 ± 0,6
	HT NV	11,1 ± 0,5	11,2 ± 0,5	11,1 ± 0,5	11,1 ± 0,6	11,1 ± 0,6	11,2 ± 0,5
	NT HV	11,2 ± 0,5	11,0 ± 0,6	11,3 ± 0,5	11,2 ± 0,4	10,9 ± 0,5	11,2 ± 0,8
	HT HV	11,3 ± 0,5	11,3 ± 0,6	11,5 ± 0,6 §	11,3 ± 0,5	11,1 ± 0,5	11,0 ± 0,5

Tabelle 4 Übersicht der metabolischen Parameter Gruppen: NTV = lokale Normothermie unter Normovolämie, HTNV = lokale Hypothermie unter Normovolämie, NTHV = lokale Normothermie unter Hämorrhagie, HTHV = lokale Hypothermie unter Hämorrhagie, * = $p < 0,05$ signifikant verändert gegenüber Baseline, # = Hypothermie $p < 0,05$ signifikant verändert gegenüber Normothermie (NTNV vs. HTNV bzw. NTHV vs. HTHV), § = Hämorrhagie $p < 0,05$ signifikant gegenüber Normovolämie (NTNV vs. NTHV bzw. HTNV vs. HTHV), $n = 6$ Versuchshunde, $MW \pm SEM$.

3.3 Temperaturkontrolle

Der angestrebte Zielbereich wurde an der oralen und gastral Mukosa innerhalb von 30 min nach Beginn der Kühlung erreicht. Dabei sank die gastrale Temperatur unter physiologischen Kreislaufbedingungen in Gruppe HTNV von 38.1 ± 0.3 °C zum Zeitpunkt Baseline auf 34.0 ± 0.1 °C zum Zeitpunkt Zuckerlösung. Die orale Temperatur sank von 37.7 ± 0.2 °C auf 33.9 ± 0.2 °C. In den normothermen Kontrollgruppen NTV und NTHV blieb die Temperatur der gastral und oralen Mukosa hingegen unverändert (Tab. 6). Unter hämorrhagischen Bedingungen in der Gruppe HTHV wurde die gastrale Temperatur von 38.3 ± 0.2 °C zum Zeitpunkt Baseline auf 34.0 ± 0.0 °C zum Zeitpunkt Zuckerlösung (Abb. 18) und die orale Temperatur von 37.9 ± 0.3 °C zum Zeitpunkt Baseline auf 33.8 ± 0.1 °C zum Zeitpunkt Zuckerlösung gesenkt (s. Abb. 16 u. Abb. 17). Wie zuvor blieb die Mukosatemperatur in den normothermen Kontrollgruppen NTV und NTHV über das gesamte Experiment unverändert (s. Tab. 6).

Die Körperkerntemperatur (Temperatur Blut) fiel nach Beginn der lokalen Kühlung in der normovolämen Gruppe HTNV von 38.2 ± 0.1 °C zum Zeitpunkt Baseline auf 37.2 ± 0.1 °C zum Zeitpunkt RT60 und in der hämorrhagischen Gruppe HTHV von 38.4 ± 0.2 °C zum Zeitpunkt Baseline auf 37.5 ± 0.2 °C zum Zeitpunkt RT60. In den jeweiligen Kontrollgruppen NTV und NTHV blieb die Temperatur hingegen stabil (s. Abb. 18).

Temperatur Gastrale Mukosa (Hypovolämie)

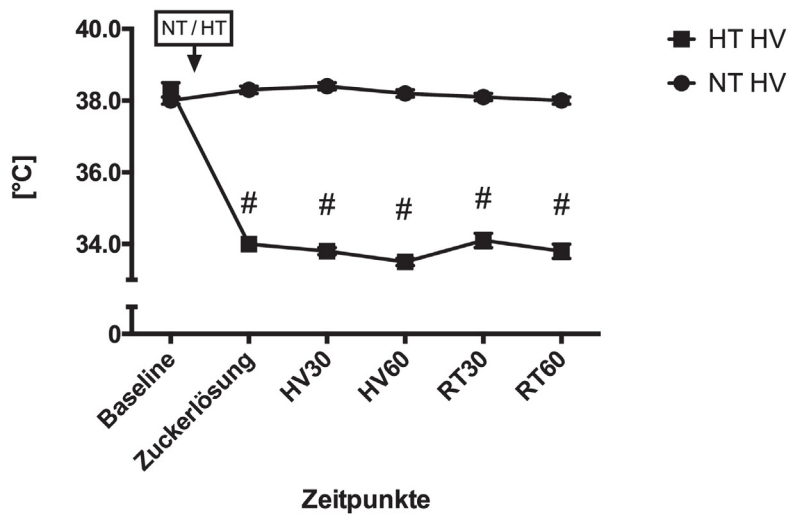


Abb. 16 Gastrale Temperatur unter hämorrhagischen Kreislaufbedingungen (HV) aufgetragen nach Messezeitpunkten. Angegeben jeweils als MW $\pm$ SEM; n = 6 Versuchshunde; # = p < 0,05 zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur normovolämen Kontrollgruppe sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Temperatur Orale Mukosa (Hypovolämie)

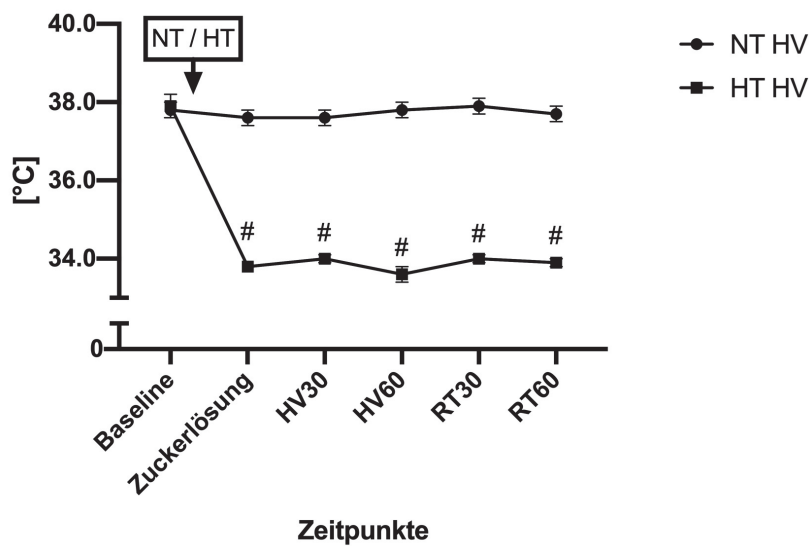


Abb. 17 Orale Temperatur unter hämorrhagischen Kreislaufbedingungen (HV) aufgetragen nach Messezeitpunkten. Angegeben jeweils als MW $\pm$ SEM; n = 6 Versuchshunde; # = p < 0,05 zur Kontrollgruppe. Die Vergleiche zur Baseline und zur normovolämen Kontrollgruppe sind in Tabelle 5 aufgeführt.

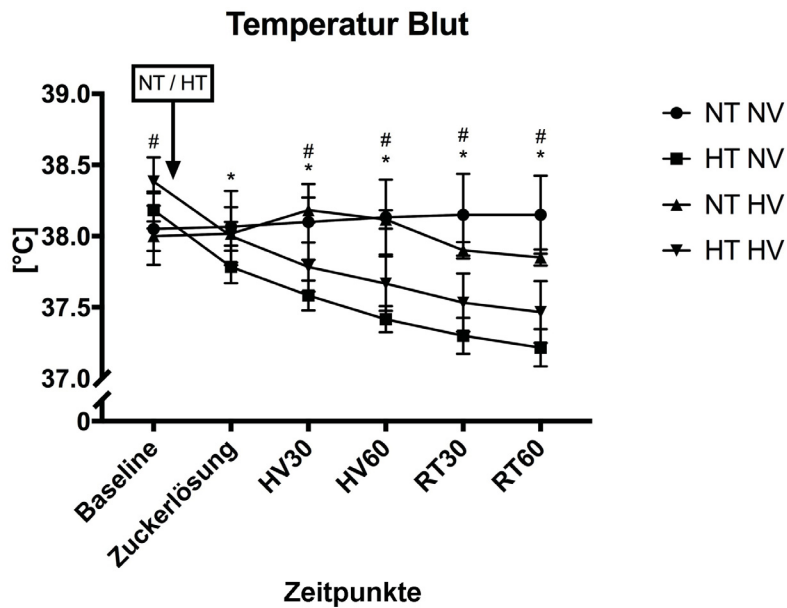


Abb. 18 Zentral gemessene Körperkerntemperatur aufgetragen nach Messzeitpunkten. Angegeben jeweils als MW $\pm$ SEM; n = 6 Versuchshunde; * = p < 0,05 zur Kontrollgruppe (NTNV vs. HTNV); # = p < 0,05 zur Kontrollgruppe (NTHV vs. HTHV).

Parameter	Gruppe	Baseline	Zuckerlösung	NV/HV 30	NV/HV 60	RT 30	RT 60
[min]		30	60	90	120	150	180
Temperatur Gastrale Mukosa [°C]	NT NV	38,1 $\pm$ 0,3	38,2 $\pm$ 0,2	38,2 $\pm$ 0,3	38,2 $\pm$ 0,3	38,2 $\pm$ 0,3	38,2 $\pm$ 0,3
	HT NV	38,1 $\pm$ 0,1	34,0 $\pm$ 0,1	*# 34,1 $\pm$ 0,1	*# 34,0 $\pm$ 0,2	*# 34,0 $\pm$ 0,2	*# 34,2 $\pm$ 0,2
	NT HV	38,0 $\pm$ 0,1	38,3 $\pm$ 0,1	* 38,4 $\pm$ 0,1	38,2 $\pm$ 0,1	38,1 $\pm$ 0,1	38,0 $\pm$ 0,1
	HT HV	38,3 $\pm$ 0,2	34,0 $\pm$ 0,0	*# 33,8 $\pm$ 0,1	*#§ 33,5 $\pm$ 0,1	*# 34,1 $\pm$ 0,2	*# 33,8 $\pm$ 0,2
Temperatur Orale Mukosa [°C]	NT NV	37,3 $\pm$ 0,3	37,3 $\pm$ 0,4	37,1 $\pm$ 0,4	37,2 $\pm$ 0,5	37,3 $\pm$ 0,4	37,5 $\pm$ 0,4
	HT NV	37,7 $\pm$ 0,2	33,9 $\pm$ 0,2	*# 33,7 $\pm$ 0,2	*# 33,9 $\pm$ 0,1	*# 33,7 $\pm$ 0,2	*# 33,7 $\pm$ 0,2
	NT HV	37,8 $\pm$ 0,2	37,6 $\pm$ 0,2	37,6 $\pm$ 0,2	37,8 $\pm$ 0,2	§ 37,9 $\pm$ 0,2	§ 37,7 $\pm$ 0,2
	HT HV	37,9 $\pm$ 0,3	33,8 $\pm$ 0,1	*# 34,0 $\pm$ 0,1	*# 33,6 $\pm$ 0,2	*# 34,0 $\pm$ 0,1	*# 33,9 $\pm$ 0,1
Temperatur Blut [°C]	NT NV	38,1 $\pm$ 0,3	38,1 $\pm$ 0,3	38,1 $\pm$ 0,3	38,1 $\pm$ 0,3	38,2 $\pm$ 0,3	38,2 $\pm$ 0,3
	HT NV	38,2 $\pm$ 0,1	37,8 $\pm$ 0,1	*# 37,6 $\pm$ 0,1	*# 37,4 $\pm$ 0,1	*# 37,3 $\pm$ 0,1	*# 37,2 $\pm$ 0,1
	NT HV	38,0 $\pm$ 0,1	38,0 $\pm$ 0,1	38,2 $\pm$ 0,1	38,1 $\pm$ 0,1	37,9 $\pm$ 0,1	§ 37,9 $\pm$ 0,1
	HT HV	38,4 $\pm$ 0,2	*#§ 38,0 $\pm$ 0,2	*#§ 37,8 $\pm$ 0,2	*#§ 37,7 $\pm$ 0,2	*#§ 37,5 $\pm$ 0,2	*#§ 37,5 $\pm$ 0,2

Tabelle 5 Übersicht der Temperaturmessungen Gruppen Gruppen: NTV = lokale Normothermie unter Normovolämie, HTNV = lokale Hypothermie unter Normovolämie, NTHV = lokale Normothermie unter Hämorrhagie, HTHV = lokale Hypothermie unter Hämorrhagie, * = p < 0,05 signifikant verändert gegenüber Baseline, # = Hypothermie p < 0,05 signifikant verändert gegenüber Normothermie (NTNV vs. HTNV bzw. NTHV vs. HTHV), § = Hämorrhagie p < 0,05 signifikant gegenüber Normovolämie (NTNV vs. NTHV bzw. HTNV vs. HTHV), n = 6 Versuchshunde, MW $\pm$ SEM.

3.4 Einfluss lokaler Hypothermie auf die Barrierefunktion der gastralen Mukosa

Bei der Analyse der gastral verabreichten Zucker ergibt sich kein konsistentes Bild, welches belastbare Aussagen über die Barrierefunktion unter sowohl normovolämen als auch hämorrhagischen Bedingungen zulässt. (s. Tabelle 6).

Parameter	Gruppe	Baseline		Zuckerlösung			HV 30			HV 60		
[min]		30		60			90			120		
Lactulose [relative amount- μ l plasma ⁻¹]	NT NV	3	± 2	19	± 14		27	± 18	*	28	± 16	*
	HT NV	3	± 1	2	± 2		1	± 1	#	5	± 5	#
	NT HV	3	± 1	2	± 1		7	± 6	§	7	± 4	§
	HT HV	4	± 1	1	± 1		2	± 1		4	± 3	
Rhamnose [relative amount- μ l plasma ⁻¹]	NT NV	39	± 35	253	± 193	*	367	± 245	*	447	± 229	*
	HT NV	12	± 7	12	± 5	#	40	± 15	#	78	± 47	#
	NT HV	2	± 1	46	± 28	§	114	± 70	§	125	± 74	§
	HT HV	5	± 2	14	± 4		33	± 6		55	± 7	
Mannitol [relative amount- μ l plasma ⁻¹]	NT NV	78	± 3	158	± 70		226	± 109	*	288	± 122	*
	HT NV	121	± 38	93	± 15		114	± 18		119	± 24	#
	NT HV	83	± 8	104	± 16		155	± 46		133	± 37	§
	HT HV	121	± 39	82	± 11		102	± 9		113	± 19	
Xylose [relative amount- μ l plasma ⁻¹]	NT NV	40	± 11	1338	± 966		2173	± 1488	*	2501	± 1681	*
	HT NV	28	± 7	100	± 42		242	± 141	#	295	± 155	#
	NT HV	23	± 2	224	± 136		691	± 430		804	± 487	
	HT HV	30	± 5	85	± 32		290	± 97		1835	± 1223	*
Sucrose [relative amount- μ l plasma ⁻¹]	NT NV	239	± 116	10912	± 6363	*	17595	± 8521	*	16687	± 6488	*
	HT NV	493	± 330	2855	± 1471		6763	± 2889	#	6797	± 2609	#
	NT HV	235	± 95	3132	± 2033		9610	± 5585	*	9445	± 4853	*
	HT HV	2197	± 1962	1405	± 369		7860	± 2574		7984	± 2089	
Lactulose/ Mannitol	NT NV	0,04	± 0,04	0,12	± 0,03		0,12	± 0,03		0,10	± 0,02	
	HT NV	0,03	± 0,01	0,03	± 0,03	#	0,01	± 0,03	#	0,04	± 0,02	
	NT HV	0,03	± 0,03	0,02	± 0,03	§	0,04	± 0,03		0,06	± 0,02	
	HT HV	0,04	± 0,02	0,01	± 0,03		0,02	± 0,03		0,03	± 0,02	
Lactulose/ Rhamnose	NT NV	0,08	± 0,55	0,08	± 0,15		0,07	± 0,11		0,06	± 0,04	
	HT NV	1,44	± 0,53	0,05	± 0,15		0,06	± 0,11		0,06	± 0,04	
	NT HV	0,28	± 0,53	0,19	± 0,15		0,04	± 0,11		0,06	± 0,06	
	HT HV	0,95	± 0,69 §	0,08	± 0,10 *		0,05	± 0,04 *		0,06	± 0,06 *	

Tabelle 6 Übersicht der Zuckerlösungsparameter Gruppen: NTVN = lokale Normothermie unter Normovolämie, HTNV = lokale Hypothermie unter Normovolämie, NTHV = lokale Normothermie unter Hämorrhagie, HTHV = lokale Hypothermie unter Hämorrhagie, * = $p < 0,05$ signifikant verändert gegenüber Baseline, # = Hypothermie $p < 0,05$ signifikant verändert gegenüber Normothermie (NTNV vs. HTNV bzw. NTHV vs. HTHV), § = Hämorrhagie $p < 0,05$ signifikant gegenüber Normovolämie (NTNV vs. NTHV bzw. HTNV vs. HTHV), $n = 6$ Versuchshunde, MW $\pm$ SEM.

4 Diskussion

4.1 Zentrale Aussagen

1. Eine milde lokale Hypothermie (34 °C) erhöht die Oxygenierung der gastralen Mukosa unter hämorrhagischen Bedingungen.
2. Eine milde lokale Hypothermie (34 °C) erhöht den Fluss der gastralen Mukosa unter physiologischen Bedingungen.
3. Eine milde lokale Hypothermie (34 °C) verbessert die Flussqualität der oralen Mukosa unter hämorrhagischen Bedingungen.
4. Eine milde lokale Hypothermie (34 °C) an oraler und gastral Mukosa hat keinen Einfluss auf systemische Parameter.

4.2 Methodenkritik

Aufgrund eines standardisierten Vorgehens wurden die Versuchsbedingungen genau eingehalten und waren dadurch an allen Versuchstagen konstant (vgl. 2). So konnten Einflüsse auf die Körpertemperatur durch Stress, den zirkadianen Rhythmus oder durch den Menstruationszyklus ausgeschlossen und eine Vergleichbarkeit erreicht werden [81, 82]. Schlussendlich konnten zu Versuchsbeginn größtenteils stabile und zwischen den Versuchsgruppen vergleichbare Messwerte erreicht werden und die im Verlauf auftretenden Veränderungen auf die durchgeführten Interventionen zugeführt werden. Eine Verblindung der jeweiligen Intervention war aber durch den großen technischen Aufwand und die dafür notwendigen unterschiedlichen Gerätschaften zum Erreichen der Hypothermie bzw. bei Aufrechterhaltung der Normothermie nicht möglich. Jedoch wurde die Auswertung der Zuckerlösungen und die Auswertung des MFI verblindet vorgenommen. Das *Cross-Over* Studiendesign, in der jedes Versuchstier als seine eigene Kontrolle dient, ermöglicht eine ausreichend hohe Power/Teststärke bei vergleichsweise geringer Versuchstieranzahl von n = 6.

Um die Mikrozirkulation der oralen und gastralen Mukosa erfassen zu können wurden verschiedene Methoden angewendet. Zentral waren dabei die Messungen mittels

Gewebsspektrometrie und Laser-Doppler an jeweils dafür geeigneten Messorten [83, 84]. Diese Messungen fanden in hoher Frequenz statt, sodass sich eine Echtzeitmessung des Blutflusses und der Mukosa-oxygenierung ergab. Mögliche Messartefakte konnten so frühzeitig erkannt und korrigiert werden. Ergänzend zu den Messungen der postkapillären Sauerstoffsättigung und des globalen Flusses wurde an der oralen Mukosa eine Analyse des Anteils der perfundierten Gefäße und der Flussqualität vorgenommen. Die Videos wurden anschließend nach den gängigen Empfehlungen der Konsensuskonferenz De Backer et al. [65] begutachtet (vgl. 2.3.9.2). Wichtig hierfür waren eine stabile Aufnahme in der konstant der gleiche Ausschnitt sichtbar war, wenig Bewegungsartefakte, ausreichende Auflösung bzw. ein scharfes kontrastreiches Bild und keine Druckartefakte [65]. Eine Einschränkung dieser Methoden ist die nur punktuelle Messung der Mikrozirkulation. Daraus ergibt sich die Fragestellung inwiefern die stichprobenartige Messung repräsentativ für die gesamte Magenschleimhaut ist. Es konnte jedoch bereits gezeigt werden, dass einzelne Messpunkte an der gastralen Mukosa geeignet sind die Oxygenierung der Mukosa des oberen gastrointestinalen Traktes zu bewerten [85]. Die Messung der oralen Mukosa wird als repräsentativ für weiter aboral gelegene Anteil der Magendarmtraktes gesehen und ist klinisch etabliert [19-22]. Allerdings sind die Ergebnisse, wie eingangs erwähnt, nicht einheitlich [23, 24]. In dem verwendeten Hundemodell zeigten sich unterschiedliche Reaktionsmuster der oralen und gastralen Mikrozirkulation unter verschiedenen Interventionen bei pathologischen Kreislaufbedingungen [86].

Von den in der Videomikroskopie erfassten Parameter zeigte nur der MFI unter hämorrhagischen Bedingungen einen signifikanten Unterschied. Ergänzend zum manuell erhobenen MFI wurde durch eine Software der ASPI bestimmt (vgl. 2.3.9.2). Die Ergebnisse des MFI waren aber nicht mit dem ASPI reproduzierbar. Der Hersteller selbst bezeichnet den APSI als „experimentellen“ Parameter [67]. Die Ergebnisse der einzelnen Methoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation, wie die Gewebsspektrofotometrie und Videomikroskopie, sind supplementär zueinander zu interpretieren, da sie unterschiedliche Aspekte der Perfusion erfassen. Während die Videomikroskopie Aussagen über die Architektur und Flussqualität der Mikrozirkulation erlaubt, erfasst die

Gewebsspektrofotometrie quantitative hämodynamische Parameter. Es sind jedoch gesonderte Vergleiche der Videomikroskopie mit etablierten Methoden zur Beurteilung der Mikrozirkulation nötig, um weitergehende Aussagen über die Validität der Videomikroskopie treffen zu können.

Während der Hämorrhagie wurden keine Volumenersatzlösungen verabreicht, um mögliche Effekte auf die Perfusion und damit auch auf die Mikrozirkulation der Mukosa auszuschließen. Bzgl. der Kreislaufparameter konnten unter Hypothermie im Vergleich zur Normothermie keine wesentlichen Unterschiede der Herzfrequenz, des mittleren arteriellen Drucks oder des Herzzeitvolumens beobachtet werden. Dies ist insofern wichtig, da bisher unter systemischer Hypothermie ein reduziertes Herzzeitvolumen, Herzfrequenz und eine reduzierte linksventrikuläre Kontraktilität (dp_{max}) beschrieben sind [87, 88]. Auch unter Hämorrhagie blieb die Herzfrequenz weitestgehend stabil. Eine Erklärung kann der verhältnismäßig mild ausgeprägte hämorrhagische Schock in Verbindung mit einem durch die Gabe von Sevofluran veränderten Barorezeptorreflexes sein, wie bereits in früheren Studien aus derselben Arbeitsgruppe beobachtet werden konnte [45, 86, 89, 90].

Bei der Induktion der lokalen Hypothermie war es wichtig eine schnelle und stabile Kühlung zu erreichen. Konnte dies nicht innerhalb von 30 min bewerkstelligt werden, so wäre der jeweilige Versuch komplett wiederholt worden. Die Temperatur von 34 °C wurde dabei in Anlehnung an vorangegangene Versuche aus der eigenen Arbeitsgruppe gewählt und entspricht einer milden Hypothermie, welche auch bereits therapeutisch genutzt wird [29, 45]. Die Position des jeweiligen Temperaturfühlers wurde so gewählt, dass er sich in möglichst direkter räumlicher Nähe zur erfassten Mukosa befindet. Entsprechend kann davon ausgegangen werden, dass die erfasste Mukosa die Zieltemperatur von 34 °C erreichte. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur während der lokalen Hypothermie. In den Versuchen zeigte sich, dass unter lokaler Hypothermie spätestens nach 60 min kontinuierlicher Kühlung, trotz Gegenmaßnahmen in Form von externer Wärmezufuhr, die in der Aorta gemessene Temperatur allmählich

abnahm. Die Temperatur in den hypothermen Gruppen HTNV und HTHV lag während des hämorrhagischen Schocks 0,40 °C bis 0,73 °C unter denen der normothermen Gruppen NTNV und NTHV.

Obwohl das ein Effekt ist, der auf die lokale Hypothermie zurückzuführen ist, ist ein klinischer Effekt fraglich. So unterliegt die Körpertemperatur im Laufe des Tages Schwankungen. Allein aufgrund des zirkadianen Rhythmus sind zwischen morgens und abends Temperaturschwankungen von 36,5 °C bis 37,4 °C zu beobachten [81]. Unter diesem Hintergrund erscheint es fraglich, ob die durch die Versuchsanordnung verursachte Körpertemperaturdifferenz einen relevanten Einfluss auf die Gesamtphysiologie und damit die Mikrozirkulation der Versuchstiere hatte. Dennoch konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass auch eine mild ausgeprägte Hypothermie ($< \Delta 1$ °C) einen relevanten Einfluss auf den intraoperativen Blutverlust und somit den Transfusionsbedarf haben kann [91]. Insgesamt ist also davon auszugehen, dass die lokale Kühlung des zentral gelegenen Magens durch systemische Wirkung, also den kontinuierlichen Temperaturabfall, limitiert wird.

Bezüglich der Barrierefunktion der Mukosa lässt sich keine valide Aussage treffen. Ziel war es anhand von gastral verabreichten Sachariden eine Beurteilung der mukosalen Barrierefunktion vornehmen zu können. Zwischen den unterschiedlichen Versuchsgruppen konnten aber keine deutbaren Unterschiede gezeigt werden. Eine mögliche Erklärung ist die mechanische Manipulation des Magenlumens bzw. der Mukosa. Durch den eingeführten Katheter und dessen flüssigkeitsgefüllten Ballon an der Spitze kann es zu einer volumenbedingten Verdrängung der applizierten Zuckerlösung kommen. So wurde eine gleichmäßige Verteilung der Zuckerlösung verhindert. Der auch aufgetretene variable Reflux trug ebenfalls dazu bei. Zusammen führt das zu einer reduzierten Validität der Werte, welche eine Interpretation dieser Werte erschweren.

4.3 Ergebnisdiskussion

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der gastral und oralen mukosalen Mikrozirkulation bei lokaler milder Hypothermie unter physiologischen und hämorrhagischen Bedingungen.

Unter normovolämen Bedingungen erhöhte die lokale Hypothermie den gastral-mikrozirkulatorischen Fluss im Vergleich zu der normothermen Vergleichsgruppe. Ein Einfluss auf die orale Mukosa zeigte sich nicht. Dieser Anstieg des gastral-mikrozirkulatorischen Flusses kann bedingt sein durch eine erhöhte Flussgeschwindigkeit (μVelo). Gleichzeitig blieb der rHb jedoch konstant und wurde von der Hypothermie nicht beeinflusst. Der rHb ist dabei ein Parameter für die im Gewebe enthaltene Blutmenge und somit ein Indikator für die Kapillardichte. Dementsprechend sind der höhere mikrozirkulatorische Fluss und die höhere Flussgeschwindigkeit am ehesten auf eine Vasokonstriktion im Kapillarbett der Magenschleimhaut zurückzuführen, wie sie bereits in zahlreichen anderen Geweben unter lokaler Hypothermie beschrieben ist, wie z.B. der Haut oder Skelettmuskulatur [92, 93]. Unter hämorrhagischen Bedingungen hingegen wurde der mikrozirkulatorische Fluss nicht beeinflusst. Dies wird auch durch die Studie von Kalia et al. gestützt, bei der Ratten einer Ischämie des A. mesenterica superior Stromgebietes mit anschließender Hypothermie ausgesetzt wurden [94]. Dies zeigt, dass der mikrozirkulatorische Fluss durch Hypothermie unter normovolämen, aber nicht unter ischämischen Bedingungen, wie sie unter Hämorrhagie auftreten können, beeinflusst wird.

Auch unter Schockbedingungen konnten unterschiedliche Einflüsse der lokalen Hypothermie auf die orale und gastrale Mikrozirkulation gezeigt werden.

Die Änderungen des MFI zeigen, dass die Flussqualität der oralen Mikrozirkulation unter lokaler Hypothermie bei Hämorrhagie zunimmt, der mikrozirkulatorische Fluss (μFlow), jedoch unverändert blieb. Der MFI lässt dabei aber keine Aussage über die Dichte der perfundierten Gefäße zu oder ob zusätzliche Kapillaren rekrutiert wurden [65]. Er lässt aber eine Aussage über die Flussqualität bzw. die Heterogenität der Mikrozirkulation zu. Die Gesamtzahl der Gefäße (TVD) blieb dabei unter Hypothermie gleich, unter Normothermie zeigte sich hingegen ein Abfall zur Baseline. Ebenso blieb die Anzahl der perfundierten Gefäße (PVD) unter Hypothermie und Normothermie gleich, was zu seinem konstanten mikrozirkulatorischen Fluss (μFlow) passt. Die orale mikrozirkulatorische Oxygenierung und der rHb blieben ebenfalls unverändert. Insofern ist es fraglich ob eine Verbesserung der

mikrozirkulatorischen Flussqualität, auch eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung betroffener Gewebe, in diesem Fall der oralen Mukosa, zur Folge hat.

Mögliche Erklärungsansätze für die verbesserte gastrale mikrozirkulatorische Oxygenierung sind ein durch die Hypothermie erhöhtes Sauerstoffangebot oder ein erniedrigter lokaler Sauerstoffverbrauch.

Ein erhöhtes Sauerstoffangebot macht einen erhöhten mikrozirkulatorischen Fluss (μ Flow) notwendig. Unter hämorrhagischen Bedingungen konnte aber kein signifikanter Anstieg des mikrozirkulatorischen Flusses gezeigt werden.

Ein verringerter Sauerstoffverbrauches wäre entweder auf eine reduzierte Fähigkeit der Mukosazellen Sauerstoff aus den Kapillaren aufzunehmen oder auf einem verringerten Metabolismus der Mukosazellen zurückzuführen.

Eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve bei lokaler Hypothermie erhöht die Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff [95]. Dies könnte die Sauerstoffausschöpfung durch die Mukosazellen verringern und sogar zu einer reduzierten Sauerstoffversorgung auf zellulärer Ebene führen. Voran gegangene Studien konnten jedoch bei Hunden unter Hypothermie oder Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unter extrakorporaler Zirkulation unterzogen, keine signifikanten Einschränkungen bzgl. der Sauerstoffversorgung peripherer Gewebe zeigen [96, 97].

Demzufolge ist eine eingeschränkte Sauerstoffausschöpfung unwahrscheinlich. Wahrscheinlich beruht die gesteigerte postkapilläre μ HbO₂ auf einem lokal verringerten Metabolismus des Gewebes unter Hypothermie, einhergehend mit einem verringertem Sauerstoffverbrauch. Versuche an verschiedenen Tiermodellen u.a. Ratten, Schweinen und auch Hunden konnten zeigen, dass z.B. der zerebrale Glukoseverbrauch unter Hypothermie gesenkt werden kann [98-101]. Auch unter lokaler Hypothermie konnte z.B. an Gliedmaßen, ein verringerter Metabolismus gezeigt werden [102]. Dies spricht generell für einen verringerten Metabolismus in Zellen unter Hypothermie. Es ist davon auszugehen, dass der gleiche Effekt auch am Gastrointestinaltrakt auftritt und dementsprechend die erhöhte mikrozirkulatorische Oxygenierung erklärt.

Vergleicht man die Daten der lokalen Hypothermie mit vorangegangenen Studien, die eine systemische milde Hypothermie einsetzten, so kommt man nur teilweise zu Übereinstimmungen. So steigerte die systemische Hypothermie das lokale Sauerstoffangebot einerseits über eine potentielle Verringerung des generellen Sauerstoffverbrauchs, andererseits aber auch über eine Steigerung der mikrozirkulatorischen Perfusion (μ Flow), wodurch das Gewebe mit mehr Sauerstoff versorgt werden konnte [45]. Versuche an Ratten, bei welchen mit selektiver Hypothermie des Gastrointestinaltraktes gearbeitet wurde, zeigten keinen Vorteil gegenüber der lokal gekühlten normothermen Gruppe, gleichwohl zeigte sich aber ein Überlebensvorteil bei systemischer milder Hypothermie von 33 °C [103]. Erklärungen hierfür könnten die eingeschränkten Regionen der Mukosa sein, welche von der lokalen Hypothermie als Intervention betroffen waren, im Vergleich zu einer systemischen Hypothermie, die sich an der Körperkerntemperatur orientiert und somit ubiquitär im Körper bzw. an der gesamten Mukosa wirken kann. So kommen Regulationsmechanismen zum Greifen, welche außerhalb der lokalen Mukosa gesteuert und aktiviert werden. Vorangegangene Untersuchung zeigten, dass die Blockade von Vasopressinrezeptoren oder eine Sympathikusblockade in der Lage waren, die positiven Effekte der systemischen Hypothermie aufzuheben [89, 104]. So sind sowohl die Freisetzung von Vasopressin als auch die Aktivierung des Sympathikus Vorgänge, welche über das zentrale Nervensystem gesteuert werden. Die systemische Hypothermie vermittelt ihre Wirkung im Gegensatz zur lokalen Hypothermie nicht nur über lokale Effekte unmittelbar am Gewebe, sondern im Wesentlichen über neurohumorale Signalwege.

Ein anderer wichtiger Faktor könnte der Schweregrad und die zeitliche Dauer des hämorrhagischen Schockes sein. Es kann sein, dass der induzierte Schock zu gering war und ein schwerer Schock die Effekte noch stärker betont hätte. Auch die zeitliche Länge des Schocks mit 60 min bis zur Retransfusion kann eine Rolle spielen.

Trotzdem zeigen sich wesentliche Vorteile der lokalen Hypothermie u.a. die geringe Beeinflussung von Kreislaufparametern. Unter lokaler Kühlung konnten wir keinen relevanten Abfall des MAP oder der Herzfrequenz feststellen. Ebenso blieben unter lokaler

Hypothermie die metabolischen Parameter u.a. BE und pH-Wert stabil. Ein bekannter Effekt der systemischen Hypothermie ist der Abfall des Herzzeitvolumens durch eine verringerte Herzfrequenz und Einschränkung der linksventrikulären Kontraktilität [105]. Unter lokaler Hypothermie blieb der MAP und die Herzfrequenz aber stabil, ebenso wie $dP_{\max}$ als Parameter für die linksventrikuläre Kontraktilität. Im Zusammenhang mit einem reduziertem Herzzeitvolumen steht ein eingeschränkter zerebraler Blutfluss, welcher potentiell neurologische Schäden verursachen kann [105].

In der Zusammenschau trägt die lokale milde Hypothermie zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation der Mukosa bei. Die Effekte der systemischen Hypothermie sind damit verglichen zwar ausgeprägter, gehen aber gleichzeitig mit einer wesentlich größeren Zahl von Nebenwirkungen einher.

4.4 Klinische Relevanz der Ergebnisse

In Betracht der hier vorliegenden Ergebnisse gilt es die klinische Relevanz der lokalen milden Hypothermie kritisch zu prüfen.

Bekannt sind experimentelle Anwendungen u.a. das *Gastric Freezing* bei gastrointestinalen Blutungen [48, 110]. Diese wurden aber eingestellt aufgrund von Schleimhautnekrosen und der Bildung gastraler Ulzera bei prolongierter Anwendung [111]. Diese Anwendung entspricht aber technisch in etwa den in dieser Studie angewendeten Methoden.

Mögliche neue Anwendungsgebiete wären eine gezielte Kühlung betroffener Darmabschnitte bei Darmischämien durch Embolien der Mesenterialgefäße, während oder nachdem diese interventionell rekanalisiert wurden, um mögliche Schäden durch Ischämie und Reperfusion zu verhindern [112]. Eine weitere Möglichkeit wäre die Unterstützung der Anastomosenheilung nach abdominalen Eingriffen, denn diese ist abhängig von der Oxygenierung der betroffenen Darmenden [113]. Eine Fallstudie aus 2016 zeigt eine neue Einsatzmöglichkeit während einer Pankreatektomie mit Absetzen der A. mesenterica superior. Es wurde nach Absetzen der A. mesenterica superior ein Beutel mit Eis unterhalb des Mesocolons zur Kühlung eingelegt. Damit sollten die Auswirkungen der Ischämie auf die durch die A. mesenterica superior versorgten Darmabschnitte, insbesondere das

Duodenum und Jejunum, während der Unterbrechung der A. mesenterica superior, reduziert werden, bis diese wieder anastomosiert war. Das Prozedere führte zu dem erwünschten protektiven Effekt, bedarf aber weiterer systematischer Untersuchungen jenseits einzelner Fallstudien [114].

Eine Schwierigkeit bei der klinischen Anwendung ist aber die Hypothermie ausschließlich auf die Mukosa des Gastrointestinaltraktes zu beschränken. Die lokale Kühlung zentral im Körper liegender Organe, wie dem Magendarmtrakt, führt zu einem leichtgradigen Abfall der Körperkerntemperatur. Gegenwärmen von außen, in Form von Wärmegebläsen (s. Kap. 2.3.5) konnte diesen Abfall dabei nicht verhindern. Dieser Temperaturabfall könnte wie bereits beschrieben zu einer Vielzahl von unerwünschten Nebenwirkungen führen. Entsprechend würde sich die lokale Hypothermie des gastrointestinalen Trakts am ehesten für kurzzeitige und gezielte Anwendungen eignen.

4.5 Zusammenfassung

Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die lokale Hypothermie eine praktikable Methode zur Verbesserung der Mikrozirkulation der Mukosa sein kann. Primär getragen wird dieser Effekt am ehesten von einem verringerten Metabolismus mit entsprechend reduziertem Sauerstoffverbrauch der Mukosa. Negative Beeinflussungen von Kreislaufparametern und metabolischen Parametern blieben dabei aus. Weiterführende Studien werden zeigen müssen, ob dies die Barrierefunktion verbessern kann. Studien im klinischen Umfeld sind wiederum notwendig, um eine generelle Einsatzfähigkeit zu prüfen.

5 Literaturverzeichnis

1. Deitch, E.A., *Bacterial translocation of the gut flora*. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 1990. **30**: p. 184.
2. Merga, Y., B.J. Campbell, and J.M. Rhodes, *Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy*. Digestive diseases, 2014. **32**(4): p. 475-483.
3. Stevenson, B.R., *Understanding tight junction clinical physiology at the molecular level*. Journal of Clinical Investigation, 1999. **104**(1): p. 3.
4. Tlaskalová-Hogenová, H., et al., *The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases*. Cellular and Molecular Immunology, 2011. **8**(2): p. 110.
5. Allen, A., et al., *Studies on gastrointestinal mucus*. Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement, 1984. **93**: p. 101-113.
6. Russell, D., et al., *Hemorrhagic shock increases gut macromolecular permeability in the rat*. Shock (Augusta, Ga.), 1995. **4**(1): p. 50-55.
7. Swank, G.M. and E.A. Deitch, *Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes*. World journal of surgery, 1996. **20**(4): p. 411-417.
8. Deitch, E.A., D. Xu, and V. Kaise, *Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review*. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library, 2006. **11**: p. 520-528.
9. Ceppa, E.P., K.C. Fuh, and G.B. Bulkley, *Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock*. Current opinion in critical care, 2003. **9**(2): p. 127-132.
10. Johnson, P.C., *Autoregulation of intestinal blood flow*. American Journal of Physiology--Legacy Content, 1960. **199**(2): p. 311-318.
11. Granger, H.J. and C.P. Norris, *Intrinsic regulation of intestinal oxygenation in the anesthetized dog*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1980. **238**(6): p. H836-H843.
12. Folkow, B., *Regional adjustments of intestinal blood flow*. Gastroenterology, 1967. **52**(2): p. 423-432.

13. Lundgren, O. and U. Haglund, *The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger*. Life sciences, 1978. **23**(14): p. 1411-1422.
14. Jacobson, L.F. and R.J. Noer, *The vascular pattern of the intestinal villi in various laboratory animals and man*. The Anatomical Record, 1952. **114**(1): p. 85-101.
15. Haglund, U., et al., *Mucosal lesions in the human small intestine in shock*. Gut, 1975. **16**(12): p. 979-984.
16. Fiddian-Green, R.G., *Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill*. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1988. **70**(3): p. 128.
17. Toung, T., et al., *Mesenteric vasoconstriction in response to hemorrhagic shock*. Shock, 2000. **13**(4): p. 267-273.
18. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(19): p. 1368-1377.
19. De Backer, D., et al., *Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2002. **166**(1): p. 98-104.
20. Kerger, H., et al., *Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1999. **276**(6): p. H2035-H2043.
21. Sakr, Y., et al., *Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*. Critical care medicine, 2004. **32**(9): p. 1825-1831.
22. Trzeciak, S., 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 medicine, 2008. **34**(12): p. 2210-2217.
23. Boerma, E.C., et al., *Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis*. Critical care medicine, 2007. **35**(4): p. 1055-1060.
24. Verdant, C.L., et al., *Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis*. Critical care medicine, 2009. **37**(11): p. 2875-2881.

25. Azzopardi, D.V., et al., *Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy*. 2009. **361**(14): p. 1349-1358.
26. Karnatovskaia, L.V., K.E. Wartenberg, and W.D. Freeman, *Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications*. Neurohospitalist, 2014. **4**(3): p. 153-63.
27. Koreny, M., et al., *Effect of cooling after human cardiac arrest on myocardial infarct size*. 2009. **80**(1): p. 56-60.
28. Ly, H.Q., et al., *A pilot study: the noninvasive surface cooling thermoregulatory system for mild hypothermia induction in acute myocardial infarction (the NICAMI Study)*. 2005. **150**(5): p. 933. e9-933. e13.
29. Group, H.a.C.A.S., *Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2002. **2002**(346): p. 549-556.
30. Polderman, K.H., et al., *Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury*. Intensive care medicine, 2002. **28**(11): p. 1563.
31. Hemmen, T.M., et al., *Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L)*. Stroke, 2010. **41**(10): p. 2265-2270.
32. van der Worp, H.B., et al., *EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke*. Int J Stroke, 2014. **9**(5): p. 642-5.
33. Hemmen, T., et al., *Phase 2/3 study of intravenous thrombolysis and hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS 2/3)*. Critical Care, 2012. **16**(Suppl 2): p. A13-A13.
34. Donnino, M.W., et al., *Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation and the american heart association emergency cardiovascular care committee and the council on cardiopulmonary, critical care, perioperative and resuscitation*. 2015. **132**(25): p. 2448-2456.
35. Michenfelder, J.D. and J.H. Milde, *The effect of profound levels of hypothermia (below 14 C) on canine cerebral metabolism*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1992. **12**(5): p. 877-880.

36. Parissis, H., et al., *Brief review on systematic hypothermia for the protection of central nervous system during aortic arch surgery: a double-sword tool?* Journal of cardiothoracic surgery, 2011. **6**(1): p. 153.
37. Fröhlich, D., et al., *Mild hyperthermia Downregulates receptor-dependent neutrophil function.* Anesthesia and analgesia, 2004. **99**(1): p. 284.
38. Ireland, S., et al., *The incidence and significance of accidental hypothermia in major trauma—a prospective observational study.* 2011. **82**(3): p. 300-306.
39. Jurkovich, G.J., et al., *Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival.* 1987. **27**(9): p. 1019-1024.
40. Bro-Jeppesen, J., et al., *Hemodynamics and vasopressor support in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic implications.* 2014. **85**(5): p. 664-670.
41. Polderman, K.H., S.M. Peerdeman, and A.R. Girbes, *Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury.* Journal of neurosurgery, 2001. **94**(5): p. 697-705.
42. Qiu, W., et al., *Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury.* Journal of clinical neuroscience, 2006. **13**(10): p. 995-1000.
43. Deniz, T., et al., *The effect of hypothermia on splanchnic flows and lung in a two-hit hemorrhagic shock model.* Journal of Surgical Research, 2010. **158**(1): p. 121-126.
44. Dudgeon, D.L., et al., *Mild hypothermia: its effect on cardiac output and regional perfusion in the neonatal piglet.* Journal of pediatric surgery, 1980. **15**(6): p. 805-810.
45. Vollmer, C., et al., *Hypothermia improves oral and gastric mucosal microvascular oxygenation during hemorrhagic shock in dogs.* Oxidative medicine and cellular longevity, 2013. **2013**.
46. Attuwaybi, B.O., et al., *Hypothermia protects against gut ischemia/reperfusion-induced impaired intestinal transit by inducing heme oxygenase-1.* Journal of Surgical Research, 2003. **115**(1): p. 48-55.
47. Wang, Y., et al., *Mild Hypothermia Protects Pigs' Gastric Mucosa After Cardiopulmonary Resuscitation via Inhibiting Interleukin 6 (IL-6) Production.* Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2016. **22**: p. 3523.

48. Wangensteen, O.H., et al., *Achieving Physiological Gastrectomy by Gastric Freezing: A Preliminary Report of an Experimental and Clinical Study*. 1962. **180**(6): p. 439-444.
49. 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.
50. Van Leersum, E., *Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren*. Pflügers Archiv European Journal of Physiology, 1911. **142**(7): p. 377-395.
51. Sakka, S., K. Reinhart, and A. Meier-Hellmann, *Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients*. Intensive care medicine, 1999. **25**(8): p. 843-846.
52. Segal, E., et al., *Transpulmonary thermodilution cardiac output measurement using the axillary artery in critically ill patients*. Journal of clinical anesthesia, 2002. **14**(3): p. 210-213.
53. Zöllner, C., et al., *Retrospective analysis of transpulmonary and pulmonary arterial measurement of cardiac output in ARDS patients*. Der Anaesthesist, 1998. **47**(11): p. 912-917.
54. Rossing, R.G. and S.M. Cain, *A nomogram relating pO₂, pH, temperature, and hemoglobin saturation in the dog*. 1965, SCHOOL OF AEROSPACE MEDICINE BROOKS AFB TX.
55. Krug, A., L. Medizintechnik, and G. Schlüsselwörter, *Mikrozirkulation und Sauerstoff-versorgung des Gewebes*. Phlebologie, 2007. **36**: p. 300-12.
56. Gandjbakhche, A.H., et al., *Visible-light photon migration through myocardium in vivo*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1999. **277**(2): p. H698-H704.
57. Jakobsson, A. and G. Nilsson, *Prediction of sampling depth and photon pathlength in laser Doppler flowmetry*. Medical and biological Engineering and Computing, 1993. **31**(3): p. 301-307.
58. Zijlstra, W.G., A. Buursma, and W.P. Meeuwse-van der Roest, *Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin*. Clin Chem, 1991. **37**(9): p. 1633-8.
59. Bonner, R.F. and R. Nossal, *Principles of laser-Doppler flowmetry*, in *Laser-Doppler blood flowmetry*. 1990, Springer. p. 17-45.

60. Sherman, H., S. Klausner, and W.A. Cook, *Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study*. *Angiology*, 1971. **22**(5): p. 295-303.
61. Aykut, G., et al., *Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation*. *Intensive care medicine experimental*, 2015. **3**(1): p. 4.
62. Braedius Medical B.V. Bikbergerweg 18 1272 PM Huizen Nederlande <http://www.braedius.com/magnoliaPublic/braedius/products/cytoCam/how-it-works.html> [Stand:27.07.2017 16:03 Uhr].
63. Goedhart, P., et al., *Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation*. *Optics express*, 2007. **15**(23): p. 15101-15114.
64. Zijlstra, W., A. Buursma, and O. Assendelft, *Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin: determination and application*. VSP, Utrecht, 2000.
65. De Backer, D., et al., *How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference*. *Critical care*, 2007. **11**(5): p. R101.
66. Hilty, M.P., et al., *Assessment of endothelial cell function and physiological microcirculatory reserve by video microscopy using a topical acetylcholine and nitroglycerin challenge*. *Intensive Care Medicine Experimental*, 2017. **5**(1): p. 26.
67. Carsetti, A., et al., *Ability and efficiency of an automatic analysis software to measure microvascular parameters*. *J Clin Monit Comput*, 2017. **31**(4): p. 669-676.
68. Boerma, E.C., et al., *Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study*. *Critical Care*, 2005. **9**(6): p. R601.
69. Bjarnason, I., A. Macpherson, and D. Hollander, *Intestinal permeability: an overview*. *Gastroenterology*, 1995. **108**(5): p. 1566-1581.
70. Uil, J., et al., *Clinical implications of the sugar absorption test: intestinal permeability test to assess mucosal barrier function*. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, 1997. **223**: p. 70-78.
71. Ambromovage, A.M., U. Shah, and J.M. Howard, *Xylose and Inulin Absorption: From the Small Intestine of Dogs Following Endotoxin Shock*. *Archives of Surgery*, 1971. **102**(5): p. 496-500.

72. Ohkohchi, N., et al., *Mechanism of D-xylose transport in human small intestine*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 1985. **5**(3): p. 372-378.
73. Roberts, J.G., et al., *D (+) Xylose Blood-Level Time-Curve as an Index of Intestinal Absorption: With a Description of a Simplified Method for Estimation of Blood Xylose Levels*. Canadian Medical Association Journal, 1960. **83**(3): p. 112.
74. Sørensen, S.H., et al., *A blood test for intestinal permeability and function: a new tool for the diagnosis of chronic intestinal disease in dogs*. Clinica Chimica Acta, 1997. **264**(1): p. 103-115.
75. Vollmer, C., et al., *Melatonin pretreatment improves gastric mucosal blood flow and maintains intestinal barrier function during hemorrhagic shock in dogs*. Microcirculation, 2017. **24**(4).
76. Li, S., et al., *Change of intestinal mucosa barrier function in the progress of non-alcoholic steatohepatitis in rats*. World journal of gastroenterology: WJG, 2008. **14**(20): p. 3254.
77. Wang, Y.B., J. Liu, and Z.X. Yang, *Effects of intestinal mucosal blood flow and motility on intestinal mucosa*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(5): p. 657-61.
78. Fiehn, O. and T. Kind, *Metabolite profiling in blood plasma*. Methods Mol Biol, 2007. **358**: p. 3-17.
79. Oura, T., et al., *Low tidal volume ventilation in healthy dogs*. Journal of veterinary emergency and critical care, 2012. **22**(3): p. 368-371.
80. 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. 435-437.
81. Refinetti, R. and M. Menaker, *The circadian rhythm of body temperature*. Physiology & Behavior, 1992. **51**(3): p. 613-637.
82. Sund-Levander, M., C. Forsberg, and L.K. Wahren, *Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review*. Scandinavian Journal of Caring Sciences, 2002. **16**(2): p. 122-128.
83. Creteur, J., et al., *Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients*. Intensive care medicine, 2006. **32**(4): p. 516-523.

84. Fisher, E.M., et al., *A Comparison of Gastric and Rectal CO₂ in Cardiac Surgery Patients*. Biological research for nursing, 2005. **6**(4): p. 268-280.
85. Temmesfeld-Wollbruck, B., et al., *Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: partial responsiveness to dopexamine*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1998. **157**(5): p. 1586-1592.
86. Vollmer, C., et al., *Melatonin pretreatment improves gastric mucosal blood flow and maintains intestinal barrier function during hemorrhagic shock in dogs*. 2017. **24**(4): p. e12345.
87. Polderman, K.H. and I. Herold, *Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods*. Critical care medicine, 2009. **37**(3): p. 1101-1120.
88. Han, Y.-S., et al., *Mechanisms underlying hypothermia-induced cardiac contractile dysfunction*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2010. **298**(3): p. H890-H897.
89. Vollmer, C., et al., *Influence of thoracic epidural anesthesia on gastric oxygenation during hypothermia and hemorrhage*. Autonomic Neuroscience, 2016. **195**(Supplement C): p. 1-7.
90. Umehara, S., M. Tanaka, and T. Nishikawa, *Effects of sevoflurane anesthesia on carotid-cardiac baroreflex responses in humans*. Anesthesia & Analgesia, 2006. **102**(1): p. 38-44.
91. Rajagopalan, S., et al., *The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement*. 2008. **108**(1): p. 71-77.
92. Van den Brande, P., A. De Coninck, and P. Lievens, *Skin microcirculation responses to severe local cooling*. International Journal of Microcirculation, 1997. **17**(2): p. 55-60.
93. Thorsson, O., et al., *The effect of local cold application on intramuscular blood flow at rest and after running*. Medicine and science in sports and exercise, 1985. **17**(6): p. 710-713.
94. Kalia, N., et al., *Effects of hypothermia and rewarming on the mucosal villus microcirculation and survival after rat intestinal ischemia–reperfusion injury*. Annals of surgery, 2002. **236**(1): p. 67.
95. Astrup, P., et al., *The influence of temperature and pH on the dissociation curve of oxyhemoglobin of human blood*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1965. **17**(6): p. 515-523.

96. Gutierrez, G., A.R. Warley, and D.R.J.J.o.A.P. Dantzker, *Oxygen delivery and utilization in hypothermic dogs*. 1986. **60**(3): p. 751-757.
97. Leone, B.J., et al., *Effect of mild hypothermia during cardiopulmonary bypass on erythrocytic hemoglobin oxygen delivery*. 1998. **12**(4): p. 393-396.
98. Berntman, L., F.A. Welsh, and J.R.J.A. Harp, *Cerebral protective effect of low-grade hypothermia*. 1981. **55**(5): p. 495-498.
99. Busija, D.W., C.W.J.A.J.o.P.-H. Leffler, and C. Physiology, *Hypothermia reduces cerebral metabolic rate and cerebral blood flow in newborn pigs*. 1987. **253**(4): p. H869-H873.
100. Frietsch, T., et al., *Relationship between local cerebral blood flow and metabolism during mild and moderate hypothermia in rats*. 2000. **92**(3): p. 754-763.
101. Erecinska, M., et al., *Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system*. 2003. **23**(5): p. 513-530.
102. Irving, G., T.J.T.J.o.b. Noakes, and j.s.B. volume, *The protective role of local hypothermia in tourniquet-induced ischaemia of muscle*. 1985. **67**(2): p. 297-301.
103. Wu, X., et al., *Systemic hypothermia, but not regional gut hypothermia, improves survival from prolonged hemorrhagic shock in rats*. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2002. **53**(4): p. 654-662.
104. Vollmer, C., et al., *The sympathetic nervous system mediates protective effects of hypothermia on gastric mucosal oxygenation during haemorrhagic shock: 4AP8-11*. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 2013. **30**: p. 80-80.
105. Schubert, A., *Side effects of mild hypothermia*. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 1995. **7**(2): p. 139-147.
106. Reynolds, L., et al., *Perioperative complications of hypothermia*. 2008. **22**(4): p. 645-657.
107. Rohrer, M.J. and A.M.J.C.c.m. Natale, *Effect of hypothermia on the coagulation cascade*. 1992. **20**(10): p. 1402-1405.
108. Hayward, J., J. Eckerson, and D.J.R. Kemna, *Thermal and cardiovascular changes during three methods of resuscitation from mild hypothermia*. 1984. **11**(1-2): p. 21-33.

109. Rankin, A.C. and A.P.J.B.M.J. Rae, *Cardiac arrhythmias during rewarming of patients with accidental hypothermia*. 1984. **289**(6449): p. 874-877.
110. Wangenstein, O.H., et al., *Depressant Action of Local Gastric Hypothermia on Gastric Digestion: Use in Control of Massive Hematemesis*. 1959. **169**(14): p. 1601-1608.
111. Cali, J.R., J.P. Glaubitz, and R.S.J.J. Crampton, *Gastric necrosis due to prolonged local gastric hypothermia*. 1965. **191**(10): p. 858-859.
112. Stefanutti, G., et al., *Moderate hypothermia as a rescue therapy against intestinal ischemia and reperfusion injury in the rat*. 2008. **36**(5): p. 1564-1572.
113. Sheridan, W.G., et al., *Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing*. 1987. **30**(11): p. 867-871.
114. Westermarck, S., et al., *Cattell-Braasch maneuver combined with local hypothermia during superior mesenteric artery resection in pancreatectomy*. 2016. **401**(8): p. 1241-1247.

6 Anhang

Screenshot der Onlinequelle:

Braedius Medical B.V. Bikbergerweg 18 1272 PM Huizen Niederlande

<http://www.braedius.com/magnoliaPublic/braedius/products/cytoCam/how-it-works.html> [Stand:27.07.2017 16:03 Uhr].

Braedius

How does the CytoCam-IDF system work?



The CytoCam Camera - true size

The CytoCam is based on the Incident Dark Field (IDF) principle which was introduced by Sherman and Cook [1]

The CytoCam is a novel lightweight handheld microscope. It consists of a probe that incorporates IDF illumination. Combined with a set of high resolution lenses (magnification x4) it projects images onto a high resolution computer controlled image sensor. The sensor is synchronised with a very short pulsed (2ms) green LED illumination. This combination results in a high penetration and sharp contours of fast moving RBCs.

The low weight of the device (120 gram) minimizes pressure artifact problems that were present in the earlier heavy devices.

The camera is fully digital and contains a high-resolution sensor, which can be used in binning mode, resulting in a 3.5 megapixel frame size. The combination of a 4x optical magnification with the large sensor image area provides a 1,55 x 1,16 mm field of view, which is almost twice as large as the field of view of earlier devices.

The CytoCam is a pen like device and is held as such.

The optical system has been designed for the purpose of microcirculation imaging and provides an optical resolution of more than 300 lines/mm which is a 50 % improvement over earlier devices and provides a significant improvement on image quality

Additionally, a completely new feature is the quantitative focusing mechanism. This feature uses a piezo linear motor with an integrated distance measuring system, which positions the sensor within 2 microns. Furthermore it significantly eases the focusing problem. Once the focus depth for a specific patient has been established repeated measurements can be made without the need for subsequent measurement focus adjustments, which significantly reduces the measurement time allowing serial measurements to be easily made to determine response to therapy without the need to readjust the focus.

The figures in the image gallery are showing an example of repeated measurements at time intervals without having to readjust the focus depth.

The camera is connected to a device controller based on a powerful medical grade computer, which is used for image storage and analysis. The device controller includes a camera adapter with a dedicated microprocessor for controlling the camera. Additionally the camera adapter enables high-speed data transfer between the camera and controller.

Importantly the CytoCam is equipped with an application for direct microcirculation assessment where the images are recorded digitally and analyzed automatically.

Additionally there is also the possibility of analyzing the recorded files using off-line software developed for the earlier generation devices.

[1] Sherman H, Klausner S, Cook WA (1971) Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. *Angiology*;22(5):295-303.

