

# **Dissertation**

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock  
Direktorin: Prof. Dr. med. Gabriele F.E. Nöldge-Schomburg

**Einfluss von graduerter Hypothermie auf die Perfusion und  
Oxygenierung der Leber unter zwei verschiedenen  
Beatmungsregimen (alpha-stat versus pH-stat) beim Schwein**

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Anje Bernhagen, geb. Günther

geboren am 21.03.1983 in Rostock

Klein Rogahn 2011

urn:nbn:de:qbv:28-diss2012-0108-7

Dekan : Professor Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter : Prof. Dr. med. Dierk Vagts  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Hetzelstift Neustadt/Weinstraße

2. Gutachter : Prof. Dr.med. Bettina Rau  
Klinik und Poliklinik für Chirurgie  
Abt. für Allgemein, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie  
Universität Rostock

3. Gutachter : PD Dr. med. Rene Schmidt  
Anästhesiologische Klinik  
Universitätsklinik Freiburg

Verteidigung : 28.03.2012

## Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Einleitung	1
1.1 Hypothermie	1
1.1.1 Geschichte	1
1.1.2 Klassifizierung von Hypothermie	2
1.1.3 Wirkung und Nebenwirkung von Hypothermie	3
1.2 Säure-Base-Haushalt	8
1.2.1 pH-stat-Methode	8
1.2.2 alpha-stat-Methode	8
1.3 Die Leber	9
1.3.1 Architektur und Versorgung	9
1.3.2 Leberischämie und Leberversagen	13
1.4 Fragestellung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Versuchsgenehmigung und Versuchstiere	15
2.2 Gruppen	16
2.3 Anästhesie	17
2.4 Präparation	19
2.4.1 Darstellung und Katheterisierung der extraabdominalen Gefäße	19
2.4.2 Präparation des Abdomens	21
2.5 Hämodynamik	23
2.5.1 Berechnete hämodynamische Parameter	25
2.6 Moderate Hypothermie	29
2.7 Statistik	32
2.8 Versuchsprotokoll	33
3 Ergebnisse	34
3.1 Biometrische Daten	34
3.2 Säure-Base-Haushalt	35
3.2.1 Respiratorische und metabolische Parameter	35
3.2.2 Arterieller pH-Wert	36

3.2.3 Temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert	37
3.2.4 Kohlendioxidpartialdruck	38
3.2.5 Temperaturkorrigierter Kohlendioxidpartialdruck	39
3.2.6 Sauerstoffpartialdruck	40
3.2.7 Temperaturkorrigierter Sauerstoffpartialdruck	40
3.3 Hämodynamik	41
3.3.1 Systemische Hämodynamik	41
3.3.1.1 Herzfrequenz	41
3.3.1.2 Herzindex	42
3.3.1.3 Mittlerer arterieller Blutdruck	43
3.3.1.4 Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck	43
3.3.1.5 Zentral venöser Druck	44
3.3.1.6 Systemisch vaskulärer Widerstand	44
3.3.1.7 Systemisches Sauerstoffangebot	45
3.3.1.8 Systemischer Sauerstoffverbrauch	46
3.3.1.9 Totales Blutvolumen und intrathorakales Blutvolumen	47
3.3.2 Regionale Hämodynamik	48
3.3.2.1 Total hepatischer Blutfluss	48
3.3.2.2 Arteriell hepatischer Blutfluss	49
3.3.2.3 Portal venöser Blutfluss	50
3.3.2.4 Hepatisches Sauerstoffangebot	51
3.3.2.5 Hepatischer Sauerstoffverbrauch	52
3.3.2.6 Hepatischer Sauerstoffpartialdruck	53
3.3.2.7 Laktat	54
3.3.2.8 Hepatisch metabolische Parameter	54
4 Diskussion	56
4.1 Diskussion der Methode	56
4.1.1 Experimentelles Modell	56
4.1.1.1 Anästhesie	56
4.1.1.2 Präparation	61
4.1.1.3 Induktion der therapeutischen Hypothermie	62
4.1.1.4 Messmethoden	63

4.2 Diskussion der Ergebnisse	67
4.2.1 Säure-Base-Haushalt und Beatmung	67
4.2.2 Systemische Hämodynamik und Oxygenierung	70
4.2.3 Regionale Hämodynamik und Oxygenierung	71
4.3 Fazit	74
5 Zusammenfassung	75
6 Literaturverzeichnis	77
7 Thesen	88
8 Anhang	90
8.1 Formelverzeichnis	90
8.2 Tabellenverzeichnis	91
8.3 Abbildungsverzeichnis	92
8.4 Abkürzungsverzeichnis	93
8.5 Eidesstattliche Erklärung	94
8.6 Lebenslauf	95
8.7 Danksagung	96

# **1 Einleitung**

## 1.1 Hypothermie

### 1.1.1 Geschichte

Die Geschichte der Hypothermie lässt sich bis in die Zeit des Hippokrates zurückverfolgen [1]. Schon damals war bekannt, dass Kälte in Form von Eis und Schnee helfen konnte, Blutungen bei Verletzungen zu stoppen [1]. Die Beschreibung zur Anwendung von therapeutischer Hypothermie beginnt in den frühen 1940er Jahren [2], als Dr. Temple Fay die durch Metastasen verursachten Symptome einer Patientin linderte, indem er sie für 24 Stunden auf 32°C abkühlte [3]. Anhand von Laborwerten konnte gezeigt werden, dass die Teilungsrate der Krebszellen bei verringerter Körpertemperatur stagnierte, wenn auch ohne positiven Effekt für den gesamten Tumorprozess [4]. Die routinierte Anwendung induzierter Hypothermie begann in den frühen 1950er Jahren an herzchirurgischen Patienten [5] und wurde bis in die späten 1950er Jahre besonders erfolgreich im Zusammenhang mit Herz-Kreislaufstillstand beschrieben [6]. Anfang der 1960er Jahre kehrte man aufgrund immer weniger beherrschbarer Nebenwirkungen insbesondere im Bereich tiefer Kühlung unter 30°C der Hypothermie den Rücken und beschränkte ihre Anwendung zunächst auf tierexperimentelle Studien [2].

Ende der 1980er Jahre und Anfang der 1990er Jahre gewann die induzierte therapeutische Hypothermie zwischen 32°-35°C erneut Beachtung. In moderater Form ließ sich die Hypothermie besser kontrollieren und war weniger mit schweren Nebenwirkungen behaftet [2].

Mit der Veröffentlichung zwei großer randomisierter Studien im Jahr 2002 wurde bewiesen, dass der Einsatz moderater Hypothermie den neurologischen Status von Patienten nach einem Herz-Kreislaufstillstand mit postanoxischem Koma gegenüber normotherm therapierten Patienten verbesserte [7, 8]. 2003 gab die International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) die Empfehlung zur Anwendung therapeutischer Hypothermie nach Herzstillstand [6], so dass diese 2005 in die neuen Richtlinien des European Resuscitation Councils übernommen wurde [9].

## 1.1.2 Klassifizierung von Hypothermie

Grundsätzlich wird die akzidentielle von der kontrollierten therapeutischen Hypothermie unterschieden [2].

### *Akzidentielle Hypothermie*

Laut Danzl und Pozos stellt die akzidentielle Hypothermie den zufälligen und unbeabsichtigten Rückgang der Körperkerntemperatur unter 35°C dar [10].

Die Einteilung erfolgt in milde (32,2-35,0°C), moderate (< 32,2-28,0°C) und tiefe (< 28,0°C) Hypothermie [2]. Dabei ist die primäre Hypothermie die unbeabsichtigte Exposition gegenüber Kälte und die sekundäre Hypothermie das Versagen der Thermoregulation aufgrund einer Krankheit [11].

### *Kontrollierte therapeutische Hypothermie*

Therapeutische Hypothermie ist die beabsichtigte und genau definierte Reduktion der Körperkerntemperatur. Hierbei erfolgt unter klinischer Kontrolle die Absenkung, Konstanthaltung und Wiedererwärmung. Die Einteilung ist in milde (34-35,9°C), moderate (32-33,9°C) und tiefe Hypothermie (< 32°C) gegliedert [2](siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung von akzidenteller und therapeutischer Hypothermie

[Brüx A., Girbes A. R. J., Polderman K.H. Meist gebräuchliche Einteilung der Hypothermie  
Anaesthesist 2005·55: S 225- 244]

Hypothermie	akzidentuell	kontrolliert therapeutisch
mild	32,0-35,9°C	34,0-35,9°C
moderat	28,0-31,9°C	32,0-33,9°C
tief	< 28,0°C	< 32,0°C

### *Definition der Körperkerntemperatur (KKT)*

Bei homoiothermen (gleichwarmen) Lebewesen wird der Körperkern von der Körperschale unterschieden, wobei sich der Körperkern aus dem Kopf und dem Inneren von Brust- und Bauchhöhle zusammensetzt. Die KKT ist beim Menschen auf 36,6 ±



0,38°C definiert. Die Körperschale, welche Haut und Extremitäten umfasst, kann bis zu 4°C kälter sein als die KKT [12]. Der Goldstandard zur Messung der KKT liegt in der Arteria pulmonalis [13, 14]. Auch Messungen in Ösophagus, Blase und Rektum finden klinische Anwendung [13].

### 1.1.3 Wirkung und Nebenwirkung von Hypothermie

Wie bei fast jeder medizinischen Therapie finden sich bei der Anwendung der induzierten therapeutischen Hypothermie neben den vielen positiven auch ungünstige Effekte, deren Auswirkungen je nach Tiefe und Dauer der Kühlung variieren. Im folgenden Abschnitt sind Erkenntnisse zur Physiologie der Thermoregulation sowie der Hypothermie zugrunde liegende zelluläre und metabolische Mechanismen dargestellt.

#### *Physiologie der Thermoregulation*

Die KKT beträgt  $36,6 \pm 0,38^\circ\text{C}$ . Sie unterliegt einer zirkadianen Rhythmik und ist um 18 Uhr am höchsten und um 4 Uhr am niedrigsten. Das thermoregulatorische Zentrum befindet sich im hinteren Hypothalamus (Area hypothalamica posterior). Hier erfolgt die Verknüpfung von eingehenden Informationen aus den Thermorezeptoren, der Vergleich mit dem periodisch schwankenden Sollwert und die Weiterleitung entsprechender Steuersignale. Die kutanen Wärme- und Kälterezeptoren geben im Zusammenspiel mit den inneren Wärmeneuronen ein genaues Bild über die Temperatursituation im Körperkern und in der Körperschale wieder. Die Signale dieser Rezeptoren werden über den Tractus spinothalamicus, den kaudalen Trigeminuskern und den Vorderseitenstrang des Rückenmarks zum thermoregulatorischen Zentrum geleitet. Dieses findet über die zentrale Zitterbahn Anschluss an das motorische System und spricht die Vasomotorik an [15].

Die Aufrechterhaltung des Sollwerts verläuft über mehrere Wege. Zum einen wird über Vasodilatation und Vasokonstriktion die Durchblutung und damit Wärmeabgabe an das umgebende Gewebe reguliert. Zum anderen wird die Wärmeabgabe über Evaporation kontrolliert [12]. Soll Wärme abgegeben werden, kommt es zur maximalen Vasodilatation der Arteriolen und arteriovenösen Anastomosen, so dass die Durchblutung und der konvektive Wärmetransport ansteigen. Neben der neuronalen

Vasodilatation trägt auch der chemische Mediator Bradykinin durch Steigerung der Schweißfreisetzung zur Erweiterung der Gefäße an Rumpf und Extremitäten bei. Soll die Wärme im Körper gehalten werden, erfolgt auf umgekehrtem Wege eine maximale Vasokonstriktion. Abschließend sei noch die Kältevasodilatation, Lewis-Reaktion, erwähnt. Bei zu starker Kälteeinwirkung folgt der maximalen Vasokonstriktion eine plötzliche Vasodilatation und es kommt bei fortbestehender Kälteexposition zu periodischen Wiederholungen mit Auskühlungsgefahr [15].

### *Metabolische und zelluläre Effekte der Hypothermie*

Hypothermie bewirkt neben einer Vielzahl intrazellulärer Prozesse hauptsächlich eine Verminderung des zerebralen Metabolismus [12]. Die zerebrale Stoffwechselrate sinkt mit jedem Grad Celsius um 5 bis 7% [16, 17]. Chopp et al. beschrieben 1989 erstmals, dass induzierte Hypothermie zu einer Erhöhung der Zellmembranstabilität bei gleichzeitiger Verringerung der Membranpermeabilität führt und es so zu einer Stabilisierung von Gefäßwänden und der Blut-Hirn-Schranke kommt [18, 19]. Siesjo et al. führten die Überlegungen fort und schlussfolgerten daraus eine geringere Fähigkeit zur Ödembildung. Eine weitere Erklärung für die positiven Effekte der Hypothermie [20]. 2002 forschten Xu et al. an Mäuseneuronen und erklärten, dass therapeutische Hypothermie den programmierten Zelltod (Apoptose) verringert, indem schon frühe Prozesse einer durch Sauerstoffmangel bedingten Zellschädigung eingegrenzt werden [21]. Andere Tierexperimente konnten zeigen, dass therapeutische Hypothermie der Aufrechterhaltung der Ionen-Homöostase dient und den Ablauf neuroexzitatorischer Prozesse verlangsamt oder sogar blockiert [22, 23].

Zunächst führt eine Blut- bzw. Sauerstoffminderversorgung des Blutes zum sekundenschnellen Abfall der Hochenergiemetaboliten Adenosintriphosphat (ATP) und Phosphokreatinin (PK) [17]. Produkte der anaeroben Glykolyse wie Laktat, Phosphat und Protonen ( $H^+$ ) steigen an und bewirken eine intra- und extrazellulären Azidose [20]. Durch den schnellen ATP-Abfall kommt es zum Versagen energieabhängiger Ionenpumpen. Ein darauf folgender unkontrollierter Natrium- und Chlorid-Einstrom in die Zelle, sowie Kalium-Ausstrom aus der Zelle bewirken eine Membrandepolarisation. Daraufhin öffnen sich N-Methyl-D-Aspartat- und spannungsabhängige Membrankanäle

[24]. Anschließend folgt ein massiver Calcium-Einstrom in die Zelle. Aus diesem resultiert die Aktivierung von Phospholipasen [24], Kinasen und Proteasen [12], welche zur Hydrolyse von Zellmembranen und intrazellulären Organellen führt [24]. Letztendlich kommt es neben mitochondrialen Dysfunktionen zum Zelltod [12, 24]. Sowohl der Calcium-Einstrom und seine zerstörenden Prozesse innerhalb der Zelle, als auch die durch den Calcium-Einstrom bedingte Freisetzung und Akkumulation des neurotoxischen Transmitters Glutamat und des Glutamat Co-Agonisten Glycin werden durch Hypothermie gehemmt [22, 23, 25](siehe Abbildung 1).

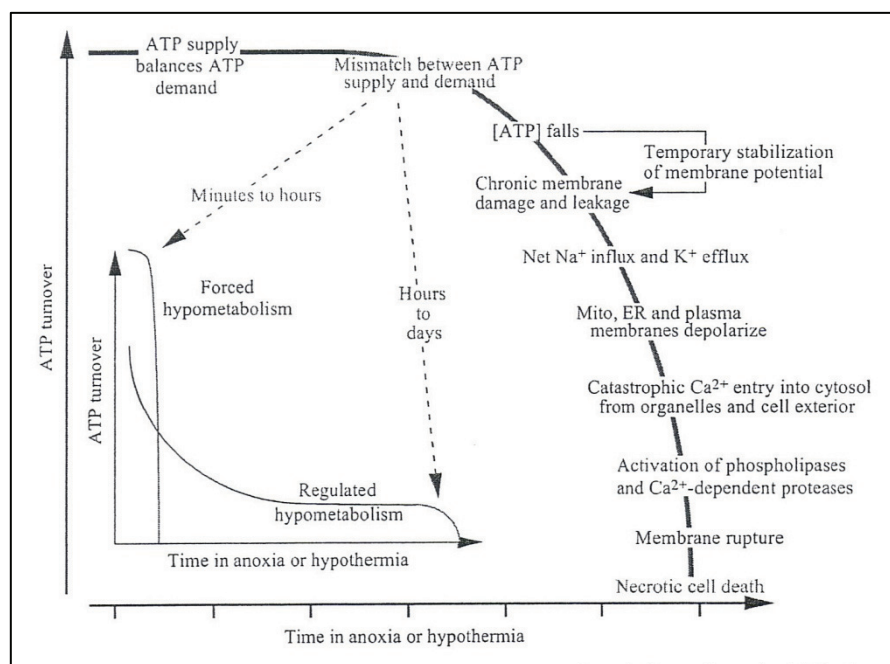


Abbildung 1: Zellulärer ATP-Stoffwechsel in Abhängigkeit von der Dauer der Exposition gegenüber Anoxie oder Hypothermie

[Boutillier RG: *Mechanism of cell survival in hypoxia and hypothermia*. The Journal of experimental Biology 2001; 204: 3171-3181]

### *Nebenwirkungen von therapeutischer Hypothermie*

Je tiefer die Hypothermie eines Patienten ist, umso größer ist die Gefahr relevanter Nebenwirkungen [2, 14, 26]. Während der Induktion von therapeutischer Hypothermie erfolgen neben einer allgemeinen Sympathikusaktivierung mit peripherer und viszeraler Vasokonstriktion, Hypertonie, Tachykardie, Ileus- Symptomatik und Blasenatonie [27] auch physiologische Maßnahmen der Thermogenese zur Gegenregulation. So kann der

schnellen Abkühlung des Patienten das unwillkürliche Muskelzittern mit Erhöhung des Sauerstoffbedarfs um 40-110% entgegenstehen [14]. Ist das unwillkürliche Muskelzittern medikamentös ausgeschaltet, sinkt die Stoffwechselrate pro Grad Celsius um 6-10% und der Energiebedarf des Körpers ist vermindert [2].

Ohne äußeren Einfluss führt Hypothermie zu einer Reihe ungünstiger metabolischer Effekte. Mit Aktivierung des Sympathikus kommt es zur gesteigerten Freisetzung von adrenergen Transmittern, Glukagon und Kortisol. Folglich resultiert eine gesteigerte Gluconeogenese, Glycogenolyse und Lipolyse, welche im Zusammenhang mit einer verminderten Insulinsekretion und gesteigerten Insulinresistenz gehäuft zu Hyperglykämien führen. Weitere metabolische Effekte von Hypothermie und Folge der verminderten Insulinwirkung sind eine gesteigerte Freisetzung von Laktat, Ketonkörpern und freien Fettsäuren im Serum, so dass eine milde metabolische Azidose resultieren kann [12]. Unter Hypothermie entsteht eine Pankreasfunktionsstörung mit Serumamylaseanstieg und ein Abfall der Synthese-, Metabolisierungs- und Exkretionsleistung der Leber mit Anstieg der Leberenzyme Aspartataminotransferase (ASAT) und Alaninaminotransferase (ALAT) im Serum [2].

Auch Volumenverschiebungen und Elektrolytverluste gehören zu den unerwünschten Nebenwirkungen. Bedingt durch die Sympathikusaktivierung und Thermoregulation kommt es unter Hypothermie zu einer Volumenverschiebung von der Körperschale in den Körperkern. Die Vorlast, der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz steigen an. Durch die Dehnung der Vorhöfe und Kammern erfolgt eine vermehrte Freisetzung des atrial natriuretischen Peptids (ANP) sowie eine verminderte Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH). Dieser Effekt wird als Kälte-Diurese verstanden [29], welche durch eine hypothermiebedingte renale Vasokonstriktion unterstützt wird. Mikrozirkulationsstörungen und tubuläre Dysfunktionen mit einem erhöhten Elektrolyt- und Volumenverlust münden in einer Hypovolämie und arteriellen Hypotonie [30]. Besonders durch die Elektrolytverluste von Calcium, Magnesium, Kalium und Phosphat [14, 31] entstehen neben der o.g. arteriellen Hypotonie auch Herzrhythmusstörungen und zerebrale Störungen [32]. Nach sympathikusbedingter initialer Sinustachykardie (36-35°C) folgt bei weiterer Kühlung durch Verlangsamung der diastolischen Depolarisation der Sinusschrittmacherzellen eine Bradykardie (<35°C). Es zeigt sich eine allgemeine Beeinflussung in der Erregungsausbreitung, wie z.B. Eine Verlängerung der PQ- und QT-Zeit und eine Verbreiterung der QRS-Komplexe im

Elektrokardiogramm (EKG). Ab 31-30°C kann es vermehrt zu atrialen Rhythmusstörungen kommen. Ab einer KKT von 30-28°C können ventrikuläre Rhythmusstörungen auftreten [2, 12].

In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass Hypothermie auch zur Beeinflussung der Blutgerinnung führt [33, 34]. Dabei beeinträchtigt Hypothermie durch die verminderte Freisetzung von Thromboxan A<sub>2</sub> die Thrombozytenfunktion [34]. Neben der Thrombozytopathie kommt es auch zu einer Thrombopenie, im weiteren zu einer Verminderung der enzymatischen Aktivität von Gerinnungsfaktoren und des Plasminogenaktivatorinhibitors. Es resultiert eine Blutungsdiathese mit einer verlängerten Blutungszeit [35, 36]. Die Prothrombinzeit, die „international normalized ratio“ (INR) und die Thromboplastinzeit können dennoch normal sein, da ihre Bestimmung durch Standardgerinnungstests bei 37°C durchgeführt werden [2, 12, 34].

Eine weitere Nebenwirkung von Hypothermie ist die Schwächung des Immunsystems mit erhöhter Infektanfälligkeit [2, 12, 14, 34]. Zum einen führt die Vasokonstriktion durch Verminderung des Gewebesauerstoffpartialdrucks zur gesteigerten Infektneigung. Zum anderen vermindert Hypothermie die Antikörperproduktion und unspezifische Immunabwehr auf direktem Weg [34]. Zusätzlich wird die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine sowie die chemotaktische Migration von Leukozyten und Phagozyten gehemmt [37, 38]. Weitere tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass insbesondere die Vasokonstriktion und Hypoperfusion die zur Infektion führende Bakterien-Inokulation erleichtern [39]. Eine allgemeine Erhöhung des Infektrisikos ergibt sich aus der oben erwähnten Hyperglykämie und Insulinresistenz [12]. In Folge dessen kann es zusätzlich zu einem Nierenversagen und zu einer erhöhten Inzidenz von „Critical-illness-Polyneuropathie“ kommen [28].

Studien von Schwab et al. und Shiozaki et al. bewiesen ein besonders hohes Pneumonierisiko bei dauerhafter Kühlung von 48-72 Stunden [40, 41]. Andere Studien zeigten, dass die Anwendung von therapeutischer Hypothermie auch zu Wundheilungsstörungen, schnellerer Entstehung und Verschlechterung von Druckulzera sowie einem erhöhten Risiko von Wundinfektionen führen kann [39, 42].

## 1.2 Säure-Base-Haushalt

Der physiologische pH-Normwert des Menschen bei 37°C liegt bei  $7,40 \pm 0,04$  (7,36-7,44) und der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ( $p_a\text{CO}_2$ ) bei  $40 \text{ mmHg} \pm 5 \text{ mmHg}$  [43]. Blutgasanalysen werden wie viele andere in-vitro Bestimmungen bei einer Temperatur von 37°C durchgeführt [44]. Da bei sinkender Temperatur die Löslichkeit von Gasen (Sauerstoff und Kohlendioxid) im Blut zunimmt, kommt es zum Abfall des Gaspartialdrucks und zum Anstieg des pH-Werts [43, 45]. Werden Blutgasanalysen hypothermer Patienten ohne Temperaturkorrektur bestimmt, d.h. ohne Anpassung der Analyse an die aktuelle hypotherme Bluttemperatur, kommt es infolge der Erwärmung des Blutes auf 37°C und damit verbundenen Löslichkeitserniedrigung der Gaspartialdrücke zu diagnostischen Problemen [44]. Entsprechend der vorliegenden Arbeit gibt es zwei Möglichkeiten auf die Veränderungen des pH-Werts und die veränderten Gaspartialdrücke zu reagieren.

### 1.2.1 pH-stat-Methode

Das Ziel der pH-stat-Methode ist die Konstanthaltung des pH-Werts um 7,40 bei erniedrigter Körpertemperatur unter Temperaturkorrektur der zu analysierenden Blutprobe. Zur Berücksichtigung der aktuellen Körpertemperatur des Patienten erfolgen die Berechnungen des pH-Werts und Kohlendioxidpartialdrucks mit Hilfe des sog. Rosenthal-Faktors [46]. Für die Anpassung an die temperaturkorrigierte Blutgasanalyse wird zur Konstanthaltung des pH-Werts das Atemminutenvolumen und somit die alveoläre Ventilation reduziert oder Kohlendioxid supplementiert, um den Abfall des  $p\text{CO}_2$  bei erniedrigter KKT auszugleichen [43].

### 1.2.2 alpha-stat-Methode

Bei der alpha-stat-Methode wird die Blutgasanalyse des hypothermen Patienten nicht temperaturkorrigiert bestimmt. Die Beatmungsparameter werden so gewählt, dass bei konstant 37°C die physiologischen Zielwerte für pH und Kohlendioxidpartialdruck aufrecht erhalten werden [43] und der  $\text{H}^+/\text{OH}^-$ -Quotient gleich bleibt. Begründer dieser Theorie waren Rahn et al. im Jahr 1975, da sie mit der Konstanz des

Dissoziationsgrades alpha eine Erklärung für die Aufrechterhaltung des pH-Normwerts bei 37°C gaben. Aufgrund des konstanten Dissoziationsgrades von Proteinen erklärt die alpha-stat-Methode die Funktion von Erythrozyten in Organen mit verschiedenen Temperaturen und die strukturelle Stabilität von Enzymen unter Hypothermie [47].

### 1.3 Die Leber

Mit ca. 1400g für Frauen und ca. 1800g für Männer stellt die menschliche Leber die größte Drüse und das größte Stoffwechselorgan des Körpers dar [15, 48]. Sie nimmt eine zentrale Rolle zur Aufrechterhaltung des metabolischen Gleichgewichts ein. Mit der Aufnahme und Verwertung von Nährstoffen [49], der Synthese von Proteinen, Enzymen und Co-Faktoren für die Verdauung sowie Produktion des Gallensekrets dient sie der primären Regulation des Substrat- und Energiestoffwechsels [48]. In den Leberparenchymzellen erfolgt die Synthese von plasmatischen Blutgerinnungsfaktoren- und Inhibitoren [50], die Prozessierung von Hormonen und Speicherung von Substraten, Vitaminen und Metallen [51]. Desweiteren verstoffwechselt die Leber bis zu 70% des im Körper anfallenden Laktats über den Harnstoff- und Cori-Zyklus und trägt damit entscheidend zur Regulation des Säure-Base-Haushalts bei [52]. Die Leber stellt ein Entgiftungsorgan dar, das körperfremde und körpereigene Stoffe über Biotransformationsreaktionen in polare und wasserlösliche Substanzen umbaut, welche dann leichter über Niere und Galle ausgeschieden werden können [49, 51].

#### 1.3.1 Architektur und Versorgung

Die Durchblutung der Leber erfolgt dual zu 75% (67-90%) aus der Pfortader (Vena hepatica) und zu 25% (10-33%) aus der Leberarterie (Arteria hepatica propria). Beide Gefäße versorgen die Leber zu jeweils 50% mit Sauerstoff [53]. Der hepatische Blutfluss bei anästhesierten Schweinen beträgt 15-23% des Herzzeitvolumens (HZV) [54]. Beim Menschen beträgt der hepatische Blutfluss 20-29% des HZV, was unter Ruhebedingungen 800-1450 ml/min entspricht [55]. Ziel der dualen Versorgung ist die konstant gleichbleibende Durchblutung der Leber [56]. Die Einteilung der Leber erfolgt in acht funktionell unabhängige Lebersegmente [48](siehe Abbildung 2).



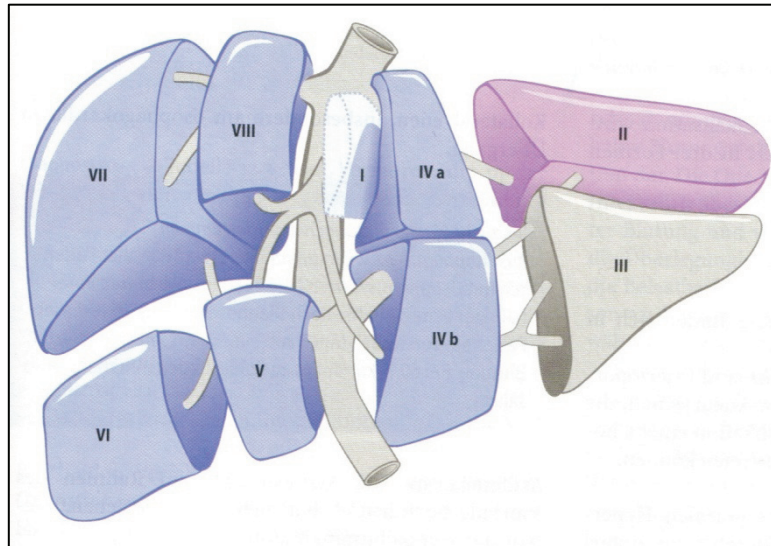


Abbildung 2: Segmentale Gliederung der Leber nach Couinaud

[Couinaud C: Le Foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris, Masson & Cie, 1957]

Jedes der acht Segmente verfügt über seine eigene Versorgung durch einen Gallengangsast, Pfortaderast und einen Segmentast aus der Arteria hepatica propria (= Trias) [15].

#### *Mikromorphologie und Mikrozirkulation der Leber*

Das klassische Leberläppchen als anatomische Baueinheit der Leber wurde erstmals 1833 von Kiernan beschrieben. Im Zentrum des Leberläppchens befindet sich eine Zentralvene und in radiärer Ausrichtung zu ihr die in Balken verlaufenden Hepatozyten [58]. 1954 definierte Rappaport den Leberazinus als funktionelle Einheit im Bezug auf die Mikrozirkulation im Lebergewebe. Am Aufbau des Leberazinus sind zwei benachbarte klassische Leberläppchen beteiligt und bilden dabei die Form eines Rhombus. Die Eckpunkte werden durch jeweils zwei gegenüberliegende Zentralvenen und periportale Felder gebildet. Die funktionelle Einteilung des Leberazinus erfolgt in drei Zonen. Hierbei liegt eine Achse zwischen den beiden benachbarten klassischen Leberläppchen, die von Periportalfeld zu Periportalfeld reicht. Von den Aa. und Vv. interlobulares der Periportalfelder ziehen in dieser Achse folgend feine präterminale und terminale Äste rechtwinklig ab, aus denen wiederum die Sinusoide gespeist werden [59]. Die drei funktionellen Zonen erstrecken sich rechts und links der Achse. Dabei liegt die erste Zone in der Peripherie des Leberläppchens in Nachbarschaft zu den terminalen Ästen und bildet somit die sauerstoffreichste Zone. Im Anschluss folgen die



Übergangszonen und die perizentrale dritte Zone, die am sauerstoffärmsten ist [60]. Entlang dieser Zonen ergibt sich ein portal-zentraler Gradient. Durch unterschiedliche Enzymausstattung der Hepatozyten laufen entlang dieses Gradienten verschiedene Stoffwechselprozesse ab [48, 60]. So zeigt sich beispielsweise, dass bevorzugt Zone III bei schweren Kreislaufschäden von Nekrosen betroffen ist [60].

### *Regulation der Leberdurchblutung*

Die Regulation der Leberdurchblutung wird durch den arteriellen Strömungswiderstand der präportalen Gefäße, dem Strömungswiderstand der Arteria hepatica und durch die Regulation des intrahepatischen Blutvolumens mittels prä- und postsinusoidalen Sphinkteren bestimmt [53, 61, 62].

#### Das intrahepatische Shuntvolumen

Nach Thaler sind alle in die Sinusoide einmündenden Gefäße mit Einlasssphinkteren versehen, die es ermöglichen, den Blutfluss in die Sinusoide abzuschalten. Über präformierte Anastomosen kann portales Blut direkt in einen Ast der Lebervene umgeleitet werden, so dass das intrahepatische Shuntvolumen je nach Funktionszustand der Leber 6-44% des zugeführten Portalblutes betragen kann [63].

Der Strömungswiderstand der Arteria hepatica wird durch extrinsische und intrinsische Faktoren bestimmt [53, 64].

Zu den extrinsischen Faktoren zählt die humorale und neuronale Beeinflussung. Die wichtigsten humoralen Vasodilatoren bilden die beiden Gase Stickstoffmonoxid (NO) und Kohlenmonoxid (CO) [65]. Andere humorale Vasodilatoren sind Glukagon, Gastrin, Cholezystokinin und endogene Prostaglandine [53, 61, 64].

Den stärksten humoralen Vasokonstriktor stellt das in den sinusoidalen Endothel- und Kupffer-Sternzellen gebildete Endothelin-1 dar [62].

Auf neuronaler Ebene erfolgt die Innervation der Leber sympathisch über Äste des Nervus vagus und Nervus splanchnicus und parasympathisch nur über Äste des Nervus vagus. Während die parasympathische Innervation eher der hepatischen Blutverteilung auf regionaler Ebene dient, wird der Blutfluss selbst eher sympathisch gesteuert [66]. Neuronale Vasokonstriktoren sind Adrenalin, Noradrenalin, Vasopressin und

Angiotensin II [53, 61, 64]. Die Arteria hepatica stellt das stärker innervierte Gefäß dar. Sympathisch aktiviert führt eine  $\alpha$ -adrenerg vermittelte Reaktion zur Vasokonstriktion der Arteria hepatica. Es folgt eine sofortige Verringerung des Leberblutflusses mit Abnahme des intrahepatischen Blutvolumens und daraus resultierender Freisetzung hepatischer Blutreserven [64, 67].

Intrinsische Faktoren sind:

- die klassische arterielle Druck-Fluss-Autoregulation,
- die „hepatic arterial buffer response“ (HABR) und
- die metabolische Kontrolle.

Parks et al. beschrieben 1994 bezüglich der Druck-Fluss-Autoregulation, dass unabhängig vom systemischen arteriellen Blutdruck der lokale Blutfluss der Leber konstant gehalten wird. Dies erfolgt dadurch, dass ein erhöhter arterieller Perfusionsdruck eine regionale Vasokonstriktion auslöst und so der hepatische Blutfluss vermindert wird, während ein niedriger arterieller Perfusionsdruck durch lokale Vasodilatation zur Flusssteigerung führt [64].

Die Adenosin vermittelte HABR wurde erstmals 1983 von Lautt beschrieben. Demnach reagiert die A. hepatica auf Veränderungen der portalvenösen Durchblutung [67, 68]. Fällt der Blutfluss in der Vena portae, kommt es zur vermehrten Freisetzung des Vasodilatators Adenosin. Dieser bindet an arterioläre Adenosinrezeptoren und vermittelt eine Gefäßerweiterung der Arteria hepatica mit daraus resultierender Flusssteigerung. Bei zu hohem Blutfluss in der Vena portae erfolgt die Auswaschung des Adenosins und führt zu einer arteriolären Vasokonstriktion und Flussminderung in der Arteria hepatica [67, 69]. Jakob et al. bestätigten den Mechanismus der HABR beim Menschen und anderen Säugetieren wie z.B. den Schweinen. Ergänzend publizierten sie 2001, dass es bei schwerer Hypoperfusion des Splanchnikusgebietes zur Erschöpfung der energieabhängigen Adenosinproduktion und somit zum Versagen der HABR kommt [70].

Unter metabolischer Kontrolle wird die Regulation des Blutflusses anhand der unterschiedlichen Zusammensetzung des Blutes verstanden. Postprandiale Hyperosmolarität führt zur Erhöhung des Blutflusses in beiden Gefäßen. Auch

Veränderungen des Säure-Base-Haushalts verändern den Blutfluss. So führen Alkalosen zu einer vermehrten Durchblutung und Azidosen zu einer verminderten Durchblutung der Vena portae mit reflektorischer Gegenregulation des Blutflusses in der Arteria hepatica [61, 64].

### 1.3.2 Leberischämie und Leberversagen

Nach Farmer et al. wird in warme und kalte Ischämie der Leber unterschieden. Warme Ischämie resultiert unter anderem aus einem Herzkreislaufversagen mit nahezu erhaltener Organtemperatur [71]. Die kalte Ischämie steht am ehesten im Zusammenhang mit orthotopen Lebertransplantationen [71], bei denen Kälte im Sinne der Organkonservierung genutzt wird [75]. Ziel ist die Verlangsamung des Metabolismus mit Erhalt essentieller intrazellulärer Bestandteile und somit Verminderung der Schädigung des Gewebes durch Akkumulation toxischer Endprodukte [73, 75].

Bei der warmen Ischämie steht eine Hepatozytenschädigung und bei der kalten Ischämie eine Schädigung der Sinusendothel- und Kupffer-Stern-Zellen im Vordergrund. Folglich wird kalte Ischämie eher für längere Zeit vom Parenchym der Leber toleriert, als die warme Ischämie [72, 73]. Die Zeit der Toleranz ist abhängig von der Spezies und beträgt für die menschliche Leber ca. 60 Minuten und für die Schweineleber ca. 75 Minuten [74].

Dennoch gibt es nicht zu vernachlässigende Ischämie- und Reperfusionsschäden. Durch die Ischämie kommt es zum raschen Verlust der Energiereserven und zum Erliegen des aeroben Stoffwechsels. Das bei der anaeroben Glykolyse anfallende Laktat akkumuliert und führt zur intrazellulären Azidose [73]. Während der Reperfusion entsteht eine akute Entzündungsreaktion. Diese wird durch proinflammatorische Metaboliten, Akkumulation und Aktivierung von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und reaktiven Sauerstoffspezies vermittelt. Auf zellulärer Ebene führt das Fehlen energiereicher Phosphate zum Erliegen der Natrium/Kalium-Pumpe [73]. Aus der osmotischen Aktivität von intrazellulären Proteinen und Phosphat-Anionen mit Verlust des Ruhemembranpotentials [73] resultiert ein unkontrollierter Natrium- und Wassereinstrom in die Zelle. Letztendlich mündet die Ischämie über signifikante Zellschäden in einer Organdysfunktion und anschließend im Leberversagen [76, 77].

Neben den Folgeschäden auf zellulärer Ebene kommt es beim Leberversagen zu weitreichenden Funktionsstörungen der Syntheseleistung, Eliminierung und Regulationsmechanismen. Eine lebensbedrohliche Gerinnungsstörung entsteht insbesondere durch die mangelhafte Synthese der Blutgerinnungsfaktoren II, V, VII, IX und X mit Verlängerung der Prothrombinzeit [78]. Auch die Synthesestörung des ausschließlich in der Leber gebildeten Trägerproteins Albumin hat fulminante Folgen. Ein Fehlen dieses globulären Proteins führt zum Verlust des kolloidosmotischen Drucks und zu einer mangelhaften Bindung toxischer Substanzen wie Bilirubin und Gallensäuren [79]. Patienten im Leberversagen neigen durch Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel zu Hypoglykämien [80, 81]. Durch die katabole Stoffwechsellaage kommt es zum vermehrten Abbau von Proteinen mit Anstieg von Aminosäuren, Ammoniak und freien Fettsäuren im Serum [82, 83]. Eine Reduktion der zellulären Immunabwehr bei verminderter HLA-DR Expression auf Monozyten und verringerter Produktion des Tumor-Nekrose-Faktors-alpha (TNF- $\alpha$ ) führt zu einer erhöhten Infektionsbereitschaft [84, 85].

#### 1.4 Fragestellung

Die positiven Effekte der kontrollierten, therapeutischen Hypothermie im Zusammenhang mit den verbesserten neurologischen Ergebnissen, geringerer Mortalität und Morbidität nach einem Kammerflimmern oder Herzkreislaufstillstand sind unbestritten und seit 2005 fester Bestandteil der Leitlinien des European Resuscitation Councils [9]. Der Einfluss therapeutischer, kontrollierter Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber als spezielles Stoffwechsel-, Entgiftungs- und Syntheseorgan war jedoch bislang nur unzureichend bekannt. Von besonderer klinischer Relevanz ist hierbei die Steuerung des Säure-Base-Haushalts durch die beiden verschiedenen Beatmungsregime alpha-stat und pH-stat. Fragestellung dieser Studie ist daher, welchen Einfluss kontrollierte therapeutische Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber unter alpha-stat und pH-stat-Bedingungen hat.

## **2 Material und Methoden**

### 2.1 Versuchsgenehmigung und Versuchstiere

#### *Versuchsgenehmigung*

Bei der Versuchsreihe handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, tierexperimentelle Studie im Cross-over Design. Die Genehmigung zur Durchführung von Tierversuchen nach Paragraph 8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes (vom 18.08.1986/BGB1.S.1319) wurde vom Landesveterinär- und Lebensmitteluntersuchungsamt Mecklenburg Vorpommern in Rostock unter dem Aktenzeichen LALLFM-V/TSD/7221.3-1.1-048/06 für folgendes Versuchsvorhaben erteilt: „Einfluss von kontrollierter moderater Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung des Splanchnikusgebietes“.

#### *Versuchstiere*

Als Versuchstiere dienten Schweine der Gattung „Deutsches Hausschwein“. Die aus der Sauenzuchtanlage Parkentin (Johannes Wübbel, 18209 Bargeshagen, Am Stegebach 34a, Deutschland) erworbenen Tiere wurden in einem Alter von 3 bis 4 Monaten, eine Woche vor Versuchsbeginn, in die Stallungen des Instituts für experimentelle Chirurgie der Universität Rostock überführt. Hier wurden die Schweine präoperativ von einem Tierarzt (Dr. Rudnick, Tierklinik) auf Gesundheit und Versuchstauglichkeit geprüft. Die Tiere wogen im Durchschnitt 33 kg. Mit der Pflege der Schweine waren Tierpfleger des Instituts für experimentelle Chirurgie beauftragt. Die Fütterung der Schweine erfolgte morgens und mittags mit ca. 350 g Pellets (Sniff, Schweinenahrung) pro Mahlzeit. Die letzte Nahrungsaufnahme erfolgte am Vortag des Versuches, so dass eine Nahrungskarenz von mindestens 12 Stunden gewährleistet war. Wasser stand den Tieren bis zum Versuchsbeginn unbegrenzt zur Verfügung.

## 2.2 Gruppen

Die Einteilung der Schweine in die Untersuchungsgruppen erfolgte randomisiert. In der ersten Gruppe (alpha-stat-Gruppe) wurde die Hypothermie gemäß der alpha-stat-Methode ohne Temperaturkorrektur der Blutgasanalysen durch Konstanthaltung der Beatmungsparameter durchgeführt. In der zweiten Gruppe (pH-stat-Gruppe) wurde unter Hypothermie gemäß der pH-Stat-Methode eine entsprechende Unterventilation zur Erhöhung des pCO<sub>2</sub> unter Berücksichtigung temperaturkorrigierter Blutgasanalysen erzeugt.

Die Tiere beider Gruppen wurden mit Hilfe von Konvektion, gekühlten Natriumchlorid (NaCl)-Lösungen und dem intravasalen Kühlkathetersystem Cool-Gard® von 36°C schrittweise auf 27°C KKT gekühlt und anschließend mittels warmen NaCl-Infusionen, Cool-Gard® und Heizdecke wieder auf 36°C KKT erwärmt. Die Messungen erfolgten bei 36°C (Baseline), 33°C, 30°C, 27°C und anschließend wieder bei 36°C. Im Cross-over Design erfolgte der erste Status bei 36°C (Baseline). Für den zweiten Status wurden die Schweine sofort auf 27°C gekühlt, um sie dann schrittweise wieder zu erwärmen. Status drei erfolgte dann bei 30°C, Status vier bei 33°C und Status fünf bei 36 °C.

## 2.3 Anästhesie

### *Prämedikation*

Am Morgen des Versuches wurden die Schweine intramuskulär mit 15 mg/kg Körpergewicht (KG) Ketaminhydrochlorid (Ketamin 500 mg Curamed, CuraMED, Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland) und 0,2 mg/kg KG Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>, Hoffmann La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) prämediziert und anschließend zum Operationsgebäude des Instituts transportiert.

### *Narkose*

Zu Beginn wurde den sedierten Schweinen eine Venenverweilkanüle (Vasocan<sup>®</sup> 20 G, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) in die linke Ohrvene gelegt. Nach einer Präoxygenierungs-Phase erfolgte über diesen intravenösen Zugang die Narkoseeinleitung. Zuerst bekamen die Schweine intravenös 16,6 mg/kg KG Ketamin, dann 3 bis 5 µg/kg KG Fentanyl Dihydrogencitrat (Fentanyl 0,5 mg, CuraMed Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland), 0,26 mg/kg KG Flunitrazepam (Rohypnol<sup>®</sup>, Hoffmann La Roche AG, Grenzach- Wyhlen, Deutschland) und zuletzt 0,26 mg/kg KG Pancuroniumbromid (Pancouronium, Delta Select GmbH Pfullingen, Deutschland). Anschließend erfolgte die orotracheale Intubation und Sondierung des Magens.

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte per Infusomaten mit 0,083 mg/kg h<sup>-1</sup> Flunitrazepam, 0,17 mg/kg h<sup>-1</sup> Pancouronium [1 mg/ml] und 5,2 mg/kg h<sup>-1</sup> Ketanest [50 mg/ml].

### *Beatmung*

Nach der Narkoseeinleitung erfolgte die orotracheale Intubation der Trachea mit Hilfe eines speziell angefertigten Laryngoskops mit verlängertem Spatelblatt und einem Endotrachealtubus (Lo-Contour<sup>™</sup>, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) mit einem Innendurchmesser von 7,5 mm.

Die Beatmung der Schweine wurde den Gruppen entsprechend mit folgenden Parametern durchgeführt (siehe Tabelle 2):

**Tabelle 2: Beatmungsparameter in der alpha-stat-Gruppe und pH-stat-Gruppe**

dargestellt als Median mit 25%-75% Konfidenzintervall, # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Atemfrequenz [1/min]	22 (21-24)	22 (21-24)	22 (20-24)	22 (20-24)	22 (21-24)	24 (22-24)	20#§ (17-20)	16#§ (12-16)	12#§ (8-12)	24 (21-24)
Atemzugvolumen [ml/kg]	10,3 (9,9-10,9)	10,3 (9,9-10,3)	9,7# (9,4-10,0)	10,0 (9,7-10,6)	10,3 (9,7-10,6)	10,0 (9,8-10,3)	10,0 (9,5-10,3)	10,0 (9,7-10,2)	10,0 (9,7-10,2)	10,0 (9,7-10,0)
Plateau-Druck [cm H <sub>2</sub> O]	15,2 (13,8-15,7)	15,4 (14,1-15,8)	14,6 (13,6-15,7)	15,3 (14,0-16,3)	15,4 (14,3-16,2)	15,7 (14,5-16,3)	15,2 (14,0-15,4)	15,0 (14,4-15,4)	13,9 (13,0-14,8)	14,9 (14,0-16,9)
mittlerer Beatmungsdruck [cm H <sub>2</sub> O]	8,0 (7,7-8,7)	8,1 (7,7-9,0)	8,1 (7,7-8,5)	8,0 (7,8-8,6)	8,4 (8,2-9,0)	8,2 (7,9-8,5)	8,1 (7,5-8,5)	8,1 (7,6-8,5)	7,7 (7,0-8,3)	8,4 (7,6-8,8)
insp. Sauerstoff- konzentration [%]	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21

Mittels regelmäßiger Blutgasanalysen konnten die Beatmungsparameter sowie Blutgaspartialdrücke kontrolliert und angepasst werden. Alle Blutgasanalysen wurden am ABL 615-Autoanalyser (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt.

#### *Anlage der Magensonde*

Nach erfolgreicher Intubation der Trachea erfolgte zur Entlastung die orotracheale Sondierung des Magens, so dass die kontinuierliche Ableitung von Mageninhalt gewährleistet war.



## *Flüssigkeitszufuhr*

Alle Schweine erhielten während des gesamten Versuches intravenös eine Vollelektrolytlösung (Sterofundin®, ISO Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Dies erfolgte zum Ausgleich intravasaler Flüssigkeitsverluste durch Verdunstung und Verschiebung in den dritten Raum sowie zur Aufrechterhaltung einer Isovolumie und dem intrathorakalen Blutvolumen (ITBV). Während der Präparations-, Stabilisierungs- und Versuchsphase wurde die Flüssigkeitsmenge so angepasst, dass sich sowohl der zentral venöse Druck als auch der enddiastolische Druck im linken Ventrikel (pulmonalkapillärer Verschlussdruck) und der Hämatokrit konstant verhielten. Dabei betrug die Infusionsrate im Durchschnitt 10 bis 15 ml/kg h<sup>-1</sup>.

## 2.4 Präparation

Für das Versuchsvorhaben wurde die Präparation des Schweins zum einen in die Darstellung der extraabdominalen Gefäße mit Katheteranlage und zum anderen in die operative Instrumentalisierung des Abdomens eingeteilt.

Jeder Intervention gingen sowohl eine gründliche Hautdesinfektion sowie das Abdecken mit sterilen Tüchern voraus. Alle Operateure arbeiteten zu jedem Zeitpunkt steril.

### 2.4.1 Darstellung und Katheterisierung der extraabdominalen Gefäße

#### *Präparation der Vena jugularis interna dextra*

Die Präparation der Vena jugularis interna begann mit einem 10 bis 12 cm langen ventrolateralen Hautschnitt. Die Freilegung des Gefäßes erfolgte durch atraumatische stumpfe Präparation. Anschließend wurde die Vene kranial legiert und kaudal lose mit einer Unterbindung umschlungen. Als erstes wurde mit dem intraluminalen Vorschieben einer 8,5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA) nach Seldinger-Technik für ca. 8-10

cm begonnen. Danach konnte ein dreilumiger zentraler Venenkatheter (7 Fr Three Luman Central Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA) gleichfalls in der Vena jugularis interna und nach Seldinger-Technik bis ca. 12 cm vor die Einmündung der Vena cava superior in das rechte Atrium geschoben werden. Danach wurde über die Schleuse ein Thermodilutionskatheter in die Vena jugularis interna geführt, um ihn anschließend über die Vena cava superior und das rechte Atrium in die Lungenstrombahn einzuschwemmen. Die Fixierung der Katheter erfolgte durch Festziehen der kaudalen Ligatur am Gefäß und Annähen des Katheters an die Haut. Der Wundverschluss erfolgte durch eine Hautnaht. Der zentrale Venenkatheter wurde zur Bestimmung des zentral venösen Drucks sowie für die weitere Narkose- und Flüssigkeitszufuhr genutzt. Über den Thermodilutionskatheter konnte die Messung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP), des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP), der KKT und des HZV sowie die intravenöse Gabe des Inducyaningrün (ICG)-Farbstoffs für die ICG-Plasmaschwinderate erfolgen.

#### *Präparation der Arteria femoralis dextra*

Anschließend erfolgte die Präparation der Arteria femoralis dextra zum Einbringen einer 5 Fr Schleuse (Arrow Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow, Reading, PA, USA). Hier wurde das Gefäß über einen 6 cm langen Hautschnitt und stumpfe Präparation freigelegt und punktiert. Die Schleuse wurde nach Seldinger-Technik in das Gefäß eingebracht, anschließend an der Haut fixiert und die Wunde durch eine Hautnaht verschlossen.

Zur Bestimmung der intravasalen Inducyaningrün-Konzentration ist der COLD<sup>®</sup>-Katheter unerlässlich. Aus diesem Grund wurde ein COLD<sup>®</sup>-Katheter (4 Fr Oxymetrie-Thermo-Dye-Dilutionssonde mit Lumen, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) über die Schleuse für ca. 30 cm in das Gefäß vorgeschoben.

### *Präparation der Arteria femoralis sinistra*

Die Katheterisierung der Arteria femoralis sinistra erfolgte ebenfalls durch einen ca. 6 cm langen Hautschnitt und stumpfe Präparation. Die Punktion der Arterie diente zur Blutentnahme für Blutgasanalysen, zur Gewinnung von Blutproben für die Bestimmung der klinischen Chemie sowie zur Darstellung einer peripheren arteriellen Druckkurve. Im Anschluss erfolgte die Präparation der Vena femoralis sinistra.

### *Präparation der Vena femoralis sinistra*

Die Vena femoralis sinistra wurde nach Seldinger-Technik punktiert und diente als Eintrittsstelle für den sterilen Icy™ Wärmeaustauschkatheter (8,5 F Icy Katheter Kit, Alsius Corporation, Irvine, CA, 92618, USA). Dieser wurde in die untere Hohlvene vorgeschoben. Der Icy™ Wärmeaustauschkatheter ist Bestandteil des CoolGard® Einmal-Starter-Kit, welches an das CoolGard®-System angeschlossen wird.

## 2.4.2 Präparation des Abdomens

Die Eröffnung der Bauchdecke erfolgte durch eine mediane Laparotomie. Der Schnitt verlief von kranial nach kaudal, vom Processus xiphoideus bis ca. 8 cm oberhalb der Symphyse. Nach dem Einsetzen eines abdominalen Spreizers und der Anpassung der Beatmung begann die Präparation mit folgenden Gefäßen.

### *Präparation der Arteria hepatica propria*

Die Arteria hepatica propria befindet sich zusammen mit der Vena portae hepatis und dem Ductus choledochus im Ligamentum hepatoduodenale. Sie ist ein Endast der Arteria hepatica communis und teilt sich in der Leber in einen Ramus dexter und Ramus sinister. Als Vasa privata der Leber versorgt sie diese vor allem mit Sauerstoff.

Nach stumpfer Freilegung und Darstellung des Gefäßes für ca. 0,5 bis 1 cm wurde die Arterie mit einer Gefäßschlinge gehalten und anschließend mit einem Transit-Time Ultraschall-Flussmesskopf (Transonic System Inc. Ithaca, NY, USA) mit 3 SB versehen. Steriles Ultraschallgel zwischen Messkopf und Arterienwand diente der besseren Leitung des Ultraschalls.

#### *Präparation der Vena portae hepatis*

Die Pfortader befindet sich im dorsalen Anteil des Ligamentum hepatoduodenale zwischen dem Ductus choledochus und der Arteria hepatica propria. Auch die Pfortader wurde stumpf freigelegt, mit einer Gefäßschlinge und anschließend einem ihrer Größe angepasstem Transit-Time Ultraschall-Flussmesskopf (Transonic System Inc, Ithaca, NY, USA) mit einem Innendurchmesser von 8 oder 10 SB versorgt. Erst nach der Katheterisierung der Vene erfolgte das Auftragen des sterilen Ultraschallgels.

#### *Katheterisierung der Vena portae hepatis*

Die Punktion der Vena portae hepatis erfolgte mit einem 20 G Katheter (Vyggon<sup>®</sup>, Ecousen, Frankreich) nach Seldinger-Technik. Nach Fixierung des Katheters mit einer Naht an der Pankreaskapsel wurde ein Druckaufnahmekabel angeschlossen und der Druck in der Pfortader kontinuierlich abgeleitet.

#### *Katheterisierung der Vena hepatica*

Die Katheterisierung des Gefäßes erfolgte transparenchymal nach Seldinger-Technik mit einem 16 G Einlumenkatheter (16 G Central Venous Catheterization Set, Arrow, Reading, PA, USA). Die Fixierung des Katheters wurde atraumatisch mit Nähten an der Leberkapsel vorgenommen.

### *Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters*

Zur kontinuierlichen Harnableitung und Kontrolle der Flüssigkeitsausfuhr wurde die Blase mit einem suprapubischen Blasenkatheter versehen, der mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert wurde.

### *Wundversorgung*

Die Wundversorgung erfolgte mit einer fortlaufenden Bauchnaht, die Peritoneum und Haut wieder verschloss.

Um das Abdomen nicht erneut für Gewebepartialdruckmessungen an der Leber eröffnen zu müssen, wurde eine ca. 10 cm lange vor dem Processus xiphoideus liegende Öffnung des Abdomens belassen und die Wundränder für den Zeitraum zwischen den Messungen mit Hilfe von Backhaus-Gewebezangen verschlossen.

## 2.5 Hämodynamik

### *Elektrokardiogramm (EKG) und Herzfrequenz*

Die Ableitung des EKGs erfolgte kontinuierlich durch die Standardableitung II nach Einthoven. Die Berechnung der Herzfrequenz erfolgte aus dem R-Zackenabstand.

### *Herzzeitvolumen (HZV)*

Mit Hilfe eines hämodynamischen Monitors (Sirecust 404-1, Firma Siemens, Erlangen, Deutschland) gelang die Berechnung des HZV. Dafür wurde entsprechend der Thermodilutionsmethode eine eisgekühlte 0,9%ige NaCl-Lösung über einen Pulmonalarterienkatheter (PAK) zentralvenös injiziert [86, 87]. Diese Messung erfolgte zufällig verteilt mindestens drei Mal über den gesamten Beatmungszyklus und war mit einer höchstens 10%igen Abweichung der Werte vom Mittelwert gültig.

Zur Berechnung des HZV mit Hilfe des hämodynamischen Monitors diene anschließend die Gleichung nach Stewart und Hamilton:

$$\text{HZV} = (T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K / \int \Delta T_b \cdot dt$$

(HZV = Herzzeitvolumen,  $T_b$  = Bluttemperatur vor Injektion des Kältebolus,  $T_i$  = Temperatur der injizierten Lösung,  $V_i$  = Injektatvolumen,  $\int \Delta T_b \cdot dt$  = Fläche unter der Thermodilutionskurve,  $K$  = Korrekturkonstante - setzt sich aus spezifischen Gewichten und spezifischer Wärmeleitfähigkeit von Blut und Injektat zusammen)

### *Intravasale Druckmessung*

Die intravasale Druckmessung erfolgte kontinuierlich mit Hilfe von Druckaufnehmern (Medex Medical, Rogical MX 960, Haslingden, Rossendale, Lancashire, Großbritannien), welche mit den Kathetern über Spülsysteme (Medex Medical Inc., Haslingden, Rossandale, Lancashire, Großbritannien) verbunden waren. Als Spüllösung diente 0,9%ige NaCl-Lösung mit 5 IE Heparin/ml.

Die kontinuierliche Ableitung der folgenden Drücke erfolgte mit einer Taktfrequenz von 50 Hz mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogramms PO-NE-MAH (Digital Aquisition Analysis ans Archive Systems, Plugsys®, Simsbury, USA):

- systemischer systolischer und diastolischer Druck
- pulmonalarterieller systolischer und diastolischer Druck
- pulmonalkapillärer Druck
- portalvenöser Druck
- hepatovenöser Druck

### *Blutflussmessung*

Die Blutflussmessung in der Arteria hepatica propria und Vena portae erfolgte mit Hilfe von Transit Time Ultraschall Flussmessköpfen.

Ein Flussmesskopf ist mit zwei Ultraschalltransducern und einem akustisch fixiertem Reflektor, der sich auf der gegenüber liegende Seite mittig zwischen

den Transducern befindet, ausgestattet. Das Gefäß liegt zwischen den Transducern und dem Reflektor.

Beide Transducer senden zur bidirektionalen Messung des Blutflusses Ultraschallsignale, welche vom Reflektor als reflektierte Schallwellen an die Transducer zurückgesendet und von diesen in ein elektrisches Signal umgewandelt werden. Vorteile des Transit-Time Verfahrens bestehen darin, dass sich die Ultraschallwellen nicht an korporalen Bestandteilen des Blutes, sondern an einem Reflektor spiegeln. Somit wird die Messung unabhängig von Hämodilution oder Hämokonzentration und übt keinen Einfluss auf den Blutfluss aus. Die hierfür von der Ultraschallwelle benötigte Zeit, um durch das Gefäß und den Reflektor von einem Transducer zum nächsten zu gelangen, bezeichnet man als Transit-Time. Die Geschwindigkeit, mit der das Blut durch das Gefäß fließt, lässt sich nun aus der Differenz der integrierten Transit-Zeit der bidirektionalen Ultraschallwellen berechnen und als Blutflussrate in ml/min angeben. Zur Registrierung, oszillographischen Darstellung und Aufzeichnung wurde das zum Transonic System gehörende Flowmeter T208 (Transonic System Inc., Ithaca, NY, USA) und das PO-NE-MAH<sup>®</sup>-Datenaufnahmesystem (Digital Acquisition Analysis and Archiv Systems, Plugsys<sup>®</sup>, Simsbury, USA) verwendet.

### 2.5.1 Berechnete hämodynamische Parameter

Unter Verwendung der beschriebenen Parameter und mit Hilfe der im Anhang beigefügten Formeln (siehe Seite 90) konnten folgende Kreislaufparameter berechnet werden:

- Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)
- Strömungswiderstände in:
  - Arteria hepatica (HAVR)
  - Vena portae (PVVR)

### *Blutgasanalyse*

Zu jedem Messzeitpunkt wurden aus der Arteria femoralis, Arteria pulmonalis, Arteria hepatica, Arteria mesenterica cranialis und Vena portae Blutproben in heparinisierten Spritzen abgenommen. Die Analyse folgte anschließend mit Hilfe des Blutgasautomaten ABL 615 (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark). Dabei wurden der pH-Wert, der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ), der Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ) und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (angepasst an die zum Messzeitpunkt gegebene KKT in der pH-stat-Gruppe) vom Gerät ermittelt und weitere Parameter, wie Bicarbonatkonzentration und Basenabweichung (BE) berechnet.

### *Sauerstoffbilanz*

Unter Anwendung der im Anhang befindlichen Formeln (siehe Seite 90) konnten folgende Werte der Sauerstoffbilanz berechnet werden:

- Sauerstoffgehalt : arteriell, gemischtvenös, portalvenös
- Sauerstoffangebot : systemisch, hepatisch
- Sauerstoffverbrauch : systemisch, hepatisch

Grundlage zur Berechnung der beschriebenen Parameter waren die bei der Blutgasanalyse ermittelten Werte für Hämoglobin, Sauerstoffsättigung, Sauerstoffpartialdruck und weitere oben genannte hämodynamische Parameter.

### *Gewebesauerstoffpartialdruck*

Zur Messung des Gewebesauerstoffpartialdrucks der Leber wurde eine Mehrdrahtoberflächensonde (Sauerstoff-8-Kanalelektrode, Firma Eschweiler, Kiel, Deutschland) verwendet, die vor jedem Versuch neu präpariert und vor jedem Messzeitpunkt neu kalibriert wurde (siehe Abbildung 3).

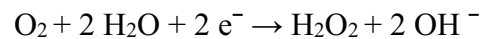




Abbildung 3: Mehrdrahtoberflächensonde

Die Methode zur Messung des Oberflächenpartialdrucks mittels einer Mehrdrahtoberflächensonde beruht auf dem gut evaluierten Prinzip von Kessler und Lübbers [88, 89], welches zur Zeit als Goldstandard betrachtet wird.

Hierbei liegt folgende Redoxreaktion zugrunde:



Durch das Anlegen einer negativen Spannung wird der Sauerstoff an einer Edelmetallelektrode reduziert. Dabei ist der Reduktionsstrom umso größer, je höher die Menge des reduzierten Sauerstoffs ist. Wird die Elektrode auf die Leberoberfläche (oder ein anderes Messmedium) gesetzt, diffundiert Sauerstoff durch eine Teflonmembran in den Elektrolytraum der Sonde und wird durch die negative Spannung entsprechend der oben genannten Formel reduziert. Hierbei entsteht ein Reduktionsstrom, der dem Oberflächensauerstoffpartialdruck entspricht. Da jedoch nach Nylander ein Partialdruck immer das Nettoergebnis aus Gewebesauerstoffversorgung und Sauerstoffverbrauch ist, entspricht der Oberflächenpartialdruck des Gewebes der gesamten Gewebeoxygenierung [90].

Voraussetzung ist ein polarographisches Plateau. Das heißt, wird die angelegte Spannung so weit erhöht bis alle Sauerstoffmoleküle reduziert sind, erreicht die

Stromspannungskurve ein polarographisches Plateau. Auch eine weitere Erhöhung der Stromspannung würde dann keine höhere Stromstärke mehr bewirken. Zum Erreichen des Plateaus wurde eine Kalibrationslösung aus einem Luft-Sauerstoff-Gemisch (20,8%) benutzt, die sich in einem den Messungen entsprechend temperiertem Wasserbad befand. Direkt vor den Messungen wurde die Sonde mit Hilfe einer Null-Lösung = Natriumdithionidlösung (Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) mit einem  $pO_2$  von 0 mmHg geeicht.

Messungen im Bereich des Plateaus ermöglichen so ein Ablesen des linearen Verhältnisses von gemessenem Stromfluss und Sauerstoffpartialdruck an der Geweboberfläche anhand des zusätzlich benötigten Reduktionstromes. Um auch bei lokalen Sauerstoffpartialdruckunterschieden repräsentative Werte der Gewebeoxygenierung zu erhalten, wurden zu jedem Messzeitpunkt mindestens 200 Werte aufgenommen. Zudem wurde die Elektrode mittels eines Aufsetzhütchens vor der Umgebungsluft und somit möglichen Verfälschungen durch den Sauerstoffgehalt der Luft beim Aufsetzen auf die Leberoberfläche geschützt.

Die Aufnahme und Speicherung der Messdaten erfolgte mit Hilfe eines Mikroprozessor gesteuerten Systems des Ingenieurbüros für Mess- und Datentechnik, Dipl.-Ing. K. Mußler in Aachen, Deutschland.

#### *Indocyaningrün (ICG)-Plasmaschwinderate*

Mittels der ICG-Plasmaschwinderate lässt sich eine Aussage über die hepatische Elimination treffen. Hierbei wird stark gekühltes ICG, welches sich in einer 5%igen Glukoselösung befindet, über einen zentralen Venenkatheter als Bolus injiziert. ICG bindet an Beta-Lipoproteine, die sich zu 99,9% intravasal befinden. Somit ist der primäre Verteilungsraum für ICG das aktiv zirkulierende Blutvolumen und der Farbstoff erreicht unmittelbar nach Applikation die Leber. Mit Hilfe des COLD<sup>®</sup>-Katheters und der Reflexionsphotometrie wird die aktuelle intravasale ICG-Konzentration gemessen. Nach einem Durchmischungszeitraum von 240 Sekunden nach der Injektion konnte die Plasmaschwinderate nach folgender Formel ermittelt werden:

$$\text{PDR}_{\text{ICG}} = 100 \cdot \ln 2 / t_{1/2}$$

( $t_{1/2}$  = Halbwertszeit von Indocyaningrün,  $\text{PDR}_{\text{ICG}}$  = Plasmaschwinderate = % des pro Minute durch hepatische Elimination verschwundenen ICGs)

### *Klinische Chemie*

Parameter der klinischen Chemie waren:

- Katecholamine
- Serumtransaminasen
- Zytokine
- Antithrombin 3
- Laktat
- Glukose

Zu jedem Messzeitpunkt wurden aus der Arteria femoralis, Arteria hepatica, Arteria pulmonalis und Vena portae Blutproben entnommen und im sofortigen Anschluss bei 3200 Umdrehungen pro Minute für 5 Minuten zentrifugiert, der Serumüberstand abpipettiert und anschließend bei  $-70^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Die Analyse der Proben erfolgte im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Ernst Heydemann Str. 6; D-18057 Rostock) nach Standardmethoden.

## 2.6 Moderate Hypothermie

Ziel der Studie war es, Reaktionen des Splanchnikusgebietes auf moderate Hypothermie zu untersuchen. Zur Kühlung der Versuchstiere wurde dafür ein ALSIUS Icy™ Katheter (Alsius Corporation, Irvine, California, USA) über die Vena femoralis sinistra in die untere Hohlvene gelegt und anschließend mit dem dazugehörigen CoolGard® System (CoolGard 3000 Thermal Regulation System, Alsius Corporation, Irvine, California, USA) verbunden (siehe Abbildung 4 und 5).

Das CoolGard® System beinhaltet einen Wärmeaustauscher, mit dessen Hilfe Patienten sowohl gekühlt als auch erwärmt werden können. Dafür zirkuliert eine sterile Salzlösung vom Wärmeaustauscher des CoolGard® zu dem in der unteren Hohlvene befindlichem Katheter. An dem Katheter befinden sich proximal 3 Ballons unterschiedlicher Weite (proximal 5 x 80 mm, medial und distal 8 x 80 mm) aus extra temperaturleitfähigem mikrothermischen Material. Dieser maximiert den Wärmeaustausch zwischen der entsprechend temperierten Salzlösung in den Ballons und dem vorbeiströmenden Blut. Am distalen Ende des Katheters befindet sich ein Anschluss für das CoolGard®-System sowie ein Lumen für Infusionen oder Probeentnahmen.

Nach der Präparations- und Stabilisierungsphase des Schweins bei einer KKT von 36°C begann die Kühlung mit Hilfe des Wärmeaustauschsystems zunächst bis zu 33°C, dann 30°C und als niedrigste Temperatur 27°C. Da das CoolGard® System jedoch nur bis zu einer Temperatur von 32°C (gemessen in der unteren Hohlvene) kühlt, wurde die Temperatursonde zur konstanten Aufrechterhaltung der Methode ab dem zweiten Messzeitpunkt nach 33°C von dem Katheter gelöst und in ein Behältnis mit konstant 33-34°C warmen destillierten Wasser getaucht. So konnten unter beibehaltener Verwendung des CoolGard®-Systems auch Temperaturen moderater bis tiefer Hypothermie von 30°C und 27°C erreicht werden. Um Fehlermeldungen des Wärmeaustauschsystems zu vermeiden, wurde die Temperatursonde auch beim Erwärmen des Tieres zunächst bis zu einer KKT von 32°C im destillierten Wasser belassen und anschließend wieder an den Katheter angeschlossen.

Zusätzlich wurde die Kühlung durch Ausschalten der Heizmatte und Infusion von gekühlter NaCl-Lösungen unterstützt. Beim Erwärmen des Tieres wurde 36°C warme NaCl-Lösung infundiert und die Heizmatte eingeschaltet.



Abbildung 4: CoolGard® System  
 (CoolGard® 3000 Thermal Regulation System,  
 Alsius Corporation, Irvine, California, USA)

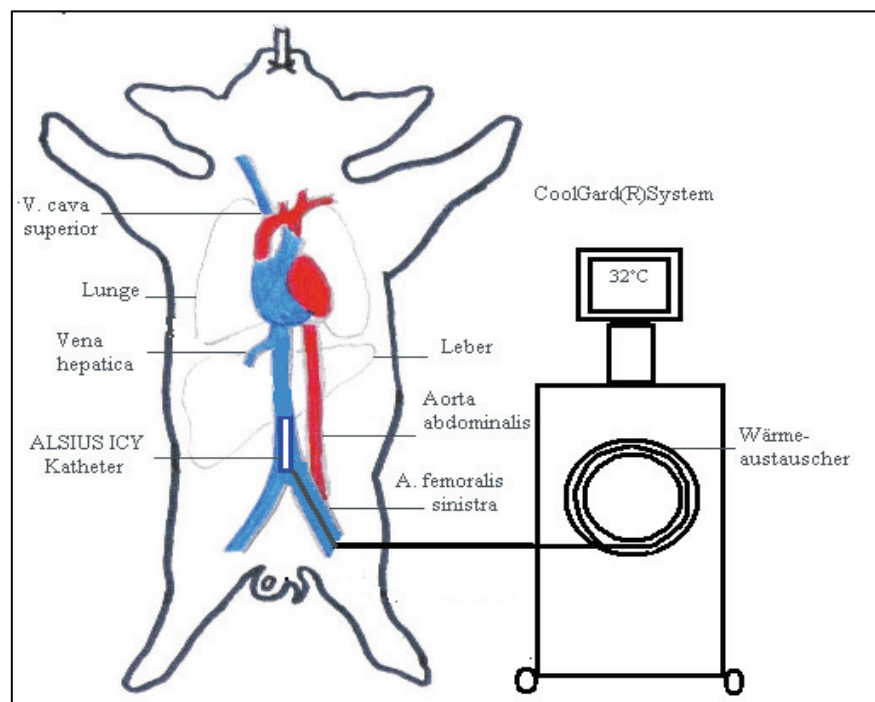


Abbildung 5: Katheterisierung und Anschluss an das CoolGard® System

## 2.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte anhand der üblichen Methoden zur Berechnung von Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD). Signifikanz war bei Unterschieden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% ( $p < 0,05$ ) gegeben. Die elektronische Datenverarbeitung wurde mit Hilfe des JPM Software-Packets (SAS, Cary, NC, USA) durchgeführt. Entsprechend des nicht-parametrischen Verfahrens erfolgte die vergleichende Statistik für Unterschiede innerhalb der Messung einer Gruppe mit der Friedmanns Statistik, nachfolgend Wilcoxon signed rank Test. Für Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte die Analyse mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests.

Alle Ergebnisse stellen sich bezogen auf das Körpergewicht dar.

Für alle Abbildungen und Tabellen gilt:

# =  $p < 0.05$  im Vergleich innerhalb der Gruppe versus Baseline

§ =  $p < 0,05$  im Vergleich zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt

## 2.8 Versuchsprotokoll

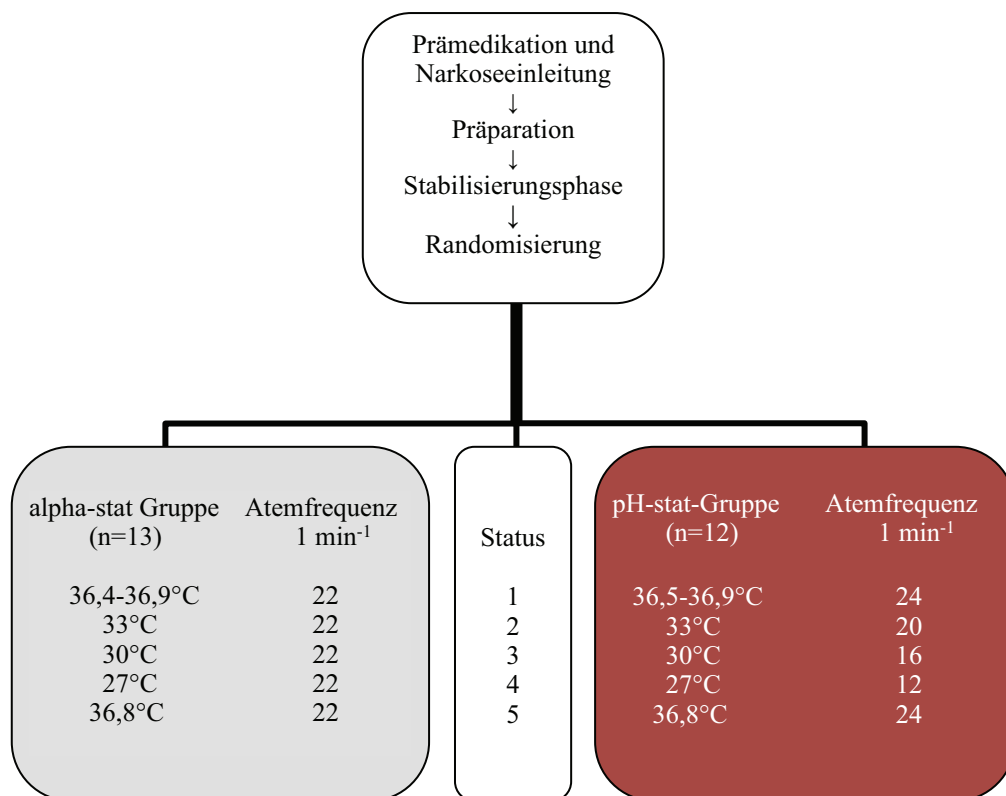


Abbildung 6: Versuchsprotokoll

Nach einer für alle Tiere gleichen Zeitspanne, in der die Prämedikation, Narkoseeinleitung und Präparation durchgeführt wurde, erfolgte die randomisierte Zuteilung zur alpha-stat-Gruppe oder pH-stat-Gruppe. Nach einer Stabilisierungsphase von ca. 90 min. wurde die erste Datenaufnahme zum Messzeitpunkt 1 bei entweder 36,4-36,9°C in der alpha-stat-Gruppe oder 36,5-36,9°C in der pH-stat-Gruppe vorgenommen. Bei 33°C fand die 2. Messung, bei 30°C die 3. und bei 27°C die 4. Messung der Parameter statt. Danach erfolgte die Wiedererwärmung auf 36,8°C und damit die 5. Messung.

Der Versuchsablauf veränderte sich im Cross-Over-Design dahingehend, dass nach dem Erreichen der Baseline (Messzeitpunkt 1) die sofortige Kühlung auf 27°C zum Messzeitpunkt 2 erfolgte, um anschließend eine schrittweise Wiedererwärmung über 30°C (Messzeitpunkt 3), 33°C (Messzeitpunkt 4) und 36,8°C (Messzeitpunkt 5) vorzunehmen.

### 3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt der Arbeit werden die Untersuchungsergebnisse dargestellt. Im ersten Teil wird die Beeinflussung der Hämodynamik auf systemischer Ebene und im zweiten Teil auf regionaler Ebene dargelegt.

Dargestellt ist die deskriptive Statistik als Median mit 25%-75% Konfidenzintervall (Interquartile Range), angepasst an die Gruppengröße. Die Ergebnisse werden in Form von Tabellen und Boxplots, welche 10%-, 25%-, 75%-, 90%-Perzentilen und den Median enthalten, präsentiert. Für die vergleichende Statistik wurden ausschließlich nichtparametrische Testverfahren (Friedmanns Statistik, Wilcoxon signed rank test, Mann-Whitney- Test) angewandt.

Signifikanz war entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  bei „#“ innerhalb der Gruppe gegenüber dem Ausgangswert in der eigenen Gruppe und entsprechend „§“ zwischen den Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt gegeben.

#### 3.1 Biometrische Daten

Die Versuchsgruppen sind hinsichtlich ihrer biometrischen Daten ähnlich und damit vergleichbar (siehe Tabelle 3). Bei dieser Arbeit zeigt sich eine besonders hohe Stabilität innerhalb des Versuchs. Es handelt sich um ein fest etabliertes Modell mit einer großen Anzahl vorausgegangener Studien, bei welchen ebenfalls die Stabilität des Modells belegt wurde [91, 92].

**Tabelle 3: Biometrische Daten**

dargestellt als Median mit 25%-75% Konfidenzintervall

	<b>alpha-stat-Gruppe</b>	<b>pH-stat-Gruppe</b>
Anzahl der Versuchstiere [n]	13	12
Gewicht [kg]	33,0 (31,5-34,0)	33,0 (32-34,8)
Temperatur Baseline [°C]	36,6 (36,4-36,9)	36,8 (36,5-36,9)



## 3.2 Säure-Base-Haushalt

### 3.2.1 Respiratorische und metabolische Parameter

Den Anforderungen an die Beatmung der pH-stat-Gruppe entsprechend wurde die Atemfrequenz mit abnehmender Körperkerntemperatur verringert. In beiden Gruppen (alpha-stat-Gruppe und pH-stat-Gruppe) blieben die andere Parameter der Beatmung, und die metabolische Parameter des Säure-Base-Haushalts wie Bicarbonat und BE konstant (siehe Tabelle 4).

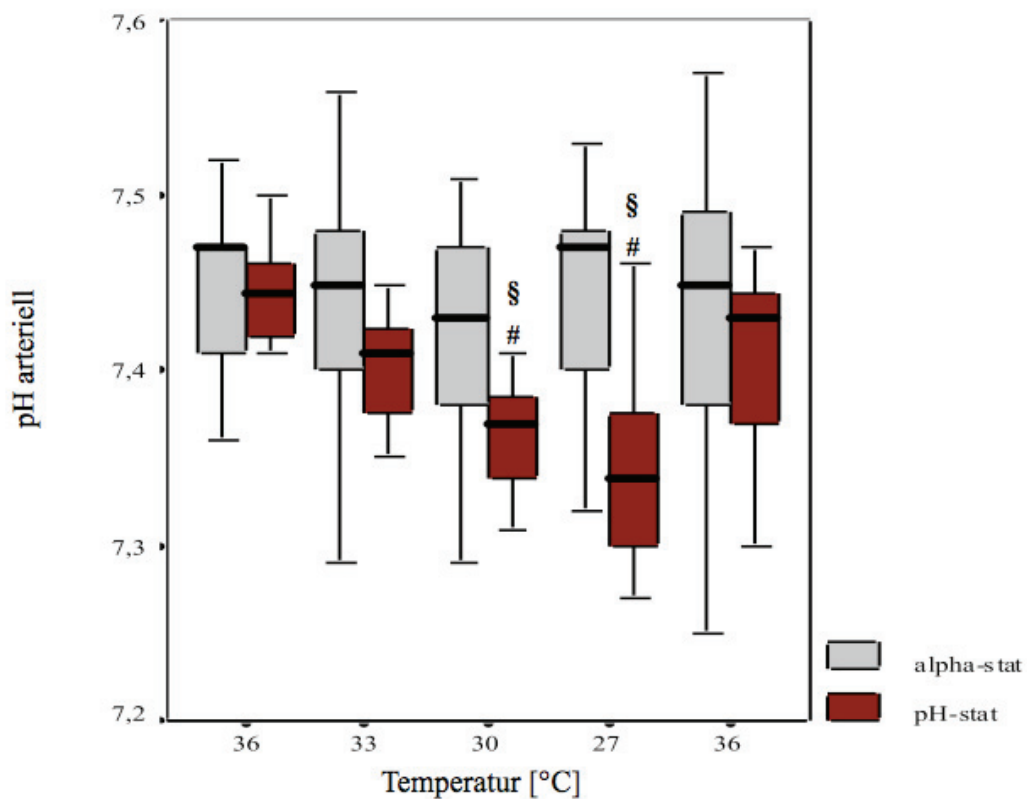
**Tabelle 4: Respiratorische und metabolische Parameter**

dargestellt als Median mit 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechendem Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Atemfrequenz [1/ min]	22 (21-24)	22 (21-24)	22 (20-24)	22 (20-24)	22 (21-24)	24 (22-24)	20#§ (17-20)	16#§ (12-16)	12#§ (8-12)	24 (21-24)
Atemzug- volumen [ml/ kg]	10,3 (9,9- 10,9)	10,3 (9,9- 10,3)	9,7# (9,4- 10,0)	10,0 (9,7- 10,6)	10,3 (9,7- 10,6)	10,0 (9,8- 10,3)	10,0 (9,5- 10,3)	10,0 (9,7- 10,2)	10,0 (9,7- 10,2)	10,0 (9,7- 10,0)
Plateau-Druck [cm H <sub>2</sub> O]	15,2 (13,8- 15,7)	15,4 (14,1- 15,8)	14,6 (13,6- 15,7)	15,3 (14,0- 16,3)	15,4 (14,3- 16,2)	15,7 (14,5- 16,3)	15,2 (14,0- 15,4)	15,0 (14,4- 15,4)	13,9 (13,0- 14,8)	14,9 (14,0- 16,9)
mittlerer Beatmungsdruck [cm H <sub>2</sub> O]	8,0 (7,7- 8,7)	8,1 (7,7- 9,0)	8,1 (7,7- 8,5)	8,0 (7,8- 8,6)	8,4 (8,2- 9,0)	8,2 (7,9- 8,5)	8,1 (7,5- 8,5)	8,1 (7,6- 8,5)	7,7 (7,0- 8,3)	8,4 (7,6- 8,8)
insp. Sauerstoff- konzentration [%]	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Bicarbonat [mmol/l]	25,6 (23,8- 28,2)	24,5 (21,9- 27,7)	23,3 (22,1- 26,7)	23,2 (21,6- 24,9)	24,6 (20,0- 27,2)	25,9 (24,6- 27,6)	25,0 (23,9- 26,9)	24,7 (23,8- 26,9)	24,3 (23,6- 26,8)	25,0 (21,5- 26,1)
Basen- abweichung [mmol/ l]	2,2 (-0,5- 4,8)	1,0 (-2,4- 4,3)	0,1 (-2,1- 3,2)	-0,1 (-2,8- 1,8)	1,1 (-4,5- 4,1)	2,2 (0,7- 3,9)	0,9 (-0,7- 2,6)	0,3 (-1,3- 2,2)	-0,2 (-1,8- 1,9)	1,1 (-2,7- 2,6)

### 3.2.2 Arterieller pH-Wert

In der alpha-stat-Gruppe bleibt der pH-Wert zu allen Messzeitpunkten konstant. In der pH-stat-Gruppe fällt der pH-Wert mit signifikantem Unterschied zur alpha-stat-Gruppe und zum Ausgangswert in der eigenen Gruppe. Ab Erreichen einer Temperatur von 30°C und auch bei 27°C bleibt der arterielle pH-Wert in der pH-stat-Gruppe auf einem signifikant erniedrigtem Niveau (siehe Abbildung 7).

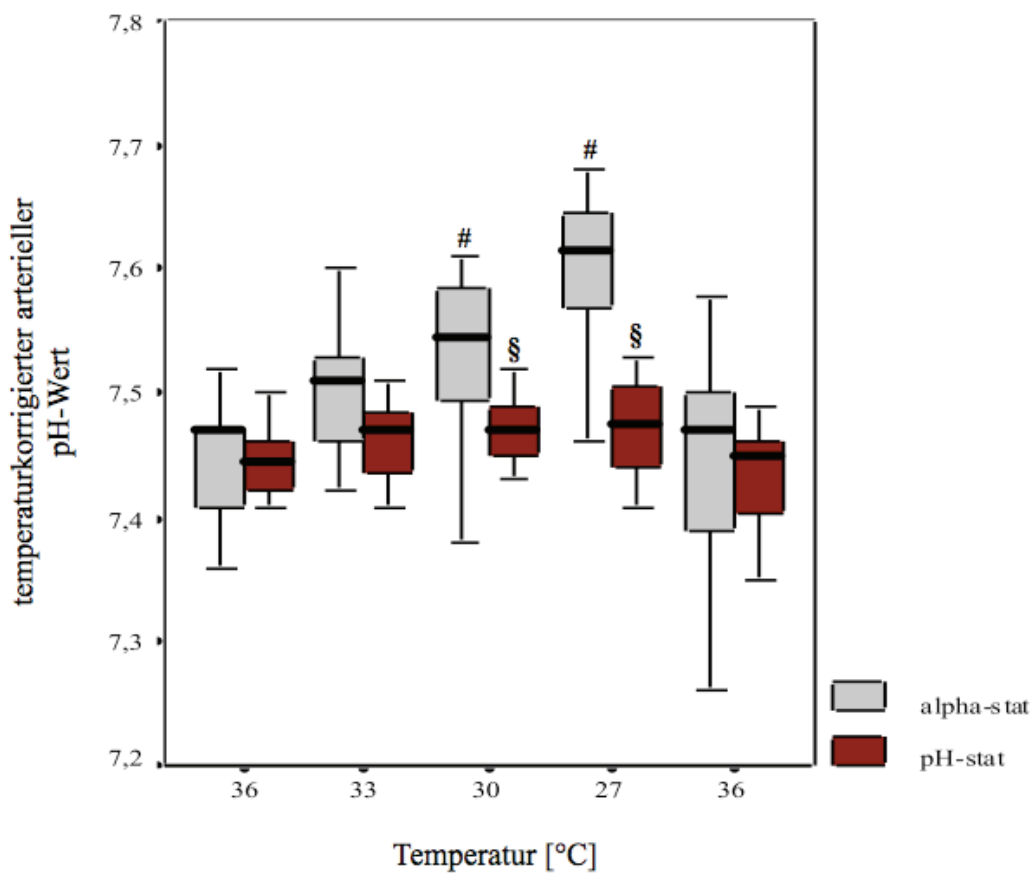


**Abbildung 7: Arterieller pH-Wert**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

### 3.2.3 Temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert

Innerhalb der alpha-stat-Gruppe kommt es ab dem Erreichen einer Temperatur von 30°C und zum Messzeitpunkt bei 27°C zu einem signifikanten Anstieg des temperaturkorrigierten arteriellen pH-Werts. Da der temperaturkorrigierte pH-Wert in der pH-stat-Gruppe zu allen Messzeitpunkten konstant bleibt, ergibt sich auch zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied bei einer Temperatur von 30°C und 27°C (siehe Abbildung 8).

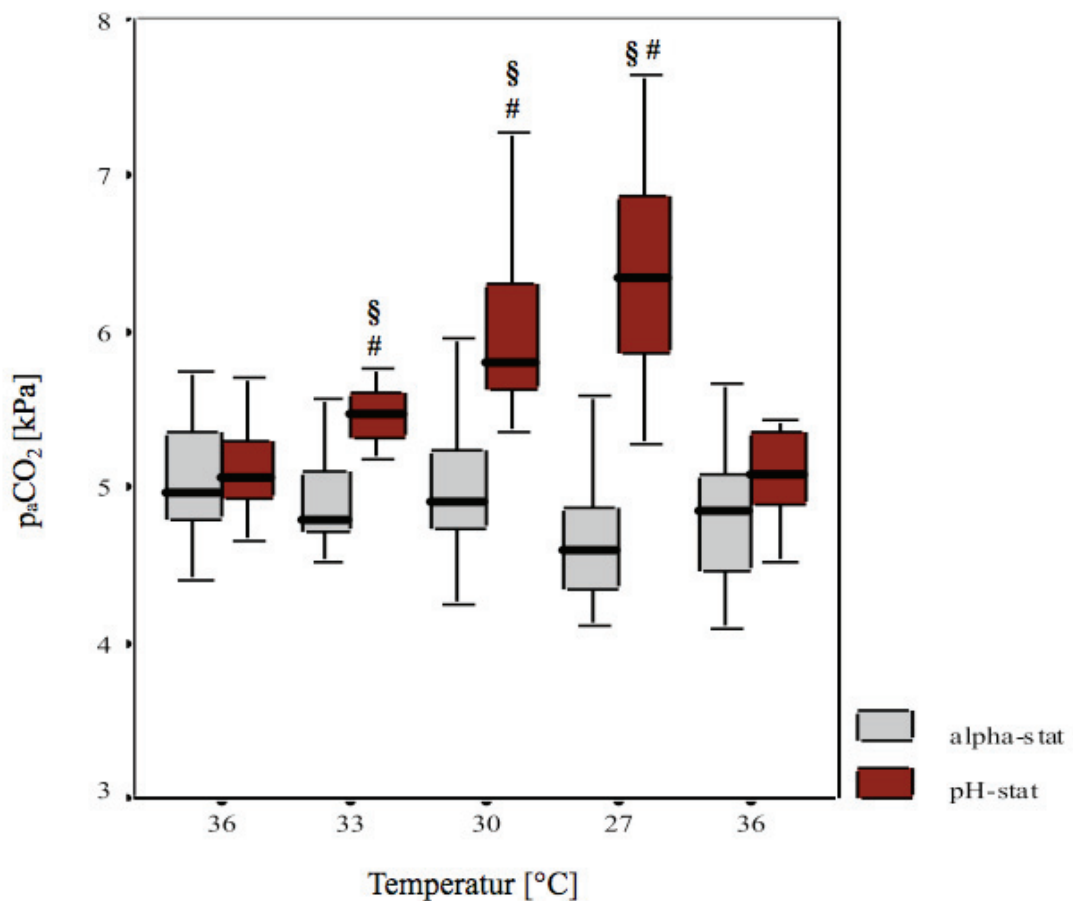


**Abbildung 8: Temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

### 3.2.4 Kohlendioxidpartialdruck

Der Kohlendioxidpartialdruck bleibt in der alpha-stat-Gruppe über den gesamten Versuchszeitraum konstant. In der pH-stat-Gruppe kommt es nach dem Erreichen einer Temperatur von 33°C zu einem signifikanten Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe und gegenüber dem entsprechenden Wert in der alpha-stat-Gruppe zum gleichen Messzeitpunkt. Der signifikante Anstieg innerhalb der Gruppe und im Vergleich zur alpha-stat-Gruppe bleibt auch zum Messzeitpunkt drei (30°C) und vier (27°C) erhalten (siehe Abbildung 9).

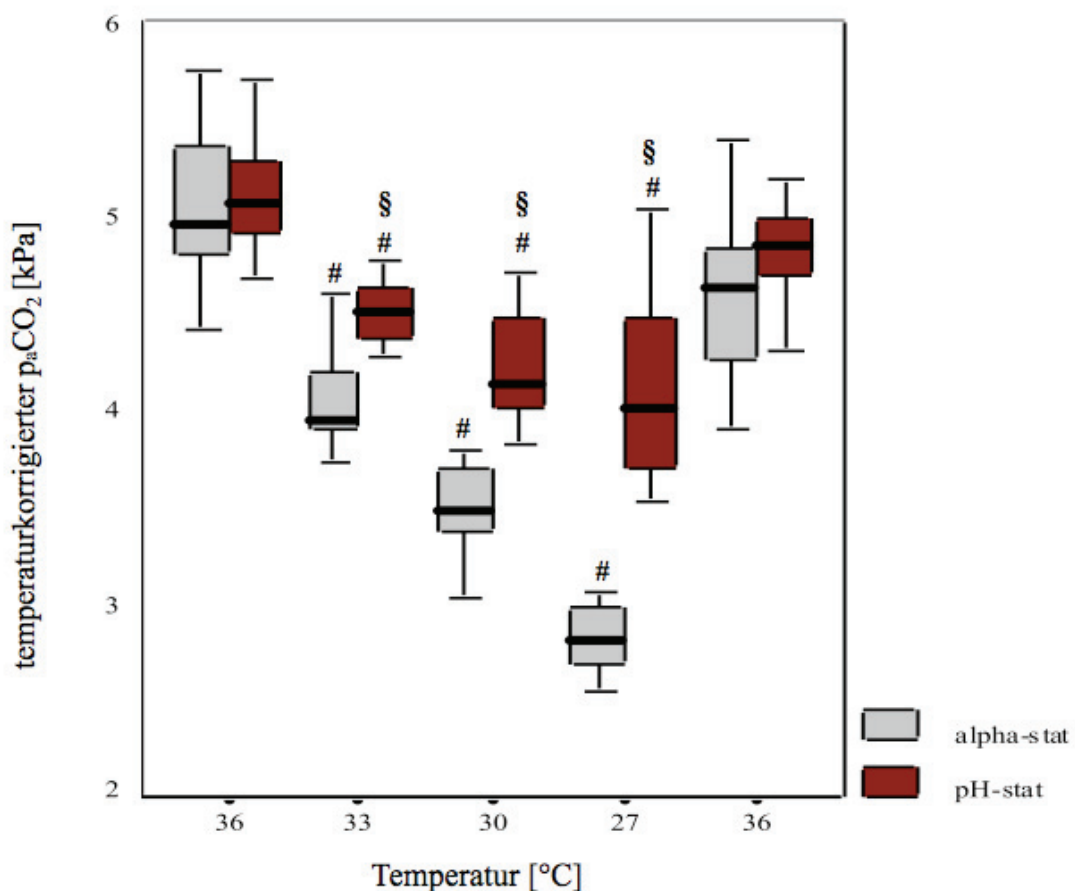


**Abbildung 9: Kohlendioxidpartialdruck**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

### 3.2.5 Temperaturkorrigierter Kohlendioxidpartialdruck

Sowohl in der alpha-stat-Gruppe als auch in der pH-stat-Gruppe kommt es ab dem Erreichen einer Temperatur von 33°C zu einem signifikanten Abfall des temperaturkorrigierten Kohlendioxidpartialdrucks, welcher auch bei 30°C und 27°C signifikant niedrig bleibt. Der temperaturkorrigierte Kohlendioxidpartialdruck ist zu den Messzeitpunkten bei 33°C, 30°C und 27°C in der pH-stat-Gruppe signifikant gegenüber den entsprechenden Werten in der alpha-stat-Gruppe erhöht (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10: Temperaturkorrigierter Kohlendioxidpartialdruck**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # = p < 0,05 gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § = p < 0,05 gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

### 3.2.6 Sauerstoffpartialdruck

In der alpha-stat-Gruppe kommt es ab dem Erreichen einer Temperatur von 33°C sowie bei 30°C und 27°C zu einem signifikanten Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks gegenüber dem Ausgangswert. In der pH-stat-Gruppe erfolgte ebenfalls bei 33°C, 30°C und 27°C ein signifikanter Anstieg gegenüber dem Ausgangswert in der eigenen Gruppe. Zwischen den beiden Gruppen ist der Sauerstoffpartialdruck in der pH-stat-Gruppe im Vergleich zur alpha-stat-Gruppe dennoch zum Status drei (30°C) und vier (27°C) signifikant erniedrigt (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Sauerstoffpartialdruck**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sauerstoff- partialdruck [kPa]	14,6 (13,6- 15,8)	18,3# (16,2- 19,4)	21,3# (19,9- 21,9)	23,6# (20,5- 24,4)	14,6 (13,1- 15,6)	14,2 (13,4- 15,3)	16,6# (15,3- 18,1)	18,6#§ (17,6- 20,3)	19,5#§ (17,6- 21,5)	14,0 (13,3- 14,9)

### 3.2.7 Temperaturkorrigierter Sauerstoffpartialdruck

Innerhalb der alpha-stat-Gruppe kommt es ab dem Erreichen einer Temperatur von 30°C sowie zum Status vier bei 27°C zu einem signifikanten Anstieg des temperaturkorrigierten Sauerstoffpartialdrucks. Innerhalb der pH-stat-Gruppe bleibt der temperaturkorrigierte Sauerstoffpartialdruck konstant, zeigt jedoch im Vergleich zur alpha-stat-Gruppe zum Status drei (30°C) und vier (27°C) eine signifikante Reduktion (siehe Tabelle 6).

### **Tabelle 6: Temperaturkorrigierter Sauerstoffpartialdruck**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
temperatur- korrigierter Sauerstoff- partialdruck [kPa]	14,6 (13,6- 15,5)	15,7 (13,7- 16,8)	17,5# (16,0- 18,2)	18,2# (15,3- 19,8)	13,9 (12,4- 14,9)	14,1 (13,4- 15,3)	14,1 (12,8- 15,7)	14,7§ (13,5- 16,3)	14,8§ (12,0- 16,4)	13,3 (12,5- 14,0)

## 3.3 Hämodynamik

### 3.3.1 Systemische Hämodynamik

#### 3.3.1.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz bleibt während des gesamten Versuchs in beiden Gruppen (alpha-stat und pH-stat) konstant (siehe Tabelle 7).

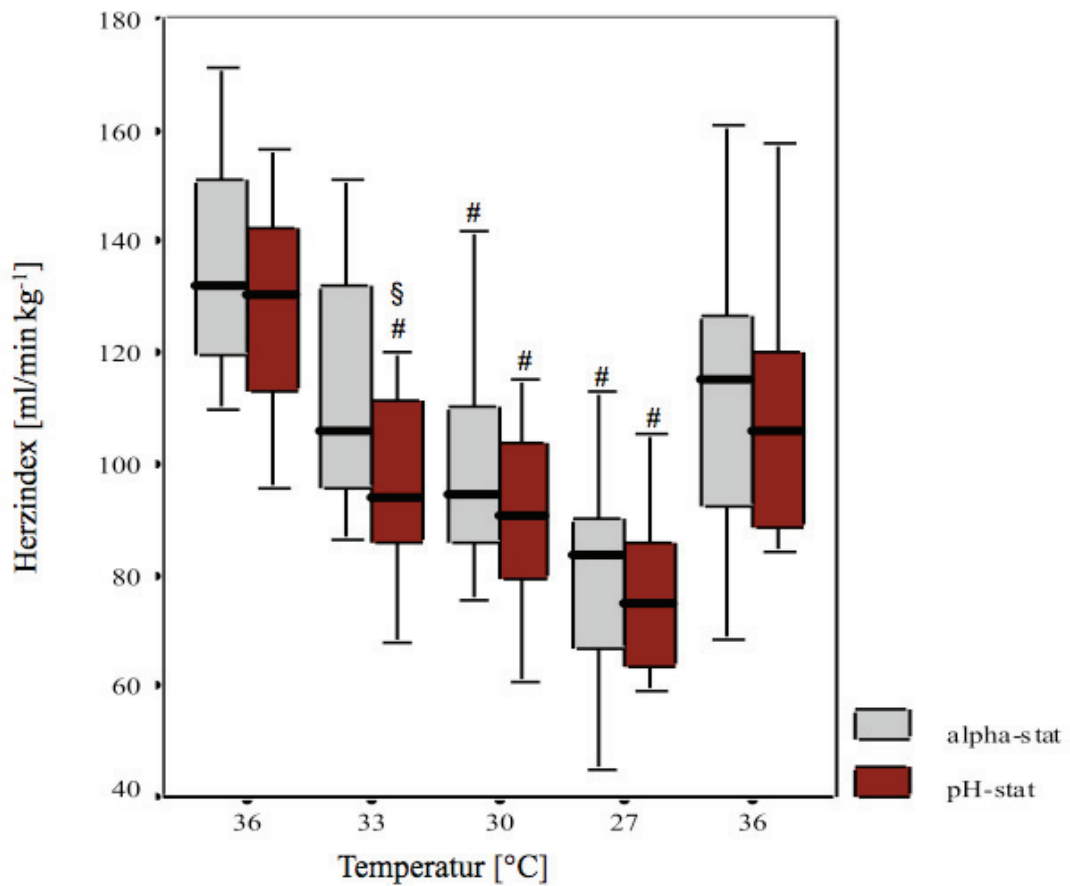
### **Tabelle 7: Herzfrequenz**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Herzfrequenz [Schläge/min]	100 (89- 110)	92 (81- 115)	102 (92- 116)	91 (82- 96)	96 (90- 109)	99 (89- 109)	103 (76- 113)	103 (83- 117)	88 (79- 91)	107 (84- 132)

### 3.3.1.2 Herzindex

In beiden Versuchsgruppen kommt es zu einem signifikanten Abfall des Herzindex mit sinkender Temperatur. In der alpha-stat-Gruppe beginnt der Herzindex ab einer Temperatur von 30°C und in der pH-stat-Gruppe ab einer Temperatur von 33°C signifikant zu sinken (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11: Herzindex**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur



### 3.3.1.3 Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck bleibt während des gesamten Versuchs sowohl in der alpha-stat-Gruppe als auch in der pH-stat-Gruppe konstant. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 8: Mittlerer arterieller Blutdruck**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	85 (78-93)	89 (80-99)	93 (88-98)	83 (73-94)	93 (82-108)	80 (75-89)	87 (71-97)	89 (83-99)	82 (69-92)	85 (77-97)

### 3.3.1.4 Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck

Der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck bleibt in der alpha-stat-Gruppe während Abkühlung und Wiedererwärmung konstant. In der pH-stat-Gruppe kommt es im Gegensatz zur alpha-stat-Gruppe nach Erreichen der Wiedererwärmung zu einem signifikanten Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Blutdrucks.

**Tabelle 9: Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck [mmHg]	10 (9-13)	12 (9-13)	11 (9-16)	12 (11-13)	14 (12-18)	9 (7-12)	12 (7-14)	13 (8-15)	12 (8-16)	16 # (12-20)

### 3.3.1.5 Zentral venöser Druck (ZVD)

Der ZVD bleibt in beiden Versuchsgruppen (alpha-stat und pH-stat) zu jedem Messzeitpunkt konstant. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10: Zentral venöser Druck**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Zentral venöser Druck [mmHg]	1,0 (0,5-1,8)	1,1 (0,5-1,9)	1,0 (0,7-1,5)	1,0 (0,5-1,6)	1,5 (0,9-2,2)	0,7 (0,5-1,3)	1,2 (0,7-1,9)	0,8 (0,7-2,4)	1,0 (0,9-1,4)	2,0 (0,9-4,5)

### 3.3.1.6 Systemisch vaskulärer Widerstand

Der systemisch vaskuläre Widerstand steigt in beiden Versuchsgruppen (alpha-stat und pH-stat) signifikant zum Ausgangswert in der gleichen Gruppe nach Erreichen einer Temperatur von 33°C an. Der Anstieg des systemisch vaskulären Widerstandes bleibt bis nach dem Erreichen einer Temperatur von 27°C erhalten. Zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 11).

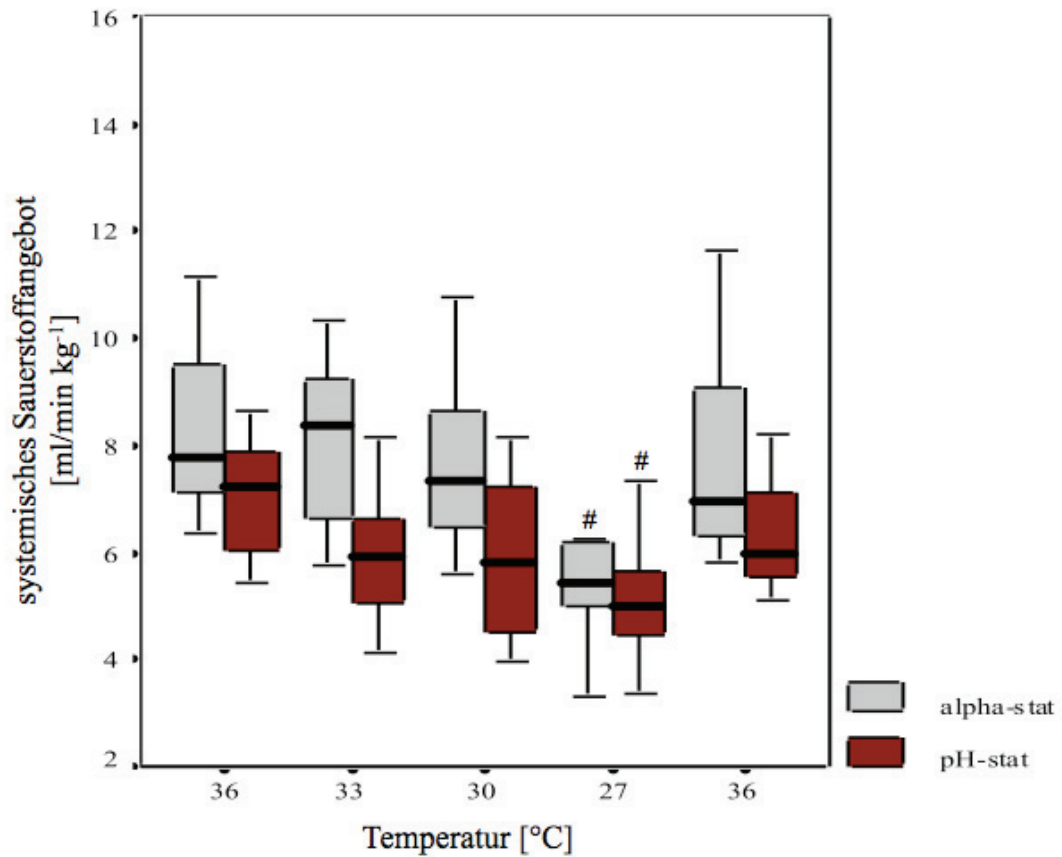
**Tabelle 11: Systemisch vaskulärer Widerstand**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall; # = p < 0,05 gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
systemisch vaskulärer Widerstand [dyne sec cm <sup>2</sup> kg <sup>-1</sup> ]	44 (42-50)	58 # (49-74)	73 # (59-84)	73 # (60-89)	65 (47-79)	46 (40-52)	58 # (53-67)	67 # (62-76)	75 # (65-87)	55 (51-63)

### 3.3.1.7 Systemisches Sauerstoffangebot

Sowohl in der alpha-stat-Gruppe als auch in der pH-stat-Gruppe kommt es mit dem Sinken der Temperatur auf 27°C zu einem signifikanten Abfall des systemischen Sauerstoffangebots ohne Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Abbildung 12).

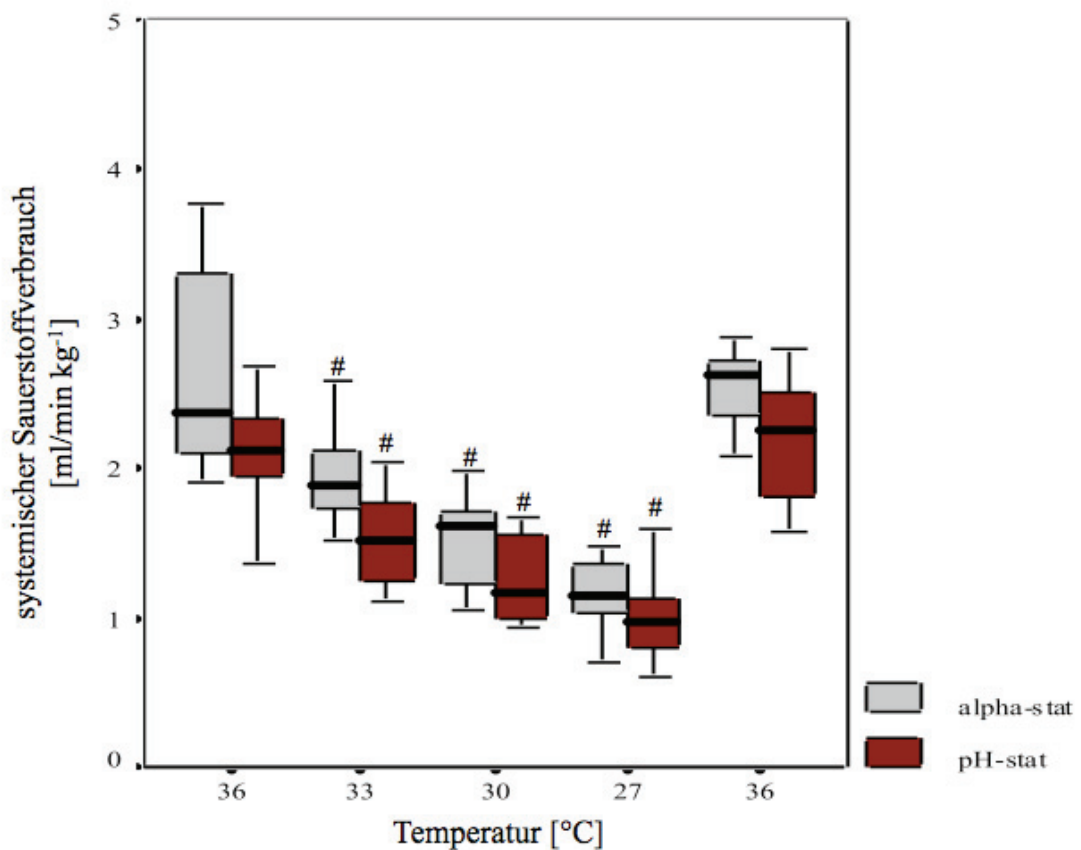


**Abbildung 12: Systemisches Sauerstoffangebot**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe

### 3.3.1.8 Systemischer Sauerstoffverbrauch

Auch der systemische Sauerstoffverbrauch fällt signifikant ab dem Erreichen einer Temperatur von 33°C und bis zum Erreichen einer Temperatur von 27°C in der alpha-stat-Gruppe und pH-stat-Gruppe ohne Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 13: Systemischer Sauerstoffverbrauch**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe

### 3.3.1.9 Totales Blutvolumen und intrathorakales Blutvolumen

Das totale und intrathorakale Blutvolumen ist zum Status 1,2,3 und 5 konstant. Zwischen den Gruppen zeigt sich kein Unterschied. Da aufgrund der Messung via ColdCatheter® bei 27°C nur eine ungenügende Thermodilution möglich ist, konnten zum Status 4 keine Messwerte gewonnen werden (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 12: Totales Blutvolumen und intrathorakales Blutvolumen**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall

Status	alpha-stat-Gruppe				pH-stat-Gruppe			
	1	2	3	5	1	2	3	5
totales Blutvolumen [ml/kg]	82,9 (73,2- 98,8)	73,4 (63,0- 96,2)	86,5 (64,9- 91,4)	90,5 (78,9- 98,4)	79,0 (74,8- 95,1)	86,6 (72,9- 92,4)	71,4 (32,4- 82,7)	89,0 (75,9- 98,9)
intrathorakales Blutvolumen [ml/kg]	29,9 (28,6- 32,1)	22,7 (22,5- 41,1)	25,4 (22,5- 33,9)	31,1 (24,6- 33,3)	27,3 (25,7- 29,1)	25,9 (22,1- 31,0)	26,4 (22,4- 28,7)	26,0 (21,5- 28,9)

### 3.3.2 regionale Hämodynamik

#### 3.3.2.1 Total hepatischer Blutfluss

Der total hepatische Blutfluss fällt in der alpha-stat-Gruppe zum Status 4 bei einer Temperaturverminderung auf 27°C signifikant ab. Da das total hepatische Blutvolumen in der pH-stat-Gruppe zu allen Messzeitpunkten konstant bleibt, ergibt sich ein signifikanter Unterschied zur alpha-stat-Gruppe zum Messzeitpunkt 4 bei 27°C (siehe Tabelle 12).

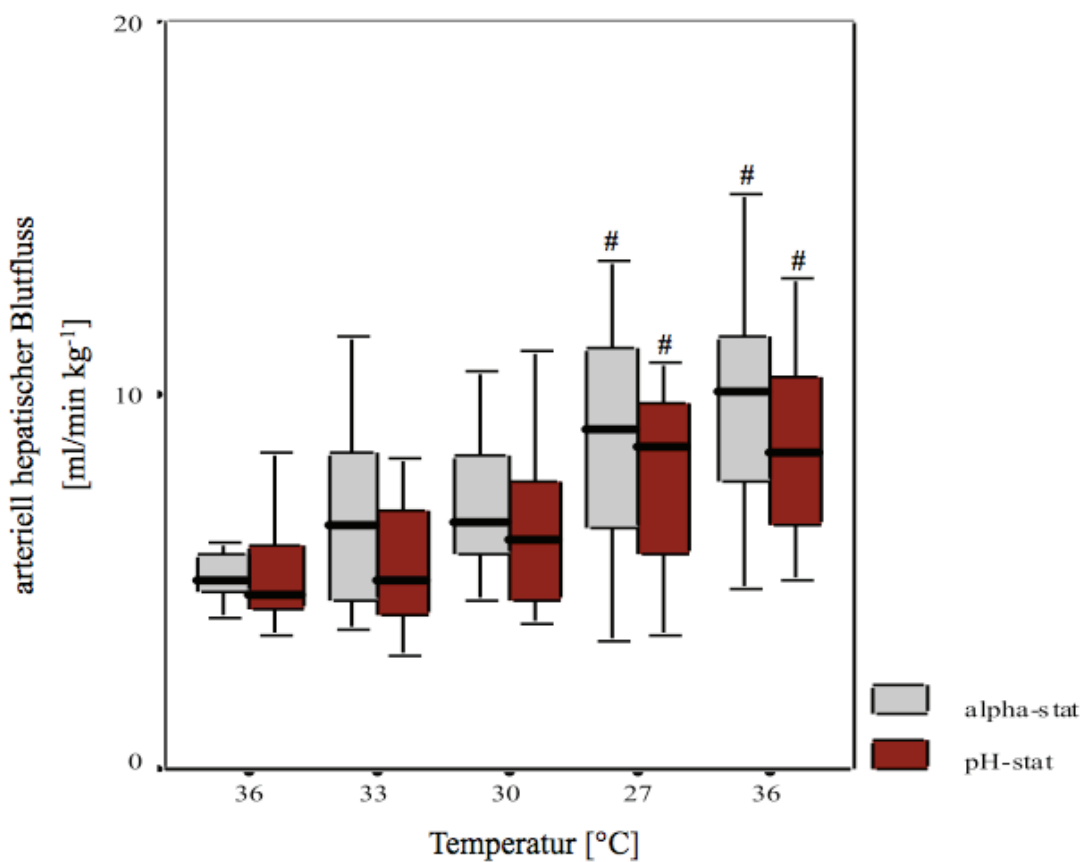
**Tabelle 13: Total hepatischer Blutfluss**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
total hepatischer Blutfluss [ml/min kg <sup>-1</sup> ]	33,4 (24,3-35,7)	27,8 (25,4-29,0)	25,9 (24,1-30,4)	22,3# (18,1-27,4)	29,7 (26,4-33,1)	27,6 (25,2-32,6)	26,8 (25,1-32,6)	27,8 (21,5-33,9)	27,7§ (25,8-28,8)	29,0 (27,2-31,8)

### 3.3.2.2 Arteriell hepatischer Blutfluss

Sowohl in der alpha-stat-Gruppe als auch in der pH-stat-Gruppe kommt es nach dem Erreichen einer Temperatur von 27°C und zum Messzeitpunkt der Wiedererwärmung auf 36°C zu einem signifikanten Anstieg des arteriell hepatischen Blutflusses innerhalb der eigenen Gruppe ohne Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Abbildung 14).



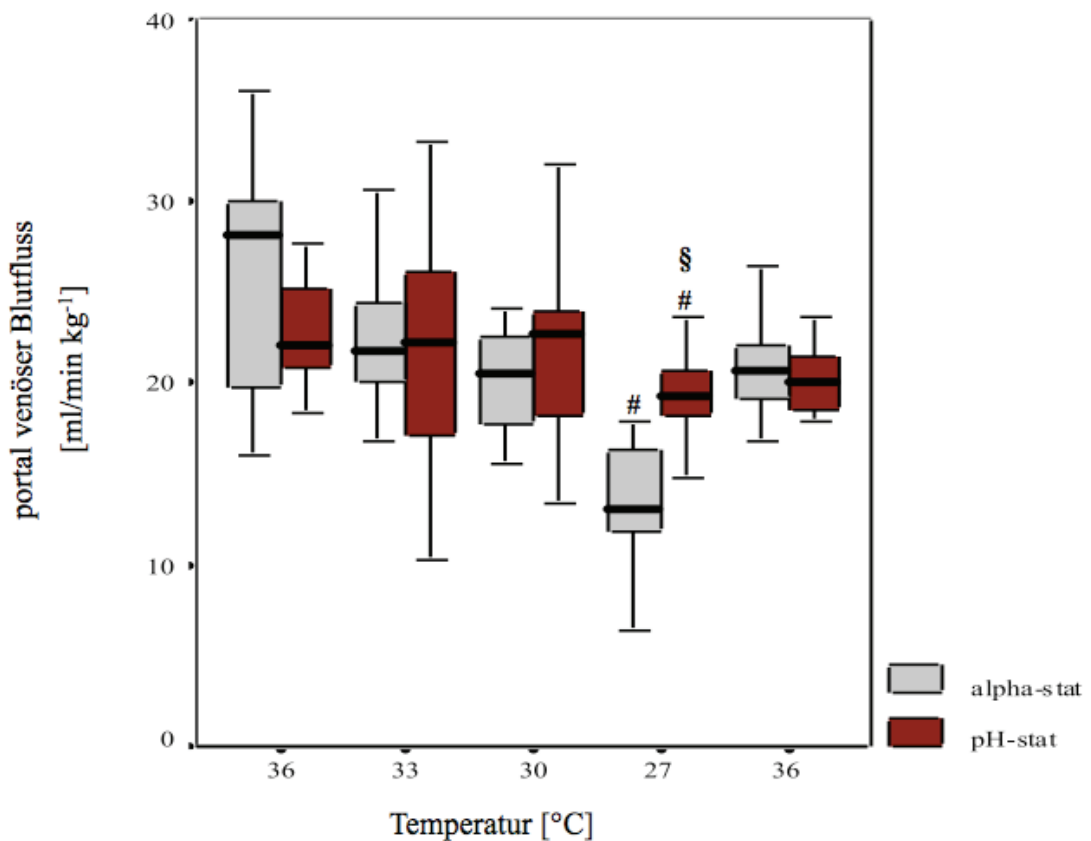
**Abbildung 14: Arteriell hepatischer Blutfluss**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe

### 3.3.2.3 Portal venöser Blutfluss

Der portal venöse Blutfluss vermindert sich mit Erreichen einer Temperatur von 27°C in der alpha-stat-Gruppe signifikant gegenüber dem Ausgangswert. Auch in der pH-stat-Gruppe kommt es mit Erreichen einer Temperatur von 27°C zu einem signifikanten Abfall des portal venösen Blutflusses gegenüber dem Ausgangswert.

In der alpha-stat-Gruppe ist die Reduktion des portal venösen Blutflusses signifikant größer gegenüber dem entsprechenden Wert in der pH-stat-Gruppe zum gleichen Messzeitpunkt (siehe Abbildung 15).



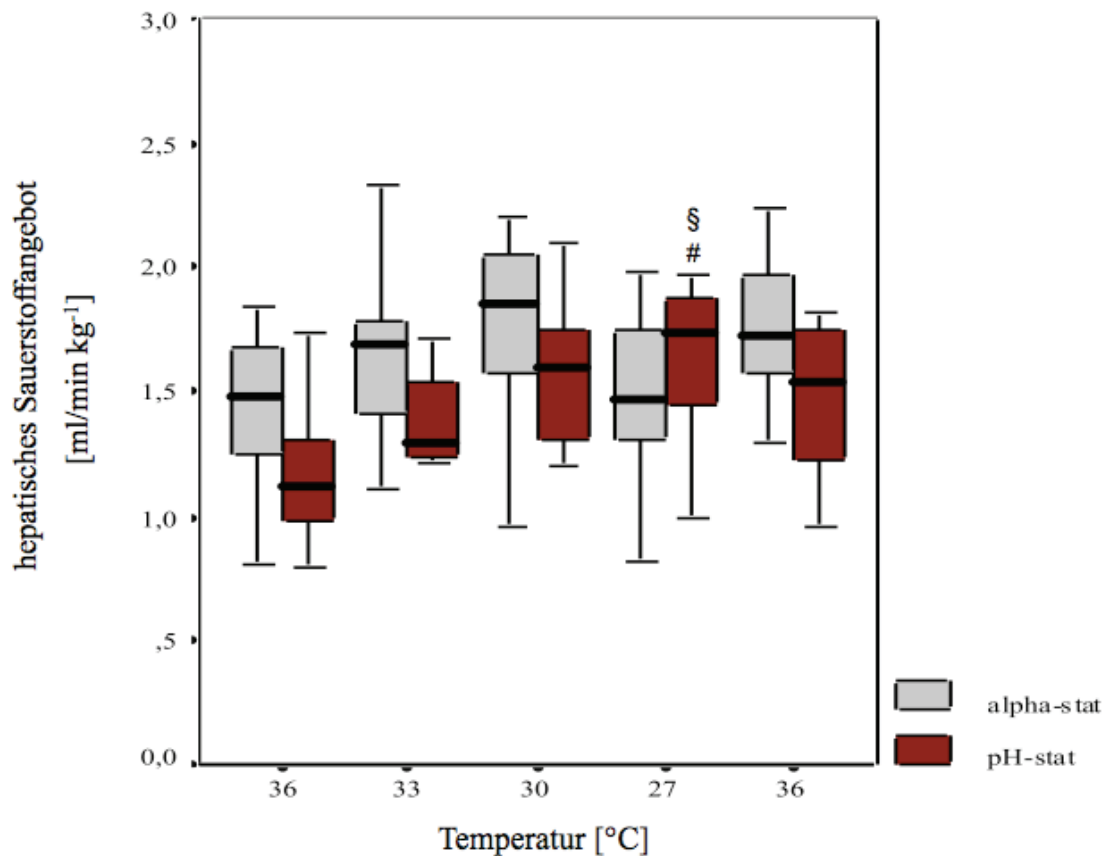
**Abbildung 15: Portal venöser Blutfluss**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur



### 3.3.2.4 Hepatisches Sauerstoffangebot

In der alpha-stat-Gruppe ist das hepatische Sauerstoffangebot über den gesamten Versuch konstant. In der pH-stat-Gruppe steigt das hepatische Sauerstoffangebot bei 27°C im Vergleich zum Ausgangswert in der eigenen Gruppe und gegenüber dem entsprechenden Wert in der alpha-stat-Gruppe bei gleicher Temperatur signifikant an (siehe Abbildung 16).

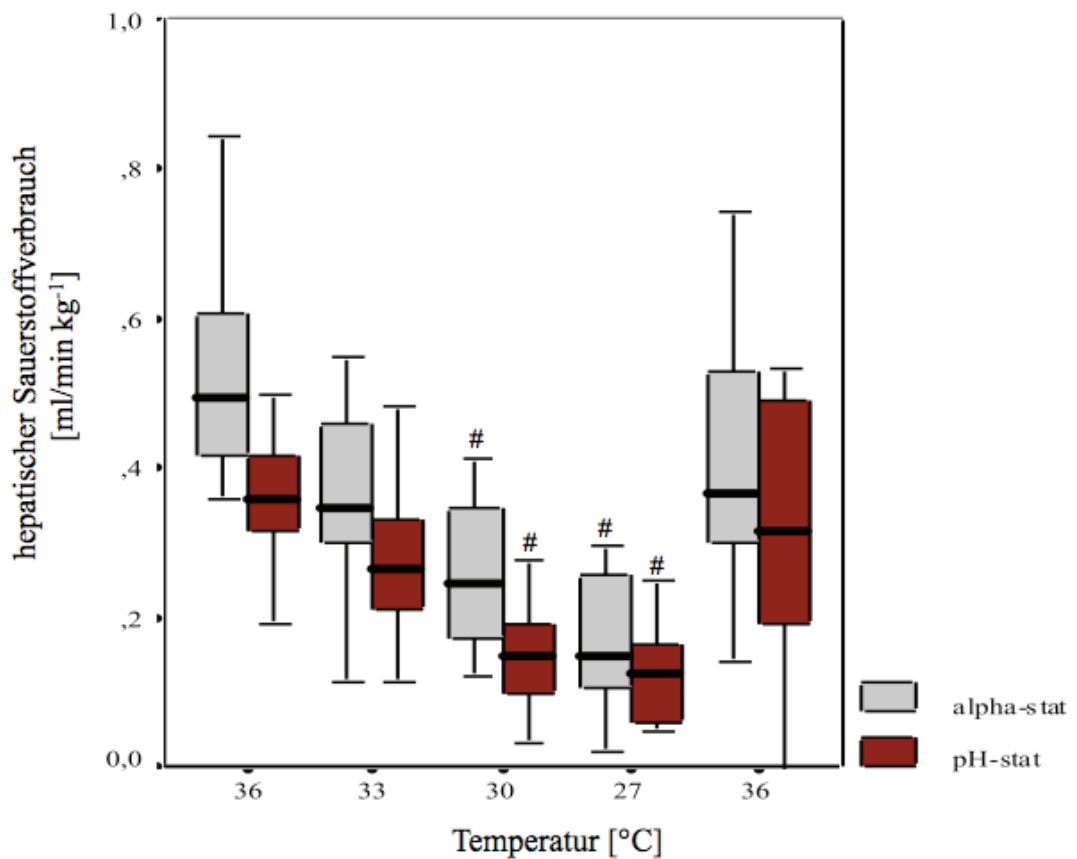


**Abbildung 16: Hepatisches Sauerstoffangebot**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; \$ =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

### 3.3.2.5 Hepatischer Sauerstoffverbrauch

Der hepatische Sauerstoffverbrauch vermindert sich sowohl in der alpha-stat-Gruppe als auch in der pH-stat-Gruppe ab dem Erreichen einer Temperatur von 30°C und 27°C signifikant gegenüber den Ausgangswerten in den eigenen Gruppen. Zwischen den beiden Versuchsgruppen (alpha-stat und pH-stat) gibt es keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 17).

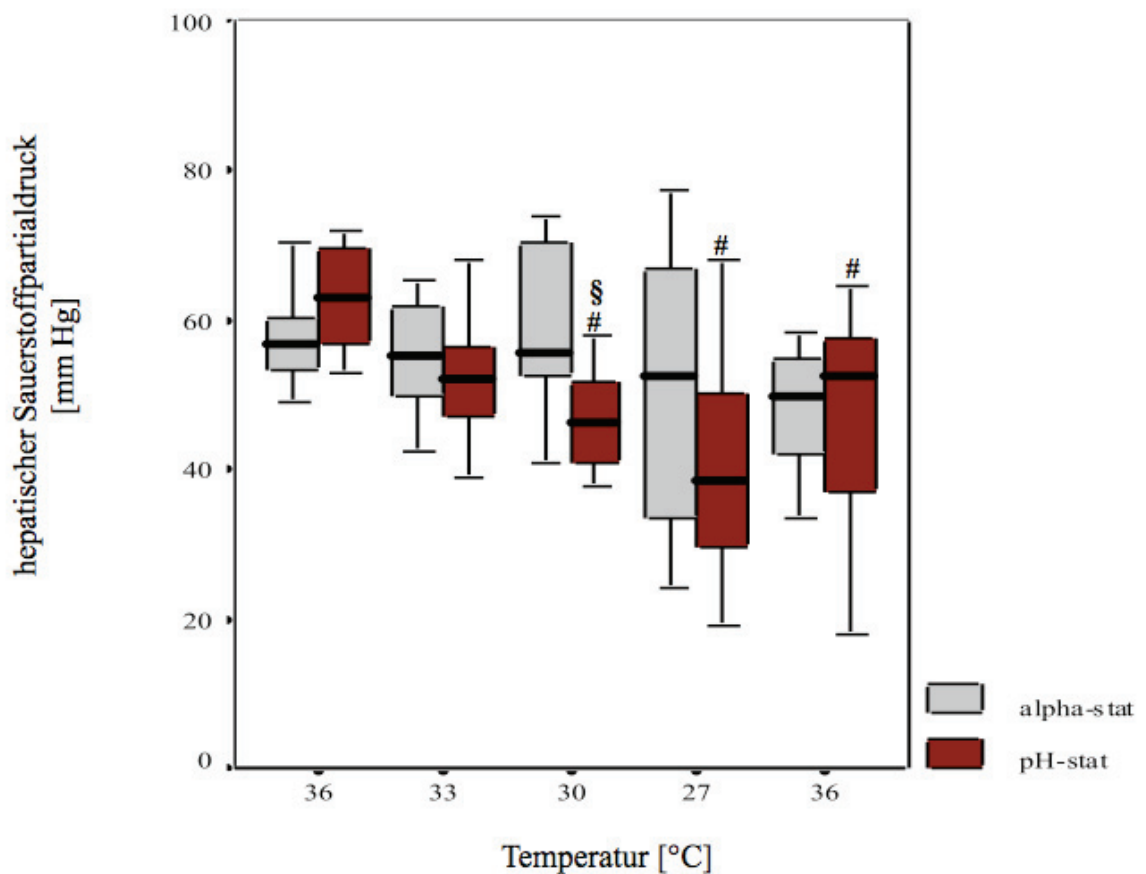


**Abbildung 17: Hepatischer Sauerstoffverbrauch**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe

### 3.3.2.6 Hepatischer Sauerstoffpartialdruck

In der alpha-stat-Gruppe bleibt der Sauerstoffpartialdruck über den gesamten Versuch konstant. In der pH-stat-Gruppe kommt es nach dem Erreichen einer Temperatur von 30°C zu einem signifikanten Abfall des hepatischen Sauerstoffpartialdrucks, der auch bei Erreichen einer Temperatur von 27°C und nach der Wiedererwärmung auf 36°C signifikant erniedrigt bleibt. Zusätzlich ist der hepatische Sauerstoffpartialdruck in der pH-stat-Gruppe bei einer Temperatur von 30°C gegenüber dem entsprechenden Wert in der alpha-stat-Gruppe signifikant vermindert (siehe Abbildung 18).



**Abbildung 18: Hepatischer Sauerstoffpartialdruck**

dargestellt als Boxplots mit Median, 10% und 90% Perzentile, 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechendem Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

### 3.3.2.7 Laktat

Die Konzentrationen des im Blut zirkulierenden Laktats veränderten sich zu keinem Zeitpunkt. Die Konzentration des Laktats bleibt in der alpha-stat-Gruppe und pH-stat-Gruppe zu allen Messzeitpunkten konstant (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 14: Laktat**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall; # =  $p < 0,05$  gegenüber dem Ausgangswert in der gleichen Gruppe; § =  $p < 0,05$  gegenüber dem entsprechenden Wert in der anderen Gruppe bei gleicher Temperatur

Status	alpha-stat-Gruppe					pH-stat-Gruppe				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Laktat arteriell [mmol/l]	4,5 (2,7-5,8)	4,9 (2,4-7,0)	5,3 (3,0-8,0)	5,2 (3,7-7,2)	3,5 (2,4-7,7)	4,3 (3,7-4,7)	4,4 (3,3-5,0)	4,5 (3,0-5,1)	4,8 (2,8-5,4)	4,8 (3,5-7,4)
Laktat hepatovenös [mmol/l]	4,3 (2,2-4,9)	3,5 (2,0-5,3)	3,9 (2,5-6,3)	4,7 (3,1-6,5)	2,7 (1,9-5,6)	4,0 (3,0-4,5)	4,3 (3,2-5,1)	4,0 (2,9-5,0)	4,8 (2,7-5,4)	4,3 (3,1-7,2)

### 3.3.2.8 Hepatisch metabolische Parameter

Die laborchemisch ermittelten Parameter der Leberfunktion verhielten sich in der alpha-stat-Gruppe und pH-stat-Gruppe zu Beginn und am Ende des Versuchs (Messzeitpunkt 1 und 5) konstant (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 15: Hepatisch metabolische Parameter**

dargestellt als Median und 25%-75% Konfidenzintervall

Status	alpha-stat-Gruppe		pH-stat-Gruppe	
	1	5	1	5
LDH [UI <sup>-1</sup> ]	809,0 (732,0-986,0)	886,0 (712,0-969,0)	871,0 (802,0-982,0)	802,0 (783,0-891,0)
Bilirubin [μmol/ml]	3,6 (2,2-4,1)	3,6 (2,6-4,2)	2,5 (2,1-3,2)	2,1 (1,8-2,9)
ASAT [UI <sup>-1</sup> ]	37,0 (31,5-40,5)	36,0 (31,0-44,0)	55,0 (39,0-61,0)	47,0 (42,0-56,0)
ALAT [UI <sup>-1</sup> ]	32,0 (29,5-48,5)	32,0 (27,5-47,5)	38,0 (27,0-42,0)	33,0 (24,0-39,0)
γ-GT [UI <sup>-1</sup> ]	50,3 (32,1-82,4)	34,3 (32,5-65,4)	60,9 (38,1-103,0)	56,8 (41,4-75,5)

## **4 Diskussion**

### 4.1 Diskussion der Methode

#### 4.1.1 Experimentelles Modell

##### *Versuchstiere*

Um gewonnene Ergebnisse mit größtmöglicher Übertragbarkeit auf den Menschen darlegen zu können und dem invasiven Charakter des Versuchsaufbaus (z.B. ausreichend gute Darstellung der Anatomie, genügend Raum zur Platzierung entsprechender Katheter und Instrumentarien, großer Volumenverlust durch häufige Blutentnahmen) gerecht zu werden, wurde die vorliegende Arbeit an einem Großtierexperiment durchgeführt. Die Durchführung mit Hilfe anderer größerer Tierspezies (z.B. Hund, Katze) oder anhand eines Kleintiermodells (z.B. Maus, Ratte) war aufgrund unterschiedlicher anatomischer und physiologischer Verhältnisse wie z.B. eines artspezifischen venösen Blutpoolings im Leber-Milz-Bereich [93] für hämodynamische Untersuchungen im Splanchnikusgebiet nicht ausreichend repräsentativ. Entscheidend für die Wahl des deutschen Hausschweins waren die sehr ähnlichen anatomischen und physiologischen Bedingungen im Vergleich zum menschlichen Organismus bezüglich des Herzkreislaufsystems [94], des Gastrointestinaltrakts [95] und der hepatischen Enzymausstattung [96].

##### 4.1.1.1 Anästhesie

###### *Prämedikation und Narkose*

Zur Prävention einer unnötigen Stresssituation für das Schwein erfolgte die Prämedikation mit Ketamin und Midazolam noch in der dem Schwein gewohnten Umgebung. Da Schweine schon auf relativ geringe äußere Reize (z.B. dem Einfangen und dem Transport von den Stallungen zum Operationssaal oder dem Legen einer Venenverweilkanüle) sehr stresssensibel mit einer Erhöhung der Sympathikusaktivität und vermehrter Katecholaminausschüttung reagieren [97], kann es zum Auftreten des

sog. „porcine-stress-syndroms“ kommen. Das „porcine-stress-syndrom“ ist mit dem Krankheitsbild der Malignen Hyperthermie beim Menschen vergleichbar [98]. Zur Vermeidung dieses schwer beherrschbaren Syndroms und dem damit verbundenen Ausschluss des Tieres aus der Versuchsreihe zeigte sich die frühzeitige Prämedikation als sehr sinnvoll.

Die zur Prämedikation, Narkoseeinleitung und Narkoseaufrechterhaltung verwendeten Pharmaka sollten die Splanchnikusperfusion so gering wie möglich beeinflussen. Zur Narkoseeinleitung erfolgte die intravenöse Applikation von Ketamin, Flunitrazepam, Fentanyl und Pancuroniumbromid über eine Ohrvene des Schweins.

### *Ketamin*

Calvin L. Stevens synthetisierte im April 1962 die Substanz Ketamin im Rahmen eines Forschungsauftrags der Firma Parke-Davis als Ersatz für das mit sehr starken Nebenwirkungen behaftete Narkosemittel Phencyclidin [99]. 1964 beschrieb Edward Felix Domino, Professor für klinische Pharmakologie, anhand eines Selbstversuches die psychedelische Wirkung des Ketamins und prägte im Jahr 1965 den Begriff des „dissoziativen Anästhetikums“ [100]. 1966 erhielt die Firma Parke-Davis für die Herstellung von Ketamin als Arzneimittel für die Human- und Tiermedizin ein US-Patent (Patentnummer: 3.254.124) [101].

Als Phencyclidinderivat hat das intravenöse Anästhetikum Ketamin eine Halluzinogen ähnliche, kataleptische Wirkung ohne Schlafzustand mit ausgeprägter Analgesie und Amnesie, so dass der Patient 20-60 Sekunden nach Applikation pharmakologisch von seiner Umgebung abgekoppelt wird [102].

Nach Nöldge ist Ketamin als Mononarkotikum bei Schweinen ungeeignet, da sehr hohe Dosierungen für eine ausreichende Narkosetiefe nötig wären. Zu hohe Dosierungen gehen jedoch mit Muskelzittern, Temperaturanstieg und einer ausgedehnten sympathomimetischen Reaktion mit Tachykardie einher [54]. So kann die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Blutdruck 2-4 Minuten nach Applikation für einen kurzen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten um bis zu 37% ansteigen, der periphere Gefäßwiderstand zunehmen und sich der Schlagvolumenindex reduzieren, während das Herzzeitvolumen annähernd gleich bleibt. Die Atemfrequenz kann sich für 2 bis 3 Minuten nach intravenöser Applikation erhöhen und auch das Eintreten eines

Atemstillstandes ist in Abhängigkeit von Dosis, Injektionsgeschwindigkeit und Ausmaß der Prämedikation gelegentlich möglich. Bei den narkotisierten Schweinen kam es in der Prämedikations- und Stabilisierungsphase ebenfalls zu einer Tachykardie und zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks. Erst nach Normalisierung aller Parameter im Rahmen der Stabilisierungsphase erfolgte mit Status 1 die Erfassung der Baseline-Parameter. Zu keiner Zeit kam es bei den Schweinen zu einem Muskelzittern oder Atemstillstand. Aktuell gibt es keinen Anhalt für eine Beeinträchtigung der Leberfunktion durch Ketamin [102]. Auch die Beeinflussung von Ketamin auf die Splanchnikusperfusion im Vergleich zu anderen Anästhetika wie z.B. Barbituraten erfolgt nur in geringem Umfang [103].

Da alle oben genannten Beeinflussungen auf das Herz-Kreislaufsystem und die Atmung nur für einen kurzen und vorübergehenden Zeitraum auftreten und Ketamin als Basisanästhesie von Beginn an verabreicht wurde, fällt eine mögliche Beeinträchtigung in die Präparations- und Stabilisierungsphase und nimmt daher keinen Einfluss auf die gewonnenen Ergebnisse.

#### *Midazolam und Flunitrazepam*

Das kurzwirksame Midazolam und das mittellangwirksame Flunitrazepam wirken als Benzodiazepine anxiolytisch, sedierend, muskelrelaxierend, hypnotisch und antikonvulsiv [102]. Sie beeinflussen das hämodynamische Profil nur in geringem Maße [104]. Die Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem sind beim Herzgesunden so gering, dass sich häufig nur ein leichter, oftmals vorübergehender Effekt (Herzfrequenz gleichbleibend oder mit geringem Anstieg, keine wesentlichen Veränderungen des Schlagvolumen- und Herzzeitvolumen-Index) zeigt [102, 104]. Die Wirkungen auf das respiratorische System sind eine vorübergehende leichte Atemdepression mit Abnahme des Atemzugvolumens, eine Zunahme der Atemfrequenz und ein gelegentlich leichter Anstieg des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks bei gleichzeitiger Reduktion des Sauerstoffpartialdrucks. Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion ist zum derzeitigen Wissensstand vermutlich nicht gegeben [102].

Nicht auszuschließen ist für Midazolam in hohen Dosierungen eine kurz andauernde Beeinflussung auf die Leberperfusion im Sinne einer vorübergehenden Zunahme des



Blutflusses in der Vena portae bei gleichzeitiger Reduktion des Blutflusses in der Arteria hepatica [105].

Da beide verwendeten Benzodiazepine intravenöse Anästhetika wie Ketamin oder Fentanyl supplementieren [102], konnte die Ketamingesamtdosis reduziert und somit die Beeinflussung auf das Herzkreislauf- und Atemsystem abgeschwächt werden.

### *Fentanyl*

Fentanyl gehört als Anilinopiperidinderivat in die Gruppe der narkosedienlichen Opioide. Aufgrund seiner potenten analgetischen Wirkung und somit Reduktion des Risikos zur Entwicklung eines „porcins-stress-syndroms“ erfolgte ebenfalls zur Narkoseeinleitung die intravenöse Applikation von Fentanyl. Durch die einmalige Bolusinjektion zum Versuchsbeginn verringerten sich bekannte Nebenwirkungen wie z.B. die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes oder Reduktion der Splanchnikusdurchblutung [106] und nahmen zur Erhebung der Baseline keinen relevanten Einfluss mehr.

### *Pancuroniumbromid*

Pancuronium gehört als Aminosteroid in die Gruppe der nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien und wurde als Bolus zur Narkoseeinleitung und über den gesamten Versuchsablauf mittels Perfusor intravenös appliziert. So konnte präoperativ eine ausreichend gute Intubationssituation erzielt sowie intraoperativ durch eine völlige Muskeler schlaffung eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs durch den Skelettmuskel und somit ein uneingeschränktes Sauerstoffangebot an das Splanchnikusgebiet gewährleistet werden. Nach Stoeltinger verursacht Pancuronium als Bolus injiziert eine Tachykardie und Blutdrucksteigerung, welche jedoch bei kontinuierlicher Infusion zu keiner systemischen oder regionalen hämodynamischen Veränderung führen [107].

### *Beatmung*

Die Aufrechterhaltung einer kontrollierten Beatmungssituation war wesentlicher Bestandteil der Arbeit und sowohl in der alpha-stat-Gruppe mit konstanten

Beatmungsparametern, als auch in der pH-stat-Gruppe mit kontrollierter Reduktion der Atemfrequenz gegeben. Sowohl Hypokapnie, als auch Hyperkapnie können die Splanchnikusdurchblutung beeinflussen. Ein verminderter Kohlendioxidpartialdruck unter 4,4 kPa bewirkt eine Reduktion der Perfusion und ein erhöhter Kohlendioxidpartialdruck über 6,0 kPa eine gesteigerte Durchblutung der Splanchnikusregion [108]. Auch Hypoxie und Hyperoxie nehmen Einfluss auf die Durchblutung des Splanchnikusgebietes [109].

2002 bestätigten Iber et al., dass auch ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) ab 15 mmHg mitunter durch Veränderung des intrathorakalen Blutvolumens, erhöhtem Druck auf das venöse System und Verminderung der Vorlast die abdominale Durchblutung reduzieren kann. Zur Vermeidung dessen wurde auf eine Beatmung mit PEEP verzichtet [110].

In der vorliegenden Arbeit zur Auswirkung der Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber unter zwei verschiedenen Beatmungsregimen ist insbesondere die Beeinflussung beider Methoden auf den Säure-Base-Haushalt zu diskutieren (siehe Seite 62).

### *Flüssigkeitssubstitution*

Bei allen operativen Eingriffen kommt es aus verschiedenen Gründen zu einem Flüssigkeitsverlust, der anhand von entsprechender Flüssigkeitssubstitution ausgeglichen werden sollte, um eine durch Hypovolämie bedingte Verschlechterung der intraoperativen Hämodynamik und Beeinflussung der Messdaten so gering wie möglich zu halten.

Entsprechende Gründe für Feuchtigkeits- und Flüssigkeitsverluste sind Verdunstung durch die Wundfläche, Verlust über die Atemwege, Flüssigkeitsübertritt von den Gefäßen ins Interstitium, Urinproduktion und Blutverluste durch Präparation und Blutentnahmen. Auch eine Narkosemittel bedingte Umverteilung des Blutvolumens in die Peripherie sollte ausgeglichen werden.

Zur Konstanthaltung der Isovolumie und des intrathorakalen Blutvolumens wurde über den gesamten Versuchsablauf intravenös eine Vollelektrolytlösung mit einer durchschnittlichen Infusionsrate von 10-15 ml/kg h<sup>-1</sup> substituiert. Dabei erfolgte eine entsprechende intraoperative Orientierung anhand der Aufrechterhaltung des ZVD und

des PCWP sowie eine allgemeine Orientierung an vorausgehenden Studien mit gleichem Versuchsmodell [91, 92, 110].

#### 4.1.1.2 Präparation

Zur exakten Untersuchung des Einflusses moderater Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber unter zwei verschiedenen Beatmungsregimen war eine mediane Laparotomie und Manipulation an abdominalen Gefäßen nicht vermeidbar. Eine Untersuchung der regionalen Hämodynamik des Splanchnikusgebietes ohne invasive Maßnahmen ist bislang nicht möglich.

Schon seit Mitte der 1970er Jahre ist bekannt, dass eine Manipulation im Sinne der durchgeführten Vorgehensweise mit Laparotomie, Implantation der Venen- und Arterienkatheter, Implantation der Ultraschallflussmessköpfe sowie Messung des Lebersauerstoffpartialdrucks zur Beeinträchtigung der Splanchnikusdurchblutung führt. Es ist bewiesen, dass insbesondere bei chirurgischen Eingriffen im Oberbauch durch Gewebeläsion und Traktion eine Ausschüttung verschiedener vasoaktiver Hormone sowie durch mechanische Irritation der glatten Muskulatur des Darms eine Reduktion der Splanchnikusperfusion entstehen kann [111, 112]. Da auch durch eine Traktion oder Läsion des perivaskulären Nervengeflechts Einfluss auf die Regulation der Leberdurchblutung genommen möglich ist [61, 113], erfolgte jede Gefäßpräparation auf besonders vorsichtige Weise. Die Anlage des Katheters in der Vena portae erfolgte nach Seldinger-Technik [114]. Um eine Entnahme von gemischtvenösem Blut zu sichern, wurde der Katheter im Anschluss an die Implantation bis in den Bereich der Leberpforte vorgeschoben. Zur sicheren Entnahme von rein venösem Leberblut ohne atemabhängige Verschiebung der Katheterspitze erfolgte die Punktion der Vena hepatica transparenchymal nach der Methode von Paschen [115]. Durch langsame und vorsichtige Aspiration während der Blutentnahmen wurde versucht, sowohl den venösen Rückstrom aus der Vena cava inferior in die Vena hepatica zu vermeiden, als auch die Gefahr einer Hämolyse so gering wie möglich zu halten. Zum Schutz vor frühzeitiger Auskühlung des Schweins während der Präparation und damit verbundener Beeinflussungen der Leberfunktion [116] wurden folgende Maßnahmen getroffen:

- die Lagerung des Tieres auf einer temperaturregulierbaren Wärmematte
- die Verabreichung von 37°C erwärmten Infusionen
- das Anwärmen und Anfeuchten der Atemgase
- ein Umhüllen eventierter Bauchorgane in warme Tücher während der Präparation
- nach Beendigung der Präparation Verschluss der Wunde mittels fortlaufender Naht bis auf 10 cm und
- das Abdecken des Tieres mittels Operationstüchern für den Zeitraum der Stabilisierungsphase.

Um zuverlässigere, realitätsnahe Werte zu erhalten und mögliche Fehlerquellen zu minimieren, wurde mit der Gewinnung der Messdaten erst nach einer Stabilisierungsphase von 1,5-2 Stunden begonnen. Desweiteren erfolgte die Auswertung der Daten in Relation zueinander und nicht im Sinne von Absolutwerten. Hinsichtlich der Simulation realitätsnaher Bedingungen ist zu erwähnen, dass der therapeutischen Anwendung von Hypothermie in der Klinik oft ähnliche operative Interventionen (z.B. bei SHT oder Herzkreislaufstillstand) vorausgehen. Somit ergibt sich eine durch die Präparation ähnliche Situation mit vergleichbarer stressbedingter Ausschüttung vasoaktiver Substanzen.

#### 4.1.1.3 Induktion der therapeutischen Hypothermie

Die Auswahl der richtigen Methode zur Induktion von therapeutischer Hypothermie beruhte auf den folgenden Parametern:

1. Reproduzierbarkeit
2. annähernd gleicher Zeitraum bis zum Erreichen der Zieltemperatur
3. stabile Aufrechterhaltung der Hypothermie
4. kontrollierte Wiedererwärmung.

Diesbezüglich wurde eine endovaskuläre Kühlung mittels Alsius Icy™-Katheter in Verbindung mit dem CoolGard®-System sowie die Applikation von 4°C gekühlten Infusionslösungen während des Zeitraums der Kühlung verwendet.

Verglichen mit Methoden der Oberflächenkühlung bietet die endovaskuläre Kühlung ein schnelleres Erreichen der Zieltemperatur, eine stabilere Aufrechterhaltung der Temperatur während der Kühlungsmaßnahme und eine besser kontrollierte und stabilere Wiedererwärmungsphase [117-119]. Weitere Vorteile der endovaskulären Kühlung sind die zentrale Kühlung mit sehr guter Steuerbarkeit, die Anlage des Alsius Icy™-Katheters als einen unmittelbar venösen Zugang zum Patienten gibt und der erheblich geringere Pflegeaufwand. Nachteile der endovaskulären Kühlung gibt es bezüglich der notwendigen invasiven Vorgehensweise und des höheren finanziellen Aufwands. Vorteile anderer Methoden wie der Anwendung von Kältematten, Kühlzelten oder Eispackungen sind die nicht-invasive und komplikationslose Anwendung am Patienten und die Kostenersparnis. Dennoch erfolgt anhand dieser Methoden lediglich eine periphere, schlecht steuerbare und sehr langsame Kühlung [117]. Zur schnelleren und effektiveren Kühlung wurde das Vorgehen mit Infusionen von 4°C gekühlten Vollelektrolytlösungen ergänzt [120]. Oftmals findet diese Methode Anwendung in der präklinischen Kühlung von Notfallpatienten, ohne dass es zu nennenswerten Komplikationen kommt [120, 121].

#### 4.1.1.4 Messmethoden

##### Temperaturmessung

Der Goldstandard zur Messung der Körperkerntemperatur liegt in der Arteria pulmonalis [13, 14, 122]. Andere Autoren benennen die Aorta ascendens als Goldstandard [123]. Da die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters jedoch eher dem Vorgehen einer intensivmedizinischen Betreuung entspricht und simultan auch andere Messungen ermöglicht (PAP, PCWP, HZV, ICG-Plasmaschwinderate), fiel die Entscheidung zu Gunsten der Messung in der Arteria pulmonalis aus. Dafür wurde die Vena jugularis externa punktiert und ein Thermodilutionskatheter nach Seldinger-Technik eingeführt. Im Anschluss erfolgte das Einschwenken des Katheters über die Vena cava superior und das rechte Atrium in die Arteria pulmonalis. Andere Methoden zur Messung der Körperkerntemperatur, wie die rektale, tympanale, sublinguale und axilläre Methode kamen aufgrund ihrer Ungenauigkeit oder verzögerten Reaktion auf

die Kühlung nicht in Frage. Bekannt ist, dass es insbesondere bei der rektalen Temperaturmessung bei unterkühlten Patienten zu einer erschwerten und verzögerten Reaktion auf Temperaturschwankungen kommen kann. Grund dafür ist das komplizierte arteriovenöse Geflecht im Becken mit seinen oberflächlichen und tiefen Anteilen [123]. Auch wenn Erikson und Kirklin 1993 eine tympanale Temperaturmessung noch für ausreichend valide hielten [124], so ist der heutige Wissensstand der, dass schon eine geringfügig falsche Platzierung des Infrarotsensors oder eine vermehrte Ansammlung von Cerumen im Gehörgang zu erheblichen Ungenauigkeiten führen kann [13]. Die größten Fehlerquellen weisen die sublinguale und axilläre Temperaturmessung auf, da hier häufig nur die Temperatur der Körperschale und nicht die des Körperkerns erfasst wird [123].

#### *Messung des Gewebesauerstoffpartialdrucks der Leber*

Die Entscheidung zur Messung des Gewebesauerstoffpartialdrucks mit Hilfe der Mehrdrahtoberflächenelektrode (Sauerstoff-8-Kanalelektrode, Firma Eschweiler, Kiel, Deutschland) erfolgte aufgrund der nachstehend genannten Vorteile gegenüber anderen Methoden wie z.B. der Mikro- oder Nadelstichelektrode. Durch den Einsatz der Mehrdrahtoberflächenelektrode wurde die Entstehung von Hämatomen und Mikrotraumen verhindert, welche über Störungen der Mikrozirkulation zu Verfälschungen der Ergebnisse führen können [125, 126]. Desweiteren konnte eine durch Druck induzierte Gewebeischämie aufgrund des geringen Eigengewichts der Elektrode von 2,1g ( $0,7\text{g/cm}^2$ ) und durch vorsichtiges Aufsetzen der Elektrode vermieden werden [126, 127]. Ein weiterer maßgebender Faktor ist, dass es sich um ein langjährig etabliertes Verfahren handelt [128], welches derzeit als Goldstandard zur Messung des Oberflächenpartialdrucks betrachtet wird [88, 89, 129]. Nachteile der Methode können in der zu jedem Versuch neu zu präparierenden Sonde mit in 0,2 molarer KCl-Lösung getränkter Cuprophanfolie ( $12\mu\text{m}$  Stärke) und der darum befindlichen Teflonfolie ( $12\mu\text{m}$  Stärke) liegen. Hierbei kann es zum Auftreten von Lufteinschlüssen und undichten Stellen kommen, durch die Messergebnisse beeinflusst werden könnten und die eine erneute Präparation einer Sonde erforderlich machen. Um für jeden Versuch eine akzeptable Messstabilität zu erreichen und während des Versuchs auftretende Messfehler der Sonde schnellst möglich zu erkennen, wurde die Elektrode

für längere Zeit vor der Messung in ein der Körperkerntemperatur des Schweins entsprechend temperiertes Aquadestbad getaucht. Dieses wurde mit Luft ( $F_iO_2$  20,8%) angereichert. Anschließend erfolgte die Anlage einer -700 mv starken Polarisationsspannung, durch die ein Plateau erreicht wurde, bei dem es eine lineare Beziehung zwischen dem Reduktionsstrom und dem Sauerstoffpartialdruck gab. War ein solches polarographisches Plateau für alle acht in der Sonde befindlichen Elektroden gegeben, konnte die Messung des Sauerstoffpartialdrucks an der Gewebeoberfläche anhand des benötigten Reduktionsstroms gemessen werden. Zusätzlich wurde unmittelbar vor jeder Messung eine Eichung der Sonde mit einer Null-Lösung (Natriumdithionidlösung) vorgenommen, welche einen Abgleich entsprechend einem Sauerstoffpartialdruck von 0 mmHg erlaubte. Zeigte sich einige Sekunden nach Aufsetzen der Sonde erneute Linearität bei allen acht Platinelektroden, konnte mit den Messungen begonnen werden. Dabei wurden pro Messzeitpunkt mindestens 200 Messungen durchgeführt und die Sonde zum Ausgleich arteriell-venöser Unterschiede des Sauerstoffpartialdrucks innerhalb eines Gewebezylinders leicht gedreht.

#### *Blutflussmessung in der Arteria hepatica und Vena portae*

Die angewandte Methode zur regionalen Blutflussmessung ist die Ultraschall-Laufzeitmessung mittels Transit-Time Ultraschall-Flussmessköpfen (Transsonic System Inc, Ithaca, NY, USA). Entscheidend war es, eine Methode zu finden, die ein getrenntes Erfassen des Blutflusses der zuführenden Gefäße garantierte und somit eine differenzierte Aussage über die Regulationsvorgänge bei der Leberdurchblutung gewährleistete. Theoretisch kamen auch andere Methoden wie z.B. die Messung mittels elektromagnetischer Flussköpfe oder die duplexsonographische Darstellung in Frage. Das Ultraschall-Laufzeitverfahren bot gegenüber den anderen Methoden aber folgende Vorteile:

1. Unabhängigkeit gegenüber Hämodilution und Hämokonzentration (bzw. Hämatokritschwankungen), da sich Schallwellen nicht an korpuskulären Blutbestandteilen, sondern an einem Reflektor spiegeln. Und somit auch keine Beeinflussung des eigentlichen Blutflusses entstehen kann (Technische Information Transsonic) [130].

2. Eine in vivo erzielte Messungenauigkeit von weniger als  $\pm 10\%$  des realen Wertes [130].
3. Relative Unempfindlichkeit gegenüber Lage- und Winkelveränderungen der Flussköpfe sowie unsauberer Gefäßpräparation [130].
4. Relative Unabhängigkeit gegenüber dem Gefäßradius, solange sich das Gefäß vollständig im Messfenster der Sonde befindet [130].
5. Sofortige Messbereitschaft nach Anbringen der Flussmessköpfe [130].
6. Eine gute Null- und Langzeitstabilität des Systems [130].

Das System beeinträchtigende Faktoren können Luft- oder Gasblasen zwischen der Messsonde und der Gefäßwand sein, zu dessen Vermeidung ein steriles Ultraschallgel auf die Sonde aufgetragen wurde. Zudem konnte eine spannungsfreie Aufnahme der Messdaten ohne mechanische Beeinträchtigung durch eine Zugentlastung der Ultraschall-Anschlussleitungen gewährleistet werden.

Die Blutflussmessungen mit Hilfe von elektromagnetischen Flussmessköpfen zu dokumentieren, wurde aufgrund eindeutiger Nachteile nicht angewandt. So birgt diese Methode eine 10-15%ige Messungenauigkeit, benötigt eine präzise Gefäßpräparation sowie zur Berechnung der Durchflussmenge nach dem Induktionsprinzip eng anliegende Messköpfe [130]. Diese können arterielle Gefäße jedoch um 10-15% und venöse Gefäße um bis zu 25% einengen [131] und somit den ebenfalls zur Berechnung notwendigen Gefäßdurchmesser verändern. Außerdem kann es durch in der Nähe befindliche metallische Gegenstände zu Störungen des Magnetfeldes kommen. Die vom System benötigte ca. 10 min. andauernde Vorlaufzeit bis zum Messbeginn ermöglicht keine direkte Lagekontrolle der Flussmessköpfe anhand der Flussvolumina. Das wäre aber durch die mind. 1,5 Stunden andauernde Stabilisierungsphase bis zum eigentlichen Messbeginn tolerierbar. Alternative Methoden wie die Mikrosphärentechnik nach Rudolph und Heymann [132, 133] sind durch die Mikrosphären beeinflussende Mikrozirkulation eine nicht ausreichend repräsentative Methode. Zusätzlich bedarf die Methode durch die radioaktive Strahlung einen zu großen apparativen, ökonomischen und kostenintensiveren Aufwand. Die stark vom Untersucher abhängige dopplersonographische Bestimmung der Blutflüsse kann schon durch geringe Veränderungen des Einfallwinkels sowie durch Turbulenzen im Strömungsgebiet zu erheblichen Schwierigkeiten und Messfehlern führen [134]. Auch ist die Bestimmung



der Gefäßdurchmesser, besonders sehr kleiner Gefäße, anhand der Dopplersonographie ist sehr schwierig [130].

Aufgrund der vielen Vorteile gegenüber den anderen Methoden sowie des bereits mehrfach erfolgreichen Einsatzes zur Blutflussmessung im Splanchnikusgebiet [135-137] fiel die Entscheidung zu Gunsten des Ultraschall-Laufzeitverfahren als Methode der Wahl aus.

### *Herzzeitvolumen*

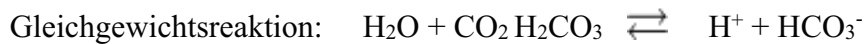
Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgte mit Hilfe der Thermodilutionsmethode nach Fegler und Ganz [86, 87]. Dabei auftretende Komplikationen wie etwa das Aufrollen oder die Knotenbildung des Pulmonalarterienkatheters und das Auslösen von Herzrhythmusstörungen wurden durch sehr langsames Einschwenken unter elektrokardiographischer Kontrolle vermieden. Andere durch das Einschwenken des Katheters bedingte mögliche unerwünschte und schwer zu kontrollierende Nebenwirkungen können Thrombenbildung, Klappenschädigung, Lungeninfarkt und Pulmonalarterienruptur sein [138, 139]. Zum Ausgleich atemabhängiger Schwankungen des Herzzeitvolumens [140] erfolgte zu jedem Status die Berechnung des Herzzeitvolumens anhand des Mittelwertes aus 3 Messwerten, die unabhängig vom Atemzyklus erhoben wurden. Ein weiterer Grund für die dreimalige Injektion war, dass schon geringe Veränderungen der Menge, Temperatur und Geschwindigkeit der injizierten Flüssigkeit zu einer Minderung der Messgenauigkeit führen können. Als repräsentativ galten alle Werte, die weniger als 10% vom Mittelwert abwichen.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Säure-Base-Haushalt und Beatmung

In der vorliegenden Arbeit zur Auswirkung der Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber unter zwei verschiedenen Beatmungsregimen ist insbesondere die Beeinflussung beider Methoden auf den Säure-Base-Haushalt zu diskutieren.

Da sich mit dem Absinken der Körperkerntemperatur die Löslichkeit von Gasen im Blut erhöht, muss bei allgemein gleicher Konzentration mit einem Anstieg des pH-Werts und einem Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks  $p_a\text{CO}_2$  und Sauerstoffpartialdrucks  $p\text{O}_2$  gerechnet werden [45]. Dies lässt sich anhand der u.g. Gleichgewichtsreaktion erklären. Das Gleichgewicht verschiebt sich durch den  $\text{CO}_2$ -Verlust bei verminderter KKT nach links. Es resultiert ein Verbrauch von  $\text{H}^+$  und ein Anstieg des pH-Werts.



1.  $\text{CO}_2$  geht bei erniedrigter KKT in Lösung.
2. Zur Aufrechterhaltung der Gleichgewichtsreaktion muss vermehrt  $\text{H}^+$  verbraucht werden.
3. Die Wasserstoffionenkonzentration nimmt ab und der pH-Wert steigt an.

Desweiteren ist das Bindungsverhalten von Sauerstoff an Hämoglobin mit reduzierter KKT erhöht. Es resultiert eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve (siehe Abbildung 19). Der  $p\text{O}_2$  wird also nicht nur durch die gesteigerte Löslichkeit von Gasen, sondern auch durch die erhöhte Sauerstoffaffinität des Hämoglobins unter Hypothermie erniedrigt [14].

Zur Aufrechterhaltung der Normokapnie und Normoxie unter therapeutischer Hypothermie kamen zwei verschiedene Beatmungsregime zur Anwendung.

Entsprechend der alpha-stat-Methode konnte anhand der gewonnenen Ergebnisse bestätigt werden, dass sowohl der pH-Wert als auch der  $p_a\text{CO}_2$  über den gesamten Versuchsablauf konstant im normokapnischen Bereich blieben, solange die Blutgasanalyse bei  $37^\circ\text{C}$  unabhängig von der eigentlichen Körperkerntemperatur durchgeführt wurde. Die theoretischen Bedingungen der alpha-stat-Methode konnten damit erfüllt werden. Unter Berücksichtigung der erniedrigten KKT bis zu  $27^\circ\text{C}$  bei den Blutgasanalysen zeigte sich jedoch neben einer ausgeprägten Alkalose mit steigenden pH-Werten bis zu 7,62 eine deutliche Hypokapnie mit Reduktion des  $p_a\text{CO}_2$  bis auf 2,9 kPa (21,75 mmHg). Somit bestätigten sich auch die oben beschriebenen Veränderungen des pH-Werts und  $p_a\text{CO}_2$  unter Hypothermie.

Mit Anwendung der pH-stat-Methode und entsprechend kontinuierlicher Reduktion der Atemfrequenz um jeweils 4 Atemzüge pro Minute zum nächstfolgenden Messzeitpunkt

konnte der arterielle pH-Wert mit jeder temperaturkorrigierten Blutgasanalyse konstant im Normbereich gehalten werden. Der von temperaturkorrigierten Blutgasanalysen ermittelte  $p_a\text{CO}_2$  fiel jedoch ab dem Erreichen von 33°C KKT mit signifikantem Unterschied zum Ausgangswert in der eigenen Gruppe auf hypokapnische Werte und erreichte ab einer Temperatur von 27°C einen Druck von 4,0 kPa (30 mmHg). Trotz des Abfalls in beiden Gruppen gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zum gleichen Messzeitpunkt ( $p_a\text{CO}_2$  bei 27°C 2,9 kPa). Zu diskutieren ist, ob die Reduktion von 4 Atemzügen pro Minute von Status zu Status nicht ausreichend waren, um eine genügende Kohlendioxidretention zu gewährleisten.

Die differenzierte Betrachtung des pH-Werts bei beiden Methoden zeigt, dass sich in der alpha-stat-Gruppe unter temperaturkorrigierten Werten eine Alkalose und in der pH-stat-Gruppe unter nicht temperaturkorrigierten Werten eine Azidose entwickelt.

Eine weitere Eingrenzung erfolgte mit Erfassung der Werte für Bicarbonat und die BE. Beide Parameter bedürfen keiner temperaturkorrigierten Analyse, da sie unabhängig von der Temperatur sind [44]. In beiden Versuchsgruppen konnte keine Veränderung der Bicarbonatkonzentration und der Basenabweichung ermittelt werden. So ist davon auszugehen, dass sich weder eine metabolische Alkalose noch eine metabolische Azidose entwickelt hat.

Ab 1965 und bis in die frühen 1980er Jahre etablierte sich die pH-stat-Methode als allgemein akzeptierter Standard [43]. Seit Mitte der 1980er Jahre fand jedoch die alpha-stat-Methode als bevorzugtes Beatmungsregime unter therapeutischer Hypothermie immer mehr Vorrang [43, 141]. Ream et al. belegten anhand von tierexperimentellen Studien, dass unter Anwendung der alpha-stat-Methode aufgrund einer proportionalen Reduktion des zerebralen Sauerstoffverbrauchs zum zerebralen Blutfluss, der zerebrale Metabolismus weiterhin unter aeroben Bedingungen stattfindet [142, 143]. Zudem blieb die  $\text{CO}_2$ -Reagibilität des zerebralen Gefäßsystems unter Hypothermie und einem alpha-stat geführten  $p_a\text{CO}_2$  im geforderten Bereich [142].

Welche Form des Beatmungsregimes die günstigere ist, wird auch in der aktuellen Literatur noch kontrovers diskutiert. Zuletzt sprach Zander 2007 bei der Behandlung eines Patienten unter iatrogener Hypothermie die Empfehlung für die pH-stat-Methode und somit einer kapnometrischen Kontrolle des  $p_a\text{CO}_2$  bei  $40 \pm 5$  mmHg mit temperaturkorrigierten Blutgasanalysen aus [44]. Noch im selben Jahr argumentierte Murkin für die meisten mit Hypothermie einhergehenden Behandlungen für den Einsatz

der alpha-stat-Methode. Und somit für das Beibehalten der Normokapnie unter nicht temperaturkorrigierten Werten mit Aufrechterhaltung des zerebralen Blutflusses und der zerebralen Autoregulation [144].

#### 4.2.2 Systemische Hämodynamik und Oxygenierung

In beiden Versuchsgruppen blieben die Herzfrequenz, der ZVD, das thorakale Blutvolumen und das intrathorakale Blutvolumen zu jedem Messzeitpunkt konstant. Eine Erklärung liefert die während des Versuchs kontinuierlich durchgeführte Volumensubstitution, durch die eine durch Volumenverschiebungen bedingte Veränderung der Hämodynamik verhindert werden konnte. Lichtwarck-Aschoff et. al zeigten in ihrer Studie, dass das ITBV in guter Korrelation zum Herzzeitvolumen und Sauerstoffangebot steht und als Parameter zur Beurteilung des zirkulierenden Blutvolumens herangezogen werden kann [145]. Mit Konstanthaltung des ITBV durch entsprechende Flüssigkeitssubstitution konnte in der Arbeit das zirkulierende Blutvolumen kontrolliert konstant gehalten werden. Bei 27°C war es aufgrund der zu geringen Temperaturunterschiede zwischen Injektat und Blut nicht mehr möglich, das ITBV zu bestimmen. Da die Flüssigkeitssubstitution aber ohne Veränderung auch bei dieser Temperatur weiter geführt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass es auch hier nicht zu einer Veränderung des ITBV bzw. des zirkulierenden Blutvolumens kam.

Brüx und Polderman beschrieben eine sich durch Volumenverschiebungen bei 35-36°C entwickelnde Tachykardie mit anschließender Bradykardie ab weniger als 35°C [2, 12]. Dies konnte nicht bestätigt werden.

Mit abnehmender Temperatur verminderte sich in beiden Gruppen das HZV. Bestätigt werden konnte, dass der systemisch vaskuläre Widerstand durch autonome Regulation ansteigt. So blieb der mittlere arterielle Druck in der alpha-stat-Gruppe und pH-stat-Gruppe konstant. Dies stellte im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen einen Unterschied dar. So fanden Hering et. al in ihrer Studie zum Einfluss des pH-Managements unter Hypothermie an Schafen einen signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks heraus [146]. Ursächlich für diesen Unterschied könnte eine unzureichende Volumensubstitution oder eine ungenügende adrenerge Gegenregulation des Schafes sein.

Gleiche Ergebnisse zeigten sich auch beim systemischen Sauerstoffverbrauch. Während sich erst zum 4. Messzeitpunkt bei 27°C das systemische Sauerstoffangebot verringerte, kam es schon ab Messzeitpunkt 2 bei 33°C zu einem signifikant verringertem systemischen Sauerstoffverbrauch. Überlegungen von Small et. al bezüglich eines verminderten Sauerstoffverbrauchs durch Reduzierung der Stoffwechselrate bei unterdrücktem Muskelzittern konnten somit bestätigt werden [17]. Einen weiteren Einfluss auf die Verringerung des Sauerstoffverbrauchs stellt die höhere Affinität des Sauerstoffs zum Hämoglobin unter Hypothermie dar. Es folgt eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit einer höheren Sauerstoffsättigung des Blutes, aber auch verringerten Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe [14, 16] (siehe Abbildung 19).

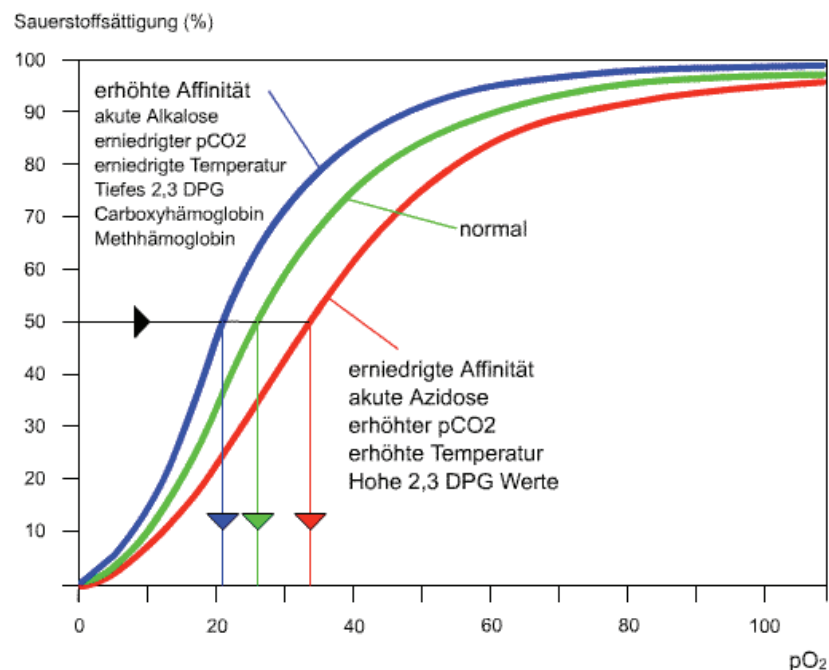


Abbildung 19: Sauerstoffbindungskurve - Der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins

[[www.biorama.ch/biblio/b50chem/k06saba/saba050.htm](http://www.biorama.ch/biblio/b50chem/k06saba/saba050.htm)]

#### 4.2.3 Regionale Hämodynamik und Oxygenierung

Der Einfluss von Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber ist bislang insbesondere im Rahmen transplantationschirurgischer Eingriffe untersucht. Die

Steuerung der Beatmung unter therapeutischer Hypothermie im Sinne einer alpha-stat- oder pH-stat-Methode ist bis heute aber erst unzureichend erforscht.

Der total hepatische Blutfluss setzt sich zusammen aus dem Blutfluss der Arteria hepatica propria und der Vena portae. Die Versorgung mit Sauerstoff erfolgt zu jeweils 50% aus den beiden Gefäßen [53, 70]. In dieser Studie kommt es zu einem Abfall des Blutflusses in der Pfortader bei 27°C, während der arteriell hepatische Blutfluss signifikant ansteigt. Hierdurch wird der total hepatische Blutfluss lediglich in der alpha-stat-Gruppe in tiefer Hypothermie bei 27°C verringert, während er in der pH-stat-Gruppe und zu allen anderen Messzeitpunkten konstant bleibt. Der hepatische Blutfluss bei anästhesierten Schweinen beträgt 15-23% des Herzzeitvolumens [54]. Die nahezu konstante Aufrechterhaltung der Leberdurchblutung trotz deutlichem Abfall des HZV-Index konnte die lokalen Regulationsmechanismen der Leberdurchblutung, wie z.B. der „hepatic arterial buffer response“ von Lautt [68] bestätigen. In der alpha-stat-Gruppe zeigte sich trotz der bei 27°C reduzierten Leberdurchblutung zu jedem Messzeitpunkt ein konstantes Sauerstoffangebot und eine konstant normale Gewebeoxygenierung. Obwohl der total hepatische Blutfluss konstant bleibt und das hepatische Sauerstoffangebot bei 27°C sogar erhöht ist, zeigt sich in deutlicher Diskrepanz dazu in der pH-stat-Gruppe ab 30°C eine verminderte Gewebeoxygenierung. Eine mögliche Erklärung lässt sich durch den in der pH-stat-Gruppe deutlich gesteigerten Kohlendioxidpartialdruck  $p_a\text{CO}_2$  und höhere Konzentration des  $\text{CO}_2$  im Blut diskutieren. Während unter Hypothermie insbesondere die Affinität des Sauerstoffs zum Hämoglobin erhöht wird und eine Abgabe an das Gewebe erschwert ist, könnte eine zusätzliche Belastung des Hämoglobins durch  $\text{CO}_2$  bei erhöhten Kohlendioxidpartialdrücken für eine verringerte Gewebeoxygenierung verantwortlich sein. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass es unter Anwendung der pH-stat-Methode und Akzeptanz einer relativen Azidose zu einer besseren zerebralen Oxygenierung und Steigerung des zerebralen Blutflusses kam, jedoch das Risiko für Mikroembolien und Schädigungen durch freie Radikale zunahm [55]. Die Arbeitsgruppe um Wang et. al zeigte 2005 ebenfalls in einem Großtierexperiment an Schweinen, dass milde Hypothermie die Leber vor Ischämie und Reperfusionsschäden schützen kann. So postulierten sie, dass der Gewebesauerstoffpartialdruck während

Ischämie und Reperfusion unter milder Hypothermie signifikant höher war als unter Normothermie. Zur Methode der Beatmung der Schweine erfolgte keine Aussage [147]. Diese Arbeit konnte zeigen, dass ein gesteigerter  $p_a\text{CO}_2$  unter Anwendung der pH-stat-Methode nicht den gleichen Einfluss auf die Oxygenierung des Leberparenchyms nimmt, wie auf die zerebrale Oxygenierung. Dass es dennoch einen positiven Einfluss von  $\text{CO}_2$  auf die Leber gibt, konnten Li et. al 2010 bestätigen. Sie zeigten einen protektiven Effekt von therapeutischer Hyperkapnie und  $\text{CO}_2$ -Vorkonditionierung in Bezug auf Ischämie-Reperfusionsschäden an der Leber bei Ratten [148]. Welcher pathophysiologische Mechanismus für diesen protektiven Effekt verantwortlich ist, klärten Li et. al in ihrer Arbeit nicht.

Entsprechend des Bohr-Effekts führt eine Erniedrigung des pH-Werts und Erhöhung des  $p\text{CO}_2$  zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve und erleichterten Abgabe des  $\text{O}_2$  an das Gewebe [102]. Da jedoch entsprechend den Ergebnissen der pH-stat-Methode eine Erhöhung des  $p\text{CO}_2$  unter Hypothermie zu einer verminderten Gewebeoxygenierung der Leber geführt hat, bleibt zu diskutieren, ob es überhaupt einen Bohr-Effekt an der Leber gibt. Oder ob  $\text{CO}_2$  beispielsweise durch seine ständige Metabolisierung im Leberparenchym (z.B. während der Gluconeogenese im Cori-Zyklus [149]) gar nicht erst zu einer Steigerung der Perfusion an den Sinusoiden führen kann. Eine andere Überlegung wäre, dass eine gesteigerte  $\text{CO}_2$ -Konzentration in den Lebersinusoiden, z.B. durch Stoffwechselprozesse oder durch Vermischung von portalvenösem kohlendioxidreichem Blut mit arteriellem Blut, im Leberparenchym überhaupt zu einem ausreichend hohen  $\text{CO}_2$ -Dissoziationsgradienten führt, um eine  $\text{CO}_2$ -Reagibilität an den erweiterten Leberkapillaren zu bewirken. In der aktuellen Literatur lassen sich keine Quellen zum Bohr-Effekt an der Leber finden. Weiterhin zukünftiger Gegenstand der Forschung wird der Einfluss von  $\text{CO}_2$  bzw.  $p\text{CO}_2$  sowie deren Wirkung auf die Oxygenierung des Leberparenchyms sein.

Die Steigerung des Anteils des arteriell hepatischen Blutflusses am total hepatischen Blutfluss spricht für eine verbesserte Sauerstoffversorgung der Leber unter Hypothermie. Desweiteren konnte der Nachweis eines konstant hepatischen Sauerstoffangebots in der alpha-stat-Gruppe und sogar erhöhtem Sauerstoffangebot in der pH-stat-Gruppe bei  $27^\circ\text{C}$  erfolgen. Ab einer KKT von  $\leq 30^\circ\text{C}$  verringerte sich der hepatische Sauerstoffverbrauch in beiden Versuchsgruppen.



Dieses Ergebnis entspricht anderen Studien, die einen durch eine erniedrigte Stoffwechselrate verminderten Sauerstoffverbrauch unter Hypothermie nachweisen konnten. Und ist ebenso wie der Einfluss von Hypothermie auf die systemische Oxygenierung durch die erhöhte Affinität des Sauerstoffs an das Hämoglobin mit schlechterer Abgabe an das Gewebe erklärbar [14].

Zum Nachweis einer regionalen Veränderung der Leberfunktion erfolgte die Beurteilung mehrerer hepatisch metabolischer Parameter wie ALAT, ASAT, LDH,  $\gamma$ -GT und Bilirubin. Da es zu keiner signifikanten Änderung der genannten Parameter kam, ist nicht von einer Veränderung der Leberfunktion durch die kontrollierte Hypothermie auszugehen. Durch die Bestimmung von arteriellem und hepatovenösem Laktat erfolgte der Nachweis einer eventuell bestehenden regionalen Ischämie. Bei unveränderter Gewebeoxygenierung in der alpha-stat-Gruppe gab es zwischen dem ersten Messzeitpunkt bei 36°C und der anschließenden Kühlung mit Wiedererwärmung zum fünften Messzeitpunkt keine signifikanten Veränderungen des Laktats. Bei verminderter hepatischer Gewebeoxygenierung unter dem Beatmungsregime der pH-stat-Methode konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der laborchemisch metabolischen Parameter und des Laktats erhoben werden.

#### 4.3 Fazit

Anhand der Ergebnisse stellen sich unter moderater Hypothermie bis 30°C KKT im Bezug auf die Oxygenierung der Leber keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Beatmungsregimen dar. Unter Anwendung tiefer Hypothermie bei 27°C KKT kommt es zu einer verringerten Gewebeoxygenierung in der pH-stat-Gruppe, während in der alpha-stat-Gruppe konstante Werte ermittelt werden konnten. Bei konstanten arteriellen und hepatovenösen Laktat- und metabolischen Werten kann jedoch davon ausgegangen werden, dass es zu keinem Zeitpunkt zu einer anaeroben Stoffwechsellage mit Einschränkung der Zellfunktion bzw. zu einer Leberfunktionsstörung gekommen ist. Von einer schwerwiegenden Funktionsstörung der Leber mit der Folge von Apoptose und Zellverlust, Leberischämie bis Leberversagen ist unter Anwendung moderater Hypothermie bis 27°C nicht zu rechnen. Keines der beiden Beatmungsregime hat einen nennenswerten Vorteil oder Nachteil im Bezug auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber unter Anwendung graduerter Hypothermie.



## **5 Zusammenfassung**

Kontrollierte therapeutische Hypothermie ist seit 2005 fester Bestandteil der Leitlinien des European Resuscitation Councils. Nicht nur ihre Anwendung nach einem Herzkreislaufstillstand und den damit verbundenen positiven Effekten auf die Neurologie, sondern auch ihr Nutzen im Bereich der Transplantationsmedizin zur Organprotektion stellen etablierte Verfahren in der modernen Medizin dar.

Die Leber ist das zentrale Stoffwechsel-, Entgiftungs- und Synthesorgan sowie die größte Drüse des menschlichen Körpers. Eine Minderperfusion und -oxygenierung kann von Apoptose bis hin zum totalen Zelluntergang führen. Resultiert hieraus ein Leberversagen, wäre ohne größeren medizinischen Aufwand ein Multiorganversagen mit denkbar letalem Ausgang die Folge. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss kontrollierter therapeutischer Hypothermie auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber unter Anwendung zwei verschiedener Beatmungsregime zu untersuchen. In einem entsprechenden Großtierexperiment an kontrolliert beatmeten und anästhesierten deutschen Hausschweinen war es möglich, die dafür notwendigen Parameter zu gewinnen und eine randomisierte, prospektive Studie zu gestalten. Anhand der erhobenen Messwerte wurden die Veränderungen in der systemischen und regionalen hepatischen Hämodynamik und Oxygenierung bei 36-27°C KKT und unter Anwendung der alpha-stat und pH-stat-Methode zur Regulation des Säure-Base-Haushalts untersucht werden.

Der Einsatz graduiertes Hypothermie führte unter Anwendung der pH-stat-Methode zu einer verringerten Gewebeoxygenierung der Leber bei 27°C KKT. Diese blieb auch nach dem Wiederwärmen auf 36°C KKT signifikant verringert. Unter Anwendung der alpha-stat-Methode war die Gewebeoxygenierung nicht verringert und zu jedem Messzeitpunkt konstant. Die Messung der Gewebeoxygenierung erfolgte mit einer Mehrdrahtoberflächen-sonde. Zur Kontrolle der Leberfunktion und Erfassung eines ischämischen Leberschadens erfolgte die laborchemische Untersuchung von ALAT, ASAT, LDH,  $\gamma$ -GT, Bilirubin und Laktat. Da es weder in der alpha-stat-Gruppe noch in der pH-stat-Gruppe zu signifikanten Unterschieden dieser Parameter kam, kann geschlossen werden, dass sich kein negativer Effekt durch die Anwendung von therapeutisch kontrollierter moderater Hypothermie bis 33°C KKT auf die Leber ergibt. Unter Anwendung moderater und tiefer kontrollierter Hypothermie ab weniger als 30°C

KKT empfiehlt sich die Anwendung der alpha-stat-Methode, da so eine reduzierte Gewebeoxygenierung der Leber vermieden werden kann.

## **6 Literaturverzeichnis**

1. Bach F, Mertzluft F: Therapeutische Unterkühlung; Einsatz der Hypothermie. Gesundheit aktuell- Das informative Medizinmagazin 2005; 2: 6-7
2. Brück A, Girbes ARJ, Polderman KH: Kontrollierte milde und moderate Hypothermie. Anaesthesist 2005; 54: 225-244
3. Fay T: Observations on prolonged human refrigeration. NY State J Med 1940; 40: 1351-1354
4. Smith LW, Fay T: Observations on human beings with cancer maintained at reduced temperature of 75-90° Fahrenheit (24-32°C). Am J Clin Pathol 1940; 10: 1-11
5. Cook D: Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 1999; 88: 1254-1271
6. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW: Advancement Life support Task Force of the International committee on Resuscitation: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life support Task Force of the International committee on Resuscitation. Circulation 2003; 108: 118-121
7. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K: Treatment of Comatose survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. N Engl J Med 2002; 346: 557-563
8. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002; 346: 549-556
9. Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Abbas G, Alfonzo A, Handley AJ, Lockett D, Perkins GD, Thies K: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005 Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation 2005; 67S1: 135-170
10. Danzl DF, Pozos RS: Accidental Hypothermia. N Engl J Med 1994; 331: 1756-1760
11. Himmelseher S, Werner C: Temperaturmanagement nach Schädel-Hirn-Trauma in der prähospitalen Notfallversorgung. Notfall Rettungsmed 2006; 9: 179-185
12. Polderman KH: Application of therapeutic hypothermia in the intensiv care unit- Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality- Part 2: Practical aspects and side effects. Intensive Care Med 2004; 30: 757-769
13. Torossian A: Perioperatives Temperaturmonitoring. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2008; 43: 397-300

14. Bach F, Mertzlufft F: Therapeutische Hypothermie und Säure-Basen-Management. *Anaesthesist* 2007; 56: 366-370
15. Schiebler TH, Korf HW: Anatomie- Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 10. Auflage, Steinkopff Verlag 2007, Darmstadt
16. Milde LN: Clinical use of mild hypothermia for brain protection: a dream revisited. *J Neurosurg Anaesthesiol* 1992; 4: 211-215
17. Small DL, Morley P, Buchan AM: Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42: 185-207
18. Chopp M, Knight T, Tidwell CD, Helpers JA, Brown E, Welch KM: The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 141-148
19. Chi OZ, Liu X, Weiss HR: Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anaesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 933-938
20. Siesjö BK, Bengtsson F, Grampp W, Theander S: Calcium, excitotoxins, and neuronal death in the brain. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 568: 234-251
21. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard GR: Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 21-28
22. Winfree CJ, Baker CJ, Connolly ES Jr, Fiore AJ, Solomon RA: Mild hypothermia reduces penumbral glutamate levels in the rat permanent focal cerebral ischemia model. *Neurosurgery* 1996; 38: 1216-1222
23. Baker AJ, Zornow MH, Grafe MR, Scheller MS, Skilling SR, Smullin DH, Larson AA: Hypothermia prevents ischemia-induced increases in hippocampal glycine concentration in rabbits. *Stroke* 1991; 22: 666-673
24. Setrin P: Thermische Notfälle. In: *Notfalltherapie: Erstversorgung im Rettungsdienst nach Empfehlungen der DIVI*. Urban & Schwarzenberg Verlag 1991; 5: 333-358
25. Globus M Y-T, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg AD: Glutamate Release and Free Radical Production Following Brain Injury: Effects of Posttraumatic Hypothermia. *J Neurochem* 1995; 65: 1704-1711
26. Polderman KH: Can controlled therapeutic hypothermia act as a neuroprotection in severely head-injured patients. *Internat J Intensiv Care Med* 2003; 10: 121-128
27. Biem J, Koehncke N, Classen D, Dosman J: Out of the cold: Management of hypothermia and frostbite. *CMAJ* 2003; 168: 305-311

28. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensiv Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367
29. Polderman KH, Girbes A, Peederman S, Vandertop W: Hypothermia. *J Neurosurg* 2001; 94: 853-855
30. Menzel-Severing J, Hering R, Schroeder S: Präklinisches Notfallmanagement der Unterkühlung. *Notfallmedizin* 2003; 29: 514-520
31. Polderman KH, Peederman S, Girbes A: Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head-injury. *J Neurosurg* 2001; 94: 697-705
32. Røggla M, Wagner A, Eisenburger P, Frossard M, Holzer M, Røggla G: Wiederbelebung bei Hypothermie und Ertrinken-Worin besteht der Unterschied. *Notfall & Rettungsmedizin* 2001; 4: 482-488
33. Rohrer MJ, Natale AM: Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992; 20: 1402-1405
34. Kimberger O, Kliegel A, Popp E: Therapeutische Hypothermie in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin up2date* 2006; 2: 257-267
35. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD: Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987; 205: 175-181
36. Michelson AD, Mac Gregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR: Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost* 1994; 71: 633-640
37. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, Todome Y, Kurata K: Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 2002; 30: 1499-1502
38. Salman H, Bergman M, Bessler H, Alexandrova S, Beilin B, Djaldetti M: Hypothermia affects the phagocytic activity of rat peritoneal macrophages. *Acta Physiol Scand* 2000; 168: 431-436
39. Sessler DI: Complications and treatment of mild hypothermia. *Anaesthesiology* 2001; 95: 531-543
40. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S, Nakamori Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan. *J Neurosurg* 2001; 94: 50-54
41. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA: Feasibility and Safety of Moderate Hypothermia After Massiv Hemispheric Infarction. *Stroke* 2001; 32: 2033-2035

42. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R And The Study of Wound Infection and Temperature Group: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalisation. *New Engl J Med* 1996; 334: 1209-1215
43. Dueck MH, Paul M, Wiesner RH, Boerner U: Warum liegt der pH-Wert des Blutes bei 7,40? *Anaesthesist* 2004; 53: 1046-1053
44. Zander R: Optimierung des Säure-Basen-Status unter Hypothermie. *Anaesthesist* 2007; 56: 912-916
45. Bacher A: Effects of body temperature on blood gases. *Intensiv Care Med* 2005; 31: 24-27
46. Rosenthal TB: The effect of temperature on the blood and plasma in vitro. *J Biol Chem* 1948; 173: 25
47. Rahn H, Reeves RB, Howell BJ: Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 165-172
48. Zakim D, Boyer TD: *Hepatology: A Textbook of liver Disease*. WB Saunders, Philadelphia 2003
49. Kühn HA, Wernze H: *Leber- und Gallenwegserkrankungen-Grundbegriffe, Diagnostik, Therapie, Begutachtung, Übersichtsarbeit*. Thieme Verlag 1988, Stuttgart, New York: 2-72
50. Thaler E, Kleinberger G: *Die hepatische Koagulopathie- Grundlagen und therapeutische Ansätze*. *Leber Magen Darm* 1982; 5: 193-197
51. Eng FJ, Friedmann SJ: Fibrogenesis I. New insides into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex. *Am J Physiol* 2000; 279: G7-G11
52. Ziegenfuß T: *Leberfunktionsstörungen beim kritisch kranken Patienten: pathogenetische, diagnostische und therapeutische Aspekte*. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1994; 29: 50-55
53. Lauth WW, Greenway CV: Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987; 7: 952- 963
54. Nöldge GFE: *Einfluss verschiedener anästhesiologischer Maßnahmen auf die Sauerstoffversorgung der Leber- eine tierexperimentelle Studie*. Abbot Schriftenreihe Habilitation, Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbot GmbH Wiesbaden 1993
55. Steltzer H, Hiesmayr M, Tuchy G, Zimpfer M: Perioperative liver graft function: the role of oxygen transport and utilization. *Anaesth Analg* 1993; 76: 574-579
56. Wappler F, Tonner P, Bürkle H: *Anästhesie und Begleiterkrankungen: Perioperatives Management des kranken Patienten*. Georg Thieme Verlag 2006, Stuttgart, 189-199

57. Siewert JR: Chirurgie. 8. Auflage. Springer Verlag 2006, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio, 671
58. Kiernan F: The anatomy and physiology of the liver. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1833; 123: 711-770
59. Rappaport AM: The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). Anat Rec 1958; 130: 673-689
60. Ulfig N: Kurzlehrbuch Histologie. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag 2005. Stuttgart
61. Richardson PD, Withrington PG: Physiological regulation of the hepatic circulation. Ann Rev Physiol 1982; 44: 57-69
62. Pannen BH: New insights into the regulation of the hepatic blood flow after ischemia and reperfusion. Anaesth Analg 2002; 94: 1448-1457
63. Thaler H: Leberkrankheiten, klinisch-morphologische Diagnostik und ihre Grundlagen. 2. Auflage. Springer Verlag 1987, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio
64. Parks D, Gelman S, Maze M: Hepatic physiology. In: Miller RD: Anaesthesia. 4. Auflage. New York, Churchill-Livingstone 1994; 649-662
65. Pannen BH, Bauer M: Differential regulation of hepatic arterial and portal venous vascular resistance by nitric oxide and carbon monoxide in rats. Life Sci 1998; 62: 2025-2033
66. Lautt WW: Effect of stimulation of hepatic nerves on hepatic O<sub>2</sub> uptake and blood flow. Am J Physiol 1985; 249: G549-G556
67. Lautt WW: Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. Fed Proc 1983; 42: 1662-1666
68. Rothe CF, Maass-Moreno R: Hepatic venular resistance response to norepinephrine, isoproterenol, adenosine, histamine and Ach in rabbits. Am J Physiol 1998; 274: H777-H785
69. Lautt WW, Legare DJ, D'Almeida MS: Adenosine as a putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). Am J Physiol 1985; 248: H331-H338
70. Jakob SM, Tenhunen JJ, Laitinen S, Heino A, Alhava E, Takala J: Effects of systemic arterial hypoperfusion on splanchnic hemodynamics and hepatic arterial buffer response in pigs. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 280: G 819-G 827

71. Farmer DG, Amersi F, Busttil RW: Orthopic liver transplantation. In: Blumgart LH, Fong Y: Surgery of the liver and biliary tract. 3. Auflage. WB Saunders Verlag 2000, London, Edinburgh. 2071-2085
72. Jaeschke H: Molecular mechanism of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G15-G26
73. Bilzer M, Gerbes AL: Preservation injury of the liver: mechanism and novel therapeutic strategies. *J Hepatol* 2000; 32: 508-515
74. Nordlinger B, Douvin D, Javaudin L, Bloch P, Aranda A, Bosch M, Huguet C: An experimental study of survival after two hours of normothermic hepatic ischemia. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 859-864
75. Southard JH, Belzer FO: Organ preservation. *Annu Rev Med* 1995; 46: 235-247
76. Kurokawa T, Nonami T, Harada A, Nakao A, Takagi H: Mechanism and prevention of ischemia-reperfusion injury of the liver. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 179-182
77. Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ: Inflammatory mechanism and therapeutic strategies for warm ischemia/reperfusion injury. *Hepatology* 2000; 32: 169-173
78. Clark R, Rake MO, Flute PT, Williams R: Coagulation abnormalities in acute liver failure; pathogenetic and therapeutic implications. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1973; 19: 63
79. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Kiehr B, Larsen UD, Ribel U, Markussen J: Albumin binding of insulins acylated with fatty acids: characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect in vivo. *Biochem J*, 1995; 312: 725-731
80. Matthew H: Acute acetaminophen poisoning. *Clin Toxicol* 1973; 6: 9-11
81. Munoz SJ, Maddrey WC: Major complications of acute and chronic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 265
82. Coon WW, Iob VL: The liver and protein metabolism. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 127
83. Record CO, Iles RA, Cohen RD, Williams R: Acid-base and metabolic disturbances in fulminant hepatic failure. *Gut* 1975; 16: 144
84. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghoner A, Vidacek D, Siewert E, Bach J, Geier A, Purucker EA, Gressner AM, Matern S, Lammert F: Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol* 2005; 42: 195-201
85. Lin C, Tsai I, Ho Y, Huang C, Lin Y, Lin C, Tseng S, Lin W, Chen W, Sheen I: Endotoxemia contributes to the immune paralysis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46: 816-826



86. Fegler G: Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Quart J Exp Physiol* 1954; 39: 153-164
87. Ganz W, Swan HJC: Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 1972; 29: 241-246
88. Kessler M, Höper J, Krumme BA: Monitoring of tissue perfusion and cellular function. *Anaesthesiology* 1976; 45: 184-197
89. Lübbers DW: Die Bedeutung des lokalen Sauerstoffdrucks und des pO<sub>2</sub>-Histogramms für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs. *Prakt Anästh* 1977; 12: 184-193
90. Nylander E, Lund N, Wranne B: Effect of increased blood oxygen affinity on skeletal muscle surface oxygenation pressure fields. *Journal of applied physiology* 1983; 54: 99-104
91. Vagts DA, Iber T, Szabo B, Haberstroh J, Reising K, Puccini M, Geiger K, Nöldge-Schomburg GFE: Effects of epidural anaesthesia on intestinal oxygenation in pigs. *British journal of Anaesthesia* 2003; 90: 212-220
92. Vagts DA, Hecker K, Iber T, Roesner JP, Spee A, Otto B, Rossaint R, Nöldge-Schomburg GFE: Effects of xenon anaesthesia on intestinal oxygenation in acutely instrumented pigs. *British journal of Anaesthesia* 2004; 93: 833-841
93. Meßmer K, Wanner K, Reulen HJ, Nordmann KJ: Initiale Durchblutungsregulation abdomineller Organe im Endotoxinschock. *Langenbecks Arch Klein Chir* 1966; 316: 659-664
94. Beglinger R, Becker M, Eggenberger E, Lombard C: Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 1 Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter. *Res Exp Med* 1975; 165: 251-263.
95. Andersson NV: Gastrointestinal diseases and diarrhea in neonates. In: Dodds WJ: *The pig model for biomedical research*. *Fed Proc* 1982; 41: 247-256
96. Short CR, Stith RD: Perinatal development of hepatic microsomal mixed function oxidase activity in swine. *Biochem Pharmacol* 1973; 22: 1309-1319
97. Young JB: Catecholamines and Intermediary Metabolism. *Clinic in Endocrinology and Metabolism* 1977; 6: 599-631
98. Britt BA: A history of malignant hyperthermia. In: Britt BA: *Malignant Hyperthermia*. Marinius Nijhoff Publishing 1987, Boston, Dordrecht, Lancaster: XI-XII
99. Bhutta AT: A controversial drug for neonates. *Semin Perinatol* 2007; 31: 303-308
100. Domino EF, Chodoff P, Corsson G: Pharmacological effects of CI-581, a new dissociative anaesthetic, in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1965; 6: 279-291

101. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction: Report on the risk Assessment of Ketamin in the Framework of the Joint Action on new Synthetic Drugs. Lissabon 2002; 31 ff.
102. Larsen R: Anästhesie.8. Auflage. Urban&Fischer Verlag c Elsevier 2006, München
103. Thomson IA, Fitch W, Campbell D, Watson R: Effects of ketamin on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. Studies in the anaesthetized greyhound. Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32: 10-14
104. Schoeffler P, Haberer JP, Holzer J, Bonnard M, Voiteiller E: Comparativ hemodynamic effects of midazolam and flunitrazepam in head injurury patients under controlled ventilation. Ann Fr Anaesth Reanim 1984; 3: 171-176
105. Gelman S, Reves JG, Harris D: Circulatory responses to Midazolam anaesthesia: emphasis on canine splanchnic circulation. Anaesth Analg 1983; 62: 135-139
106. Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH: Hemodynamic response to alfentanil in halothan-anaesthetized dogs. Anaesth Analg 1986; 65: 765-770
107. Stoelting RK: The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anaesthetized patients. Anaesthesiology 1972; 36: 612-615
108. Gelman S: General anaesthesia and hepatic circulation. Can J Physiol Pharmacol 1987; 65: 1762-1779
109. Mathie RT, Blumgart LH: Effect of denervation on the hepatic hemodynamic response to hypercarbia and hypoxia in the dog. Pflügers Arch 1983; 397: 152-157
110. Iber T, Vagts DA, Roesner JP, Strupp P, Mutz C, Nöldge-Schomburg GFE: Effects of PEEP on intestinal perfusion in healthy pigs. Intensiv Care Med 2002; 28: 8
111. Gelman S:Disturbances in hepatic blood flow during anaesthesia and surgery. Arch Surg 1976; 111: 881-883
112. Seltzer JL, Ritter DE, Starsnic MA, Marr AT: The hemodynamic response to traction on the abdominal mesentery. Anaesthesiology 1985; 63: 96-99
113. Gardemann A, Puschel GP, Jungermann K: Nervous control of liver metabolism and hemodynamics. Eur J Biochem 1992; 207: 399-411
114. Seldinger SI: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. Acta Radiol 1953; 39: 368-376
115. Paschen U, Müller MJ: Serial blood sampling from the portal and hepatic vein in conscious unrestrained miniature pigs. Res Exp Med 1986; 186: 87-92

- 116.** Nagano K, Gelman S, Bradley EL, Parks D: Hypothermia, hepatic oxygen supply-demand and ischemia-reperfusion injury in pigs. *Am J Physiol* 1990; 258: G 910-G 918
- 117.** Fink K, Schwab T, Bode C, Busch HJ: Endovaskuläre Kühlung oder Oberflächenkühlung. *Anaesthesist* 2008; 57: 1155-1160
- 118.** Flint AC, Hemphill J, Bonovich DC: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: performance characteristics and safety of surface cooling with or without endovascular cooling. *Neurocrit Care* 2007; 7: 109-118
- 119.** Keller E, Imhoff HG, Gasser S, Terzic A, Yonekawa Y: Endovascular cooling with heat exchange catheters: a new method to induce and maintain hypothermia. *Intensiv Care Med* 2003; 29: 939-943
- 120.** Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K: Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003; 56: 9-13
- 121.** Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Maynard C, Carlbom D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb LA: Pilot Randomized clinical Trial of Prehospital Induction of Mild Hypothermia in Out-Of-Hospital Cardiac Arrest Patients With a Rapid Infusion of 4°C Normal Saline. *Circulation* 2007; 115: 3064-3070
- 122.** Bach F, Mertzluft M: Klinische Möglichkeiten zur Steuerung der Körpertemperatur. *Anaesthesist* 2007; 56: 917-922
- 123.** Gunga HC: Wärmehaushalt und Temperaturregulation. In: Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R: *Physiologie*. 5. Auflage. Urban & Fischer c Elsevier Verlag 2008: 617
- 124.** Erikson RS, Kirklin SK: Comparison of earbased bladder, oral and oxillary methods for core temperature measurement. *Crit Care Med* 1993; 21: 1528-1534
- 125.** Baumgärtl H: Systemische Untersuchungen der Messeigenschaften von Nadelelektroden bei polarographischer Messung des lokalen pO<sub>2</sub> im Gewebe. In: Ehrly AM, Hauss J, Huch R: *Klinische Dauerstoffdruckmessung*. Münchner wissenschaftliche Publikationen 1985: 15-39
- 126.** Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE, Habazettl H, Granetzny T, Peter K: Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tension during isoflurane anaesthesia. *Anaesthesiology* 1988; 69: 643-651
- 127.** Kopp KH: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum hypo- und hyperdynamen Bereich der Sepsis unter Berücksichtigung der peripheren Sauerstoffversorgung. *Habilitationsschrift* 1982, Freiburg

128. Nöldge-Schomburg GFE, Priebe HJ, Armbruster K, Pannen B, Haberstroh J, Geiger K: Different effects of early endotoxaemia on hepatic and small intestinal oxygenation in pigs. *Int Care Med* 1996; 22: 795-804
129. Spiegel Hu, Hauss J, Bünte H: Theory and methods of local pO<sub>2</sub>-monitoring in experimental angiology. *Angiology* 1987; 38: 1-12
130. Heimisch W, Meisner HH: Blutflussmessung in der Herz- und Gefäßchirurgie: Methodik-Technik-Praxis. *Gfäßchirurgie* 1996; 1: 195-204
131. Meisner H, Messmer K: Significance and limitations of electromagnetic blood flowmetry. *Prof Surg* 1970; 8: 124-144
132. Rudolph AM, Heymann MA: The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res* 1967; 21: 163-184
133. Heymann MA, Payne BD, Hoffman JI, Rudolph AM: Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 20: 55-79
134. Pfau B, Messmer K, Meisner H, Hagl S: Untersuchungen zur Ultraschalldurchflussmessung unter Ausnutzung des Doppler-Effekts. *Chem Ing Tech* 1968; 40: 952-956
135. Vagts DA: Effekte einer regionalen und systemischen Sympathikolyse auf die Perfusion und Oxygenierung der Splanchnikusorgane unter physiologischen Bedingungen im akut instrumentierten Tiermodell. *Habilitationschrift* 2004, Rostock
136. Steinicke A: Einfluss von Xenon auf die regionale Perfusion und Oxygenierung der Leber beim akut instrumentierten Schwein unter Allgemeinanästhesie. *Inauguraldissertation* 2007, Rostock
137. Peters E: Einfluss einer systemischen Sympathikolyse mittels Clonidin auf die Perfusion und Oxygenierung der Leber beim akut instrumentierten Schwein unter Allgemeinanästhesie. *Inauguraldissertation* 2005, Rostock
138. Zink W, Graf BM: Der Pulmonalarterienkatheter. *Anaesthesist* 2001; 50: 623-642
139. Hohlfeld JM, Niedermeyer J, Fabel H: Stellenwert des intensivmedizinischen Monitoring mit dem Pulmonalarterienkatheter. *Intensivmed* 2000; 37: 461-468
140. Andreen M: Computerized measurement of cardiac output by thermodilution methodological aspects. 1974; 18: 297-305
141. Swain JA: Review article: Acid-base-status, hypothermia and cardiac surgery. *Perfusion* 1986; 1: 231-238

142. Ream AK, Reitz BA, Silverberg G: Temperature correction of pCO<sub>2</sub> and pH in estimating acid-base-status: an example of the emperor's new clothes. *Anaesthesiology* 1982; 56: 41-44
143. Ohmura A, Wong KC, Westenskow DR, Shaw CL: Effects of hypercarbia and normocarbia on cardiovascular dynamics and regional circulation in the hypothermic dog. *Anaesthesiology* 1979; 50: 293-298
144. Murkin JM: Cerebral autoregulation: The role of CO<sub>2</sub> in Metabolic Homeostases. *Semin Cardiothoracic Vasc Anaesth* 2007; 11: 269-273
145. Lichtwark-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer U: Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensiv Med Care* 1992; 18: 142-147
146. Hering J, Schroder T, Singer D, Hellige G: Influence of pH management on hemodynamics and metabolism in moderate hypothermia. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1992; 104: 1388-1395
147. Wang CY, Ni Y, Liu Y, Huang ZH, Zhang MJ, Zhan YQ, Gao HB: Mild hypothermia protects liver against ischemia and reperfusion injury. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3005-3007
148. Li AM, Quan Y, Guo YP, Li WZ, Cui XG: Effects of therapeutic hypercapnia on inflammation and apoptosis after hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Chin Med J* 2010; 123: 2254-2258
149. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC: *Biochemie & Pathobiochemie*. 8. Auflage, Springer Verlag 2006, Heidelberg

## 7 Thesen

1. Seit 2003 wird die kontrollierte, induzierte Hypothermie mit hoher medizinischer Evidenz zur Verlängerung der Ischämietoleranz infolge globaler Hypoxie nach Herzkreislaufstillstand empfohlen.
2. Insbesondere die Leber dient als zentrales Stoffwechselorgan der Aufrechterhaltung des metabolischen Gleichgewichts und der Homöostase im Säure-Base-Haushalt. Bei einer Minderperfusion der Leber mit einhergehender Hypoxie kann es, vermittelt durch einen Leberzellschaden, zu gewebeschädigenden lokalen Reaktionen kommen. Diese können in einer generalisierten Entzündung und im Multiorganversagen münden. Eine Nebenwirkung der Hypothermie ist die viszerale Vasokonstriktion, in Folge dessen es zu einer Minderperfusion der Leber kommen kann.
3. Hypothermie führt zu einer Veränderung des Säure-Base-Haushalts im gesamten Organismus. Um das empfindliche physiologische Gleichgewicht von Säuren und Basen unter Anwendung therapeutischer Hypothermie aufrecht zu erhalten, gibt es zwei verschiedene Methoden zur Regulation der Beatmung (alpha-stat und pH-stat). Bei der alpha-stat Methode wird der pH-Wert ohne Temperaturkorrektur der Blutgasanalyse konstant gehalten. Bei der pH-stat-Methode erfolgt die Regulation zur Konstanthaltung mit temperaturkorrigierten Blutgasanalysen durch Veränderungen des Atemminutenvolumens. Beide Methoden führen zu zellulären Veränderungen mit Veränderungen der Perfusion und Oxygenierung.
4. Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, in wie weit die Perfusion und die Oxygenierung der Leber unter moderater Hypothermie durch die beiden verschiedenen Beatmungsregime (alpha-stat-Methode und pH-stat-Methode) beeinflusst werden.
5. Unter Anwendung eines schon in mehreren Versuchsreihen bewährten und sehr stabilen Großtierexperiments sowie mit Hilfe der Nutzung des CoolGard®-Systems konnte eine gut kontrollierbare moderate bis tiefe Hypothermie induziert werden. Ihre Wirkungen auf den Säure-Base-Haushalt in Anlehnung an das Beatmungsmanagement nach der alpha-stat-Methode oder pH-stat-Methode wurden untersucht.
6. Sowohl bei der alpha-stat-Methode, als auch bei der pH-stat-Methode führt Hypothermie zu einer Reduzierung des systemischen und des hepatischen

Sauerstoffverbrauchs. Dabei bleibt das Sauerstoffangebot in der alpha-stat-Gruppe konstant und erhöht sich in der pH-stat-Gruppe bei 27°C Körperkerntemperatur.

7. Bei beiden Methoden kommt es unter Hypothermie zu einem Abfall des Herzindex und zu einer Zunahme des systemischen Gefäßwiderstandes. Während der total hepatische Blutfluss in der pH-stat-Gruppe annähernd konstant bleibt, fällt er in der alpha-stat-Gruppe bei 27°C KKT ab.
8. Der portalvenöse Blutfluss vermindert sich unter Hypothermie in beiden Gruppen bei 27°C KKT. Gemäß der „Hepatic arterial buffer response“ erfolgt eine Zunahme des Blutflusses in der Arteria hepatica bei beiden Beatmungsregimen.
9. Trotz des gesteigerten Sauerstoffangebots und des annähernd konstanten total hepatischen Blutflusses kommt es unter Anwendung der pH-stat-Methode bei 30°C und 27°C zu einer Abnahme der Gewebeoxygenierung der Leberoberfläche. Dem gegenüber steht die annähernd konstante Gewebeoxygenierung der Leberserosa zu allen Messzeitpunkten in der alpha-stat-Gruppe, obwohl es bei 27°C zu einer Verminderung des total hepatischen Blutflusses kommt und das Sauerstoffangebot nicht wie in der pH-stat-Gruppe steigt, sondern konstant bleibt.
10. Die Anwendung des Beatmungsregimes der pH-stat-Methode wirkt sich nachteilig auf die Gewebeoxygenierung der Leber aus, ohne dabei direkte Folgen auf die Gesamtoxygenierung und die Stoffwechselfunktion der Leber zu haben.
11. Trotz der geminderten Gewebeoxygenierung der Leber in der pH-stat-Gruppe zeigt sich in beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt ein prä- oder posthepatischer Anstieg der Laktatwerte und hepatisch metabolischen Parameter. Es ist nicht von der Entwicklung einer intrahepatischen Azidose auszugehen. Beide Beatmungsregime zeigen unter moderater Hypothermie keinen nachteiligen Effekt auf die Leberfunktion.

## **8 Anhang**

### **8.1 Formelverzeichnis**

#### Gleichungen zur Berechnung der Gefäßwiderstände

$$\text{Systemisch (SVR)} = (\text{MAP [mmHg]} - \text{CVP [mmHg]}) \times \text{Q}_t [\text{l/min}]^{-1}$$

$$\text{Arteria hepatica (HAVR)} = (\text{MAP [mmHg]} - \text{HVP [mmHg]}) \times \text{Q}_{\text{ha}} [\text{ml/min}]^{-1} \times 10^{-3}$$

$$\text{Vena portae (PVVR)} = (\text{PVP [mmHg]} - \text{HVP [mmHg]}) \times \text{Q}_{\text{pv}} [\text{ml/min}]^{-1} \times 10^{-3}$$

MAP = mittlerer arterieller Druck; CVP = zentral venöser Blutdruck; PVP = portalvenöser Blutdruck; HVP = hepatovenöser Blutdruck;  $\text{Q}_t$  = Herzzeitvolumen;  $\text{Q}_{\text{ha}}$  = hepatoarterieller Blutfluss;  $\text{Q}_{\text{pv}}$  = portalvenöser Blutfluss

#### Formeln zur Berechnung des Sauerstoffangebots- und Verbrauchsvariablen

##### Sauerstoffgehalt

arteriell:

$$\text{C}_a [\text{ml O}_2/\text{dl Blut}] = \text{Hb [g/dl]} \times \text{SO}_{2a} [\%] \times 1,34 \text{ ml O}_2/\text{g Hb} + 0,0031 \text{ ml O}_2/\text{dl/mmHg} \text{ PO}_{2a} \times \text{PO}_{2a} [\text{mmHg}]$$

gemischt-venös:

$$\text{C}_{\text{gv}} [\text{ml O}_2/\text{dl Blut}] = \text{Hb [g/dl]} \times \text{SO}_{2\text{gv}} [\%] \times 1,34 \text{ ml O}_2/\text{g Hb} + 0,0031 \text{ ml O}_2/\text{dl/mmHg} \text{ PO}_{2\text{gv}} \times \text{PO}_{2\text{gv}} [\text{mmHg}]$$

portalvenös:

$$\text{C}_{\text{pv}} [\text{ml O}_2/\text{dl Blut}] = \text{Hb [g/dl]} \times \text{SO}_{2\text{pv}} [\%] \times 1,34 \text{ ml O}_2/\text{g Hb} + 0,0031 \text{ ml O}_2/\text{dl/mmHg} \text{ PO}_{2\text{pv}} \times \text{PO}_{2\text{pv}} [\text{mmHg}]$$

##### Sauerstoffangebot

systemisch:	$\text{DO}_{2\text{tot}} = \text{C}_a [\text{ml O}_2/100\text{ml}] \times \text{CO} [\text{ml/min}]$
Leber <sub>gesamt</sub> :	$\text{DO}_{2\text{TH}} = \text{DO}_{2\text{HA}} + \text{DO}_{2\text{PV}} [\text{ml O}_2/100\text{ml}]$
hepatoarteriell:	$\text{DO}_{2\text{HA}} = \text{CO}_{2\text{A}} \times \text{HABF} \times 10^{-2} [\text{ml O}_2/100\text{ml}]$
portalvenös:	$\text{DO}_{2\text{PV}} = \text{CO}_{2\text{PV}} \times \text{PVBF} \times 10^{-2} [\text{ml O}_2/100\text{ml}]$

##### Sauerstoffverbrauch

systemisch:	$\text{UO}_{2\text{tot}} = \text{C}_a [\text{ml O}_2/100\text{ml}] - \text{C}_{\text{gv}} [\text{ml O}_2/100\text{ml}] \times \text{CO} [\text{ml/min}]$
gesamthepatisch:	$\text{VO}_{2\text{TH}} = (\text{CO}_{2\text{PV}} - \text{CO}_{2\text{HV}}) \times \text{PVBF} \times 10^{-2} +$ $(\text{CO}_{2\text{A}} - \text{CO}_{2\text{HV}}) \times \text{HABF} \times 10^{-2} [\text{ml O}_2/100\text{ml}]$

$\text{DO}_{2\text{TH}}$  = Sauerstoffgesamtversorgung der Leber;  $\text{DO}_{2\text{HA}}$  = hepatoarterielle Sauerstoffversorgung;  $\text{DO}_{2\text{PV}}$  = portalvenöse Sauerstoffversorgung;  $\text{CO}_{2\text{A}}$  = systemisch arterieller Sauerstoffgehalt;  $\text{CO}_{2\text{PV}}$  = portalvenöser Sauerstoffgehalt;  $\text{CO}_{2\text{HV}}$  = hepatovenöser Sauerstoffgehalt;  $\text{VO}_{2\text{TH}}$  = gesamthepatischer Sauerstoffverbrauch



## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung von akzidentieller und therapeutischer Hypothermie	2
Tabelle 2: Beatmungsparameter	18
Tabelle 3: Biometrische Daten	34
Tabelle 4: Respiratorische und metabolische Parameter	35
Tabelle 5: Sauerstoffpartialdruck	40
Tabelle 6: Temperaturkorrigierter Sauerstoffpartialdruck	41
Tabelle 7: Herzfrequenz	41
Tabelle 8: Mittlerer arterieller Blutdruck	43
Tabelle 9: Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck	43
Tabelle 10: Zentral venöser Druck	44
Tabelle 11: Systemisch vaskulärer Widerstand	44
Tabelle 12: Totales Blutvolumen und intrathorakales Blutvolumen	47
Tabelle 13: Total hepatischer Blutfluss	48
Tabelle 14: Laktat	54
Tabelle 15: Hepatisch metabolische Parameter	55

### 8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zellulärer ATP-Stoffwechsel in Abhängigkeit von der Dauer der Exposition gegenüber Anoxie oder Hypothermie_____	5
Abbildung 2: Segmentale Gliederung der Leber nach Couinaud_____	10
Abbildung 3: Mehrdrahtoberflächensonde_____	27
Abbildung 4: CoolGard® System_____	31
Abbildung 5: Katheterisierung und Anschluss an das CoolGard® System____	31
Abbildung 6: Versuchsprotokoll_____	33
Abbildung 7: Arterieller pH-Wert_____	36
Abbildung 8: Temperaturkorrigierter arterieller pH-Wert_____	37
Abbildung 9: Kohlendioxidpartialdruck_____	38
Abbildung 10: Temperaturkorrigierter Kohlendioxidpartialdruck_____	39
Abbildung 11: Herzindex_____	42
Abbildung 12: Systemisches Sauerstoffangebot_____	45
Abbildung 13: Systemischer Sauerstoffverbrauch_____	46
Abbildung 14: Arteriell hepatischer Blutfluss_____	49
Abbildung 15: Portal venöser Blutfluss_____	50
Abbildung 16: Hepatisches Sauerstoffangebot_____	51
Abbildung 17: Hepatischer Sauerstoffverbrauch_____	52
Abbildung 18: Hepatischer Sauerstoffpartialdruck_____	53
Abbildung 19: Sauerstoffbindungskurve_____	71

## 8.4 Abkürzungsverzeichnis

ADH	-	antidiuretisches Hormon
ALAT	-	Alaninaminotransferase
ANP	-	atrial natriuretisches Peptid
ASAT	-	Aspartataminotransferase
ATP	-	Adenosintriphosphat
BE	-	base excess = Basenabweichung
CO <sub>2</sub>	-	Kohlendioxid
COLD®	-	Cardiac output, Lung- and Liver Diagnostic
EKG	-	Elektrokardiogramm
γ-GT	-	Gamma-GT
H <sup>+</sup>	-	Protonen
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-	Wasserstoffperoxid
HABR	-	Hepatic Arterial Buffer Response
HAVR	-	Strömungswiderstand in der Arteria hepatica
HLA-DR	-	menschliche Leukozytenantigene (= human leucozyte antigen) DR = Serotyp
HZV	-	Herzzeitvolumen
ICG	-	Inducianingrün
ILCOR	-	International Liaison Committee on Resuscitation
INR	-	international normalized ratio
ITBV	-	intrathorakales Blutvolumen
KCL	-	Kalium-Chlorid
KKT	-	Körperkerntemperatur
LDH	-	Laktatdehydrogenase
M	-	Mittelwert
NaCl	-	Natrium-Chlorid
OH <sup>-</sup>	-	Anionen
PAK	-	Pulmonalarterienkatheter
PAP	-	Pulmonalarterieller Druck
PCWP	-	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
pCO <sub>2</sub>	-	Kohlendioxidpartialdruck
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	-	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	-	positiver endexpiratorischer Druck
pO <sub>2</sub>	-	Sauerstoffpartialdruck
pH	-	negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PK	-	Phosphokreatinin
PVR	-	pulmonaler Gefäßwiderstand
PVVR	-	Strömungswiderstand in der Pfortader
SD	-	Standartabweichung
SHT	-	Schädel-Hirn-Trauma
SV	-	Schlagvolumen
SVR	-	systemischer Gefäßwiderstand
THBF	-	Total hepatischer Blutfluss
TNF-α	-	Tumornekrosefaktor-alpha
ZVD	-	zentral venöser Druck

## **8.5 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Anje Bernhagen, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbständig verfasst und keine anderen, als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck der Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

Klein Rogahn, 2011

Anje Bernhagen

## **8.6 Lebenslauf**

### Persönliche Daten

Name	Anje Bernhagen geb. Günther
Geburtsdatum	21.03.1983
Geburtsort	Rostock
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Schulbildung

August 1995-Juli 2002	Gymnasium Reutershagen, Rostock
Juni 2002	Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung

Oktober 2002- Oktober 2009	Studium der Humanmedizin, Universität Rostock
Februar 2005	ärztliche Vorprüfung
Oktober 2009	ärztliche Prüfung

### Familie

Geburt der Tochter 13.09.2007  
Geburt des Sohnes 16.11.2009

### Berufsleben

April 2010 -	Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Helios Klinik Schwerin
--------------	---

### Posterpräsentation

A. Grub, C. Mutz, J.P. Roesner, A. Günther,  
T. Iber, D.A. Vagts; 2007  
„Einfluss von kontrollierter Hypothermie auf  
die Perfusion und Oxygenierung des Darms“

## 8.7 Danksagung

Mein besonderer Dank richtet sich an Prof. Dr. med. Vagts für die Vergabe des interessanten Themas meiner Promotionsarbeit, seiner unermüdlichen Unterstützung und Motivation und nicht zuletzt der damit verbundenen Einführung in der Welt des wissenschaftlichen Arbeitens. Desweiteren gilt mein herzlichster Dank dem gesamten Team der Splanchnikusforschungsgruppe insbesondere Frau Dr. med. Andrea Grub und Herrn Dr. med. Christian Mutz, die mir oft neue Blickwinkel bezüglich wissenschaftlicher Fragestellungen eröffnen konnten.

Weiterhin möchte ich mich vor allem bei meiner Familie bedanken. Für die liebevolle, geduldige und motivierende Unterstützung durch meinen Mann Karsten Bernhagen und meine Mutter Gudrun Günther. Oftmals gelang es nur durch ihre Hilfe, sich die ein oder andere Stunde fern ab von Kindergetrappel und Hausarbeit der Dissertation zuzuwenden. Deshalb gilt mein großer Dank meinen beiden bezaubernden Kindern Liza Marie und Ferenc Eik, denen ich diese Arbeit widmen möchte.

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen meinen Freunden Tina Szyszkowitz, Anja May, Stefanie Schmidt und Wenke Burghardt für die notwendige seelische Unterstützung und wunderbare Zeit während des gesamten Studiums.

