

Universitätsklinikum Ulm
-Klinik für Anästhesiologie-

Leiter: Prof. Dr. med Dr. med. h. c. M. Georgieff

Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung

Leiter: Prof. Dr. med. Peter Radermacher

**Einfluss der frühen Hyperoxie auf Mikro- und Makrozirkulation
sowie Metabolismus und Organfunktion im Rahmen des
septischen Schocks**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Christian Rolf Fischer

aus Ravensburg

2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1.Berichterstatter: Prof. Dr. med. Enrico Calzia

2.Berichterstatter: PD Dr. med. Hubert Schelzig

Tag der Promotion: 19.12.2008

Inhaltsverzeichnis

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	I
<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	III
<u>1 Einleitung</u>	1
1.1 Sauerstoff, Freund oder Feind?	1
1.2 Pathophysiologie der Sepsis	4
1.3 Fragestellung	6
<u>2 Material und Methoden</u>	7
2.1 Versuchstiere und Randomisierung der Gruppen	7
2.2 Prämedikation, Narkoseeinleitung und Beatmung	7
2.3 Erfassung der Herzaktivität und der Sauerstoffsättigung	9
2.4 Chirurgische Präparation	9
2.5 Versuchsdurchführung	12
2.6 Messmethoden	14
2.6.1 Isoprostane	14
2.6.2 Stickstoffmonoxid, Nitrat- und Nitrit-Produktion	14
2.6.3 Parameter der Leberintegrität	15
2.6.4 Nierenfunktionsparameter	17
2.6.5 Atemmechanik	17
2.6.6 Sauerstoffbilanz	19
2.6.7 Hämodynamik	20
2.6.7.1 Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung	20
2.6.7.2 Intravasale Druckmessung	20
2.6.7.3 Herzzeitvolumen, intrathorakales und totales Blutvolumen	21
2.6.7.4 Regionaler Blutfluss der Leber	21
2.6.7.5 Mikrozirkulation der Ileummukosa	22
2.6.8 Blutgasanalyse	22
2.6.9 Laktat und Pyruvat	23
2.6.10 Noradrenalin im Plasma	24
2.7 Statistische Analyse	25

3 Ergebnisse	26
3.1 Isoprostane	26
3.2 Nitrat und NO	27
3.3 Parameter der Leberintegrität	28
3.4 Nierenfunktionsparameter	29
3.5 Lungenfunktion	30
3.6 Oxygenierungsparameter	32
3.7 Hämodynamik	34
3.7.1 Globale Hämodynamik	34
3.7.2 Regionale Hämodynamik	35
3.7.3 Mikrozirkulation	37
3.8 Blutgasanalyse	38
3.9 Laktat und Pyruvat	40
4 Diskussion	41
4.1 Diskussion	41
4.1.1 Diskussion der Methodik	41
4.1.2 Grenzen des Modells	43
4.2 Diskussion der Ergebnisse	44
4.2.1 Oxidativer und nitrosativer Stress	44
4.2.2 Einfluss der hyperoxischen Beatmung auf die Leber	46
4.2.3 Auswirkungen auf die Nierenfunktion	47
4.2.4 Auswirkungen auf die Lungenfunktion	48
4.2.5 Effekte der Hyperoxie auf die globale Hämodynamik	50
4.2.6 Veränderungen der regionalen Hämodynamik	51
4.2.7 Beeinflussung der Mikrozirkulation	52
4.2.8 Energiebilanz und Säure-Basen-Haushalt	54
4.3 Schlussfolgerung und klinische Relevanz	56
5 Zusammenfassung	58
6 Literaturverzeichnis	60
7 Danksagung	71
8 Lebenslauf	72

Abkürzungsverzeichnis

#	Markiert Signifikanz zwischen den Gruppen
\$	Markiert Signifikanz zum Ausgangswert
ΔA	Extinktionsdifferenz
$\Delta\text{-pCO}_2$	mukosal-arterielle Kohlendioxidpartialdruckdifferenz
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
μg	Mikrogramm
μl	Mikroliter
A	Absorption
A.	Arteria
$A_{\text{AST/ALT}}$	Aktivität AST/ALT
Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Analysis of Variance on Ranks
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
art.	arteriell
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Base Excess
Bili	Bilirubin
bzw.	beziehungsweise
C_{aO_2}	arterieller Sauerstoffgehalt
C_{Bili}	Bilirubinkonzentration
C_{cO_2}	Sauerstoffgehalt im endkapillaren alveolären Blut
C_{hvO_2}	hepatovenöser Sauerstoffgehalt
$C_{\text{krea pl}}$	Kreatininkonzentration im Plasma
C_{L}	Compliance der Lunge
Cl_{krea}	Kreatinin-Clearance
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COLD	Circulation, Oxygenation, Lung water and liver function diagnosis
C_{pvO_2}	portalvenöser Sauerstoffgehalt

C_{Pyr}	Pyruvatkonzentration
C_{Standard}	Konzentration Standard
$C_v\text{O}_2$	Sauerstoffgehalt im gemischt-venösen Blut
$D_{\text{av}}\text{O}_2$	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
DHBA	Dihydroxybenzylamin
DNA	Desoxiribonukleinsäure
DO_2	globales Sauerstoffangebot
DO_2 Leber	Sauerstoffangebot der Leber
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ERO_2 gut	Sauerstoffextraktionsrate des Darms
et al.	und Mitarbeiter
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
FiO_2	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Fr.	Frenche
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
H^+	Proton
H_2O	Wasser
Hb	Hämoglobinwert
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
hv	hepatisch-venös
HZV	Herzzeitvolumen
i	Index
I/E	Inspiration/Expiration
IL	Interleukin
im-Perfusion	ileal-mukosale Perfusionseinheiten
im- pO_2	ileal-mukosaler Sauerstoffpartialdruck
INF	Interferon
iNOS	induzierbare NO-Synthetase
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L/P-Quotient	Laktat/Pyruvat-Quotient

LDH	Laktatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharide
M	molar
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MDH	Malatdehydrogenase
MG _{Pyr}	Molekulargewicht von Pyruvat
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MODS	Multiorgan Dysfunktion Syndrom
MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
MZP	Messzeitpunkt
N ₂ O ₃	Distickstofftrioxid
NAD ⁺	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADH	Nicotinamid-AdeninDinucleotid-Hydroeen
NaOH	Natronlauge
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₂ ⁻	Nitrit
NO ₂	Stickstoffdioxid
NO ₃ ⁻	Nitrat
NOA pl	NoradrenalinKonzentration im Plasma
NO _{ex}	Stickstoffmonoxid expiratorisch
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
PAF	Platelet Activating Factor
P _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO ₂ /FIO ₂	Horowitz-Quotient
PAOP	pulmonalarterieller Okklusionsdruck
P _{aw}	Atemwegsdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PEEP _i	positiver endexpiratorischer Druck während des Okklusionsmanövers
pg	Picogramm
P _{hv} O ₂	hepatovenöser Sauerstoffpartialdruck

P_{\max}	Atemwegsspitzendruckes
P_{okk}	Okklusionsdruck
ppb	parts per billion
$P_{\text{pv}}\text{O}_2$	portalvenöser Sauerstoffpartialdruck
pv	portal-venös
Q_{ha}	Blutfluss der Arteria hepatica
Q_{Leber}	totale Leberperfusion
Q_{pv}	portalvenöse Perfusion
Q_s/Q_t	pulmonaler Shunt
R	Resistance
$S_a\text{O}_2$	arterielle Sauerstoffsättigung
$S_{\text{hv}}\text{O}_2$	hepatovenöse Sauerstoffsättigung
SOD	Superoxid Dismutase
sog.	so genannt / so genannten
$S_{\text{pv}}\text{O}_2$	portalvenöse Sauerstoffsättigung
TBV	totales Blutvolumen
$\text{TNF } \alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
U	Unit
UK	United Kingdom
USA	United States of America
V / t	Flow (Volumen pro Zeiteinheit)
V.	Vena
vgl.	vergleiche
VO_2	systemischer Sauerstoffverbrauch
$\text{VO}_2 \text{ Leber}$	Sauerstoffverbrauch der Leber
V_T	totales Atemvolumen
ZVD	Zentralvenöser Druck
$Q_{\text{pv}}/\text{HZV } \%$	Anteil des portalvenösen Flusses am Herzzeitvolumen in Prozent
$Q_{\text{Leber}}/\text{HZV } \%$	Anteil der Gesamtleberdurchblutung am Herzzeitvolumen in Prozent

1 Einleitung

1.1 Sauerstoff, Freund oder Feind?

Schon von seinen Entdeckern Lavoisier und Priestley wurde erkannt, dass der Sauerstoff, obwohl lebensnotwendig, ein gefährliches, toxisches Potenzial in sich birgt. Untersuchungen, die die Sauerstofftoxizität eindeutig belegen, lassen sich in der Literatur zeitlich dementsprechend weit zurück verfolgen. Als hauptsächlicher Pathomechanismus der Sauerstofftoxizität wird der sog. „oxidative Stress“ [98], d.h. die übermäßige Produktion von Sauerstoffradikalen angesehen. Darüber hinaus ist die Beeinträchtigung der Lungenfunktion bei Hyperoxie-Exposition bekannt [100].

Auch in jüngerer Zeit konnten unerwünschte Effekte hoher Sauerstoffkonzentrationen immer wieder beobachtet werden. In Studien zur Hyperoxie während Narkosen kam es zum Beispiel zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel der Parameter des oxidativen Stresses und zu einem Abfall des Blutdruckes [50], wobei diese Effekte durch die Gabe von Antioxidantien verhindert werden konnten [63]. Der Reanimationserfolg asphyktischer Kinder war nach Sauerstoffatmung deutlich schlechter als bei Kindern die mit einem der Raumluft entsprechenden FiO_2 beatmet wurden [97]. Es wurde auch vermutet dass es unter Hyperoxie zu einer Störung der Wundheilung nach chirurgischen Eingriffen kommen kann. In dieselbe Richtung deutete eine Studie von Pryor et al. [87] an 165 Patienten nach großen abdominellen Operationen, in der es unter Sauerstofftherapie zu einer deutlich gesteigerten Zahl an Wundinfektionen kam. Diese Studie wurde jedoch sehr kontrovers diskutiert und deren Ergebnisse aufgrund methodischer Probleme stark angezweifelt.

Vor dem Hintergrund all dieser toxischen Eigenschaften des Sauerstoffs schien es in den letzten Jahren umso erstaunlicher als plötzlich positive Effekte einer hyperoxischen Beatmung beschrieben wurden. Bei genauerer Betrachtung muss diese Tatsache aber gar nicht so überraschend erscheinen, wie man zunächst anhand des Dogmas der Sauerstofftoxizität annehmen könnte, denn schlussendlich hängt die Toxizität einer Substanz von ihrer Dosis ab.

Hintergrund entsprechender Studien waren u.a. Überlegungen zur erhöhten bakteriziden Aktivität von Neutrophilen, d.h. letztlich verbesserten Infektabwehr unter höheren Sauerstoffkonzentrationen [32]. Dementsprechend konnten Greif et al. in einer Studie an 500 Patienten nach colorektalen Resektionen eine signifikant verbesserte Wundheilung in der Hyperoxiegruppe zeigen [32]. In einer weiteren Studie [33] konnte die gleiche Forschergruppe demonstrieren dass es unter einer Beatmung mit 80% Sauerstoff während colorektalen Resektionen zu einer Verringerung der Inzidenz an postoperativer Übelkeit und Erbrechen kommt. Diese positiven Effekte einer intraoperativ hyperoxischen Sauerstoffbeatmung konnten schließlich in einer großen Multicenterstudie [49] bestätigt werden.

Des Weiteren gibt es noch eine Reihe anderer Studien die eine günstige Wirkung der Atmung, bzw. Beatmung mit 100% Sauerstoff belegen. Es konnte in isolierten Langendorf-Organpräparationen gezeigt werden, dass eine hyperoxische Vorbehandlung die myokardiale Toleranz gegenüber Ischämie/Reperfusionsschäden im Sinne einer Präkonditionierung durch Sauerstoffradikale verbessert [110]. In verschiedenen Schockmodellen konnte eine kreislaufstabilisierende Wirkung [117] sowie eine Verbesserung der Überlebensraten von Versuchstieren, die einer Hämodilution auf Werte unterhalb des sog. Kritischen Hämatokrits ausgesetzt waren [70;71], dokumentiert werden. Darüber hinaus kam es bei hyperoxischen Versuchen an Ratten zu einer Steigerung des Blutdrucks, einer Umverteilung des HZV zugunsten der Organe der Hepatosplanchnikusregion sowie der Nieren, einer verbesserten Mikrozirkulation und einer verminderten systemischen Ausschüttung von Entzündungsmediatoren [10;12]. Klinische Daten zeigten zudem, dass eine transitorische Hyperoxie, aufgrund einer Vasokonstriktion, einen Blutdruckabfall verhindern kann [107].

Die oben aufgeführten Studien geben also Hinweise, dass der Sauerstoff neben seinen unbestrittenen aber dosisabhängigen toxischen Eigenschaften eventuell auch das Potenzial besitzt, positive Effekte zu bewirken. Da der Grenzwert und die Expositionsdauer unter welchen es zu keiner erhöhten Sauerstofftoxizität kommt unklar sind [49], stellt sich natürlich die Frage nach einer vernünftigen Risiko/Nutzen-Relation. Insbesondere die oben erwähnten Effekte auf Infektabwehr sowie die Beobachtungen an septischen Ratten werfen besonders nachdrücklich die Frage auf, ob die Beatmung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen

nicht speziell bei septischen Patienten positive Wirkungen haben könnte. Diese Überlegung steht sogar im Einklang mit dem sog. „early goal directed therapy“-Konzept, einem etabliertem Therapiestandard zur initialen Sepsisbehandlung, der die Mortalität dieses Krankheitsbildes senken konnte und darauf abzielt, die Sauerstoffversorgung der Organe zu erhalten bzw. zu verbessern.

Einschränkend muss aber bemerkt werden, dass die meisten Studien zu dieser Thematik an hypodynamen Kurzzeitmodellen mit Nagetieren durchgeführt wurden, welche durch Hypotension und ein niederes HZV charakterisiert sind. Dies entspricht dem Gegenteil der hyperdynamen Zirkulation, wie sie normalerweise bei Patienten im septischen Schock beobachtet wird. Des Weiteren unterscheiden sich Nagetiere stark in ihrer Immunantwort [5] und der antioxidativen Kapazität ihres Gewebes sowie ihrer Sensitivität gegenüber oxidativem Stress [29;30] von größeren Tieren und Spezies.

Aus diesen Gründen und der Tatsache, dass eine hyperoxische Beatmung im septischen Schock bisher nur ungenügend untersucht worden ist [25], ergab sich für uns die Notwendigkeit einer Studie, die sich mit dem Thema einer hyperoxischen Sauerstoffgabe im hyperdynamen Langzeitversuch am septischen Schweinmodell auseinandersetzt.

1.2 Pathophysiologie der Sepsis

Unter Sepsis versteht man die komplexe systemische Reaktion des Organismus auf die Einschwemmung von Bakterien und/oder ihrer Toxine. Als Folge der inflammatorischen Reaktion kann man kardiovaskuläre Phänomene (Hypotension, Tachykardie), Immunphänomene (Fieber oder Hypothermie, Leukozytose oder Leukopenie) sowie Tachypnoe und Organversagen (z.B. Nierenversagen, Leberversagen) beobachten [11].

Neben einer Aktivierung der Gerinnungskaskade [9] und der Ausschüttung verschiedener Mediatoren wie Tumornekrosefaktor alpha ($TNF\alpha$), Interleukinen (IL), Platelet Activating Factor (PAF), Thromboxane, Prostaglandine und Stickstoffmonoxid (NO) [83;116] spielt die Steigerung des oxidativen Stress eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Sepsis [18;114]. Diese zusätzliche Belastung durch freie Radikale im Verlauf eines septischen Prozesses konnte in einer Reihe von Studien anhand gesteigerter Parameter des oxidativen Stress [61;80] und verminderten Antioxidantienpiegeln [59;115] nachgewiesen werden. Therapieversuche mit exogen zugeführten Antioxidantien führten jedoch bisher zu widersprüchlichen Ergebnissen [89;115].

Durch die Aktivierung der induzierbaren NO-Synthetase (iNOS) über $INF\gamma$, $TNF\alpha$, IL-1 β , PAF, sowie bestimmte Toxine der Bakterienwand wie Lipopolysaccharide und Lipopeptide entsteht nitrosativer Stress. Hierbei kommt es zu einer überschießenden NO-Produktion, welche eine Vasodilatation und dadurch eine Hypotension zur Folge hat. Dies konnte experimentell durch iNOS-Inhibitoren verhindert werden [23]. Verstärkt wird der Effekt noch durch die Oxidation von Katecholaminen über Sauerstoffradikale, was zu ihrer Deaktivierung führt und so eine zusätzliche Vasokonstriktorenantwort verringert [60]. Es resultiert ein erhöhtes venöses Pooling und eine erniedrigte Perfusion von Geweben und Organen, woraus eine Imbalance zwischen dem systemischen Sauerstoffangebot und dem Sauerstoffbedarf entsteht. Hieraus entwickelt sich ein Teufelskreis der in einer globalen Hypoxie oder in einem Schock endet [6].

Eine besondere Auswirkung auf die Entstehung des Multiorganversagens während einer Sepsis wird diesem Effekt in Bezug auf die Hepato-Splanchnikusregion zugeschrieben. Es konnte gezeigt werden dass der Aufrechterhaltung, bzw.

der Verbesserung von Durchblutung, Sauerstoffversorgung und Stoffwechselaktivität dieser Organe in der Therapie des septischen Schocks eine bedeutende Rolle zukommt [40]. Im Einklang hiermit konnten Rivers et al. in der jüngsten Vergangenheit zeigen, dass die bereits erwähnte, möglichst frühzeitige, zielgerichtete Therapie ("early goal-directed therapy") in den ersten Stunden, den sog. "golden hours" eines septischen Prozesses zu einer signifikant verminderten Mortalität, auch auf längere Sicht hinaus, führt [90]. Diese Therapie zielt darauf ab, durch zielgerichtete Optimierung der Vor- und Nachlast sowie der myokardialen Kontraktilität, eine Verbesserung der systemischen Sauerstoffversorgung zu gewährleisten und dadurch eine Organdysfunktion zu verhindern. Als wichtigster Zielparameter gilt hierbei eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung von mindestens 70%. Des Weiteren sollte der mittlere arterielle Blutdruck über 65 mmHg und der zentralvenöse Druck über 8-12 mmHg liegen. Rivers et al. erreichten diese Werte über Erythrozytentransfusionen, Dobutamingaben und mit Hilfe von mechanischer Beatmung.

Aufgrund der oben beschriebenen Datenlage [10;12;32;33;49;70;71;107;117] lässt sich die Hypothese aufstellen, dass eine hyperoxische Beatmung, als Zusatzmaßnahme im Rahmen einer early goal-directed therapy, zu einer weiteren Optimierung der Zielparameter und einer Verbesserung des Outcome führen könnte.

1.6 Fragestellung

Die konkreten Fragen, die im Rahmen dieser Studie geklärt werden sollten waren:

- Kommt es unter der Therapie mit 100% Sauerstoff zu einem zusätzlichen Anstieg der Parameter des oxidativen Stress?
- Welche Auswirkungen entstehen aus der hyperoxischen Beatmung auf die Funktion einzelner Organsysteme wie Leber, Nieren und Lunge?
- Kommt es unter Beatmung mit 100% Sauerstoff, wie in einigen hypodynamen Kleintiermodellen beobachtet, zu einer Verbesserung der Makro- und Mikrozirkulation im Sinne einer gesteigerten Perfusion der Organe des Hepato-Splanchnikusgebietes und somit auch zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Darmes und der Leber?
- Ist eine kreislaufstabilisierende Wirkung, charakterisiert durch einen geringeren Katecholaminbedarf, wie sie bei Hyperoxiestudien in hypodynamen Schockmodellen an Ratten beobachtet werden konnte, nachweisbar?

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere und Randomisierung der Gruppen

Für die Durchführung der Studie wurden 24 deutsche Landschweine beider Geschlechter mit einem Körpergewicht zwischen 41 und 59 kg verwendet.

Das Studienprotokoll ist durch den Tierschutzbeauftragten der Universität Ulm sowie durch die Tierschutzkommission des Landes Baden-Württemberg in Tübingen genehmigt worden.

Die Tiere wurden zwei Versuchsgruppen a 10 Schweinen sowie einer Vorversuchsgruppe von 4 Tieren zugewiesen. Die Vorversuchsgruppe diente der Erprobung der chirurgischen Instrumentation, vor allem aber der Bestimmung der zur Induktion einer adäquaten Peritonitis geeigneten Menge an autologem Faeces.

Die eine Versuchsgruppe bestand aus 7 männlichen und 3 weiblichen Schweinen mit einem mittleren Körpergewicht von 51 kg und diente als Kontrolle. Die andere Gruppe bestand aus 5 männlichen und 5 weiblichen Tieren mit einem mittleren Körpergewicht von 48.5 kg und war die eigentliche Versuchsgruppe.

2.2 Prämedikation, Narkoseeinleitung und Beatmung

Vor dem chirurgischen Eingriff wurden die Tiere einer Nahrungskarenz von 24 Stunden unterzogen in der sie freien Zugang zu frischem Wasser hatten. Außerdem erfolgte die Prämedikation eine Stunde vor Narkosebeginn mit intramuskulär verabreichtem Atropin (2,5 mg Atropinsulfat[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und Azaperon (150-200 mg Stresnil[®], Cilag-Janssen, Neuss).

Die Einleitung der Anästhesie erfolgte über eine Venenverweilkanüle (18 G Venflon[®], Becton Dickinson Infusion Therapy AB, Helsingborg, Schweden), die in eine Ohrvene angelegt wurde, mit 0,5 mg Atropin, 1-2 mg/kg Propofol (Propofol[®]-Lipuro 2%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und 1,5-2 mg Ketamin (Ketavet[®], Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen).

Die Schweine wurden auf dem OP-Tisch in Rückenlage gelagert, orotracheal intubiert und anschließend maschinell beatmet (Servo Ventilator[®] 900 B, Siemens-Elema, Erlangen).

Die Beatmung erfolgte volumenkontrolliert mit einem Tidalvolumen von 8 ml/kg KG bei einem FiO₂ von 21% und 10-12 Ventilationen pro Minute um den pCO₂ auf Werte zwischen 35 und 45 mmHg einzustellen.

Das Verhältnis der Inspirations- zur Expirationsdauer betrug 1:2.

Die Vermeidung einer lagerungsbedingten Bildung von Atelektasen sollte durch die Verwendung eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) von 8 cm Wassersäule sichergestellt werden.

Die Anästhesie und Analgesie wurde im weiteren Verlauf mit einer kontinuierlichen intravenösen Verabreichung von 0,14 mg/kg/h Pentobarbital (Narkodorm[®], Alvetra, Neumünster) mit einem Perfusor (Perfusor[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und intermittierenden Boli von 30 µg/kg Buprenorphin (Temgesic[®], Boehringer GmbH, Mannheim, Deutschland) fortgeführt.

Die Muskelrelaxation erfolgte mit einer kontinuierlichen intravenösen Gabe von Alcuronium (Alloferin[®], Hoffmann-La Roche, Basel)

Parallel zur Einleitung der Anästhesie wurden 0,5 g/kg autologen Faeces gesammelt, in 100 ml Salzlösung (Ringer-Lactat, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) gelöst und bis zur Einleitung der Peritonitis bei 38 °C kultiviert.

2.3 Erfassung der Herzaktivität und der Sauerstoffsättigung

Die Überwachung der Herztätigkeit erfolgte über eine kontinuierliche EKG-Ableitung (HP-Monitor Modell 66S[®], Hewlett-Packard, Andover, USA). Die Hirnfunktion wurde über eine dauerhafte EEG-Erfassung (Neurotrac[®] Interspec Medical, Cronshocken, USA) aufgezeichnet. Die Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung erfolgte mit einem an den Schwanz geklemmten Pulsoximeter (Capnomac Ultima[®], Datex, Helsinki, Finnland).

Die Körperkerntemperatur wurde ebenfalls über einen rektal eingeführten Temperaturfühler (HP-Monitor Modell 66S, Hewlett-Packard, Andover, USA) überwacht. Mit einer Heizmatte auf dem OP-Tisch oder gegebenenfalls mit Kühlung wurde sie während der gesamten Versuchsdauer zwischen 37 °C und 39 °C gehalten.

2.4 Chirurgische Präparation

Die Tiere wurden vor dem Eingriff gewaschen und rasiert. Die Haut wurde entfettet, desinfiziert und schließlich steril abgedeckt. Die Hautareale in denen chirurgische Eingriffe erfolgten, wurden mit einer transparenten Folie abgedeckt.

Die rechte und linke Jugularvene, als auch die rechte und linke Femoralarterie wurden chirurgisch freipräpariert. Ein zentraler Venenkatheter (ARROW 8,5 Fr., ARROW Internat. Inc., Reading USA) für die Applikation von Medikamenten und Flüssigkeit wurde in die obere Hohlvene eingeführt. Zur kontinuierlichen Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD) und des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (MPAP), sowie zur Messung des pulmonalarteriellen Okklusionsdruck (PAOP) und des Herzzeitvolumens (HZV) wurde ein Pulmonalarterienkatherter (Thermodilutionskatherter Modell 93A 754 717, Fa. Baxter Healthcare, Irvine CA, USA) über die rechte Submandibularvene eingeschwenkt.

In eine der Femoralarterie wurde ein Katheter (Introducer Kit Pulsion, Medizintechnik München) zur kontinuierlichen, arteriellen Blutdruckmessung und Probenentnahme eingeführt, während über die andere Arterie ein 4 French Thermodilutions-Fieberoptik-Katheter (Pulsiocath 4 Fr., Medizintechnik München) zur Doppelindikator-dilutionsmessung platziert wurde.

Über eine mediane Laparotomie wurde der Zugang zu den Viszeralorganen ermöglicht und die V. porta sowie die A. hepatica communis distal vom Abgang der A. gastroduodenalis dargestellt. Um diese Gefäße wurden vorkalibrierte perivaskuläre Ultraschall-Flusssonden (Flowmeter T 206[®], Transonic Systems, Ithaca, NY, USA) für die Messung des Blutflusses positioniert.

Zur Überwachung der Darm-Mikrozirkulation wurden zwei kleine Inzisionen in das viszerale Peritoneum des Ileums gemacht, über welche Sonden für die Sauerstoffpartialdruckmessung (OxyLab pO₂[®], Oxford Optronix, Oxford, UK) und Laser-Doppler-Flussmessung (OxyLab LDF[®], Oxford Optronix, Oxford, UK) in der Darmwand befestigt wurden.

Es wurde eine Schleifenileostomie durchgeführt, wobei die Ileumschlinge durch einen lateralen Hautschnitt geführt und an der Bauchwand so fixiert wurde, dass die mukosale Seite an der Oberfläche zu liegen kam. Über diesen Zugang führte man einen fiberoptischen pCO₂-Sensor (Paratrend 7, Biomedical Sensors, Highwycombe, UK) ein. Versorgt wurde das Stoma mit einem Stomabeutel (Stomadres plus[®], Bristol-Myers, Baar, Schweiz) um die empfindliche Mukosa vor Austrocknung und Verletzung zu schützen.

Für die Einleitung der Peritonitis und für die Bewertung des Aszites wurden zwei Drainagen (36 CH, MEDICOPLAST International GmbH, Illingen, Deutschland) durch die Wand des Abdomens platziert. Unter Ultraschallführung wurden Katheter (ARROW 4 Fr., ARROW Internat. Inc., Reading, USA) für die Blutentnahme in die Portalvene und über die rechte Jugularvene in eine Lebervene vorgeschoben. Für die Überwachung der Diurese und zur Urinausleitung wurde eine Blasenpunktion durchgeführt und mit einem suprapubischen Blasenkatheter (Zystofix[®], Fresenius, Bad Homburg) versorgt. Alle Katheter wurden an ihren Eintrittstellen fixiert und die entstanden Wunden chirurgisch versorgt.

Die Katheter zur Druckmessung wurden an ein kontinuierliches Spülsystem (Intraflow II, Sorensen Research, Salt Lake City, Utah, USA) angeschlossen und mit Druckaufnehmern (Medex MX 80 pressure transducers, Medex Inc., Hillard, USA) verbunden. Die Messdaten wurden auf einem Monitor (HP 66S[®], Hewlett-Packard, Palo Alto, USA) wiedergegeben.

In der Phase der chirurgischen Präparation wurde kontinuierlich Ringer-Lösung (Ringer-Lactat, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) (10 ml/kg/h) als Basisinfusion gegeben, während Hydroxyethylstärke (Infukoll® HAES 6%, Serumwerk, Bernburg) nur substituiert wurde wenn es nötig war, um einen konstanten Druck im Kreislaufsystem aufrecht zu erhalten.

Nach dem Eingriff erfolgte eine Ruhepause von acht Stunden, die zur Erholung nach dem Trauma und zum Ausschluss postoperativer Komplikationen dienen sollte. Anschließend wurde die Messung der Ausgangswerte durchgeführt.

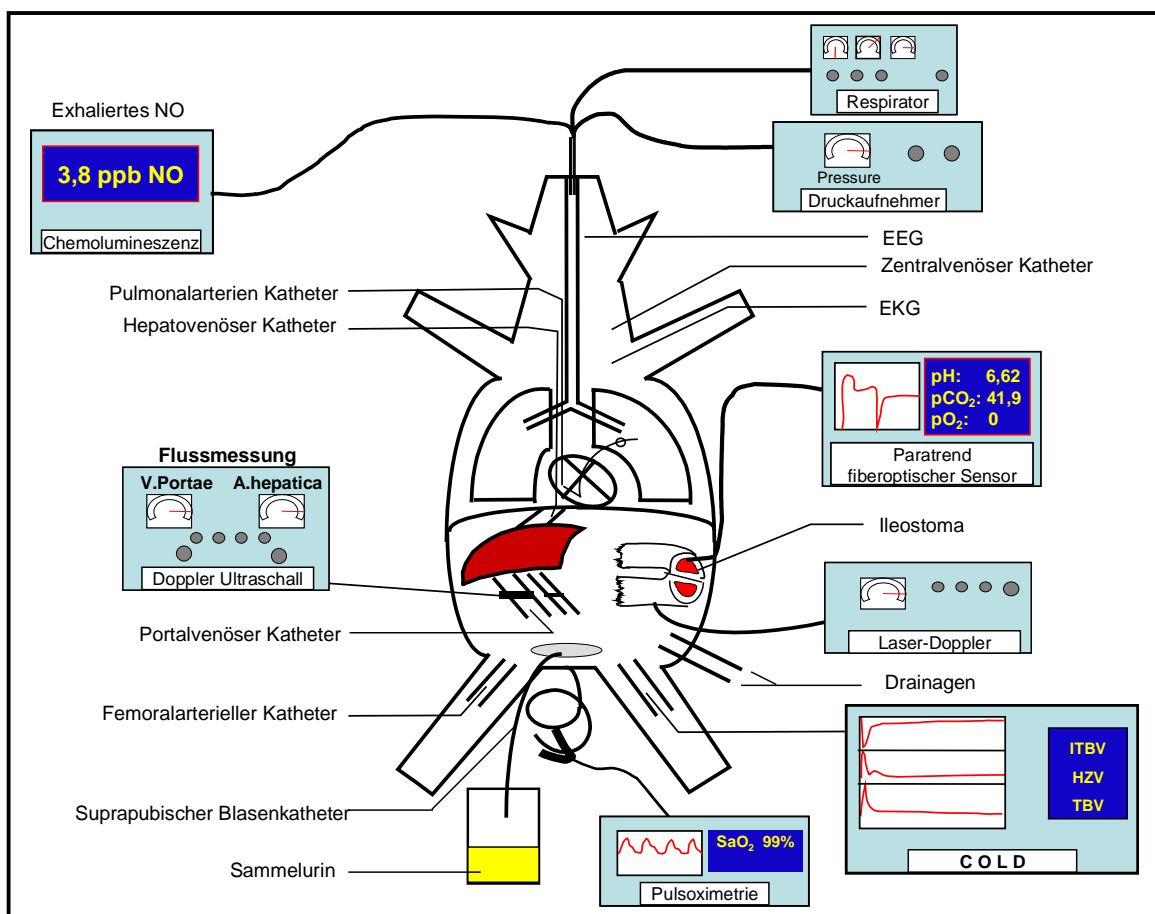


Abb. 1: Schematische Darstellung der Instrumentierung

EEG = Elektroenzephalogramm, EKG = Elektrokardiogramm, ppb = Parts per billion, NO = Stickstoffmonoxid, pCO₂ = Partialdruck Kohlendioxid, pO₂ = Partialdruck Sauerstoff, SaO₂ = Sauerstoffsättigung, ITBV = intrathorakales Blutvolumen, HZV = Herzzeitvolumen, TBV = totales Blutvolumen, COLD = Circulation, Oxygenation, Lung water and liver function diagnosis

2.5 Versuchsdurchführung

Nach Erfassung der Ausgangswerte wurde die fäkale Peritonitis, durch Inokulation von 100 ml der autologen Faeces-Suspension über die zwei Drainageschläuche in die Abdominalhöhle, eingeleitet. Hinterher blieben die Drainagen für die nächsten zwölf Stunden zugeklemmt.

Die weiteren Messungen wurden 12, 18 und 24 Stunden nach der Peritonitiseinleitung durchgeführt.

Über die Versuchsphase wurden die Einstellungen am Beatmungsgerät so gewählt, dass ein Tidalvolumen von 8 ml/kg, ein PEEP von 10 cm H₂O, eine Inspirations/Expirationsrate von 1:1,5 und ein Spitzenatemwegsdruck von nicht mehr als 40 cm H₂O erreicht wurden. Bei Absinken der PaO₂/FiO₂-Rate auf kleiner 300 mmHg wurde der PEEP auf 12-15 cm H₂O erhöht und die I/E-Rate auf 1:1 gestellt. Die Respirationsrate wurde auf Werte von einem arteriellem pCO₂ zwischen 35-45 mmHg reguliert.

Während der 24 Stunden Überwachungsphase wurde kontinuierlich 7,5ml/kg/h Ringer Lösung (Ringer-Laktat Lösung, Serag Wiessner KG, Naila, Deutschland), 15 ml/kg/h Hydroxyethylstärke (Infukoll[®] HAES 6%, Serumwerk, Bernburg) infundiert um die kardialen Füllungsdrücke (ZVD und PAOP) über 15 mmHg, und das Intrathorakale Blutvolumen (ITBV) über 25 ml/kg zu halten. Die Infusionsrate wurde reduziert wenn der ZVD oder der PAOP auf über 18 mmHg anstiegen.

Wenn nötig erfolgte eine kontinuierliche Noradrenalininfusion (Arterenol[®], Aventis Pharma, Frankfurt) von 0,05 µg/kg/min die den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) auf die Höhe des Ausgangsniveaus zu Beginn der Peritonitiseinleitung zurückbringen sollte. Um eine durch Tachyarrhythmie verursachte Ischämie zu vermeiden wurde die Noradrenalininfusion nicht weiter erhöht wenn die Herzfrequenz Werte von über 160 Schlägen pro Minute betrug.

Die Beatmung der Tiere in der Kontrollgruppe erfolgte kontinuierlich mit einem Sauerstoffanteil von 21%, welcher nur verändert wurde um die arterielle Sauerstoffsättigung bei 88%-92% zu halten.

In der Hyperoxiegruppe wurde der FiO_2 parallel zur Peritonitisinduktion auf 1,0 gestellt und auf diesem Level bis zum Ende des Versuches belassen.

Die Ergebnisse der Konzentrationen der Leberenzyme, des Bilirubin, des Serum-Kreatinin, der Isoprostane und der Nitrat/Nitritkonzentration wurden auf die Menge an Protein im Plasma umgerechnet. Hierdurch können Verdünnungseffekte, die durch zusätzliche Flüssigkeitssubstitution entstehen, korrigiert werden.

Nach der letzten Messung folgte in tiefer Narkose die Tötung der Tiere mittels einer Injektion von hochkonzentriertem Kaliumchlorid.

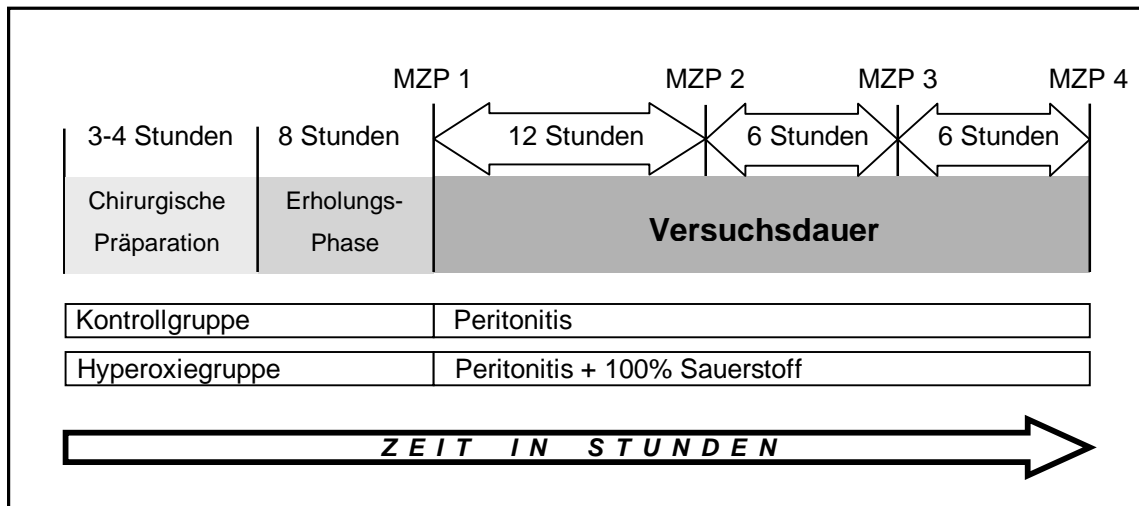


Abb. 2: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

MZP = Messzeitpunkt

2.6 Messmethoden

2.6.1 Isoprostane

Die Bestimmung der Isoprostane als Marker des oxidativen Stresses erfolgte mit einem handelsüblichen ELISA-Kit (8-Isoprostane EIA Kit, Cayman Chemical, Ann Arbor, USA) zu den Hauptmesszeitpunkten aus arteriellem Plasma [85].

Das Prinzip dieses ELISAs beruht auf der Konkurrenz zwischen 8-Isoprostanen und 8-Isoprostane-Achetylcholinesterase (8-Isoprostane-Tracer) an einer begrenzten Anzahl von 8-Isoprostanen spezifischem Kaninchenantigen.

Da die Konzentration an 8-Isoprostane-Tracer immer konstant bleibt, während die Konzentration von 8-Isoprostanen variiert, verändert sich die Menge des Tracers der sich an das Kaninchenantigen bindet umgekehrt proportional zu der Konzentration an 8-Isoprostanen.

Zur Fixation binden sowohl die freien, als auch die gebundenen Kaninchenantigen-8-Isoprostankomplexe an monoklonale Anti-Kaninchen Maus Antikörper. Nachdem ungebundene Komplexe von der Platte gewaschen wurden (HydroFlex™, Tecan Trading AG, Schweiz) wird Ellman's Reagenz (Cayman Chemical, Ann Arbor, USA) hinzugefügt. Dieses hat über eine enzymatische Reaktion mit der Achetylcholinesterase als Produkt einen gelben Farbstoff zur Folge, dessen stärkste Absorption bei 412 nm mit dem ELISA-Plattenleser (Sunrise™, Tecan Trading AG, Schweiz) gemessen werden kann. Da die Intensität der Extinktion proportional zu der Menge an gebundenem 8-Isoprostane-Tracer ist, kann durch die umgekehrte Proportionalität der 8-Isoprostane deren Konzentration über eine geeichte Standardkurve abgelesen werden.

2.6.2 Stickstoffmonoxid, Nitrat- und Nitrit-Produktion

Die expiratorische NO-Konzentration wurde als Maß für die endogene NO-Produktion über Chemolumineszenz (NOA 280 NO Analyzer®, Sievers Medical Instruments, Boulder, Co, USA) gemessen [65]. Um eine exogene Zufuhr von NO aus der Raumluft auszuschließen, wurde die Inspirationsluft über einen Kohle- und Kaliumpermanganat-Filter geleitet. Vor jedem Messzeitpunkt wurde das Gerät

kalibriert. Da das Atemminutenvolumen zur Aufrechterhaltung einer Normokapnie im Verlauf des Versuches angepasst werden musste, ist die NO-Produktion als Produkt aus der expiratorischen NO-Konzentration und dem Atemminutenvolumen dargestellt [65].

Die Bestimmung der Nitrat- bzw. Nitritproduktion erfolgte ebenfalls über die Chemolumineszenz-Methode. Hierfür wurde das Nitrat/Nitrit im Serum mit Hilfe von Vanadiumchlorid zu NO reduziert und anschließend in einem Chemolumineszenz-analyser (NOA 280 NO Analyzer[®], Sievers Medical Instruments, Boulder, USA) gemessen. Um die Dilutionseffekte durch die Volumensubstitution zu beachten, sind die Werte für die Nitrat-Konzentration in $\mu\text{mol/g}$ Protein angegeben [27].

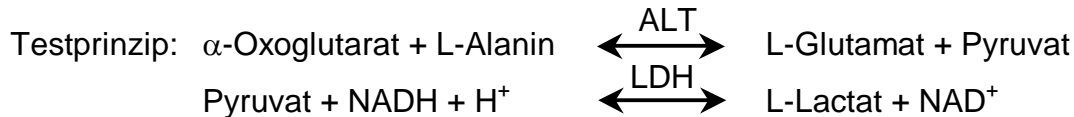
2.6.3 Parameter der Leberintegrität

Die Messung der Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) erfolgte zu den vier Hauptmesszeitpunkten aus heparinisiertem Plasma mit Hilfe zweier gebräuchlicher Kits (AS 1202, RANDOX Laboratories Ltd., Crumlin, UK ; AL 1200, RANDOX Laboratories Ltd., Crumlin, UK).

Reagenzien AST-Bestimmung: Puffer/Substrat Gemisch (Tris-Puffer 80 mmol/l, pH 7,5 / L-Aspartat 240 mmol/l)
Enzym/Coenzym/ α -Oxoglutarat Gemisch (MDH ≥ 420 U/l, LD ≥ 600 U/l, α -Oxoglutarat 12 mmol/l)

Testprinzip: α -Oxoglutarat + L-Aspartat $\xrightleftharpoons{\text{AST}}$ L-Glutamat + Oxalacetat
Oxalacetat + NADH + H⁺ $\xrightleftharpoons{\text{MDH}}$ L-Malat + NAD⁺

Reagenzien ALT-Bestimmung: Puffer/Substrat Gemisch (Tris-Puffer 100 mmol/l, pH 7,5 / L-Alanin 0,6 mmol/l)
Enzym/Coenzym/ α -Oxoglutarat-Gemisch
(α -Oxoglutarat 15 mmol/l, LDH $\geq 1,2$ U/ml, NADH 0,18 mmol/l)



Die Extinktion wurde bei einer Wellenlänge von 340 nm photometrisch (Spectronic Genesys II[®], Milton Roy, USA) bestimmt. Hierfür wurden 0,2 ml Probe mit 2 ml Enzym/Coenzym/ α -Oxoglutarat Gemisch in einer Küvette (10 • 10 mm, Sarstedt, Nümbrecht) gemischt und nach 1,2 und 3 Minuten gemessen. Aus der Differenz der einzelnen Extinktionen wurde der Mittelwert (ΔA) berechnet. Die Ermittlung der AST- und ALT-Aktivität erfolgte dann mit Hilfe folgender Formel:

$$A_{\text{AST/ALT}} = 1746 \cdot \Delta A \text{ 340 nm/Minute} \quad [\text{U/l}]$$

$A_{\text{AST/ALT}}$ = Aktivität von AST oder ALT,
 ΔA = Extinktionsdifferenz

Die Messung des Bilirubins erfolgte ebenfalls aus heparinisierem Plasma zu den Hauptmesszeitpunkten mit Hilfe eines Kits (BR 2361 RANDOX Laboratories Ltd., Crumlin, UK).

Reagenzien:	Reagenz 1	Sulphanylsäure	(29,0 mmol/l)
		Hydrochlorsäure	(164 mmol/l)
		Dimethylsulphoxide	(5,6 mol/l)
	Reagenz 2	Sodium nitrite	(0,35 mol/l)

Für die Bestimmung mussten 15 ml von Reagenz 1 mit 100 μ l von Reagenz 2 gemischt werden. Die Messungen erfolgten jeweils gegen einen Leerwert und einen Standard. Der Leerwert bestand nur aus Reagenz, für die anderen Messungen wurden noch 40 μ l Probe beziehungsweise Standardlösung hinzugegeben.

Gemessen wurde photometrisch (Spectronic Genesys II[®], Milton Roy, USA) bei einer Wellenlänge von 546 nm. Die Berechnung der Bilirubinkonzentration erfolgte anschließend nach folgender Formel:

$$C_{\text{Bili}} = \frac{A_{\text{Probe}}}{A_{\text{Standard}}} \cdot C_{\text{Standard}} \quad [\mu\text{mol/l}]$$

A = Absorption, C_{Bili} = Bilirubinkonzentration
 C_{Standard} = Konzentration Standard

2.6.4 Nierenfunktionsparameter

Die Kreatininbestimmung erfolgte zu den Hauptmesszeitpunkten mit einem Kit der Firma Randox (CR 528, RANDOX Laboratories Ltd., Crumlin, UK) aus Plasma.

Reagenzien: Kreatininstandard (177 $\mu\text{mol/l}$)
 Pikrinsäure (35 mmol/l)
 Natriumhydroxid (1,6 mol/l)
 Trichloressigsäure (1,2 mol/l)

Testprinzip: Kreatinin reagiert mit Pikrinsäure in alkalischer Lösung zu einem farbigen Komplex, dessen Absorption photometrisch bei einer Wellenlänge von 546 nm gemessen werden kann.

Die Berechnung der Kreatininkonzentration im Plasma erfolgte mit folgender Formel:

$$C_{\text{krea pl}} = \frac{A_{\text{Probe}}}{A_{\text{Standard}}} \cdot 177 \mu\text{mol/l} \quad [\mu\text{mol/l}]$$

A = Absorption, $C_{\text{krea pl}}$ = Kreatininkonzentration im Plasma

Die Berechnung der Kreatinin-Clearance erfolgte mit der Formel:

$$Cl_{\text{krea}} = \frac{\text{Volumen}_{(\text{Urin})} \cdot \text{Kreatinin}_{(\text{Urin})}}{\text{Kreatinin}_{(\text{Plasma})} \cdot \text{Urinsammelzeit}_{(\text{min})}} \quad [\text{ml/min}]$$

Cl_{krea} = Kreatinin-Clearance

2.6.5 Atemmechanik

Der Atemwegsdruck (P_{aw}) wurde über einen Anschluss zwischen dem Endotrachealtubus und dem Y-Stück mit einem Druckaufnehmer (142PC01G, Honeywell, Plymouth, Minesota, USA) gemessen. Die Erfassung des Flows erfolgte mit einem Pneumotachograph (Fleisch No. 2, Fleisch, Lausanne, Schweiz) welcher mit einem Druckübersetzer (PC 500, PasCal, Schwerin,

Deutschland) verbunden und für das jeweilige Gasgemisch kalibriert war. Für die Aufzeichnung der Parameter wurde das DaqBoard 216 A/D Konvertierungssystem (IOtech, Cleveland, Ohio, USA) und die Datenaquisitionsoftware DASyLab (Datalog, Mönchengladbach, Deutschland) benutzt.

Für die Bestimmung der Resistance erfolgte mit Hilfe der Okklusionstechnik nach der Methode von Bates et al. [4] die Ermittlung des Atemwegsspitzen druckes (P_{max}), sowie dem Atemwegsdruck direkt nach plötzlicher Flussunterbrechung (P_{okk}). Die Berechnung der Resistance erfolgte dann mit Hilfe folgender Formel:

$$\text{Resistance: } R = \frac{P_{max} - P_{okk}}{V / t} \quad [\text{cm H}_2\text{O/l/sec}]$$

R = Resistance, P_{max} = Atemwegsspitzen druck, P_{okk} = Okklusionsdruck
 V / t = Flow (Volumen pro Zeiteinheit)

Für die Berechnung der Compliance wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{Compliance: } C_L = \frac{V_T}{P_{okk} - PEEP_i} \quad [\text{ml/cm H}_2\text{O}]$$

C_L = Compliance der Lunge, V_T = totales Atemvolumen, P_{okk} = Okklusionsdruck
 $PEEP_i$ = positiver endexpiratorischer Druck während des Okklusionsmanövers

Die Messungen erfolgten zu den Messzeitpunkten 1, 2 und 4 vor und nach Wiedereröffnung der durch die Lagerung bedingten Alveolarverschlüsse mit einer kurzzeitigen Überdruckbeatmung von 40 cm H₂O (Recruitment).

Die Bestimmung des prozentualen pulmonalen Shuntvolumens (Q_s/Q_t %) erfolgte mit Hilfe folgender Formeln aus den Werten der Blutgasanalyse:

Sauerstoffgehalt im endkapillaren alveolären Blut:

$$C_cO_2 = (\text{Hb} \cdot 1,34) + (P_aO_2 \cdot 0,0031) \quad [\text{ml/100ml}]$$

Hb = Hämoglobin, P_aO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck

Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut:

$$C_aO_2 = (\text{Hb} \cdot 1,34 \cdot SaO_2) + (P_aO_2 \cdot 0,0031) \quad [\text{ml/100ml}]$$

Hb = Hämoglobin, SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung,
 P_aO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck

Sauerstoffgehalt im gemischt-venösen Blut:

$$C_vO_2 = (Hb \cdot 1,34 \cdot SvO_2) + (P_vO_2 \cdot 0,0031) \quad [ml/100ml]$$

Hb = Hämoglobin, SvO₂ = venöse Sauerstoffsättigung,
P_vO₂ = venöser Sauerstoffpartialdruck

Das prozentuale pulmonale Shuntvolumen errechnete sich dann folgendermaßen:

$$Q_s/Q_t \% = \frac{C_{cO_2} - C_{aO_2}}{C_{cO_2} - C_{vO_2}} \cdot 100$$

Q_s/Q_t % = prozentuales pulmonales Shuntvolumen,
C_cO₂ = Sauerstoffgehalt im endkapillaren alveolären Blut,
C_aO₂ = Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut,
C_vO₂ = Sauerstoffgehalt im gemischt-venösen Blut

2.6.6 Sauerstoffbilanz

Das globale Sauerstoffangebot (DO_{2 glob}) errechnet sich aus dem Herzzeitvolumen und dem arteriellen Sauerstoffgehalt. Entsprechend ergibt sich das regionale Sauerstoffangebot der Leber (DO_{2 Leber}) aus dem portalvenösen und hepatoarteriellen Blutfluss multipliziert mit dem portalvenösen und hepatoarteriellen Sauerstoffgehalt.

Sauerstoffgehalt (C_xO₂):

arteriell: $C_aO_2 = (Hb \cdot 1,36) \cdot S_aO_2 + (P_aO_2 \cdot 0,0031) \quad [ml/100ml]$

hepatisch-venös: $C_{hv}O_2 = (Hb \cdot 1,36) \cdot S_{hv}O_2 + (P_{hv}O_2 \cdot 0,0031) \quad [ml/100ml]$

portal-venös: $C_{pv}O_2 = (Hb \cdot 1,36) \cdot S_{pv}O_2 + (P_{pv}O_2 \cdot 0,0031) \quad [ml/100ml]$

Sauerstoffangebot (DO₂):

Global: $DO_2 = 10 \cdot C_aO_2 \cdot HZV \quad [ml/kg/min]$

hepatisch: $DO_{2 Leber} = 10 \cdot (C_aO_2 \cdot Q_{ha} + C_{pv}O_2 \cdot Q_{pv}) \quad [ml/kg/min]$

Für die Berechnung des systemischen Sauerstoffverbrauchs (VO₂) benötigt man primär die arteriell-venöse Sauerstoffdifferenz (D_{av}O₂), die sich aus dem Unterschied der Sauerstoffkonzentrationen im arteriellen und venösen Blut ergibt:

$$D_{av}O_2 = C_aO_2 - C_{hv}O_2 \quad [ml/100ml]$$

Hieraus errechnet sich nun der systemische Sauerstoffverbrauch:

$$VO_2 = 10 \cdot D_{av}O_2 \cdot HZV \quad [ml/kg/min]$$

Der Sauerstoffverbrauch der Leber (VO_2 Leber) errechnet sich aus der portal-venösen, hepato-venösen und der hepato-arteriellen hepato-venösen Differenz des Sauerstoffgehalts.

$$VO_2 \text{ Leber} = 10 \cdot (D_{pv-hv} + D_{a-hv}O_2) \cdot Q_{\text{Leber}} \quad [ml/kg/min]$$

2.6.7 Hämodynamik

2.6.7.1 Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung

Die Überwachung der Herztätigkeit erfolgte nach der EKG-Standardableitung II nach Einthoven über Elektroden die an den Läufen der Schweine fixiert wurden. Die Darstellung des EKG erfolgte kontinuierlich auf einem Überwachungsmonitor (HP 66S[®], Hewlett-Packard, Palo Alto, USA). Die Herzfrequenz errechnete sich aus der Anzahl an R-Zacken pro Zeiteinheit.

Die arterielle Sauerstoffsättigung wurde mit Hilfe eines am Schwanz des Tieres befestigten Sauerstoffclips (Capnomac Ultima[®], Datex, Helsinki, Finnland) erfasst und ebenfalls an den Überwachungsmonitor übermittelt.

2.6.7.2 Intravasale Druckmessung

Über in die A. femoralis, die A. pulmonalis und die V. cava superior eingebrachte, mit Spülsystemen (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) verbundene und elektro-mechanischen Druckwandlern (Modell 1290A Hewlett-Packard, Rockville, USA) versehene Katheter wurden der mittlere arterielle Druck (MAP), der zentralvenöse Druck (ZVD) und der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) kontinuierlich erfasst. Die Messung des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAOP) erfolgte intermittierend. Als Referenz für die Druckmessung galt die Höhe des linken Herzvorhofes. Alle Druckkurven wurden auf dem Überwachungsmonitor (HP 66S, Hewlett-Packard, Palo Alto, USA) wiedergegeben.

2.6.7.3 Herzzeitvolumen, intrathorakales und totales Blutvolumen

Die Messung des Herzzeitvolumens (HZV), des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) und des totalen Blutvolumens (TBV) erfolgte mit dem Pulsion COLD Z-021[®] System (Pulsion Medizintechnik, München). Hierbei kommen zwei unterschiedliche Messverfahren zur Anwendung. Es werden 10 ml einer Indocyaningrün-Lösung auf 2-4 °C abgekühlt und in die V. cava superior injiziert. Ein in die A. femoralis vorgeschobener Fiberoptik-Termistor-Katheter (ET-Pulsiocath PV 2023[®], Pulsion, München) registriert anschließend über ein Thermoelement die Temperaturänderung des Blutes sowie durch Remissionsspektrographie die Änderung der Farbstoffkonzentration. Der Farbstoff Indocyanin bleibt, da er sich schnell an Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht von über 70 000 Dalton bindet intravasal, während die Kälte der Lösung durch Konvektion und Diffusion an die sich im Thorax befindlichen Organe abgegeben wird.

Aus den hier ermittelten Werten berechnet das Gerät die oben genannten Parameter.

2.6.7.4 Regionaler Blutfluss der Leber

Die Messung der Gesamtleberdurchblutung erfolgte kontinuierlich dopplersonographisch mit dem Flowmeter T 206[®] (Transtronic Systems Inc., Ithaka, USA). Hierzu wurden die Blutflüsse der A. hepatica propria (Q_{ha}) und der V. porta (Q_{pv}) addiert.

Der Messkopf der Flowmetersonde besteht aus zwei Ultraschallgeneratoren und einem Reflektor. Die Schallgeneratoren dienen gleichzeitig als Schallempfänger. Für die Messung muss das entsprechende Blutgefäß zwischen Reflektor und dem Schallkopf liegen. Der Schallgenerator entsendet Schallwellen die das Blutgefäß durchqueren, am Reflektor umgelenkt und anschließend wieder vom Schallkopf empfangen werden. Nach dem Dopplergesetz errechnet das Transonic Messgerät nun aus den Schalllaufzeiten das Flussvolumen im Blutgefäß.

2.6.7.5 Mikrozirkulation der Ileummukosa

Die Messung des intramukosalen $p\text{CO}_2$ -Wertes erfolgte über einen in das Ileostoma eingeführten fiberoptischen Katheter (Paratrend 7[®], Biomedical Sensors, Highwycombe, UK). Basis für die Messung ist der Effekt, dass sich der Partialdruck eines flüssigen Medium (Mukosazelle) und der eines darüber befindlichen Gases (Luft im Darm) angleichen. Da die Gewebe eine freie Diffusibilität für CO_2 ermöglichen, und sich das Äquilibrium schnell ausbildet [7], lässt sich aus dem CO_2 -Partialdruck ($p\text{CO}_2$) des intestinalen Gases der intrazelluläre pH-Wert der Mukosazellen berechnen [53]. Die hier verwendete Sonde besteht aus zwei optischen Fasern zur Bestimmung des $p\text{CO}_2$ -und des pH-Wertes, einer miniaturisierten Clark-Elektrode zur Ermittlung des Sauerstoffpartialdruckes ($p\text{O}_2$) sowie einem Thermoelement zur Temperaturmessung.

Durch Subtraktion des arteriell, im Rahmen der Blutgasanalyse gemessenen $p\text{CO}_2$, vom intramukosalen $p\text{CO}_2$ -Wert, erhält man die iliomucosale $p\text{CO}_2$ -Differenz (Ileal mucosal-arterial $p\text{CO}_2$ gap).

Zur Messung der mikrovaskulären Durchblutungsrate wurde eine Laser-Doppler-Sonde (OxyLab LDF[®], Oxford Optronix, Oxford, UK), an der Ileumwand angebracht und mit Hilfe der Laser-Doppler-Methode die ileal-mukosalen Perfusions-einheiten bestimmt.

2.6.8 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse wurde mit dem kontinuierlichem Blutgas-Analysegerät Stat Profile Ultra[®] (Nova Biomedical, Waltham, USA) durchgeführt. Das Gerät ermittelte die Werte für $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$, pH-Wert, Bicarbonat und Base Excess (BE) bei 37 °C.

Die Messungen für Gesamthämoglobin und Hämoglobinsauertoffsättigung erfolgten mit dem CO-Oximeter 281[®], (Instrumentation Laboratories Company, Lexington, USA), der zuvor für Schweineblut kalibriert wurde.

Die Messungen wurden zu den Messzeitpunkten aus dem heparinisierten Blut von A. femoralis, V. porta und einer Lebervene durchgeführt.

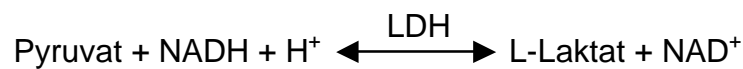
2.6.9 Laktat und Pyruvat

Die Messung des Laktat und Pyruvat erfolgte zu den Hauptmesszeitpunkten aus arteriellem, hepatovenösem und portalvenösem Plasma.

Die Bestimmung des Laktat erfolgte mit einem automatischen Blutlaktatanalysegerätes (YSI Modell 2300 STAT[®], Schlag Wissenschaftliche Messinstrumente, Bergisch Gladbach).

Die Bestimmung des Pyruvat erfolgte indirekt photometrisch (Spectronic Genesys II[®], Milton Roy, USA).

Prinzip der Bestimmung:



Folgende Reagenzien wurden hierbei verwendet:

Pyruvatpuffer: 14 g Triethanolaminhydrochlorid (0,75 mol/l, Triethanolaminhydrochlorid kristallisiert, Boehringer, Mannheim) und 0,28 g EDTA-NA₂H₂ • 2 H₂O (7,5 mmol/l, EDTA Boehringer Mannheim) in 80 ml Aqua bidest. lösen. Anschließend den pH-Wert mit NaOH (5 mol/l) auf 7,6 einstellen und dann mit Aqua bidest. auf 100 ml auffüllen.

Lösung II: 30 mg NADH-Na₂ (Boehringer, Mannheim) und 60 mg NaH-CO₃ in 6 ml Aqua bidest. lösen.

Enzym: L-Laktat-Dehydrogenase (Boehringer, Mannheim)

Das in Li-Heparin Monovetten (S-MONOVETTE[®], Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) abgenommene Vollblut wurde bei 4 °C mit 3000 U/min 10 Minuten zentrifugiert. Anschließend erfolgte die Enteiweißung durch Zugabe von jeweils 1 ml Plasma zu 1 ml gekühlter Perchlorsäure (0,6 mol/l, Boehringer, Mannheim) und nochmaliger Zentrifugation. Vom Überstand wurden 1,5 ml abpipettiert und der pH-Wert auf 7,0 eingestellt. Danach wurden die Proben 30 Minuten auf Eis gestellt und erneut zentrifugiert. Von den Überständen wurden jeweils 500 µl in Einmalküvetten (10 • 10 mm, Sarstedt, Nümbrecht) abpipettiert und mit 500 µl Pyruvatpuffer, 500 µl Aqua bidest. und 50 µl Lösung II gemischt.

Zur Bestimmung des Leerwertes wurden 500 µl Pyruvatpuffer, 1000 µl Aqua bidest. und 50 µl Lösung II in einer Küvette gemischt.

Die Extinktion wurde für den Leerwert, als auch für die Proben mit einem Photometer (Spectronic Genesys II[®], Milton Roy, USA) bei einer Wellenlänge von 365 nm gemessen. Anschließend wurden jeweils 10 µl Enzym hinzugegeben und nach 6, 8 und 10 Minuten die Extinktion erneut bestimmt, um sicherzustellen, dass die Reaktion zum Stillstand gekommen ist.

Die Berechnung der Pyruvatkonzentration erfolgte anschließend mit Hilfe folgender Formel:

$$C_{\text{Pyr}} = \frac{V \cdot \text{MG}_{\text{Pyr}}}{\varepsilon \cdot d \cdot v \cdot 1000} \cdot \Delta E \quad [\text{g/l}]$$

C_{Pyr} = Pyruvatkonzentration, $V = 1,56 \text{ ml}$, $\varepsilon = 3,4 \text{ l/mmol/cm}$,
 $d = 1 \text{ cm}$, $v = 0,5 \text{ ml}$, MG_{Pyr} = Molekulargewicht Pyruvat,
 $\Delta E = (E_{0\text{Probe}} - E_{10\text{Probe}}) - (E_{0\text{Leerwert}} - E_{10\text{Leerwert}})$

2.6.10 Noradrenalin im Plasma

Das Prinzip der quantitativen Bestimmung von Katecholaminen im Plasma besteht in deren selektiven Isolation durch Adsorption an oberflächenaktiviertem Aluminiumoxid bei einem definiertem pH-Wert und anschließender Trennung und Bestimmung mittels HPLC (High Pressure Liquid Chromatographie) mit nachfolgender elektrochemischer Detektion [119].

Reagenzien: 50 µl DHBA
 10 mg Aluminiumoxid
 400 µl 2M Tris-Puffer (pH 8,7)
 2 ‰ Tris-Puffer (pH 8,1)
 100 µl 0,2 M Essigsäure mit Natriumdisulfid und Titriplex

In der Vorbereitungsphase wird 1 ml arterielles Plasma mit dem Antioxidans Dihydroxybenzylamin (DHBA) zur Stabilisation versetzt. Anschließend erfolgt die Isolation des Noradrenalin unter Zugabe von 10 mg Aluminiumoxides und des 2M Tris-Puffers bei einem pH-Wert von 8,7. Nach Zentrifugation wird der Überstand (catecholaminfreies Plasma) verworfen und das Aluminiumoxid zur Reinigung mit

2 ‰ Tris-Puffer mehrmals gewaschen. Die Resorption erfolgt anschließend durch Elution mit 0,2 M Essigsäure. Zur Analyse müssen nun 20 µl der Lösung in die HPLC-Chromatographiesystem (HPLC-Pumpe Modell 590, U6K Probeninjektor, Resolve-Säule C-18 125x4.6 mm, Elektrochemischer Detektor ECD M460, alle Komponenten Waters GmbH, Eschborn, Deutschland) injiziert werden.

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SigmaStat Version 3.5, die graphische Darstellung in Diagrammen mit dem Programm SigmaPlot Version 8.0.

Alle tabellarischen Werte sind als Median, 25% und 75% Perzentile angegeben. Die als Boxplot dargestellten Werte sind als Median, als 25% und 75% Perzentile sowie als 5% und 95% Perzentile abgebildet.

Zeiteffekte innerhalb der Gruppen wurden anhand des Friedman Analysis of Variance on Ranks (ANOVA) auf Signifikanz untersucht. War ein signifikanter Zeiteffekt vorhanden, wurde der Dunn-Test zum Vergleich der einzelnen Zeitpunkte verwendet.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels dem Mann-Whitney Rank Sum Test für unabhängige Werte überprüft.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Isoprostane

In Abbildung 3 wird der Verlauf der Isoprostankonzentration im Plasma über die 24 Stunden Versuchsdauer wiedergegeben. Die Isoprostane stiegen innerhalb beider Gruppen während des Versuches signifikant an. Ein Intergruppenunterschied konnte zu keinem der Messzeitpunkte festgestellt werden.

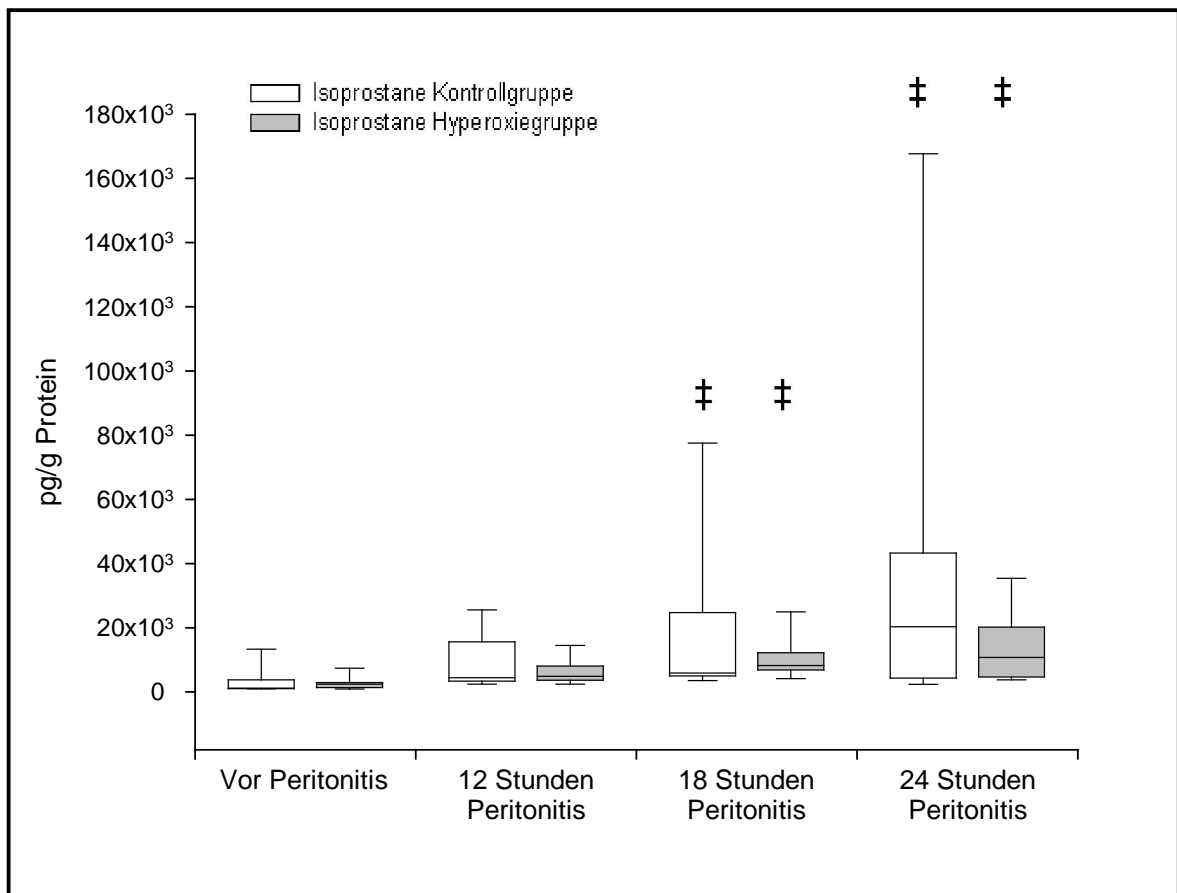


Abb. 3: Isoprostane

Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile.
‡ = Signifikanz zum Ausgangswert, pg = Picogramm, g = Gramm

3.2 Nitrat und NO

Tabelle 1 veranschaulicht die Werte der gemessenen Nitrat/Nitritkonzentration und des abgeatmeten Stickstoffmonoxid.

Tabelle 1: Nitrat und NO

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen, MZP = Messzeitpunkt, μmol = Mikromol, g = Gramm, ml = Milliliter, mmol = Millimol, kg = Kilogramm, min = Minute, $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ = proteinkorrigierte Nitrat/Nitrit-Konzentration, NO_{ex} = abgeatmetes Stickstoffmonoxid

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ($\mu\text{mol/g Protein/ml}$)				
Kontrollgruppe	0.6 (0.5-0.7)	1.6 (1.2-3.0) \$	1.7 (1.4-2.3) \$	1.8 (1.4-2.3) \$
Hyperoxiegruppe	0.7 (0.5-1.2)	1.4 (0.8-1.9)	1.9 (1.0-3.0)	1.6 (1.0-3.3) \$
NO_{ex} (mmol/kg/min)				
Kontrollgruppe	9,0 (6,9-11,5) #	13,5 (7,5-18,9)	12,0 (8,3-19,4)	12,2 (8,2-23,4)
Hyperoxiegruppe	5,5 (2,6-6,4)	9,5 (8,4-11,8)	10,6 (7,8-14,9) \$	12,7 (9,2-17,9) \$

Bezüglich der Nitrat/Nitritkonzentration im Plasma kam es bei den Versuchstieren zu einem früheren signifikanten Anstieg innerhalb der Kontrollgruppe als bei den Hyperoxietieren. Es konnte allerdings kein Intergruppenunterschied festgestellt werden.

Der Vergleich des abgeatmeten NO (NO_{ex}) wies vor Versuchsbeginn, bei der Erfassung der Basalwerte einen signifikanten Unterschied auf. Dieser glich sich im weiteren Verlauf den Werten der Kontrollgruppe an, welche sich während der gesamten Versuchsdauer auf einem ähnlichen Niveau hielten. Zu einem signifikanten Intergruppenunterschied kam es aber nach der Induktion der Peritonitis nicht mehr.

3.3 Parameter der Leberintegrität

Tabelle 2 und Abbildung 4 zeigen die auf Verdünnungseffekte proteinkorrigierten Werte des Gesamtbilirubin und der Transaminasen.

Tabelle 2: Gesamtbilirubin

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, MZP = Messzeitpunkt, mmol = Millimol, g = Gramm

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
Gesamtbilirubin (nmol/g Protein)				
Kontrollgruppe	35,1 (31,9-38)	80,2 (49,5-104) \$	93 (55,8-182) \$	73,7 (43,1-208) \$
Hyperoxiegruppe	32,8 (25,3-35)	51,6 (41,4-72,6) \$	61,1 (46,2-139) \$	71,8 (42,5-137) \$

Das Gesamtbilirubin stieg in beiden Gruppen die Versuchsdauer über in gleichem Maße an, zu einem Intergruppenunterschied kam es hierbei nicht. Ähnliche Ergebnisse waren auch bei den Transaminasen zu beobachten. Auch hier kam es innerhalb der 24 Stunden Peritonitisdauer zu einem Anstieg in beiden Gruppen. Ein Intergruppenunterschied konnte auch hier zu keinem Zeitpunkt, bei keinem der Parameter beobachtet werden.

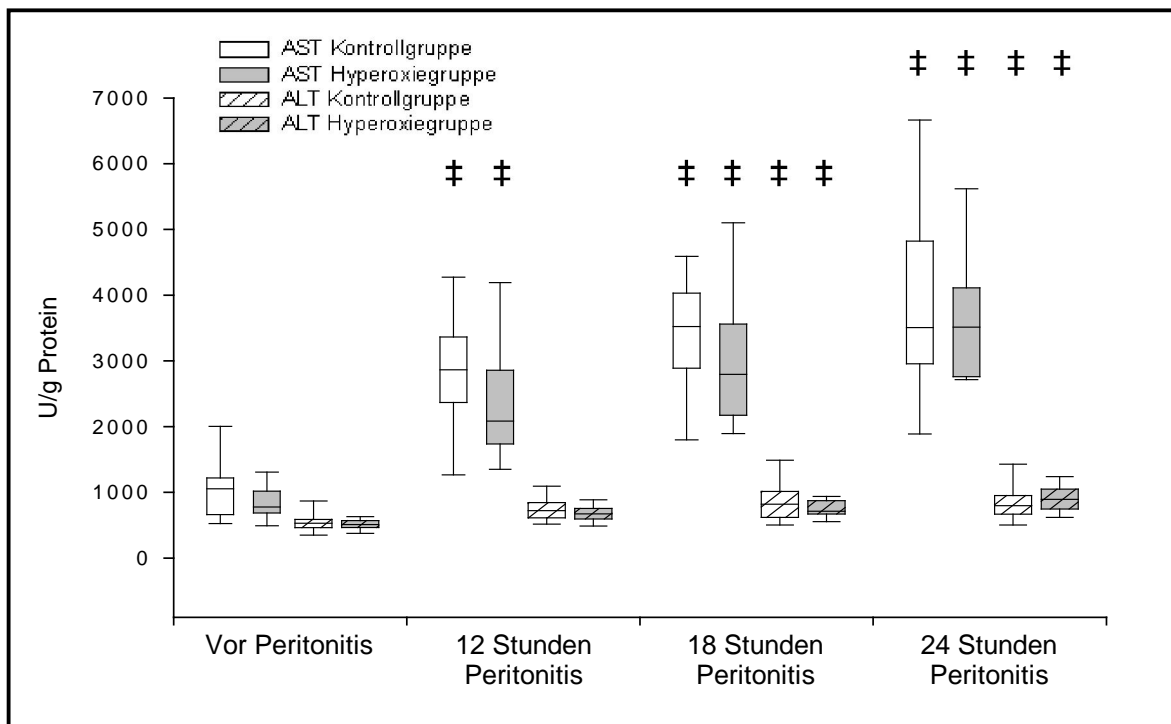


Abb. 4: Transaminasen

Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile.

‡ = Signifikanz zum Ausgangswert, U = Unit, g = Gramm, AST = Aspartat-Aminotransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase

3.4 Nierenfunktionsparameter

Abbildung 5 veranschaulicht die Entwicklung der Plasma-Kreatininkonzentration im Verlauf der Therapie mit 100% Sauerstoff und unter Beatmung mit Raumluft.

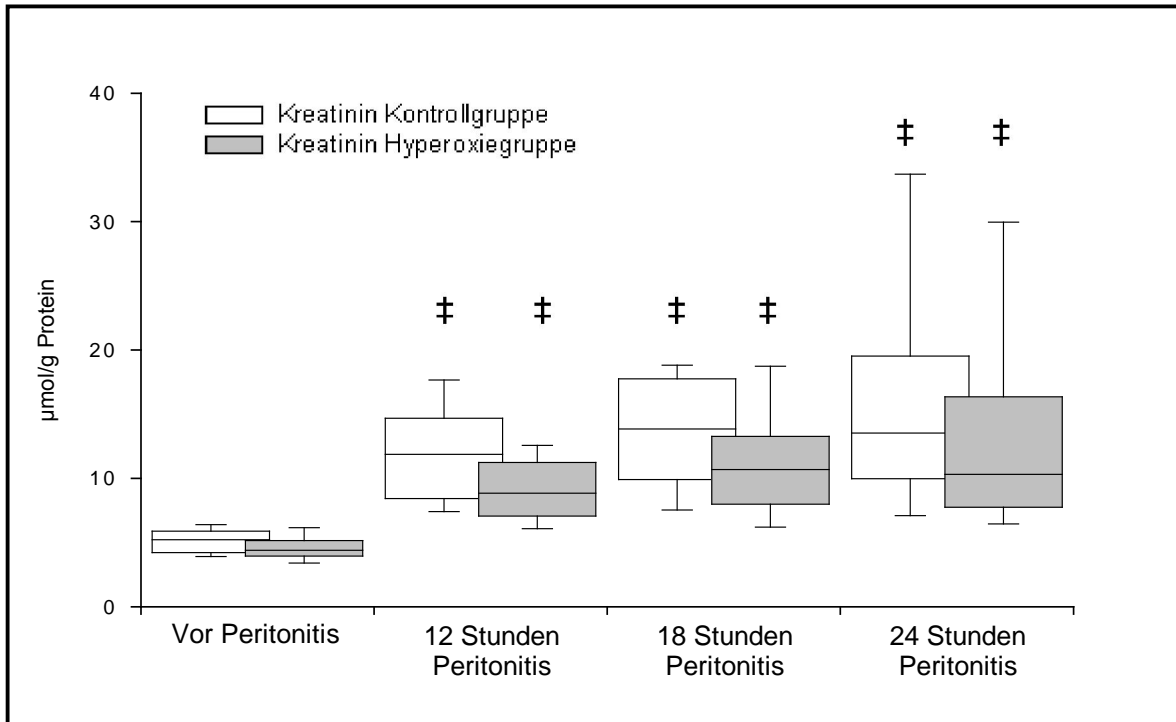


Abb. 5: Plasma-Kreatininkonzentration

Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile.

‡ = Signifikanz zum Ausgangswert, µmol = Mikromol, g = Gramm

Innerhalb beider Gruppen stieg die Kreatininkonzentration im Plasma gegenüber den Ausgangswerten signifikant an. Ein Intergruppenunterschied resultierte hierbei zu keinem der Messzeitpunkte. Die durchschnittliche Kreatinin-Clearance fiel, wie in Tabelle 3 ersichtlich, während der zweiten Hälfte der Versuchsdauer gegenüber der ersten Hälfte innerhalb der Kontrollgruppe signifikant ab. In der Hyperoxiegruppe konnte keine Veränderung zum Ausgangswert beobachtet werden.

Tabelle 3: Durchschnittliche Kreatinin-Clearance

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, ml = Milliliter, min = Minute, Cl_{Krea} = durchschnittliche Kreatinin-Clearance

	0-12 Stunden Peritonitis	12-24 Stunden Peritonitis
Cl_{Krea} (ml/min)		
Kontrollgruppe	91 (65-113)	61 (44-112) \$
Hyperoxiegruppe	101 (86-125)	109 (90-122)

Tabelle 4: Urinproduktion

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen, MZP = Messzeitpunkt, ml = Milliliter, kg = Kilogramm, h = Stunde

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
Urinproduktion ml/kg/h				
Kontrollgruppe	2,7 (2-3,1)	7,8 (4,4-9,2) #	7,7 (4-9,8) \$	4,5 (3,3-8,7) #
Hyperoxiegruppe	2,4 (2,3-3,1)	10,1 (8-11,2) \$	9,9 (6,4-12,4) \$	9,4 (7,3-10,3) \$

Tabelle 4 gibt die Urinproduktion zu den einzelnen Messzeitpunkten wieder. In beiden Gruppen kam es nach der Peritonitsinduktion zu einem signifikanten Anstieg der Urinproduktion. Nach 12 Stunden und nach 24 Stunden Peritonitisdauer lag hierbei die Urinproduktion der Hyperoxiegruppe signifikant über der der Kontrollgruppe.

3.5 Lungenfunktion

Die Werte der Messungen von Compliance und Resistance sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Atemmechanik

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen, MZP = Messzeitpunkt, ml = Milliliter, cm H₂O = Zentimeter Wassersäule, l = Liter, sec = Sekunde

	MZP 1	MZP 2	MZP 4
Compliance (ml/cm H₂O)			
Kontrollgruppe	61 (55-80)	33 (20-36) #	19 (17-32) \$
Hyperoxiegruppe	71 (58-118)	50 (42-68)	28 (26-40) \$
Resistance (cm H₂O/l/sec)			
Kontrollgruppe	4 (3,55-4,5)	4 (3,2-5,2)	3,2 (2,5-7,35) \$
Hyperoxiegruppe	3,7 (3,6-4,3)	4,1 (3,75-4,75)	2,4 (1,1-4,35)

Die Compliance fiel innerhalb beider Gruppen über die Versuchsdauer ab, so dass sie nach 24 Stunden jeweils signifikant unter dem Ausgangswert lag. Nach 12

Stunden Peritonitis kam es hierbei zu einem in der Kontrollgruppe signifikant schnelleren Abfall gegenüber der Hyperoxiegruppe, der sich im Weiteren Versuchsverlauf jedoch wieder anglich.

Für die Resistance ergab sich nur bei MZP 4 in der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied gegenüber dem Ausgangswert, ansonsten waren hier keinerlei Signifikanzen nachweisbar.

Die Parameter der pulmonalen Oxygenierung, der pulmonalen Shuntbildung und der extravaskuläre Lungenwasser-Index werden in Tabelle 6 wiedergegeben.

Tabelle 6: pulmonale Funktionsparameter

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen, PaO_2/FIO_2 = Horowitzquotient, Qs/Qt % = pulmonaler Shunt in Prozent, EVWL i = Extravaskulärer Lungenwasser Index

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
PaO_2/FIO_2				
Kontrollgruppe	430 (421-440)	380 (349-397) #	295 (217-345) \$	205 (68-289) \$
Hyperoxiegruppe	439 (433-477)	490 (465-526)	336 (257-463)	285 (147-394) \$
Qs/Qt (%)				
Kontrollgruppe	11 (9-12)	23 (19-27) \$#	36 (32-38)\$	47 (29-74) \$
Hyperoxiegruppe	10 (8-13)	16 (14-19)	30 (23-32)\$	34 (25-45) \$
EVWL i				
Kontrollgruppe	2,6 (1,9-3,6)	3,8 (1,4-5,1)	5,4 (4,6-6,0)	5,9 (4,3-6,6) \$
Hyperoxiegruppe	3,6 (2,6-4,4)	4,7 (3,0-6,8)	5,6 (1,5-6,6)	4,7 (2,4-6,2)

Der Horowitzquotient (PaO_2/FIO_2) sank in beiden Gruppen kontinuierlich ab, wobei er in der Kontrollgruppe nach 12 Stunden signifikant unterhalb dem Wert in der Hyperoxiegruppe lag. Im weiteren Verlauf näherten sich die Quotienten der Gruppen allerdings wieder an, so dass es nach 18 und 24 Stunden nur zu einem signifikanten Abfall innerhalb der Gruppen kam.

Der pulmonale Shunt (Qs/Qt %) begann innerhalb der Kontrollgruppe schneller zu steigen und lag nach 12 Stunden Peritonitisdauer signifikant über dem prozentualen Shuntanteil der Hyperoxiegruppe. Dieser Intergruppenunterschied war allerdings nach 18 und 24 Stunden nur noch tendenziell nachweisbar.

Für den Extravaskulären Lungenwasser Index (EVWL i) ergab sich nur in der Kontrollgruppe eine signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Ansonsten ließen sich weder Inter-, noch Intragruppenunterschiede feststellen.

3.6 Oxygenierungsparameter

Abbildung 6 zeigt die Auswirkung der hyperoxischen Beatmung auf Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch der Leber.

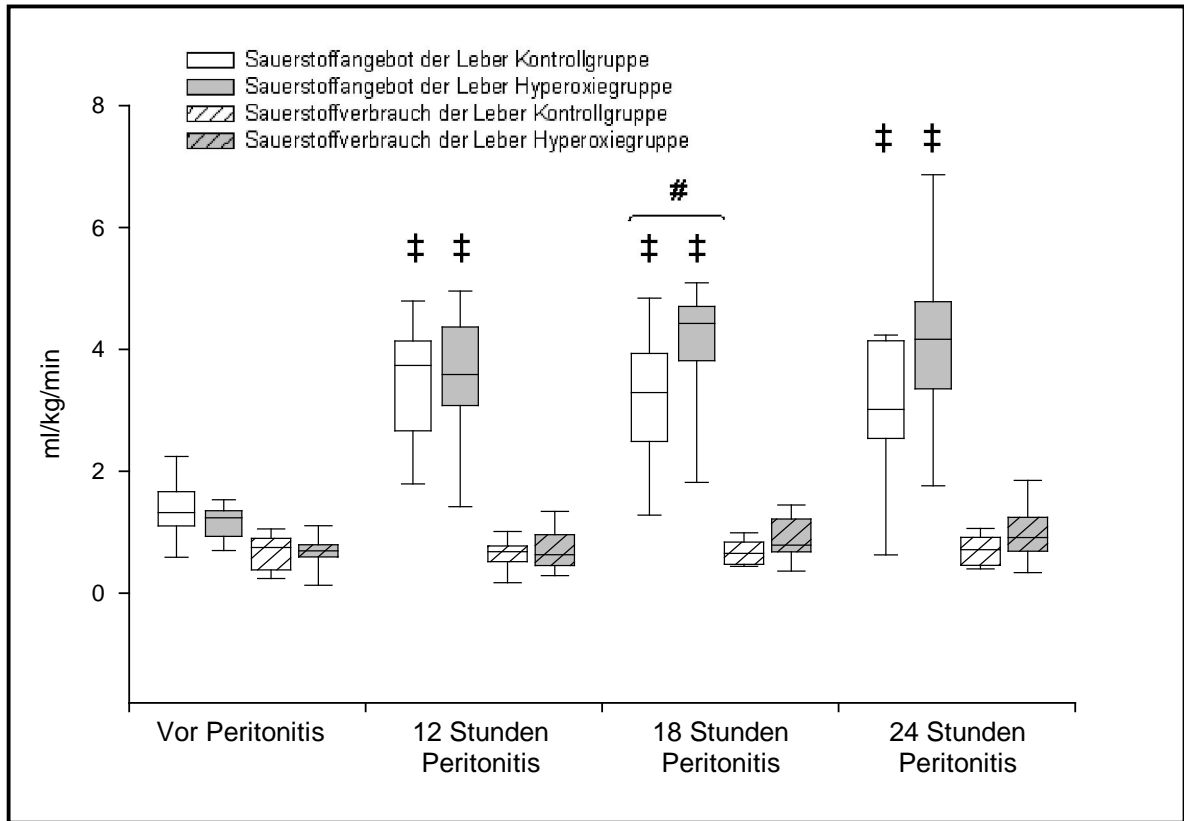


Abb. 6: Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch der Leber

Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile.

‡ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

ml = Milliliter, kg = Kilogramm, min = Minute

Während sich der Sauerstoffverbrauch der Leber (VO_2 Leber) in keiner der beiden Gruppen veränderte, stieg das hepatische Sauerstoffangebot (DO_2 Leber) innerhalb der Hyperoxie- und der Kontrollgruppe signifikant an. Nach 18 Stunden war das hepatische Sauerstoffangebot in der Hyperoxiegruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 7 veranschaulicht sowohl die systemischen als auch die Regionalen Oxygenierungsparameter.

Tabelle 7: Oxygenierungsparameter

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, MZP = Messzeitpunkt, ml = Milliliter, kg = Kilogramm, min = Minute, DO₂ = globales Sauerstoffangebot, VO₂ = globaler Sauerstoffverbrauch

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
DO₂ (ml/kg/min)				
Kontrollgruppe	11 (10-11)	17 (15-21) \$	17 (10-28) \$	19 (16-21) \$
Hyperoxiegruppe	10 (9-11)	16 (17-18) \$	16 (14-20) \$	17 (15-22) \$
VO₂ (ml/kg/min)				
Kontrollgruppe	3 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (4-5)
Hyperoxiegruppe	3 (3-3)	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)

Das systemische Sauerstoffangebot (DO₂) stieg innerhalb beider Gruppen in gleichem Maße signifikant an, wohingegen der systemische Sauerstoffverbrauch (VO₂) in beiden Gruppen unverändert blieb.

3.7 Hämodynamik

3.7.1 Globale Hämodynamik

Als Folge der fäkal induzierten Peritonitis entwickelten alle Tiere einen hyperdynamen, normotensiven Schockzustand, der durch charakteristische Veränderungen, die in Tabelle 8 dargestellt sind, veranschaulicht wird.

Tabelle 8: Globale Hämodynamik

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, # Signifikanz zwischen den Gruppen, MZP = Messzeitpunkt, min = Minute, ml = Milliliter, kg = Kilogramm, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, HF = Herzfrequenz in Schlägen pro Minute, HZV = Herzzeitvolumen, MPAP = mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
HF (Schläge/min)				
Kontrollgruppe	96 (83-113)	125 (113-140)	131 (113-150) \$	143 (136-152) \$
Hyperoxiegruppe	87 (81-94)	120 (103-122)	129 (107-144) \$	143 (122-154) \$
HZV (ml/kg/min)				
Kontrollgruppe	111 (105-122)	138 (123-160)	168 (128-210) \$	191 (149-248) \$
Hyperoxiegruppe	110 (99-128)	129 (118-144)	134 (126-174)	161 (125-174) \$
MPAP (mmHg)				
Kontrollgruppe	28 (26-32)	41 (36-45) \$#	44 (39-46) \$	48 (39-54) \$
Hyperoxiegruppe	30 (25-30)	33 (29-36)	34 (30-37)	36 (32-41) \$

Die Herzfrequenz (HF) stieg innerhalb beider Gruppen signifikant an, ebenso das Herzzeitvolumen (HZV). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt nachweisbar.

Der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) stieg in beiden Gruppen während des Versuches signifikant an, wobei es nach 12 stündiger Peritonitisdauer zu einem signifikant höheren Druck in der Kontrollgruppe kam. Die Druckzunahme innerhalb der Hyperoxiegruppe war, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, erst nach 24 Stunden Peritonitisdauer signifikant nachweisbar.

Der mittlere arterielle Druck (MAP) wurde in beiden Gruppen über eine bedarfsadaptierte Noradrenalinsubstitution im Bereich des Ausgangsniveaus gehalten.

Tabelle 9 veranschaulicht die zur Aufrechterhaltung des Ausgangsdruckniveaus notwendige NoradrenalinKonzentration im Plasma.

Tabelle 9: Noradrenalin im Plasma und mittlerer arterieller Blutdruck

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, MZP = Messzeitpunkt, pg = Picogramm, ml = Milliliter, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, NOA pl = NoradrenalinKonzentration im Plasma, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
NOA pl (pg/ml)				
Kontrollgruppe	0 (0-21)	215 (126-529)	3897 (272-10488) \$	6183 (3648-62474)\$
Hyperoxiegruppe	0 (0-0)	62 (37-203)	321 (117-1553) \$	1411 (436-3143) \$
MAP (mmHg)				
Kontrollgruppe	94 (88-97)	102 (93-116)	91 (84-95)	95 (87-100)
Hyperoxiegruppe	90 (86-93)	101 (95-113)	94 (87-105)	92 (84-93)

In beiden Gruppen kam es zu einer zunehmenden Noradrenalinabhängigkeit, wobei die Kontrollgruppe tendenziell mehr Noradrenalin als die Hyperoxiegruppe benötigte.

3.7.2 Regionale Hämodynamik

In Tabelle 10 werden die gemessenen bzw. errechneten Werte der regionalen Hämodynamik gegenübergestellt.

Tabelle 10: Regionale Flussparameter

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, MZP = Messzeitpunkt, ml = Milliliter, kg = Kilogramm, min = Minute, Q_{pv} = portalvenöser Fluss, Q_{ha} = Leberarterienfluss, Q_{Leber} = Gesamtleberperfusion

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
Q_{pv} (ml/kg/min)				
Kontrollgruppe	18 (16-20)	30 (22-34) \$	34 (31-36) \$	36 (24-42) \$
Hyperoxiegruppe	15 (13-17)	29 (25-35)	36 (30-37) \$	36 (29-44) \$
Q_{ha} (ml/kg/min)				
Kontrollgruppe	1.1 (0.4-1.7)	2 (0.8-5.5)	2.7 (1.1-3.7)	2.3 (1.3-4.5)
Hyperoxiegruppe	0.7 (0.3-3.2)	1.3 (0.8-3)	2.7 (0.8-3.9)	2.2 (0.8-6.7)
Q_{Leber} (ml/kg/min)				
Kontrollgruppe	19 (18-21)	34 (24-39)\$	36 (32-38) \$	39 (28-44) \$
Hyperoxiegruppe	16 (15-19)	32 (26-37)\$	39 (32-40) \$	40 (30-46) \$

Der Blutfluss der A. hepatica (Q_{ha}) zeigte in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen, wogegen die portalvenöse Leberperfusion (Q_{pv}) innerhalb beider Gruppen signifikant anstieg.

Ebenso verhielt sich die Gesamtleberdurchblutung (Q_{Leber}), die ebenfalls innerhalb beider Gruppen signifikant zunahm.

Der prozentuale Anteil des portalvenösen Flusses (Q_{pv}/HZV %) und der prozentuale Anteil der Gesamtleberdurchblutung (Q_{Leber}/HZV %) bezogen auf das HZV sind in Abbildung 7 dargestellt.

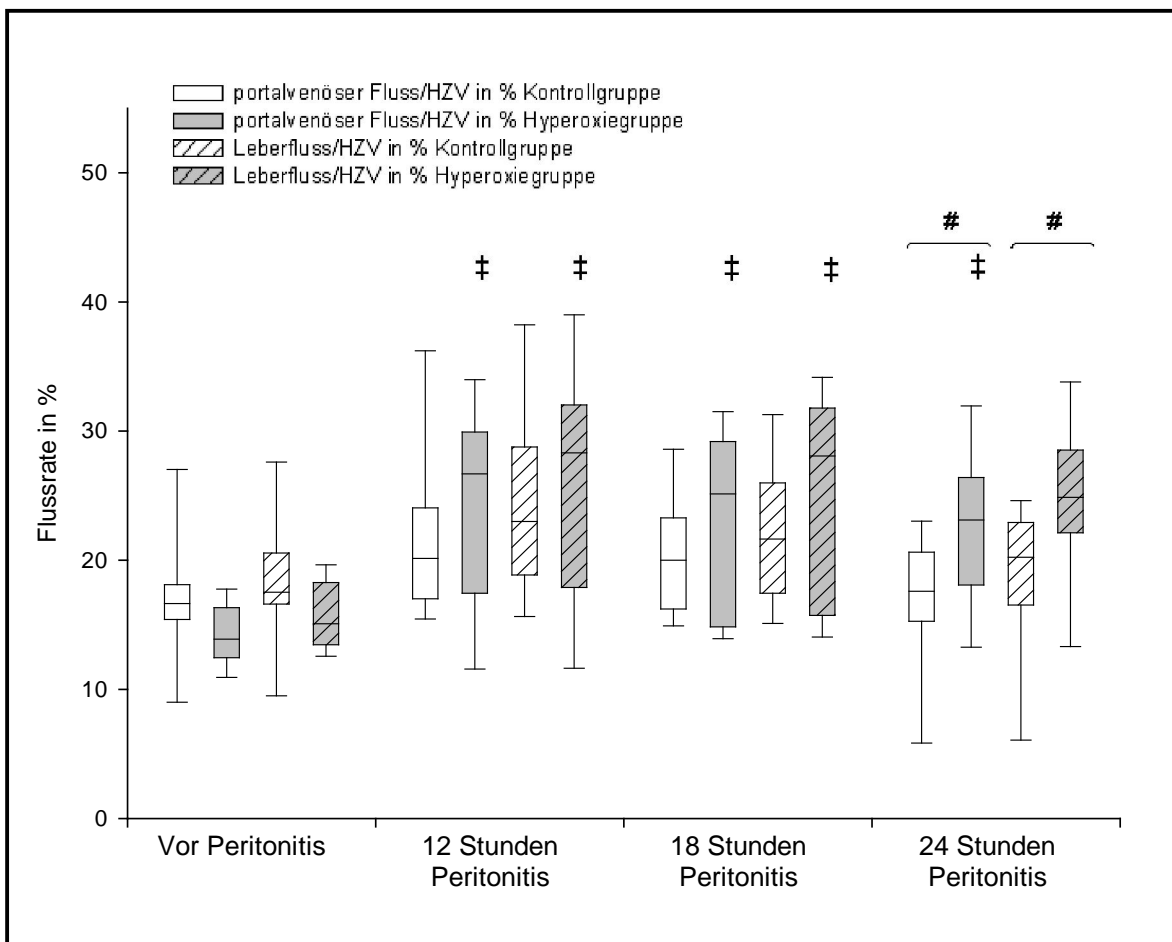


Abb. 7: Anteil portalvenöser Fluss und Gesamtleberdurchblutung am HZV in %

Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile.

‡ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen

HZV = Herzzeitvolumen

Bei beiden Parametern kam es zu einem signifikanten Anstieg innerhalb der Hyperoxiegruppe, während die Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied aufwies. Nach 24 Stunden Peritonitisdauer lagen die Flüsse der Hyperoxiegruppen signifikant über denen der Kontrollgruppen.

3.7.3 Mikrozirkulation

Die für die Mikrozirkulation gemessenen Parameter werden in Tabelle 11 wiedergegeben.

Tabelle 11: Mikrozirkulation

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, im-pO₂ = ileal-mukosaler Sauerstoffpartialdruck, Δ-pCO₂ = mukosal-arterielle Differenz des Kohlendioxidpartialdrucks, im-Perfusion = ileal-mukosale Perfusionseinheiten

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
im-pO₂ (mmHg)				
Kontrollgruppe	25 (6-51)	17 (11-18)	21 (18-47)	6 (5-7)
Hyperoxiegruppe	34 (15-68)	32 (8-56)	4 (1-93)	13 (1-99)
im-Perfusion				
Kontrollgruppe	293 (275-831)	266 (108-424)	257 (237-419)	260 (219-326)
Hyperoxiegruppe	481 (343-716)	466 (293-682)	405 (309-586)	587 (267-859)
Δ-pCO₂ (mmHg)				
Kontrollgruppe	18 (12-22)	32 (26-49)	33 (28-38)	27 (14-41)
Hyperoxiegruppe	19 (17-25)	21 (17-39)	29 (21-32)	36 (18-54)

Bezüglich des O₂ Partialdruck des Ileums, sowie den perfundierten Ileummukosa-Einheiten und der mukosal-arteriellen pCO₂-Differenz ergaben sich die gesamte Versuchsdauer über weder Inter-, noch Intragruppenunterschiede.

3.8 Blutgasanalyse

Die Werte des arteriellen pCO₂, pO₂ sowie des arteriellen, hepatovenösen und portalvenösen pH-Wertes sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Blutgasanalyse

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen, MZP = Messzeitpunkt, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, pH art. = arterieller pH-Wert, pH pv = portalvenöser pH-Wert, pH hv = hepatisch venöser pH-Wert, art. pO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, art. pCO₂ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
pH art.				
Kontrollgruppe	7.50 (7.47-7.53)	7.45 (7.40-7.47)	7.38 (7.33-7.39) \$	7.29 (7.07-7.43) \$
Hyperoxiegruppe	7.50 (7.47-7.51)	7.45 (7.43-7.48)	7.44 (7.38-7.47)	7.43 (7.38-7.47)
pH pv				
Kontrollgruppe	7,44 (7,43-7,48)	7,40 (7,37-7,44)	7,35 (7,29-7,36) \$	7,27 (7,10-7,37) \$
Hyperoxiegruppe	7,46 (7,42-7,47)	7,40 (7,37-7,43)	7,39 (7,37-7,42) \$	7,38 (7,34-7,41) \$
pH hv				
Kontrollgruppe	7,45 (7,44-7,48)	7,36 (7,30-7,37)	7,29 (7,10-7,38) \$	7,42 (7,38-7,44) \$
Hyperoxiegruppe	7,47 (7,44-7,49)	7,39 (7,35-7,43)	7,39 (7,34-7,42) \$	7,41 (7,35-7,43) \$
art. pO₂ (mmHg)				
Kontrollgruppe	90,4 (88,5-92,5)	79,9 (73,3-83,4) #	74,4 (64,5-81,3) \$#	71,3 (57,5-83,3) \$#
Hyperoxiegruppe	92,3 (91,1-100,3)	490 (465,7-526,3) \$	337 (257,4-463,9) \$	285,7 (147,4-394,6) \$
art. pCO₂ (mmHg)				
Kontrollgruppe	37 (36-40)	37 (36-40) #	43 (42-45)	44 (36-81)
Hyperoxiegruppe	38 (37-42)	42 (41-44)	43 (40-46)	41 (38-45)

Der arterielle pCO₂ lag nach 12 Stunden Peritonitis signifikant unterhalb dem in der Hyperoxiegruppe, glich sich diesem aber im Verlauf wieder an, so dass es hier zu keinem weiteren Unterschied zwischen den Gruppen kam.

Der arterielle pH-Wert verschob sich innerhalb der Kontrollgruppe signifikant in den saureren Bereich während es in der Hyperoxiegruppe zu keiner signifikanten Veränderung kam.

Der portalvenöse und der hepatovenöse pH-Wert sank bei allen Tieren signifikant ab, zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen kam es hierbei nicht.

Die Ergebnisse für den arteriellen-, portalvenösen- und hepatovenösen Base Excess (BE) sind in Abbildung 8 dargestellt.

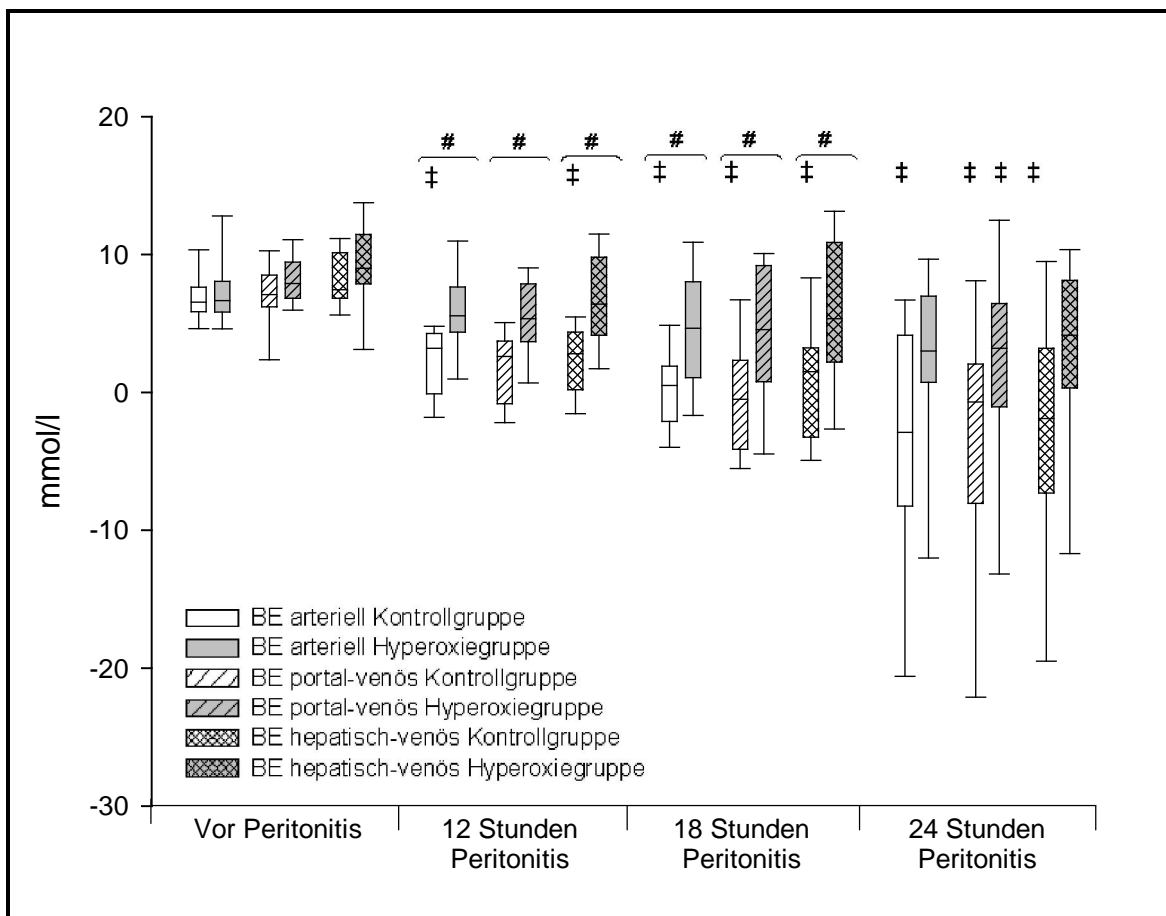


Abb. 8: Arterieller, portalvenöser und hepatovenöser Base Excess

Alle Angaben als Median, 25. und 75. Perzentile, sowie 5. und 95. Perzentile.
‡ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen
BE = Base Excess, mmol = Millimol, l = Liter

Während sich der BE der Hyperoxiegruppe über die ganze Versuchsdauer auf einem ähnlichem Niveau halten konnte und nur nach 24 Stunden Peritonitisdauer eine signifikante Verschiebung innerhalb des portalvenösen Blutes nachweisbar war, kam es in der Kontrollgruppe nach 12 und nach 18 Stunden zu einem gegenüber der Hyperoxiegruppe signifikant stärkerem Abfall, der gegen Ende der Versuchsdauer nur noch tendenziell nachweisbar war.

3.9 Laktat und Pyruvat

Die gemessenen, bzw. berechneten Werte des Laktat- und Pyruvatmetabolismus werden in Tabelle 13 Veranschaulicht.

Tabelle 13: Laktat und Pyruvat

Alle Daten sind als Median, sowie 25% und 75% Perzentile dargestellt.

\$ = Signifikanz zum Ausgangswert, # = Signifikanz zwischen den Gruppen, MZP = Messzeitpunkt, μmol = Mikromol, l = Liter, kg = Kilogramm, min = Minute, art. L/P-Quotient = arterieller Laktat-Pyruvat Quotient, pv L/P-Quotient = portalvenöser Laktat-Pyruvat Quotient, hv L/P-Quotient = hepatovenöser Laktat-Pyruvat Quotient, art. Laktat = arterielle Laktatkonzentration, lactate balance_{liv} = Liver lactate balance = Laktataufnahme der Leber

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
art. L/P-Quotient				
Kontrollgruppe	8 (7-8)	11 (10-11) \$	14 (11-17) \$	14 (11-21) \$
Hyperoxiegruppe	8 (7-8)	9 (9-11)	11 (8-14) \$	13 (10-17) \$
pv L/P-Quotient				
Kontrollgruppe	9 (8-9)	12 (11-12)	14 (12-17) \$#	15 (12-19) \$
Hyperoxiegruppe	8 (8-9)	11 (9-13)	12 (9-15)	13 (9-16) \$
hv L/P-Quotient				
Kontrollgruppe	8 (6-9)	10 (10-13) \$#	14 (9-20) \$#	14 (9-32) \$
Hyperoxiegruppe	5 (5-7)	8 (6-10)	9 (6-10)	9 (8-11) \$
art. Laktat ($\mu\text{mol/l}$)				
Kontrollgruppe	0.7 (0.6-0.8)	0.8 (0.8-0.9)	1.1 (0.9-1.5) \$	1.2 (0.9-3.3) \$
Hyperoxiegruppe	0.7 (0.7-0.8)	0.8 (0.7-1.1)	1.0 (0.7-1.1)	1.3 (0.9-1.6) \$
lactate balance_{liv} ($\mu\text{mol/kg/min}$)				
Kontrollgruppe	12 (7-13)	15 (13-18)	12 (9-18)	11 (7-21)
Hyperoxiegruppe	12 (8-12)	12 (8-15)	17 (11-23)	21 (6-29)

Nach Einsetzen der Peritonitis verschob sich das arterielle Laktat/Pyruvat-Verhältnis in Richtung des Laktates, ohne dass es zu einem signifikanten Intergruppenunterschied kam. Das hepatovenöse Laktat/Pyruvat-Verhältnis verschob sich ebenfalls zugunsten des Laktates, wobei der Anstieg in der Kontrollgruppe stärker war, so dass es nach 12 und 18 Stunden zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen kam. Auch das portalvenöse Laktat/Pyruvat-Verhältnis wies eine Veränderung zugunsten des Laktates auf, die nach 18 Stunden einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigte.

Die arterielle Laktatkonzentration stieg innerhalb beider Gruppen bis zum Versuchsende signifikant an, zu einem Intergruppenunterschied kam es nicht.

Die Laktataufnahme der Leber (Liver lactate balance) stieg tendenziell in der Hyperoxiegruppe stärker an, es konnte jedoch weder ein signifikanter Unterschied innerhalb bzw. zwischen den Gruppen festgestellt werden.

4 Diskussion

Die hier vorgestellte Arbeit soll die Auswirkungen einer frühen, kontinuierlichen Beatmung mit einem FiO_2 von 1,0 auf die systemische, hepatische und intestinale Hämodynamik, den Sauerstofftransport und den Energiemetabolismus sowie die Auswirkungen auf die einzelnen Organsysteme während eines septischen Schocks im 24 Stunden Langzeitversuch untersuchen. Hierfür wurde die Induktion einer Peritonitis über die Verabreichung von autologem Faeces in die Abdominalhöhle im hyperdynamen Schweinmodell gewählt. Um einem möglichst frühen Therapiebeginn zu simulieren begannen wir die Beatmung mit 100% Sauerstoff während der Induktion der fäkalen Peritonitis.

Als wesentliche Ergebnisse unserer Studie für die ersten 24 Stunden einer hyperoxischen Beatmung im septischen Schock sind hervorzuheben:

- Es konnte weder eine Erhöhung des oxidativen, noch des nitrosativen Stress beobachtet werden.
- Die Beatmung mit reinem Sauerstoff führte zu keiner Beeinträchtigung der Lungenmechanik oder des pulmonalen Gasaustausches.
- Es resultierte eine Umverteilung des HZV zugunsten des portalvenösen und des totalen hepatischen Blutflusses und somit eine Verbesserung der Gesamtsplachnikusdurchblutung.
- Unter hyperoxischer Beatmung kam es sowohl zu einer Abmilderung der systemischen, als auch der regional venösen Azidose.
- Eine Kreislaufstabilisierende Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden.

4.1.1 Diskussion der Methodik

Die Spezies Schwein eignet sich besonders gut für ein Großtiermodell zur Simulation einer fäkalen Peritonitis des Menschen, da sie von der Anatomie der abdominalen und thorakalen Organe, dem Metabolismus sowie der Physiologie bzw. der Pathophysiologie die größte Homologie der für diesen Versuch in Frage kommenden Spezies aufweist [21;36].

Des Weiteren gestaltet sich die Überwachung klinisch relevanter Parameter am Schwein erheblich einfacher als bei kleineren Tierspezies. So lassen sich zum Beispiel Messungen des arteriellen Mitteldruck, Herzzeitvolumen, oder auch Blutentnahmen durchführen, ohne dass es dabei zu einer relevanten Beeinflussung der Hämodynamik kommt. Ein Kleintiermodell, wie z.B. mit Nagern, hätte zudem den Nachteil dass zu große Unterschiede zwischen ihrem Stoffwechsel und Immunsystem gegenüber dem Menschen bestehen [5].

Die Induktion einer Peritonitis über die Verabreichung von autologem Faeces in die Abdominalhöhle hat sich in der Literatur inzwischen als bewährtes Modell etabliert. Es erlaubt eine besonders adäquate Reproduktion des septischen Schocks beim Menschen [42;55;120] und bietet gegenüber anderen Sepsismodellen mehrere Vorteile:

- Da die systemische Reaktion nicht auf Effekten eines bakteriellen Bestandteils, sondern auf einer Einschwemmung lebender Mikroorganismen beruht, entsteht ein septischer Schock welcher ätiologisch dem der häufigsten klinischen Situation entspricht.
- Anders als bei der Infusion von Bakteriensuspensionen kommt es durch Inokulation von autologem Faeces in die Abdominalhöhle zu einer polymikrobiellen Sepsis, was eher mit der Mehrzahl der septischen Patienten auf den Intensivstationen vergleichbar ist [46;91].
- Bei der Induktion eines septischen Kreislaufzustandes durch kontinuierliche Endotoxininfusion kommt es frühzeitig zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes. Hieraus resultiert eine frühe Rechtsherzbelastung die eine hypodynamie Kreislaufsituation zur Folge hat [86]. Dieser Effekt entspricht nicht der Realität in der Klinik und wird im fäkalen Peritonitismodell nicht beobachtet.
- Vergleichbar zum klinischen Verlauf einer abdominellen Sepsis ist im fäkalen Peritonitismodell ein Anstieg des intraabdominellen Druckes regelmäßig zu beobachten [64;104].

4.1.2 Grenzen des Modells

Das Modell der fäkal induzierten Peritonitis beinhaltet auch den den Nachteil, dass nach der Inokulation des autologen Faeces kein Einfluss mehr auf die Verteilung der Bakteriensuspension in der Abdominalhöhle und die Vermehrung der Bakterienpopulationen genommen werden kann. Eine exakte Standardisierung der Versuchsbedingungen, wie bei einer kontinuierlichen Endotoxininfusion, ist daher nur bedingt möglich.

Aufgrund der von uns gewählten Versuchsdauer lassen sich nur Aussagen über ein Zeitfenster, welches den ersten 24 Stunden nach Induktion einer fäkalen Peritonitis entspricht, treffen. Es können somit keine Prognosen für den Langzeitverlauf, eventuelle Spät- und Folgeschäden, als auch für die letztendlich resultierende Mortalität nach hyperoxischer Beatmung gestellt werden.

Ein weiterer Punkt, der aus unserer Studie nicht in den klinischen Alltag übernommen werden kann, ist der Beginn der hyperoxischen Beatmung gleichzeitig mit der Induktion der Peritonitis. Wir wählten diesen Zeitpunkt um einen möglichst frühen Therapiebeginn zu simulieren. In der Klinik lässt sich eine solche Therapie natürlich erst nach einer gewissen Latenzphase, also nach der Diagnose einer sich entwickelnden Sepsis, einleiten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Oxidativer und nitrosativer Stress

Isoprostane sind prostaglandinähnliche Moleküle, die im Körper über eine, durch freie Radikale induzierte, nicht enzymatisch katalysierte Peroxidation von Arachidonsäure entstehen. Seit ihrer Entdeckung als Marker für oxidativen Stress und die daraus resultierende Peroxidation von Lipiden gelten Sie als zuverlässiger, leicht zu messender und kostengünstiger Parameter zur Bestimmung von oxidativen Schäden bei Krankheiten wie dem Morbus Alzheimer, der Atherosklerose oder pulmonalen Erkrankungen [74;77], sowie zur Erfassung der Wirkung von Antioxidantien, wie zum Beispiel dem Vitamin C [26]. Bei kritisch kranken Patienten, also auch im septischen Schock, kommt es durch eine vermehrte Anzahl an freien Radikalen zu einem Anstieg der Isoprostane im Plasma, was im weiteren Verlauf als Prognosefaktor für das spätere Outcome verwendet werden kann [3;76].

Unsere Ergebnisse zeigten in beiden Gruppen einen Anstieg der Isoprostane. Eine Veränderung zwischen den Gruppen zeichnete sich allerdings während der gesamten Versuchsdauer nicht ab. Somit kam es in unserem septischen Schock-Modell, unter der zusätzlichen Sauerstoffbelastung durch die hyperoxische Beatmung, zu keinem additiv erhöhten oxidativen Stress. Dies ist überraschend, da sich in einigen Studien [14;98] gezeigt hat, dass es auch unter Hyperoxie zu einer Zunahme des oxidativen Stress und somit auch der Isoprostankonzentration kommt. Eine zusätzliche erhöhte Synthese freier Radikale wäre somit durchaus wahrscheinlich gewesen. Allerdings muss betont werden, dass insgesamt nur wenig Literatur existiert in welcher Isoprostane als Marker für durch Hyperoxie verursachten oxidativen Stress herangezogen werden und sich die obigen Studien nur auf isolierte Lungen bzw. die Isoprostankonzentration in der Exhalationsluft beziehen.

Ähnliches gilt auch für die Bedeutung des nitrosativen Stresses. Auch hier wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass es unter hyperoxischen Bedingungen, wie auch im septischen Schock, über die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren zu einer Steigerung der NO-Konzentration kommt. Chang et al. [16] konnten an

Ratten zeigen, dass die Beatmung mit 90% Sauerstoff in der Lunge zu einer erhöhten NO-Produktion führt, die für einen verstärkten Lungenschaden verantwortlich zu sein scheint. Hoehn et al. [43] fanden heraus, dass es unter hyperoxischen Bedingungen zu einer iNOS-vermittelten Schädigung reifender Rattenhirne kommt. Miralles et al. [75] entdeckten in vitro an Rattenlebern während Hyperoxie eine durch freie Radikale vermittelte Expression der leber-eigenen iNOS.

Bezüglich des nitrosativen Stresses konnte von uns ebenfalls keine zusätzliche Belastung festgestellt werden. Allerdings muss gesagt werden, dass die Messung des Nitratspiegels, als wesentliches Abbauprodukt von NO [8], am Schwein kein geeigneter Parameter zur Erfassung der NO-Produktion ist. Pastor et al. [82] und Mehta et al. [69] fanden beim Schwein im Endotoxinschock, trotz einer erhöhten Menge an iNOS-mRNA, keine Veränderung der Blut-Nitratspiegel. In einem anderen septischen Schockmodell [96] kam es zu einem Anstieg der NO-Bildung, gemessen mit Hilfe stabiler nicht radioaktiv markierter $\text{NA}^{15}\text{NO}_3$ -Isotope, aber zu keiner Veränderung der Nitratkonzentration im Blut. Erklärt werden könnte dieser Effekt durch die im Rahmen einer Sepsis durch Endotoxin verursachte Schädigung der endothelialen Barrierefunktion. Es kommt zu einer generalisierten Ödem-, bzw. Aszitesbildung. Da sich Nitrationen, wie andere Anionen auch, im gesamten Körperwasser verteilen, also auch in Aszites und Ödemen, lässt die Plasmakonzentration nicht zwingend einen Rückschluss auf die gesamte NO-Produktion zu [68].

Die expiratorische NO-Menge als weiterer Parameter zur Bestimmung der endogenen NO-Produktion war in unserer Studie, bei der Erfassung der Basalwerte, in der Kontrollgruppe signifikant gegenüber der Hyperoxiegruppe erhöht. Aus diesem Grund lässt die Messung des expiratorischen NO keine Aussage über die Aktivierung der iNOS in unserem Schockmodell zu. Fraglich bleibt wie diese Diskrepanz der Ausgangswerte entstehen konnte. Als mögliche Ursachen kommen technische Fehler des Chemolumineszenz-Analysegerätes, Fehlkalibrierungen, sowie eine Verunreinigung der Proben mit NO aus der Umgebungsluft in Betracht.

Weshalb es in unserem Modell zu keiner Erhöhung, sowohl des oxidativen, als auch des nitrosativen Stress in der Hyperoxiegruppe, gegenüber der Kontrollgruppe kam, lässt sich nur spekulieren. Eventuell ist im septischen Schock die Produktion von freien Radikalen, bzw. die Aktivierung der einzelnen iNOS Unterformen bereits auf einem Niveau angelangt, welches sich durch zusätzliche Noxen nicht mehr steigern lässt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erfassung der endogenen NO-Produktion mit unseren Methoden höchstens eine grobe Abschätzung des entstanden nitrosativen Stress zulässt. Eine genauere Erfassung wäre mit teureren und aufwendigeren Verfahren, wie z.B. der Überwachung der NO-Produktion mittels Isotopentechnik oder Messung von iNOS-mRNA möglich. Weiter interessant wäre die Messung des gebildeten Peroxynitrit, einem reaktionsfreudigen Radikal, welches aus NO und Superoxid-Radikalen gebildet wird und als wichtiger Mediator für Gefäßverschlüsse [34] gilt. Nach unseren Ergebnissen scheint es zu keiner erhöhten NO-Produktion und auch zu keiner Verstärkung des Oxidativen Stress durch die Hyperoxie zu kommen. Für eine genauere Erfassung der Aktivität der freien Radikale wären Bestimmungen von Parametern wie z.B. von Malondialdehyd, der SOD oder der Katalase nötig.

4.2.2 Einfluss der hyperoxischen Beatmung auf die Leber

Die Leber spielt während einer Sepsis eine bedeutende Rolle. Ihre Kupferzellen sind verantwortlich für die Abwehr fremder Bakterien und die Inaktivierung ihrer Toxine. Die Hepatozyten produzieren proinflammatorische Zytokine, regulieren den Glukosemetabolismus, den Aminosäurestoffwechsel sowie die Produktion von Komplement- und Gerinnungsfaktoren. Ein Ungleichgewicht dieser Prozesse kann zu einer erhöhten Thromboseneigung, verstärkten Entzündungsreaktionen und somit schließlich zum Multiorganversagen und zum Tod führen [20].

Aufgrund der zunehmenden Hepatozytenschädigung und der damit verbundenen zunehmenden Unfähigkeit Bilirubin zu konjugieren kommt es während einer Sepsis zu einem Anstieg der Parameter der Leberintegrität [28;122]. In unserer

Studie kam es ebenfalls zu einem parallelen Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubin in beiden Gruppen. Ein signifikanter Intergruppenunterschied zeichnete sich aber zu keinem der Messzeitpunkte ab. Diese Beobachtung deckt sich mit Messungen die Zinchuk et al. [127] im Rahmen einer Ischämie-/Reperfusion-Hyperoxiestudie an Kaninchenlebern gemacht haben. Auch hier kam es zwischen den Gruppen zu keinem Unterschied der Leberfunktion. Da die gemessenen Parameter nur auf die Zellintegrität, bzw. die Bilirubinverstoffwechslung eingehen, und somit nicht das ganze Spektrum der Syntheseleistung der Leber beinhalten, können sie nur einen Anhaltspunkt für die Auswirkungen der hyperoxischen Beatmung auf die Leber geben. In Bezug auf den Bilirubinstoffwechsel wäre eine Differenzierung in "konjugiertes" und "unkonjugiertes" Bilirubin sinnvoll um eine etwaige Beeinflussungen des Gesamtbilirubin durch Hämolyse oder extrahepatische Cholestase ausschließen zu können.

Insgesamt scheint die Beatmung mit 100% Sauerstoff innerhalb der ersten 24 Stunden eines septischen Schockes weder einen positiven, noch einen negativen Einfluss auf die Integrität der Leber im septischen Schock auszuüben.

4.2.3 Auswirkungen auf die Nierenfunktion

Im Rahmen einer Sepsis kommt es, auch bei adäquater Volumensubstitution, infolge ischämischer und toxischer Schädigung der Tubulusepithelien der Nieren zu Tubulusnekrosen und Apoptosen [52], die zum akuten Nierenversagen führen können. Der Grad der renalen Schädigung kann sowohl als Parameter zur Erfassung des Schweregrades der Erkrankung, als auch als Prognosefaktor für das spätere Outcome angesehen werden [108].

Bezüglich des Einflusses einer Beatmung mit 100% Sauerstoff auf die Nierenfunktion existiert nur wenig Literatur. In einer Ischämie-Reperfusionstudie an Ratten konnten Zakaria et al. [125] keinen Unterschied des Serum-Kreatinin Spiegels der unterschiedlich beatmeten Tiere beobachten. Allerdings handelte es sich hierbei um ein Kurzzeitmodell. Zwemer et al. [128] hingegen fanden, ebenfalls in einer Ischämie-Reperfusionstudie, signifikant erhöhte Kreatinin- und Harnstoffspiegel der Hyperoxiegruppe gegenüber den mit Raumluft beatmeten

Tieren. Diese Erhöhung ließ sich aber erst nach 48 Stunden signifikant nachweisen und blieb bis zum Versuchsende nach 72 Stunden bestehen. Aus diesen Daten schlossen sie auf eine eventuell durch Sauerstoffradikale verursachte Verschlechterung der Nierenfunktion bei hyperoxischer Beatmung. In unserer Studie kam es zu einer höheren Urinproduktion in der Hyperoxiegruppe, die mit einer in der Gruppe signifikant erhöhten Kreatinin-Clearance während der zweiten Hälfte der Versuchsdauer einherging. Erklärt werden könnte dieser Effekt eventuell durch eine Umverteilung des Blutflusses zugunsten der Nieren, wie es schon in einer Studie von Bitterman et al. [10] beobachtet werden konnte. Da es zu keinem Unterschied der Serum-Kreatininkonzentration zwischen den Gruppen kam, scheint die hyperoxische Beatmung innerhalb der ersten 24 Stunden eine Verbesserung der Urinproduktion, ohne eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu haben. Allerdings muss aus der Erfahrung der oben genannten Studien heraus diese Aussage unter äußerster Vorsicht getroffen werden, da sich hier die Effekte der Sauerstoffbeatmung erst nach einer längeren Versuchsdauer, als der in unserem Modell gewählten, bemerkbar machten.

Für eine genauere Untersuchung der Auswirkungen der Sauerstoffbeatmung auf die Niere würde sich die Messung der Enzyme der Zellulären Abwehr (SOD, Katalase), sowie weiterer Nierenparameter wie Harnstoff oder Cystatin C und die Messung des renalarteriellen Blutflusses empfehlen.

4.2.4 Auswirkungen auf die Lungenfunktion

Die Sepsis stellt eine der häufigsten Ursachen des akuten progressiven Lungenversagens oder auch Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) dar [2]. Hierbei entwickelt sich eine respiratorische Insuffizienz mit einer verminderten Compliance der Lunge. Es kommt zur Ausbildung eines intrapulmonalen Shunt [73] sowie einer Schwächung der Zwerchfellmuskulatur [106] mit einer verschlechterten Oxygenierung.

Die gleichen Effekte konnten wir auch in unserem Studienmodell in beiden Gruppen beobachten. Allerdings waren sie bei den Hyperoxietieren weniger betont. Es kam in unserer Versuchsanordnung innerhalb 24 Stunden andauernder Beatmung mit reinem Sauerstoff zu keiner zusätzlichen Beeinträchtigung des

pulmonalen Gasaustausches oder der Lungenmechanik. Diese Beobachtung ist von besonderem Interesse, da von vielen Autoren unter Hyperoxie eine Verschlechterung des pulmonalen Gasaustausches und der Lungenmechanik, über eine Ausschüttung von zytotoxischen Zytokinen und einer vermehrten Zahl an freien Radikalen, beschrieben wird [58;66;121]. Des Weiteren wurde an gesunden Freiwilligen und narkotisierten Schweinen unter Sauerstoffbeatmung eine Hemmung der unter Hyperoxie auftretenden Vasokonstriktion pulmonaler Gefäße und der Resorption von Atelektasen in Regionen der Lunge mit einem niederen Ventilations/Perfusions-Verhältnis beobachtet [19;92]. Sinclair et al. [100] fanden bei Kaninchen unter moderater Hyperoxie, kombiniert mit hohem Titalvolumen, diffuse Lungenschäden die denen durch eine anhaltende Hyperoxie verursachten glichen [100]. Moran et al. konnten bei Pavianen unter Beatmung mit über 90% Sauerstoff die Ausbildung eines starken intrapulmonalen Shunteffektes beobachten [78].

Die starke Diskrepanz zwischen unseren Beobachtungen und der bestehenden Literatur könnte mit dem Beatmungsprotokoll in unserem Modell zusammenhängen. Hauptsächlich durch stufenweise Erhöhung des PEEP auf Werte bis 15 cmH₂O sollte hierbei einer Atelektasenbildung vorbeugt werden [88]. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich ein niederes Titalvolumen bei Patienten mit ARDS, trotz erhöhter inspiratorischer Sauerstoffkonzentration, lungenprotektiv auswirkt und dieser Effekt auch noch nach 20 Stunden fäkaler Peritonitis anhält [103]. Abobab et al. konnten in jüngerer Zeit an beatmeten Patienten mit akutem Lungenschaden demonstrieren, dass einem durch reinen Sauerstoff verursachten Alveolarschaden über einen hohen PEEP zusammen mit einem protektiven Titalvolumen vorgebeugt werden kann [1].

Schlussendlich kann man spekulieren ob die Peritonitis selbst die Effekte des Sauerstoffs auf die Lunge abgemildert hat. In verschiedenen Studien wurde bei Tieren die Endotoxin, Ölsäure und Magensaftaspiration ausgesetzt waren sowohl eine erhöhte, als auch eine erniedrigte Sensitivität gegenüber Hyperoxie beschrieben [24;54;101].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Beatmung mit reinem Sauerstoff in den ersten 24 Stunden nach Beginn eines septischen Schockes keine Beeinträchtigung der Lungenmechanik oder des pulmonalen Gasaustausches zu

haben scheint. Da sich die meisten Umbauvorgänge und Auswirkungen oxidativer Noxen nicht sofort zu Beginn einer Sepsis bemerkbar machen [126] geben unsere Ergebnisse aber nur Aufschluss über die ersten 24 Stunden. Um die Auswirkung der Hyperoxie auf die Lunge genauer zu erforschen sollten Studien mit einer längeren Versuchsdauer und einer histologischen Aufarbeitung des Lungengewebes folgen.

4.2.5 Effekte der Hyperoxie auf die globale Hämodynamik

Innerhalb der ersten 12 Stunden nach Induktion der Peritonitis entwickelte sich in beiden Versuchsgruppen eine hyperdynamie, septische Kreislaufsituation mit den typischen Charakteristika wie einem gesteigertem Herzzeitvolumen (HZV), Tachykardie und einem erhöhten mittleren pulmonalarteriellen Druck (MPAP) [67], wie sie von einem klinisch relevanten Sepsismodell gefordert werden [109].

Es gibt nur wenige Studien welche die Auswirkungen einer hyperoxischen Beatmung, und wenn dann nur mit milder Hyperoxie [79], auf den MPAP diskutieren. Hierbei kam es allerdings nur zu einer tendenziellen Verminderung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes. In unserer Studie konnten wir hingegen eine signifikante anfängliche Verzögerung der sich entwickelnden pulmonalen Hypertonie beobachten. Eine verstärkte rechtsventrikuläre Druckbelastung bildet sich somit erst später aus. Dies könnte sich positiv auf die Entwicklung einer rechtsventrikulären Insuffizienz auswirken [86] und so einer hypodynamen Kreislaufsituation entgegensteuern.

Die Effekte der Hyperoxie auf das Herzzeitvolumen decken sich mit Erfahrungen die Harten et al. in einer Reihe von Studien über hyperoxische Beatmung an Patienten [38;39] gemacht hat. Hierbei kam es unter Sauerstoffbeatmung mit einem FiO_2 von 1,0 zu einem Abfall des HZV, der mit dem in unserer Studie langsameren Anstieg in der Hyperoxiegruppe vergleichbar ist. Eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion, wie sie von einigen Autoren beschrieben wird [62], konnte in unserem Studienmodell nicht bestätigt werden.

In einer Reihe von Studien, sowohl an gesunden Individuen [63;118], als auch in Ischämie/Reperfusionstudien [117], sowie hämorrhagischen Schockmodellen [105] konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von 100% Sauerstoff einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) bewirkte, bzw. dass es unter Hyperoxie zu keinem Abfall desselben kam. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt könnte die vermehrte Inaktivierung von NO durch eine gesteigerte Anzahl an freien Radikalen [10], sowie eine durch Sauerstoff verminderte Acetylcholin-ausschüttung [63] bieten. Hieraus würde eine verminderte Vasodilatation folgen. Ein solcher Effekt konnte in unserer Studie statistisch nicht nachgewiesen werden. Es zeichnete sich lediglich eine Tendenz zu einem geringeren Noradrenalinbedarf in der Hyperoxiegruppe ab.

4.2.6 Veränderungen der regionalen Hämodynamik

Bezüglich der Splanchnikusdurchblutung im septischen Schock ist die Datenlage, je nach Tiermodell, nicht eindeutig geklärt. Offner et al. [81] und Saetre et al. [93] konnten zeigen, dass es beim Schwein zu einem Abfall der Hepatosplanchnikusdurchblutung während eines Endotoxinschocks kommt. Lang et al. [56] dagegen beobachteten, in einem Rattenmodell mittels fäkal induzierter Peritonitis, einen Anstieg der Durchblutung der Leber-Darm-Region, wohingegen Sakaue et al. [94] in einem Hundemodell einen biphasischen Verlauf mit einem Anstieg in der Früh- und einem Abfall in der Spätphase feststellten. Der Grund für die starke Differenz dieser Daten liegt eventuell an ihrer Erhebung in unterschiedlichen Studienmodellen mit verschiedenen Therapie- und Beatmungsprotokollen.

In unserem Schweinmodell kam es, analog dem gesteigerten Herzzeitvolumen (HZV), zu einem signifikanten Anstieg beider Gruppen, sowohl des portalvenösen Flusses, als auch der Gesamtleberperfusion, wobei sich der Leberarterienfluss nicht veränderte. Der Anteil der prozentualen Gesamtleber- und Portalvenendurchblutung stieg in der Hyperoxiegruppe signifikant an. Hieraus kann man schließen, dass die signifikant gesteigerte Leberdurchblutung nicht alleine über das gesteigerte HZV, sondern über eine Umverteilung der Perfusion zugunsten der Leber- und Darmregion in der Hyperoxiegruppe zustande kommt. Diese

Beobachtung deckt sich mit einer Studie von Bitterman et al. [10] in der es unter Beatmung von narkotisierten Ratten im hämorrhagischen Schock mit 100% Sauerstoff zu einer Zunahme der Perfusion des Splanchnikusgebietes und der Nieren kam.

Der portale Blutfluss wird eher über den vaskulären Widerstand der Splanchnikusorgane gesteuert als in der Leber selbst [124]. Die prozentuale Erhöhung des portalvenösen Flusses könnte also auf einer direkten vasodilatatorischen Wirkung des Sauerstoffs auf die Darmarteriolen, analog wie es in Lungengefäßen beobachtet wurde, beruhen [45].

Der Durchblutung und der Integrität des Hepatosplanchnikusgebietes wird eine besondere Rolle in Bezug auf die Prognose und das spätere Outcome septischer Patienten zugeschrieben [40;42]. Die in unserem Modell beobachtete Verbesserung der Perfusion der Organe dieser Region, anstelle einer Zentralisation wie sie sich sonst während eines septischen Schockes entwickelt, könnte einen entscheidenden Vorteil in der Therapie der Sepsis bewirken. Bisher ist kein Medikament bekannt das gezielt die Durchblutung dieser Organe erhöhen kann [48].

4.2.7 Beeinflussung der Mikrozirkulation

Der Mikrozirkulation des Darmes wird im Rahmen eines septischen Prozesses von vielen Autoren eine besondere Bedeutung zugesagt [47;102]. In klinischen Studien an septischen Patienten konnte gezeigt werden, dass sich die Mikrozirkulation des Darmes trotz einer gesteigerten Durchblutung des Splanchnikusgebietes verschlechterte [72], beziehungsweise keine Korrelation zwischen der Makrozirkulation und dem kapillaren Blutfluss nachzuweisen war [17]. Bei Sepsisversuchen am Schweinmodell kam es, trotz unveränderter Makrozirkulation, zu einer deutlichen Verminderung der Zahl an perfundierten Villi in der Ileummukosa. Diese Verschlechterung der Mikrozirkulation korrelierte mit einer Erhöhung der mukosal-arteriellen $p\text{CO}_2$ -Differenz ($\Delta\text{-}p\text{CO}_2$) [112]. Bei einer Verschlechterung der Perfusion akkumuliert CO_2 in der Mukosa und die $\Delta\text{-}p\text{CO}_2$ steigt an. Somit kann die $\Delta\text{-}p\text{CO}_2$ als Indikator für die Durchblutung der Darmschleimhaut gewertet

werden [113]. Dubin et al. [22] konnten zeigen, dass eine Beeinflussung der Δ -pCO₂ durch andere Formen der verminderten Sauerstoffversorgung des Darmes, wie z.B. der hypoxischen Hypoxie unwahrscheinlich ist.

Als einer der Hauptgründe für die Verschlechterung der Mikrozirkulation im Rahmen der Sepsis konnte die vermehrte Ausschüttung von NO, und die damit verbundene Dysregulation der Kapillaren [13] gefunden werden. Unter Verwendung eines selektiven iNOS-Inhibitors kam es zur Verbesserung der kapillären Durchblutung [84], was diese These ebenfalls stützt. Auch unter Beatmung mit hyperoxischen Sauerstoffgemischen kam es zu einer Verschlechterung der Mikrozirkulation [111], die von den Autoren mit einer arteriellen Vasokonstriktion, einem signifikant verminderten Kapillardurchmesser und einer damit verbundenen Verringerung des kapillären Flusses begründet wurden. Weismann et al. hingegen [117] beobachteten unter Sauerstofftherapie eine positive Wirkung auf die Mikrozirkulation im Ischämie/Reperfusionsschock an Ratten. Erklärten sie diesen Effekt durch eine verminderte Leukozytenablagerung und eine abgeschwächte Entzündungsreaktion in den Kapillaren.

Im Gegensatz zu diesen Studien konnte von uns weder ein benefizieller, noch ein negativer Einfluss der hyperoxischen Sauerstoffbeatmung auf die Mikrozirkulation beobachtet werden. Die Tatsache, dass der pO₂-Druck der Gewebe beider Gruppen ebenfalls miteinander vergleichbar ist, ist ein zusätzliches Indiz, dass es zu keiner Veränderung der mikrovaskulären Perfusion kam.

Bei Patienten im hyperdynamen septischen Schock kommt es zu einer Änderung des systemischen und des regionalen Sauerstofftransports und Verbrauchs. Sowohl das Sauerstoffangebot (DO₂), als auch die Sauerstoffaufnahme (VO₂) steigen an [37;99], wobei eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs in Folge eines Anstiegs des Sauerstoffangebots auf eine, im Vorfeld bestehende, erhöhte Sauerstoffschuld hinweist [7]. Da es in unserer Studie trotz eines erhöhten Sauerstoffangebots zu keiner Verbesserung der Sauerstoffaufnahme, weder der systemischen, noch der hepatischen kam, lässt sich vermuten, dass es zu keiner relevanten Beeinflussung der Gewebeoxygenation gekommen ist.

4.2.8 Energiebilanz und Säure-Basen-Haushalt

Durch den stark gesteigerten Stoffwechsel kommt es im septischen Schock zu verschiedenen metabolischen Veränderungen. Als wichtiger Parameter zur Erfassung dieser Veränderungen hat sich das Laktat/Pyruvat Verhältnis etabliert. Es stellt einen Parameter des zytosolischen Redoxstatus dar und kann somit als Indikator für eine adäquate intrazelluläre Oxidation verwendet werden [44;57]. Des Weiteren gibt der Quotient Auskunft über das Verhältnis von anaerober zu aerober Energiegewinnung [35]. Während einer Sepsis kommt es zu einem Anstieg des Laktat/Pyruvat Quotienten. Diese Erhöhung kommt nicht alleine durch eine mangelnde Sauerstoffversorgung, sondern auch durch die Hemmung von Enzymen der zellulären Atmungskette zustande [31;57]. Als weitere Folge kommt es zu einer Verschlechterung der Laktatbilanz der Leber [95].

In unserer Studie kam es zu einer signifikant abgeschwächten portal- und hepatovenösen Azidose, die mit einem erniedrigten hepatovenösen und portalvenösen L/P-Quotienten bei den Hyperoxietieren einherging. Dieser Effekt spiegelt sich auch in anderen Studien wider [12;70], welche Hinweise geben konnten, dass sich die Beatmung mit reinem Sauerstoff günstig auf den Säure-Basen-Haushalt sowie die Laktatbilanz auswirkt und eine Azidose vermindert wird.

Da der hepatoarterielle Fluss unverändert blieb und sich kein Unterschied in der mikrozirkulären Perfusion zeigte, kann man annehmen, dass die positiven Auswirkungen der hyperoxischen Beatmung auf den Metabolismus der Tiere eher in einer weniger ausgeprägten Sauerstoffverwertungsstörung, als in einer Verbesserung der Mikrozirkulation zu suchen sind.

Besonders erstaunlich ist dieses Ergebnis, da eine mögliche Erklärung für die Hemmung der mitochondrialen Respiration der Enterozyten eine im septischen Schock vermehrte NO-Synthese ist, welche auch zu einer vermehrten Schädigung der mukosalen Barriere führt [51]. Auch unter hyperoxischer Beatmung konnte in einer Vielzahl von Studien [41;123] eine Überexpression von NO nachgewiesen werden. Eine zusätzliche Schädigung der Zellatmung aufgrund einer erhöhten NO-Belastung wäre also durchaus denkbar. Dies ist aber, auch aufgrund der Tatsache dass es zu keinem Unterschied der Parameter des nitrosativen Stresses gekommen ist, in unserer Studie eher unwahrscheinlich.

Ebenfalls zur Schädigung der mukosalen Barriere führt eine durch die gesteigerte NO-Produktion hervorgerufene Xanthinoxidaseanreicherung [15], welche eine Anhäufung toxischer Sauerstoffradikale zur Folge hat. Aufgrund des niedrigeren L/P-Quotienten in der Hyperoxiegruppe ist eine eventuell zu vermutende vermehrte Anreicherung von Sauerstoffradikalen innerhalb der Darmmukosa in unserer Studie ebenfalls unwahrscheinlich.

Die Beatmung mit reinem Sauerstoff scheint also insgesamt, im Vergleich zur Kontrollgruppe, eine Verbesserung des regionalen Laktat/Pyruvat-Verhältnisses zu bewirken, welches mit einer geringer ausgeprägten azidotischen Stoffwechsellage einhergeht.

4.3 Schlussfolgerung und klinische Relevanz

Gegenstand dieser Studie war die Untersuchung der Auswirkungen einer frühen Hyperoxie mit einem FiO_2 von 1,0 auf den oxidativen Stress, die Organfunktion von Lunge, Leber und Nieren sowie den Einfluss auf die Mikro- und Makrozirkulation innerhalb der ersten 24 Stunden einer fäkal induzierten Peritonitis am Schweinmodell.

Nach Induktion der fäkalen Peritonitis entwickelte sich eine hyperdynamie, septische Kreislauftsituation, wie sie den Kriterien eines septischen Schocks entspricht.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass es unter hyperoxischer Beatmung während der ersten 24 Stunden eines septischen Schocks zu keiner zusätzlichen Belastung durch additiven oxidativen Stress gekommen ist. Weder Leber noch Nieren trugen einen verstärkten Schaden durch die frühe Sauerstofftherapie davon. Bezüglich der Wirkung des Sauerstoffs auf die Lungenfunktion kam es unter unserem Beatmungsprotokoll zu keiner Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustauschs oder der Atemmechanik. Es scheint als ob diese Form der Beatmung während den ersten 24 Stunden eines septischen Schocks als sicher angesehen werden kann und es unter Sauerstofftherapie innerhalb dieses Zeitraums zu keiner zusätzlichen Schädigung durch freie Radikale kommt.

Des Weiteren konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass die frühzeitige Therapie mit reinem Sauerstoff eine Umverteilung des Herzzeitvolumens zugunsten des portalvenösen und des totalen Blutfluss der Leber zur Folge hat und somit eine Verbesserung der Durchblutung der Organe im Hepatosplanchnikusgebiet bewirkt. Hiermit einhergehend entwickelte sich unter Hyperoxie eine geringere metabolisch azidotische Stoffwechsellage, welche sich auch in einem erniedrigten hepatovenösen und portalvenösen Laktat/Pyruvat-Verhältnis widerspiegelt. Allerdings zeigten unsere Daten auf keinen benefiziellen Effekt die Mikrozirkulation betreffend hin. Ebenso wenig konnten wir eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung der Gewebe gegenüber der Kontrollgruppe beweisen. Eine positive Wirkung auf den Kreislauf im Sinne eines geringeren Katecholaminbedarfs konnte von uns ebenfalls nicht beobachtet werden.

Aufgrund dieser durchaus positiven Ergebnisse eine Empfehlung für die Klinik auszusprechen wäre sicherlich verfrüht. Da unsere Ergebnisse innerhalb der ersten 24 Stunden nach Induktion der fäkalen Peritonitis erhoben wurden, können sie nur für diesen Zeitraum repräsentative Aussagen ermöglichen. Sie geben aber Anhalt dafür, dass eine frühzeitige Sauerstofftherapie von großem Nutzen in Bezug auf die Mortalität während, und das spätere Outcome nach erfolgter Sepsis, z.B. als zusätzliche Maßnahme einer "early-goal-directed-therapy", haben könnte. Weitere experimentelle und später auch klinische Studien sollten folgen um unsere Ergebnisse zu verifizieren, Langzeitfolgen abschätzen zu können und bei gutem Erfolg der Therapie der Sepsis, mit einem der preiswertesten Medikamente überhaupt, den Einzug in den klinischen Alltag zu bahnen.

5 Zusammenfassung

Trotz seiner häufigen Verwendung im klinischen Alltag ist Sauerstoff eine toxische Substanz. Aufgrund seiner Eigenschaft über oxidativen Stress mannigfaltige Zell- und Organschäden zu verursachen beschränkt sich die Anwendung heute meist auf niedrig dosierte und kurzzeitige Sauerstoffgaben. Ungeachtet seiner potenziellen Fähigkeit den Kreislauf zu stabilisieren und die Überlebensrate in hypodynamen Schockmodellen zu verbessern, wurden die Effekte einer Beatmung mit reinem Sauerstoff auf einen septischen Organismus bisher nur ungenügend untersucht. Da es während einer Sepsis ebenfalls zu oxidativem Stress in Form von vermehrter Radikalbildung kommt stellte sich für uns die Frage welche Wirkungen die frühe Therapie mit 100% Sauerstoff auf das Ausmaß des oxidativen Stress, die verschiedenen Organsysteme sowie die Makro- und Mikrozirkulation in einem hyperdynamen, septischen Schock-Modell am Schwein besitzt.

20 deutsche Landschweine wurden auf zwei Gruppen, eine Kontroll- und eine Hyperoxiegruppe, randomisiert. Nach Induktion einer fäkalen Peritonitis begann gemäß den ARDS-Richtlinien für 24 Stunden die Beatmung mit entweder 100% Sauerstoff oder Raumluft. Die Messungen erfolgten kurz vor sowie 12, 18 und 24 Stunden nach Peritonitisinduktion.

Portalvenöse, hepatovenöse und arterielle Proben sowie Flussmessungen wurden über Katheter und Sonden aus den entsprechenden Regionen gesammelt. Serologisch folgte die Bestimmung der Parametern des oxidativen- und nitrosativen Stress, der Transaminasen, des totalen Bilirubins, des Serum-Kreatinin als auch von Laktat, Pyruvat und der endogenen Katecholaminkonzentration. Für die Beurteilung der Lungenfunktion wurde der Oxygenierungs-Index berechnet, das intrapulmonale Shuntvolumen bestimmt sowie Compliance und Resistance ermittelt. Der mittlere arterielle Druck (MAP), der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAOP), der zentralvenöse Druck (ZVD), der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP), und das Herzzeitvolumen (HZV) wurden über Katheter erfasst. Über Blutgasanalysen erfolgte die Messung der Parameter des Säure-Basen-Haushaltes sowie des Kohlenstoffdioxid- und Sauerstoffpartialdruckes ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$). Die Mikrozirkulation wurde über an der Darmwand befestigte Sauerstoffpartialdruck- und Laser-Doppler-Sonden überwacht.

Es konnte keine gesteigerte Belastung des Organismus durch eine zusätzliche Radikalbildung festgestellt werden. Die Parameter des oxidativen und nitrosativen Stress wiesen keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Alle untersuchten Organe wie Leber, Nieren und Lunge trugen keinen zusätzlichen Schaden durch die erhöhte Sauerstoffkonzentration davon. Es resultierte weder eine Beeinträchtigung der Atemmechanik noch des pulmonalen Gasaustauschs. Die Beatmung mit 100% Sauerstoff verursachte also innerhalb der ersten 24 Stunden eines septischen Schock keine zusätzlichen Schäden der Organe durch additiven Radikalstress und scheint daher für diesen Zeitraum sicher zu sein.

Des Weiteren kam es in unserer Studie zu einer Umverteilung des Herzzeitvolumens zugunsten der Organe des Hepatosplanchnikusgebietes. Hiermit einhergehend entwickelte sich unter Hyperoxie eine geringere metabolisch azidotische Stoffwechsellage, welche sich auch in einem erniedrigten hepato-venösen und portalvenösen Laktat/Pyruvat-Verhältnis widerspiegelte. Verursacht wurde dies möglicherweise durch eine geringere Beeinträchtigung des zellulären Energiemetabolismus bei den Hyperoxietieren.

Bezüglich der Mikrozirkulation und der Sauerstoffversorgung der Gewebe konnte von uns kein benefizieller Effekt in der Hyperoxiegruppe nachgewiesen werden. Ein positiver Effekt im Sinne eines konstanteren Blutdrucks unter Sauerstofftherapie konnte von uns ebenfalls nicht beobachtet werden.

Die Therapie mit reinem Sauerstoff scheint insgesamt eine Verbesserung der Situation im septischen Schock zu bewirken und könnte als zusätzliche Maßnahme einer "early goal-directed therapy" in betracht gezogen werden. Da unsere Daten während der ersten 24 Stunden der fäkal induzierten Peritonitis erhoben wurden sind sie nur für diesen Zeitraum repräsentativ.

Weitere Studien sollten folgen um unsere Ergebnisse zu verifizieren und Langzeitfolgen abschätzen zu können.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Aboab J, Jonson B, Kouatchet A, Taille S, Niklason L, Brochard L: Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 32:1979-1986, 2006
- [2] Andrejaitiene J: Acute respiratory distress syndrome. *Medicina (Kaunas)* 39:1044-1056, 2003
- [3] Basu S, Eriksson M: Oxidative injury and survival during endotoxemia. *FEBS Lett* 438:159-160, 1998
- [4] Bates JH, Rossi A, Milic-Emili J: Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 58:1840-1848, 1985
- [5] Bauer M, Reinhart K: From mice and MOF: rodent models, immune modulation, and outcome in the critically ill. *Crit Care Med* 34:921-923, 2006
- [6] Beal AL, Cerra FB: Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 271:226-233, 1994
- [7] Bergofsky EH: Determination of tissue O₂ tension by hollow visceral tonometers: Effect of breathing enriched O₂ Mixtures. *J Clin Invest* 43:193-200, 1964
- [8] Berkels R, Purol-Schnabel S, Roesen R: Measurement of nitric oxide by reconversion of nitrate/nitrite to NO. *Methods Mol Biol* 279:1-8, 2004
- [9] Bernard C, Tedgui A: Cytokine network and the vessel wall. Insights into septic shock pathogenesis. *Eur Cytokine Netw* 3:19-33, 1992
- [10] Bitterman H, Brod V, Weisz G, Kushnir D, Bitterman N: Effects of oxygen on regional hemodynamics in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 271:203-211, 1996
- [11] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644-1655, 1992
- [12] Brod VI, Krausz MM, Hirsh M, Adir Y, Bitterman H: Hemodynamic effects of combined treatment with oxygen and hypertonic saline in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 34:2784-2791, 2006
- [13] Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M: Nitric oxide regulation of microvascular oxygen exchange during hypoxia and hyperoxia. *J Appl Physiol* 100:1181-1187, 2006

- [14] Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Barnes PJ: Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax* 59:1016-1019, 2004
- [15] Chamulitrat W, Skrepnik NV, Spitzer JJ: Endotoxin-induced oxidative stress in the rat small intestine: role of nitric oxide. *Shock* 5:217-222, 1996
- [16] Chang L, Ma L, Zhang X, Chen Y: The role of nitric oxide in hyperoxic lung injury in premature rats. *J Tongji Med Univ* 21:78-81, 2001
- [17] Creteur J, De Backer D, Vincent JL: Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion? *Crit Care Med* 27:2480-2484, 1999
- [18] Crimi E, Sica V, Slutsky AS, Zhang H, Williams-Ignarro S, Ignarro LJ, Napoli C: Role of oxidative stress in experimental sepsis and multisystem organ dysfunction. *Free Radic Res* 40:665-672, 2006
- [19] Dantzker DR, Wagner PD, West JB: Proceedings: Instability of poorly ventilated lung units during oxygen breathing. *J Physiol* 242:72, 1974
- [20] Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C: Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 29:42-47, 2001
- [21] Douglas WR: Of pigs and men and research: a review of applications and analogies of the pig, *sus scrofa*, in human medical research. *Space Life Sci* 3:226-234, 1972
- [22] Dubin A, Murias G, Estenssoro E, Canales H, Badie J, Pozo M, Sottile JP, Baran M, Palizas F, Laporte M: Intramucosal-arterial PCO₂ gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Crit Care* 6:514-520, 2002
- [23] Enkhbaatar P, Murakami K, Traber LD, Cox R, Parkinson JF, Westphal M, Esehie A, Morita N, Maybauer MO, Maybauer DM, Burke AS, Schmalstieg FC, Hawkins HK, Herndon DN, Traber DL: The inhibition of inducible nitric oxide synthase in ovine sepsis model. *Shock* 25:522-527, 2006
- [24] Frank L, Summerville J, Massaro D: Protection from oxygen toxicity with endotoxin. Role of the endogenous antioxidant enzymes of the lung. *J Clin Invest* 65:1104-1110, 1980
- [25] Gattinoni L, Carlesso E, Valenza F, Chiumello D, Caspani ML: Acute respiratory distress syndrome, the critical care paradigm: what we learned and what we forgot. *Curr Opin Crit Care* 10:272-278, 2004
- [26] Gaut JP, Belaaouaj A, Byun J, Roberts LJ, Maeda N, Frei B, Heinecke JW: Vitamin C fails to protect amino acids and lipids from oxidation during acute inflammation. *Free Radic Biol Med* 40:1494-1501, 2006

- [27] Gebhard F, Nussler AK, Rosch M, Pfetsch H, Kinzl L, Bruckner UB: Early posttraumatic increase in production of nitric oxide in humans. *Shock* 10:237-242, 1998
- [28] Geier A, Fickert P, Trauner M: Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3:574-585, 2006
- [29] Godin DV, Garnett ME: Species-related variations in tissue antioxidant status--I. Differences in antioxidant enzyme profiles. *Comp Biochem Physiol B* 103:737-742, 1992
- [30] Godin DV, Garnett ME: Species-related variations in tissue antioxidant status--II. Differences in susceptibility to oxidative challenge. *Comp Biochem Physiol B* 103:743-748, 1992
- [31] Gordge MP: How cytotoxic is nitric oxide? *Exp Nephrol* 6:12-16, 1998
- [32] Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI: Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *Outcomes Research Group. N Engl J Med* 342:161-167, 2000
- [33] Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickler RS, Sessler DI: Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 91:1246-1252, 1999
- [34] Gu X, El Remessy AB, Brooks SE, Al Shabrawey M, Tsai NT, Caldwell RB: Hyperoxia induces retinal vascular endothelial cell apoptosis through formation of peroxynitrite. *Am J Physiol Cell Physiol* 285:546-554, 2003
- [35] Gutierrez G, Wulf ME: Lactic acidosis in sepsis: a commentary. *Intensive Care Med* 22:6-16, 1996
- [36] Hannon JP, Bossone CA, Wade CE: Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci* 40:293-298, 1990
- [37] Hart DW, Chinkes DL, Gore DC: Increased tissue oxygen extraction and acidosis with progressive severity of sepsis. *J Surg Res* 112:49-58, 2003
- [38] Harten JM, Anderson KJ, Angerson WJ, Booth MG, Kinsella J: The effect of normobaric hyperoxia on cardiac index in healthy awake volunteers. *Anaesthesia* 58:885-888, 2003
- [39] Harten JM, Anderson KJ, Kinsella J, Higgins MJ: Normobaric hyperoxia reduces cardiac index in patients after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 19:173-175, 2005
- [40] Hassoun HT, Weisbrodt NW, Mercer DW, Kozar RA, Moody FG, Moore FA: Inducible nitric oxide synthase mediates gut ischemia/reperfusion-induced ileus only after severe insults. *J Surg Res* 97:150-154, 2001

- [41] Hesse AK, Dorger M, Kupatt C, Krombach F: Proinflammatory role of inducible nitric oxide synthase in acute hyperoxic lung injury. *Respir Res* 5:11, 2004
- [42] Hildebrand LB, Krejci V, tenHoevel ME, Banic A, Sigurdsson GH: Redistribution of microcirculatory blood flow within the intestinal wall during sepsis and general anesthesia. *Anesthesiology* 98:658-669, 2003
- [43] Hoehn T, Felderhoff-Mueser U, Maschewski K, Stadelmann C, Sifringer M, Bittigau P, Koehne P, Hoppenz M, Obladen M, Buhner C: Hyperoxia causes inducible nitric oxide synthase-mediated cellular damage to the immature rat brain. *Pediatr Res* 54:179-184, 2003
- [44] Hotchkiss RS, Karl IE: Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 267:1503-1510, 1992
- [45] Hughes SJ, Yang W, Juszczak M, Jones GL, Powis SH, Seifalian AM, Press M: Effect of inspired oxygen on portal and hepatic oxygenation: effective arterialization of portal blood by hyperoxia. *Cell Transplant* 13:801-808, 2004
- [46] Hutchins RR, Gunning MP, Lucas DN, Allen-Mersh TG, Soni NC: Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery. *World J Surg* 28:137-141, 2004
- [47] Ince C: The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9 Suppl 4:13-19, 2005
- [48] Jakob SM: Clinical review: splanchnic ischaemia. *Crit Care* 6:306-312, 2002
- [49] Kabon B, Kurz A: Optimal perioperative oxygen administration. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:11-18, 2006
- [50] Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD, Pang CP, Rogers MS: Effects of high inspired oxygen fraction during elective caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *Br J Anaesth* 88:18-23, 2002
- [51] King CJ, Tytgat S, Delude RL, Fink MP: Ileal mucosal oxygen consumption is decreased in endotoxemic rats but is restored toward normal by treatment with aminoguanidine. *Crit Care Med* 27:2518-2524, 1999
- [52] Klenzak J, Himmelfarb J: Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin* 21:211-222, 2005
- [53] Knichwitz G, Rotker J, Brussel T, Kuhmann M, Mertes N, Mollhoff T: A new method for continuous intramucosal PCO₂ measurement in the gastrointestinal tract. *Anesth Analg* 83:6-11, 1996

- [54] Knight PR, Kurek C, Davidson BA, Nader ND, Patel A, Sokolowski J, Notter RH, Holm BA: Acid aspiration increases sensitivity to increased ambient oxygen concentrations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278:1240-1247, 2000
- [55] Krejci V, Hildebrand LB, Erni D, Sigurdsson GH: Endothelin receptor antagonist bosentan improves microcirculatory blood flow in splanchnic organs in septic shock. *Crit Care Med* 31:203-210, 2003
- [56] Lang CH, Bagby GJ, Ferguson JL, Spitzer JJ: Cardiac output and redistribution of organ blood flow in hypermetabolic sepsis. *Am J Physiol* 246:331-337, 1984
- [57] Leverve XM: From tissue perfusion to metabolic marker: assessing organ competition and co-operation in critically ill patients? *Intensive Care Med* 25:890-892, 1999
- [58] Lian X, Qin Y, Hossain SA, Yang L, White A, Xu H, Shipley JM, Li T, Senior RM, Du H, Yan C: Overexpression of Stat3C in pulmonary epithelium protects against hyperoxic lung injury. *J Immunol* 174:7250-7256, 2005
- [59] Lyons J, Rauh-Pfeiffer A, Ming-Yu Y, Lu XM, Zurakowski D, Curley M, Collier S, Duggan C, Nurko S, Thompson J, Ajami A, Borgonha S, Young VR, Castillo L: Cysteine metabolism and whole blood glutathione synthesis in septic pediatric patients. *Crit Care Med* 29:870-877, 2001
- [60] Macarthur H, Couri DM, Wilken GH, Westfall TC, Lechner AJ, Matuschak GM, Chen Z, Salvemini D: Modulation of serum cytokine levels by a novel superoxide dismutase mimetic, M40401, in an *Escherichia coli* model of septic shock: correlation with preserved circulating catecholamines. *Crit Care Med* 31:237-245, 2003
- [61] Macdonald J, Galley HF, Webster NR: Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth* 90:221-232, 2003
- [62] Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE: Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest* 120:467-473, 2001
- [63] Mak S, Egri Z, Tanna G, Colman R, Newton GE: Vitamin C prevents hyperoxia-mediated vasoconstriction and impairment of endothelium-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:2414-2421, 2002
- [64] Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, Del Turco M, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, Cohen J, Japiassu A, De Keulenaer BL, Daelemans R, Jacquet L, Laterre PF, Frank G, de Souza P, Cesana B, Gattinoni L: Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 33:315-322, 2005

- [65] Matejovic M, Radermacher P, Tugtekin I, Stehr A, Theisen M, Vogt J, Wachter U, Ploner F, Georgieff M, Trager K: Effects of selective iNOS inhibition on gut and liver O₂-exchange and energy metabolism during hyperdynamic porcine endotoxemia. *Shock* 16:203-210, 2001
- [66] Matthew E, Kutcher L, Dedman J: Protection of lungs from hyperoxic injury: gene expression analysis of cyclosporin A therapy. *Physiol Genomics* 14:129-138, 2003
- [67] Mazzola S, Forni M, Albertini M, Bacci ML, Zannoni A, Gentilini F, Lavitrano M, Bach FH, Otterbein LE, Clement MG: Carbon monoxide pretreatment prevents respiratory derangement and ameliorates hyperacute endotoxic shock in pigs. *FASEB J* 19:2045-2047, 2005
- [68] McQuaid KE, Keenan AK: Endothelial barrier dysfunction and oxidative stress: roles for nitric oxide? *Exp Physiol* 82:369-376, 1997
- [69] Mehta S, Javeshghani D, Datta P, Levy RD, Magder S: Porcine endotoxemic shock is associated with increased expired nitric oxide. *Crit Care Med* 27:385-393, 1999
- [70] Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Blum J, Pape A, Habler OP: Hyperoxic ventilation reduces six-hour mortality after partial fluid resuscitation from hemorrhagic shock. *Shock* 22:240-247, 2004
- [71] Meier J, Pape A, Lauscher P, Zwissler B, Habler O: Hyperoxia in lethal methemoglobinemia: effects on oxygen transport, tissue oxygenation, and survival in pigs. *Crit Care Med* 33:1582-1588, 2005
- [72] Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Hannemann L, Reinhart K: Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 27:2166-2171, 1999
- [73] Miao CH, Sun B, Jiang H, Xue ZG, Lindwall R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled nitric oxide in dogs with septic acute respiratory distress syndrome. *Acta Pharmacol Sin* 23:278-284, 2002
- [74] Milne GL, Musiek ES, Morrow JD: F₂-isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: an overview. *Biomarkers* 10 Suppl 1:10-23, 2005
- [75] Miralles C, Busquets X, Santos C, Togores B, Hussain S, Rahman I, MacNee W, Agusti AG: Regulation of iNOS expression and glutathione levels in rat liver by oxygen tension. *FEBS Lett* 476:253-257, 2000
- [76] Mishra V, Baines M, Wenstone R, Shenkin A: Markers of oxidative damage, antioxidant status and clinical outcome in critically ill patients. *Ann Clin Biochem* 42:269-276, 2005
- [77] Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ: Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J* 18:1791-1800, 2004

- [78] Moran JF, Robinson LA, Lowe JE, Wolfe WG: Effects of oxygen toxicity on regional ventilation and perfusion in the primate lung. *Surgery* 89:575-581, 1981
- [79] Mourani PM, Ivy DD, Gao D, Abman SH: Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 170:1006-1013, 2004
- [80] Nemeth I, Boda D: Xanthine oxidase activity and blood glutathione redox ratio in infants and children with septic shock syndrome. *Intensive Care Med* 27:216-221, 2001
- [81] Offner PJ, Ogura H, Jordan BS, Pruitt BA, Jr., Cioffi WG: Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in endotoxin shock. *J Trauma* 39:179-185, 1995
- [82] Pastor CM, Hadengue A, Nussler AK: Minor involvement of nitric oxide during chronic endotoxemia in anesthetized pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278:416-424, 2000
- [83] Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E: Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 103:565-575, 1993
- [84] Pittner A, Nalos M, Asfar P, Yang Y, Ince C, Georgieff M, Bruckner UB, Radermacher P, Froba G: Mechanisms of inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibition-related improvement of gut mucosal acidosis during hyperdynamic porcine endotoxemia. *Intensive Care Med* 29:312-316, 2003
- [85] Ploner F, Radermacher P, Theisen M, Tugtekin IF, Matejovic M, Stehr A, Szabo C, Southan GJ, Georgieff M, Bruckner UB, Trager K: Effects of combined selective iNOS inhibition and peroxynitrite blockade during endotoxemia in pigs. *Shock* 16:130-136, 2001
- [86] Porta F, Takala J, Kolarova A, Ma Y, Redaelli CA, Brander L, Bracht H, Jakob SM: Oxygen extraction in pigs subjected to low-dose infusion of endotoxin after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 49:627-634, 2005
- [87] Pryor KO, Fahey TJ, III, Lien CA, Goldstein PA: Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:79-87, 2004
- [88] Reis MD, Struijs A, Koetsier P, van Thiel R, Schepp R, Hop W, Klein J, Lachmann B, Bogers AJ, Gommers D: Open lung ventilation improves functional residual capacity after extubation in cardiac surgery. *Crit Care Med* 33:2253-2258, 2005

- [89] Ritter C, Andrades ME, Reinke A, Menna-Barreto S, Moreira JC, Dal Pizzol F: Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. *Crit Care Med* 32:342-349, 2004
- [90] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377, 2001
- [91] Rodriguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, Palizas F: Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 23:298-304, 2005
- [92] Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G: Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet* 345:1387-1391, 1995
- [93] Saetre T, Smiseth OA, Scholz T, Carlsen H, Nordsletten L, Fahlstrom E, Aasen AO: Nitric oxide synthase inhibition reduces venous return in porcine endotoxemia. *Am J Physiol* 271:1325-1332, 1996
- [94] Sakaue Y, Nezu Y, Komori S, Hara Y, Tagawa M, Ogawa R: Evaluation of hepatosplanchnic circulation and intestinal oxygenation in dogs with a condition that mimicked septic shock induced by continuous infusion of a low dose of lipopolysaccharide. *Am J Vet Res* 65:1347-1354, 2004
- [95] Santak B, Radermacher P, Adler J, Iber T, Rieger KM, Wachter U, Vogt J, Georgieff M, Trager K: Effect of increased cardiac output on liver blood flow, oxygen exchange and metabolic rate during longterm endotoxin-induced shock in pigs. *Br J Pharmacol* 124:1689-1697, 1998
- [96] Santak B, Radermacher P, Iber T, Adler J, Wachter U, Vassilev D, Georgieff M, Vogt J: In vivo quantification of endotoxin-induced nitric oxide production in pigs from Na¹⁵NO₃-infusion. *Br J Pharmacol* 122:1605-1610, 1997
- [97] Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O: Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics* 102:1, 1998
- [98] Schmidt R, Schafer C, Luboeinski T, Lockinger A, Hermle G, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani A, Schutte H, Gunther A: Increase in alveolar antioxidant levels in hyperoxic and anoxic ventilated rabbit lungs during ischemia. *Free Radic Biol Med* 36:78-89, 2004
- [99] Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Bishop MH, Abraham E: Temporal hemodynamic and oxygen transport patterns in medical patients. *Septic shock*. *Chest* 104:1529-1536, 1993
- [100] Sinclair SE, Altemeier WA, Matute-Bello G, Chi EY: Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation. *Crit Care Med* 32:2496-2501, 2004

- [101] Smith RA, Venus B, Masood S, Carter MC: Effects of hyperoxia in the presence of acute lung injury. *Crit Care Med* 18:198-202, 1990
- [102] Spronk PE, Zandstra DF, Ince C: Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 8:462-468, 2004
- [103] Su F, Nguyen ND, Creteur J, Cai Y, Nagy N, Anh-Dung H, Amaral A, Bruzzi dC, Chochrad D, Vincent JL: Use of low tidal volume in septic shock may decrease severity of subsequent acute lung injury. *Shock* 22:145-150, 2004
- [104] Sugrue M: Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 11:333-338, 2005
- [105] Sukhotnik I, Krausz MM, Brod V, Balan M, Turkieh A, Siplovich L, Bitterman H: Divergent effects of oxygen therapy in four models of uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock* 18:277-284, 2002
- [106] Taille C, Lanone S, Aubier M, Boczkowski J: [Diaphragmatic weakness in sepsis: the role of oxidant stress]. *Rev Mal Respir* 19:593-599, 2002
- [107] Thom SR: Effects of hyperoxia on neutrophil adhesion. *Undersea Hyperb Med* 31:123-131, 2004
- [108] Tiranathanagul K, Brodie J, Humes HD: Bioartificial kidney in the treatment of acute renal failure associated with sepsis. *Nephrology (Carlton)* 11:285-291, 2006
- [109] Traber DL: Expired nitric oxide and shock in higher order species. *Crit Care Med* 27:255-256, 1999
- [110] Tsai AG, Cabrales P, Hangai-Hoger N, Intaglietta M: Oxygen distribution and respiration by the microcirculation. *Antioxid Redox Signal* 6:1011-1018, 2004
- [111] Tsai AG, Cabrales P, Winslow RM, Intaglietta M: Microvascular oxygen distribution in awake hamster window chamber model during hyperoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:1537-1545, 2003
- [112] Tugtekin IF, Radermacher P, Theisen M, Matejovic M, Stehr A, Ploner F, Matura K, Ince C, Georgieff M, Trager K: Increased ileal-mucosal-arterial PCO₂ gap is associated with impaired villus microcirculation in endotoxic pigs. *Intensive Care Med* 27:757-766, 2001
- [113] Uusaro A, Russell JA, Walley KR, Takala J: Gastric-arterial PCO₂ gradient does not reflect systemic and splanchnic hemodynamics or oxygen transport after cardiac surgery. *Shock* 14:13-17, 2000
- [114] Victor VM, De la FM: Immune cells redox state from mice with endotoxin-induced oxidative stress. Involvement of NF-kappaB. *Free Radic Res* 37:19-27, 2003

- [115] Victor VM, Guayerbas N, De FM: Changes in the antioxidant content of mononuclear leukocytes from mice with endotoxin-induced oxidative stress. *Mol Cell Biochem* 229:107-111, 2002
- [116] Victor VM, Rocha M, De la FM: Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *Int Immunopharmacol* 4:327-347, 2004
- [117] Waisman D, Brod V, Wolff R, Sabo E, Chernin M, Weintraub Z, Rotschild A, Bitterman H: Effects of hyperoxia on local and remote microcirculatory inflammatory response after splanchnic ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:643-652, 2003
- [118] Waring WS, Thomson AJ, Adwani SH, Rosseel AJ, Potter JF, Webb DJ, Maxwell SR: Cardiovascular effects of acute oxygen administration in healthy adults. *J Cardiovasc Pharmacol* 42:245-250, 2003
- [119] Weicker H, Feraudi M, Hagele H, Pluto R: Electrochemical detection of catecholamines in urine and plasma after separation with HPLC. *Clin Chim Acta* 141:17-25, 1984
- [120] Wollert S, Antonsson J, Gerdin B, Lundberg C, Rasmussen IB, Haglund U: Intestinal mucosal injury during porcine faecal peritonitis. *Eur J Surg* 161:741-750, 1995
- [121] Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, Ishizawa K, Sasaki H: Interferon-gamma: a key contributor to hyperoxia-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287:1042-1047, 2004
- [122] Yang S, Zhou M, Chaudry IH, Wang P: Novel approach to prevent the transition from the hyperdynamic phase to the hypodynamic phase of sepsis: role of adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1. *Ann Surg* 236:625-633, 2002
- [123] Yeh DY, Kao SJ, Feng NH, Chen HI, Wang D: Increased nitric oxide production accompanies blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction in hyperoxic rat lung. *Chin J Physiol* 49:305-312, 2006
- [124] Yokoyama Y, Baveja R, Sonin N, Clemens MG, Zhang JX: Hepatic neovascularization after partial portal vein ligation: novel mechanism of chronic regulation of blood flow. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 280:21-31, 2001
- [125] Zakaria FA: Effect of oxygen derived free radicals and glycine on sodium-potassium adenosine triphosphatase in the basolateral membrane of the kidney in ischemia-reperfusion. *Saudi Med J* 23:1380-1385, 2002
- [126] Zhang XF, Foda HD: [Pulmonary apoptosis and necrosis in hyperoxia-induced acute mouse lung injury]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 27:465-468, 2004

- [127] Zinchuk VV, Khodosovsky MN, Maslakov DA: Influence of different oxygen modes on the blood oxygen transport and prooxidant-antioxidant status during hepatic ischemia/reperfusion. *Physiol Res* 52:533-544, 2003
- [128] Zwemer CF, Shoemaker JL, Jr., Hazard SW, III, Davis RE, Bartoletti AG, Phillips CL: Hyperoxic reperfusion exacerbates postischemic renal dysfunction. *Surgery* 128:815-821, 2000

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Peter Radermacher bedanken. Er hat mir durch die Teilnahme an der Studie und die Überlassung des Themas die Möglichkeit gegeben einen Einblick in die aktuelle Forschung zu bekommen und ein Verständnis für die wissenschaftliche Arbeit zu entwickeln. Außerdem stand er jeder Zeit als Ansprechpartner, nicht nur die Studie betreffender Belange, hilfreich zur Seite.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Herrn PD Dr. Enrico Calzia, der mir vor allem bei der Verfassung meiner Dissertation mit wertvollen Anregungen und hilfreicher Unterstützung als Ansprechpartner immer zur Verfügung stand und eine nicht zu unterschätzende Zeit für die Durchsichten und Korrekturen meiner Arbeit geopfert hat.

Auch möchte ich mich bei meiner Mitdotorandin Sonja Meinhardt für die schöne gemeinsame Zeit bedanken in der die Stunden im Labor immer wie im Flug vergingen und die ich in Zukunft sicherlich sehr vermissen werde.

Vielen Dank auch an das Gesamte Mitarbeiter-Team der Abteilung, vor allem die Laborassistentinnen Tanja Schulz und Ingrid Ebele, sowie Herrn Claus Vorwalter und Herrn Dipl. Chem. Ulrich Wachter, die mich freundlich in ihrer Mitte aufgenommen haben und immer ein offenes Ohr für meine Belange hatten.

Zuguterletzt gilt mein größter Dank meinen Eltern Rolf und Ingrid Fischer, die mir dieses Studium überhaupt erst ermöglicht haben, sowie meiner Freundin Sonja Dirlewanger, die mir den privaten Rückhalt und das Verständnis gab, welches man braucht um sich an endlos erscheinenden Wochenenden und Abenden motivieren zu können die Arbeit zu einem Abschluss zu bringen.

--- VIELEN DANK ---

8 Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Christian Rolf Fischer

Geburtsdatum: 04.05.1980

Geburtsort: Ravensburg

Eltern: Rolf Fischer, Pensionär
Ingrid Fischer, Pensionärin

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1986 – 1990 Grundschule Baienfurt, Baienfurt
1990 – 1991 Realschule Weingarten, Weingarten
1991 – 1997 Welfen-Gymnasium, Ravensburg
1997 – 2000 Edith-Stein-Schle, Ravensburg

Zivildienst: 2000 – 2001 Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg

Studium: 10/2001 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Universität Ulm
09/2003 ärztliche Vorprüfung
08/2007 Beginn des Praktischen Jahres am
Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg
06/2008 Staatsexamen