Aus der Universitätsklinik für
Anästhesiologie und Transfusionsmedizin Tübingen
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Unertl

Der Einfluss von Diaspirin Crosslinked Hemoglobin (Hemassist™) und der hypertonen Lösung HyperHes® (7,2 % NaCl / 6 % HAES 200.000 / 0,6) auf den regionalen Blutfluss und die Oxygenierung bei der orthotopen Lebertransplantation beim Schwein

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Karl Oliver Kagan
aus Genf / Schweiz

2004

Dekan: Professor Dr. C.D. Claussen

1. Berichterstatter : Professor Dr. K. Unertl

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Viebahn

meiner Familie gewidmet

1. Einleitung ... 1
1.1 Problematik der Lebertransplantation ... 1
1.2 Ischämie-Reperfusions-Schaden ... 1
1.3 Hämodynamik während der Lebertransplantation ... 2
1.4 Studienmodell ... 3
1.5 HyperHes® ... 5
1.5.1 Wirkmechanismen hypertoner Lösungen ... 6
1.5.2 Nebenwirkungen ... 8
1.6 Diaspirin Crosslinked Hemoglobin (Hemassist™) ... 9
1.6.1 Wirkmechanismen von DClHb ... 9
1.6.2 Nebenwirkungen ... 12
1.7 Hypothesen und Zielparameter ... 13
2. Material und Methoden ... 14
2.1 Studiendesign ... 14
2.2 Versuchstiere ... 14
2.2.1 Auswahl der Versuchstiere ... 14
2.2.2 Einteilung der Versuchstiere ... 14
2.3 Prüflösungen ... 15
2.4 Versuchsanordnung ... 15
2.4.1 Prämedikation ... 15
2.4.2 Explantation ... 16
2.4.2.1 Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung ... 16
2.4.2.2 Operative Methode beim Spendertier ... 16
2.4.3 Transplantation ... 18
2.4.3.1 Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung ... 18
2.4.3.2 Operative Methode beim Empfängertier ... 18
2.4.4 Infusionstherapie und Katecholamine ... 20
2.5 Messparameter und Messmethoden ... 21
2.5.1 Messparameter ... 21
2.5.2 Blutgasanalyse-Gerät ... 22
2.5.3 Sauerstoffgehalt $ct_{art}O_2$ ... 22
2.5.4 Weitere Parameter ... 23

2.6 Methodik der Messung des regionalen Blutflusses ... 23
2.6.1 Einleitung ... 23
2.6.2 Art und Beschaffenheit der fluoreszierenden Microspheres ... 23
2.6.3 Verwendung der Microspheres während eines Versuches ... 24
2.6.4 Vorbereitung der Samples und Dissektion ... 25
2.6.5 Bearbeitung der Proben bis zur Fluoreszenzmessung ... 27
2.6.5.1 Filtercontainer und Verdauung ... 27
2.6.5.2 Waschen der Filter ... 28
2.6.6 Systematik der Fluorophotometrie ... 29
2.6.7 Aufbau des Blood flow Analyser Systems Perkin Elmer LS 50B ... 31
2.6.8 Messmethodik und Einstellungen ... 32
2.6.9 Berechnung des Blutflusses ... 33
2.7 Methodik der Messung des Magen-CO_2 über Tonometrie ... 34
2.7.1 Einleitung ... 34
2.7.2 Vorbereitung und Messmethode ... 34
2.8 Statistische Analyse ... 35
3. Ergebnisse der Messungen Kontrolle bis R5 ... 36
3.1 Allgemeine Daten ... 36
3.2 Hämodynamische Parameter ... 36
3.2.1 Mittlerer arterieller Blutdruck MAP ... 36
3.2.2 Mittlerer pulmonal-arterieller Blutdruck MPAP ... 36
3.2.3 Cardiac Index CI ... 37
3.2.4 Osmolarität und Natrium-Konzentration ... 37
3.3 Metabolische Parameter ... 38
3.3.1 Magen-pHi ... 38
3.3.2 Actual Base Excess ABE ... 38
3.3.3 Arterielles Laktat ... 39
3.4 Globale Widerstände ... 39
3.4.1 Pulmonalwiderstand PVR ... 39
3.4.2 Systemischer Widerstand SVR ... 39
3.5 Sauerstoffangebot und Ausschöpfung ... 40
3.5.1 Globales Sauerstoffangebot DO_2 ... 40

3.5.2 Globaler Sauerstoffverbrauch VO_2 ... 41
3.5.3 Sauerstoffextraktionsrate O_2R ... 42
3.5.4 Hepato-venöse Sauerstoffsättigung ... 44
3.6 Katecholamine ... 45
3.7 Kolloide / kristalline Infusionsmenge und Urinproduktion ... 46
3.8 Regionale Durchblutung ... 46
3.8.1 Magen ... 46
3.8.1.1 Gesamter Magen (Mucosa + Muscularis) ... 46
3.8.1.2 Magen-Mucosa und Magen-Muscularis ... 48
3.8.2 Dünndarm (Mucosa + Muscularis) ... 48
3.8.3 Niere ... 50
3.8.3.1 Gesamte Niere (Outer Cortex, Inner Cortex und Medulla) ... 50
3.8.3.2 Outer Cortex, Inner Cortex und Medulla ... 51
3.8.4 Originäre Leber des Empfängers und Transplantatleber ... 52
4. Diskussion ... 57
4.1 Methodik- und Fehlerdiskussion ... 57
4.1.1 Analyse der Organperfusion durch Microspheres ... 57
4.1.2 pH-Tonometrie ... 57
4.1.3 Statistische Auswertung ... 58
4.2 Studienziel ... 58
4.3 Diskussion der Ergebnisse ... 59
4.3.1 Hämodynamische Parameter ... 59
4.3.1.1 Wirkung der hypertonen Lösung HyperHes® ... 59
4.3.1.2 Wirkung von DCLHb ... 60
4.3.2 Metabolische Parameter ... 61
4.3.3 Globales Sauerstoffangebot und Verbrauch ... 62
4.3.4 Regionale Durchblutung und Oxygenierung ... 64
4.3.5 Transplantatfunktion ... 66
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung ... 73
6. Literaturverzeichnis ... 77
7. Anhang ... 88

7.1 Messmethoden, Parameterberechnung und Temperaturkorrekur des BGA-Gerätes 88
7.2 Berechnung des Cardiac Index, des Sauerstoffangebotes und der Ausschöpfung, der Widerstände 88
7.3 Einstellungen des Fluoreszenz-Messgerätes PE LS 50B 89
7.4 Abkürzungen 90
7.5 Probenbearbeitung bis zur Fluoreszenzmessung 91
7.6 Messergebnisse 92

1. Einleitung

1.1 Problematik der Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist heute ein anerkanntes Therapieverfahren zahlreicher hepatischer Erkrankungen. Trotz der kontinuierlichen Verbesserung der Auswahl der Spenderorgane, der Organkonservierung, der Immunsuppression und der operativen Technik bleibt die primäre Fehlfunktion des Transplantats eine ernste Komplikation. Diese kann sich als passagere Synthesestörung bis hin zur schweren Insuffizienz des Transplantatorgans zeigen, die eine Retransplantation unumgänglich macht. Eine entscheidende Rolle im Hinblick auf die Funktion der Leber spielt die Durchblutung des Transplantats in der frühen Reperfusionsphase. Sie ist maßgeblich beteiligt an der Entstehung des Ischämie-Reperfusions-Schadens. Die Zellschädigung, bedingt durch die Ischämiephase und/oder den Folgen der Reperfusion sowie dem verminderten Abtransport von Stoffwechselendprodukten führen schnell zu einer Störung des Funktions- und Strukturstoffwechsels des Organs, die eine Beeinträchtigung der Transplantatfunktion bedingt.

1.2 Ischämie-Reperfusions-Schaden

Die Schädigung des Transplantats durch die Ischämie-Reperfusion wird als zweiphasiges Geschehen betrachtet (22;45).

In der akuten Phase mit einem Maximum von drei bis sechs Stunden nach der Reperfusion entstehen freie Sauerstoffradikale (22;45). Als Ursache wurde die ischämiebedingte Umwandlung von Xanthindehydrogenase zur Xanthinoxidase beschrieben (22;45), die in der Reperfusionsphase aus O_2 Superoxid und Wasserstoffperoxid bildet. Die Xanthinoxidase wird vor allem in Endothelzellen gefunden, die deshalb empfindlicher auf die Reperfusion reagieren als die Hepatozyten (22). Zusätzlich wird den Mitochondrien als Ort der Sauerstoffverstoffwechselung eine besondere Rolle in der Entstehung von intrazellulären Radikalen zugeschrieben (46). Stickstoffmonooxid, Peroxisomen und Antioxidantien können ebenfalls in der akuten Phase zur Radikalbildung beitragen (4;22;28;115). Die Radikale schädigen die Zelle durch Proteinoxidation, Lipidperoxidation und direktem DNA-Angriff (22;69).

Sie aktivieren Kupffer- und CD4-T-Zellen (Th1) und leiten damit die zweite, subakute Phase der Reperfusionsschädigung ein. Als Ursachen werden das Chemokin RANTES, eine Aktivierung von ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) oder die direkte Aktivierung durch die Sauerstoffradikale diskutiert (3;22;106;131). Die Kupffer- und CD4-T-Zellen bilden unter anderem Interferon γ, TNF-α und β und Interleukin und wirken chemotaktisch auf polymorphkernige Leukozyten ein (22;81).
In der subakuten Phase kommt es innerhalb der ersten 24 Stunden zu einer Akkumulation von polymorphkernigen Leukozyten im Reperfusionsorgan, die langsam am Endothel entlang rollen ohne den Kontakt mit dem Edothel zu verlieren und über den Mac-1-Komplex und der Abstoßung von L-Sektin durch die Bindung an den ICAM-1-Rezeptor der Endothelzellen aktiviert werden (45). Die Leukozyten schädigen die Zellen wieder über die Bildung von Radikalen, Leukotrien B4, Komplement, TNF-α und Platelet Activating Factor PAF (45). Durch die Akkumulation der Leukozyten, dem entzündlichen Anschwellen der Endothelzellen und einem Überwiegen von Vasokonstriktoren unter anderem Endothelin gegenüber NO (63) kommt es zum Verschluss des geschädigten Kapillarsystems. Dieses „low-/no-reflow“-genannte Phänomen (47;57) führt zu einer Abnahme der funktionellen Kapillardichte und zu einer ungenügenden Oxygenierung dieser Bereiche (43;63).

1.3 Hämodynamik während der Lebertransplantation

Die anhepatische Phase und die Reperfusion stellen für den Organismus eine schwere hämodynamische Belastung dar. In der anhepatischen Phase kommt es durch einen verminderten venösen Rückfluss aus dem Gastrointestinaltrakt und den unteren Extremitäten zu einem HZV-Abfall (119;135) sowie zu einer Stauung vor allem im Splanchnicusbereich (124). Die hepatische Reperfusion erfordert einen erheblichen Anteil des gesamten Intravasalvolumens. Dies kann eine Mangelperfusion der anderen Organsysteme bedingen (32;119;135). Der Körper reagiert auf die Umverteilung mit einer erhöhten Katecholaminausschüttung, einem Anstieg des HZVs und einer peripheren Vasokonstriktion. Das Splanchnicusgebiet ist durch die hohe Dichte an α-

Rezeptoren und der Empfindlichkeit gegenüber Angiotensin und Vasopressin von der Vasokonstriktion besonders betroffen (13;91). Innerhalb der Darmperfusion reagiert die Mucosa der Villusspitzen am empfindlichsten auf einen Sauerstoffmangel (61). Noch vor der morphologischen Schädigung ist die Mucosa-Barriere funktionell gestört, es kommt zur Translokation mit einer erhöhten Durchlässigkeit von Microorganismen und Endotoxinen durch die Darmwand und möglicher nachfolgender Bakteriämie, Sepsis und Multiorganversagen (33;61).

1.4 Studienmodell

In dieser Studie soll der Effekt des künstlichen Sauerstoffträgers „Diaspirin Crosslinked Hemoglobin“ (Hemassist™, DCIHb) und der hyperosmolaren-isoonkotischen Lösung HyperHes® auf den regionalen Blutfluss und die Oxygenierung nach Lebertransplantationen im Schweinemodell im Vergleich zu 6% HAES-steril® analysiert werden.
Zu diesem Zweck werden neben den üblichen Parametern der Makrohämodynamik folgende zusätzliche Untersuchungen durchgeführt:

A. Analyse der gastrointestinalen Durchblutung mit Microspheres
B. Analyse der gastrointestinalen Gewebeoxygenierung anhand des gastralen intramukosalen pHi
C. Analyse der arteriellen Durchblutung der Leber mit Microspheres
D. Analyse der hepato-venösen Sauerstoffsättigung als Parameter der frühen Leberfunktionsstörung
E. Analyse der Nierendurchblutung mit Microspheres

A. Analyse der gastrointestinalen Durchblutung mit Microspheres

Wie oben beschrieben gebührt der Durchblutung des Gastrointestinaltrakts während der Lebertransplantation besondere Bedeutung, da die Minderperfusion zu einer lokalen und globalen Ischämie- und Entzündungsreaktion führen kann. Des weiteren führt eine Hypoperfusion des GI-Trakts konsekutiv zu einer Minderperfusion der Leber über die Pfordader.

Die hepatische Durchblutung erfolgt größtenteils über die V. portae, die keine Autoregulationsmechanismen besitzt und somit direkt vom Zufluss aus dem Splanchnicusgebiet abhängig ist. (2;42;66;119;124).

B. Analyse der gastrointestinalen Gewebeoxygenierung anhand des gastralen intramukosalen pHis

Während mit Microspheres die Durchblutung des Splanchnicusbereichs betrachtet wird, kann der Magen-pHi Hinweise auf eine ausreichende Oxygenierung des GI-Traktes geben (24;83;136). Niedrige Werte korrelierten mit einer höheren Letalität, wobei der Dauer der pHi-Verminderung die entscheidende Rolle zugedacht wurde (40;73). Während der Lebertransplantation kann es insbesondere in der anhepatischen Phase zu einem Abfall des pHi durch die verminderte Mucosaperfusion kommen (83;136). Verzögert sich die Normalisierung des pHi entstehen postoperativ signifikant mehr Komplikationen (24). Auch wenn kein Zusammenhang zwischen dem pHi und der Mortalität nach Lebertransplantationen gefunden werden konnte (72;136), wies ein niedriger pHi auf eine frühe Funktionsstörungen nach Reperfusion der Leber hin (18;83;136).

C. Analyse der arteriellen Durchblutung der Leber mit Microspheres

Durch die Betrachtung der intrahepatischen Verteilung des arteriellen Blutflusses sollen low-/no-reflow-Areale aufgedeckt werden, die sich im Rahmen des Ischämie-Reperfusionsschaden ausbilden können.

D. Analyse der hepatovenösen Sauerstoffsättigung als Parameter der frühen Leberfunktionsstörung

Die hepato-venöse Sättigung ist ein integrativer Parameter des Sauerstoffangebotes an das Splanchnicusgebiet bzw. dessen Durchblutung und dem Sauerstoffverbrauch der gesamten Region (64). Abfallende Werte korrelieren gut mit einer Minderperfusion des Gastrointestinaltraktes, einer Drosselung der Blutzufuhr zur Leber über die A. hepatica sowie einem erhöhten Sauerstoffverbrauch des Splanchnicusbereichs. Eine hepato-venöse Sättigung

über 60% beschreibt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Angebot und Nachfrage (50;64)
Während der Lebertransplantation kann sie prognostische Hinweise auf die frühe Transplantatfunktion geben (51;53;64;113;120). Unterhalb einer Sättigung von 50% traten vermehrt Komplikationen in der Reperfusion auf, überhalb 60-70% wurden deutlich weniger beobachtet (53). Katsuramaki et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen der hepato-venösen Sättigung und dem histologisch aufgearbeiteten Reperfusionsschaden sowie der arteriellen Blutflussverteilung in der Leber (51).

E. Analyse der Nierendurchblutung mit Microspheres
Als Folge der hämodynamischen Instabilität während der anhepatischen Phase und der Reperfusion kann es zur renalen Minderperfusion und somit zum akuten Nierenversagen kommen, wodurch die frühe Transplantatfunktion ebenfalls beeinträchtigt werden kann.

1.5 HyperHes®

Die hypertone-isoonkotische Lösung HyperHes® (Fa. Fresenius-Kabi, Graz / Austria) besteht aus einem hypertonen Natrium-Chlorid-Anteil von 7,2 % und einem isoonkotischen Hydroxyäthylstärke-Anteil von 6% (200000/0,5) in 250ml. Das Wirkungsprinzip von hypertonen Lösungen wird als „small volume resuscitation“ (84) bezeichnet und beinhaltet die Mobilisation von extravasaler Flüssigkeit. Durch die zügige Applikation der Lösung (Osmolarität 2464 mmol/l) wird ein Osmolaritätsgradient vom intravasalen zum extravasalen Raum aufgebaut, der eine sofortige Zunahme des Plasmavolumens zur Folge hat. Insbesondere das Gefäßendothel, die Erythrozyten sowie das Intersitium der Lunge und des Skelettmuskels sind als Flüssigkeitsdonatoren beschrieben worden (59;61;75). Der Volumeneffekt einer reinen kristalloiden, hypertonen Lösung hält durch Umverteilung der Ionen nur kurzfristig an. Der Zusatz von 6% Hydroxyäthylstärke als onkotischer Anteil kann das vermehrte Plasmavolumen für 30 bis 45 Minuten intravasal binden (59).

Anhand mathematischer Modelle ist gezeigt worden, dass ein Blutverlust von 20% der Gesamtblutvolumens bereits voll kompensiert werden kann, wenn nur 1/7 des Blutverlustes in HyperHes®-Form über zehn Sekunden infundiert wird (74). Insbesondere im hämodynamisch relevanten Volumenmangel, z.B. ausgelöst durch die Umverteilung des Blutflusses während der Reperfusion der Transplantationsleber, ergeben sich daraus für hypertone Lösungen Möglichkeiten, die Hypovolämie schnellstmöglichst auszugleichen.

1.5.1 Wirkmechanismen hypertoner Lösungen

A. Stabilisierung der Makrohämodynamik und der Perfusionsdrücke
B. Verbesserung der Mikrozirkulation
C. Verminderung der postischämischen Leukozytenadhärenz
D. periphere Vasodilation
E. Hämodilution

A. Stabilisierung der Makrohämodynamik und der Perfusionsdrücke

Die Volumentherapie mit hypertonen Lösungen zeigte in mehreren Studien im hämorrhagischen Schock eine rasche Wiederherstellung der makrohämodynamischen Parameter und eine Erhöhung der Überlebensraten (27;49;58-60;70;95;100). Von einer direkten, positiven inotropen Wirkung wird nicht ausgegangen. Im Volumenmangelschock ist die myokardiale Kontraktilität bereits maximal erhöht und kann durch HHES nicht weiter verstärkt werden (27). Der Anstieg des HZVs wird auf den Frank-Starling-Mechanismus über die volumenbedingte Erhöhung der Vorlast zurückgeführt (59).

Die Organperfusion konnte im hämorrhagischen Schock ebenfalls signifikant gesteigert werden. An verschiedenen Tiermodellen im hämorrhagischen Schock wurde bei unterschiedlicher Dosierung eine signifikante Steigerung der Durchblutung der Nieren, der Leber, des Dünn- und Dickdarms, des Pankreas, der Nebennieren, des Gehirns und des Myokards von verschiedenen Forschungsgruppen beobachtet (58;59;70).

B. Verbesserung der Mikrozirkulation

Durch die oben beschriebene Volumenmobilisierung aus dem Gefäßendothel ergeben sich Vorteile im Bereich der Mikrozirkulation. Dabei ist die Wirkung auf die Zellen umso ausgeprägter, je stärker sie durch einen eventuellen Ischämie/Reperfusionsschaden angeschwollen sind (27;74). Mazzoni et al bestätigten diesen Effekt an Monoendothelzellkulturen (76). Scalia und Mitarbeiter zeigten, dass die Applikation von 7,5% NaCl/6% Dextran im hämorrhagischen Schock bereits nach 20 Minuten den Durchmesser der A1-Arteriolen im Stromgebiet der A. mesenterica superior normalisiert (102). Reed und Mitarbeiter wiesen im hämorrhagischen Schock nach Applikation der hypertonen Lösung auf die Verminderung der bakterielle Translokation aus dem GI-Trakt im Vergleich zur Rückinfusion des Eigenblutes hin (99)

C. Verminderte postischämische Leukozytenadherenz

Die Adhäsion der polymorphkernigen Leukozyten lässt sich am quergestreiften Skelettmuskel durch den monoklonalen Antikörper IB4 hemmen, der selbst die leukozytären β2-Integrine hemmt. Carden et all konnten aufzeigen, dass die Applikation einer hypertonen Lösung nach Ischämie einem dem Antiköper IB4 gleichsinnigen Effekt aufweist und zu einer Abnahme der Leukozytenadhäsion und einer Zunahme der Kapillardichte führt (8).

Des weiteren wiesen Thiel und Mitarbeiter auf eine verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen auf den Leukozyten durch hypertone Lösungen hin: nach chemotaktischer Aktivierung der Leukozyten mit N-formyl-methionyl-leucin-phenylamin (FMLP) nahm auf der Zelloberfläche die Anzahl der β2-Integrine zu und die der L-Selektine ab. Hypertone Lösungen blockierten die Hochregulation der β2-Integrine, so dass die Bindungsfähigkeit der Leukozyten an das Endothel nicht gesteigert werden konnte (127).

Bryant et al berichteten, dass hypertone Lösungen die Stimulation von polymorphkernigen Leukozyten durch Hemmung der Komplementaktivierung verhindern können (5).

Die verminderte Leukozytenadhärenz lies sich am Gefäßendothel mit Hilfe der Intravitalmikroskopie belegen. In der Reperfusion wurden in den postkapillären

Venolen deutlich weniger polymorphkernige Leukozyten beobachtet, die ischämiebedingte Permeabilitätserhöhung nahm ab und die funktionelle Kapillardichte im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich zu (86).

D. Periphere Vasodilation

Nach schneller Applikation von hypertonen Lösungen wird ein kurzfristiger Blutdruckabfall beobachtet, der auf eine Abnahme des systemischen Gefäßwiderstands durch Relaxation der glatten Gefäßwandmuskulatur, insbesondere kleiner Arteriolen, beruht. Als Ursache wird ein Anstieg des Verhältnisses 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ zu Thromboxan B2 und eine NO-vermittelte Vasodilatation diskutiert (61;128).

E. Hämodilution

Unter perioperativer Hämodilution wurde eine Erhöhung des HZV und des Blutflusses im Splanchnicusbereich beobachtet, wobei sich der Fluss in der A. hepatica verdoppelte. Die hepatische, mittlere Sauerstoffoberflächenspannung sowie das zugehörige O_2-Oberflächenspannungs-Histogramm und die Leberenzyme blieben dabei unverändert (85).

1.5.2 Nebenwirkungen

Hydroxyäthylstärke kann theoretisch zu anaphylaktischen Reaktionen führen, was bei 0,058% aller Applikationen beobachtet wird (67).
Die Erhöhung der Serumnatriumkonzentration um ca. 10 – 15 mval/l und der Osmolarität um ca. 15-25 mosm/kg ist auf die Bolusgabe der hypertonen Lösung zurückzuführen. Sie sind klinisch nicht relevant und nach ca. 60 Minuten nicht mehr nachweisbar. Durch den hohen Chlorid-Anteil kann eine hyperchlorämische, hypokalämische Azidose ausgelöst werden (80).
Bei anästhesierten Patienten kann es nach Applikation zu einem kurzfristigen Abfall des systolischen Blutdrucks kommen, der jedoch von einem deutlichen Wiederanstieg gefolgt ist (siehe Vasodilatation).

1.6 Diaspirin Crosslinked Hemoglobin (Hemassist™)

Der Blutersatzstoff Diaspirin Crosslinked Hemoglobin (Hemassist™, DClHb, Fa. Baxter Healthcare, Roundlake/ ILL / USA) stammt aus dem Hämoglobin abgelaufener Erythrozytenkonzentrate. Die roten Blutkörperchen werden mit destilliertem Wasser lysiert und die Zelltrümmer durch Zentrifugation entfernt. Durch chromatographische Abtrennung, Entfernung des Kaliums, Dialyse und Abfilterung wird anschließend das eigentliche tetramere Hämoglobin purifiziert (117). Durch das intramolekulare Crosslinking der α-Ketten an der ^{99}Lysin-Stelle mit bis - (3,5-dibromosalicyl)fumarat wird die rasche Dissoziation der Ketten vermieden. Dadurch wird erreicht, dass erstens der kolloidosmotische Druck durch den Zerfall in die einzelnen Hb-Ketten nicht unphysiologisch hoch ansteigt (15;117), dass zweitens die Halbwertzeit von 30 Minuten auf mehrere Stunden angehoben wird (15), und dass drittens die renale Clearance und damit die Nephrotoxizität abnimmt, da die großen Moleküle nicht mehr glomerulär filtriert werden können (117).
10% DClHb™ ist hyperonkotisch und führt zu einer Erhöhung des Intravasalvolumens (79).

1.6.1 Wirkmechanismen von DClHb

A. Stabilisierung der Makrohämodynamik
B. Verbesserung des Sauerstoffangebotes durch Erhöhung des arteriellen Sauerstoffgehalts
C. günstige Beeinflussung der Leukozyten-Endothel-Interaktion und Verringerung des Reperfusionsschadens

A. Stabilisierung der Makrohämodynamik

DClHb wirkt ähnlich stark vasopressorisch wie Noradrenalin (108) und führt zu einem Anstieg der Gefäßwiderstände. Auch nach Durchtrennung des Rückenmarks wurde dieser Effekt beobachtet (15) und hauptsächlich durch die Verminderung von Stickstoffmonooxid erklärt (37;101;107;111;117;134).
Das Scavenging von Stickstoffmonooxid rührt aus der hohen Affinität zum zentralen Eisenion des Hämoglobins (117) und erfolgt intravaskulär sowie durch

Penetration des freien Hbs zur Grenzschicht der Media (130). Sharma/Gulati und Mitarbeiter beobachteten bei anästhesierten Raten und bei Raten im hämorrhagischen Schock einen signifikanten Abfall des NO-abhängigen second-messanger cGMP nach Applikation von 400 mg/kg KG DClHb (37;111). Die Vasokonstriktion ließ sich nach Gabe von DclHb und dem NO-Donor L-Arginin vermindern und durch den NO-Synthase-Inhibitor L-NAME verstärken; entsprechend verhielten sich dabei die Konzentrationen von cGMP (37;111). Eine Freisetzung von Endothelin (37;39;101;104) sowie eine symphatische Beteiligung (35;109) wurden ebenfalls beobachtet.
In zahlreichen Studien am Tier und am Menschen bei Hypo- und Normovolämie stieg durch die Vasokonstriktion der mittlere arterielle und pulmonal-arterielle Blutdruck deutlich an, das HZV fiel ab oder lies sich nur wenig verbessern, verglichen mit anderen Volumenersatzlösungen (19;38;44;71;105;110;123;137). Eine Phase-III-Multicenterstudie bei Patienten im hämorrhagischen Schock konnte jedoch nach DClHb-Gabe keine erhöhte Überlebenschance aufzeigen und musste wegen erhöhter Mortalität abgebrochen werden (116).

Die Applikation von DClHb scheint die Organperfusion im hämorrhagischen Schock zu verbessern, wobei durch die unterschiedlichen Studienmodelle die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar sind.
Nach Induktion eines leichten hämorrhagischen Schocks mit einem MAP-Abfall von 25% des Ausgangswertes wiesen Stulak et al nach Ersatz der entzogenen Menge Blutes durch DClHb einen Wiederanstieg der renalen und mesenterialen Perfusion auf Baseline-Niveau nach (123). Gulati et al zeigten im hämorrhagischen Schock nach Infusion von 20%, 50% und 100% des entzogenen Blutes durch DClHb einen dosisabhängigen Anstieg der renalen und mesenterialen Perfusion (36). Die gleiche Arbeitsgruppe beobachtete bei normovolämischen Raten und einer Dosierung von 4ml/kg KG eine zunehmende Durchblutung von Herz, Milz, Magen, Dünndarm und Haut und keine Veränderung der Durchblutung von Gehirn, Nieren, Leber und Pankreas (38).

B. Verbesserung der Gewebeoxygenierung

DClHb kann die Oxygenierung des Gewebes verbessern, da es die Kapillaren homogener als Blut ausfüllt (117) und damit die O_2-Diffusionsstrecke zum Gewebe verringert, die im Blut vom Abstand des Hämoglobins in den Erythrozyten zum Gefäßendothel abhängig ist (23).
Die purifizierte Hämoglobinlösung enthält kein 2,3 Diphosphoglycerat. Durch den Zusatz von Pyridoxal-5-Phosphat kann jedoch die Affinität von DClHb zu O_2 gesenkt werden (15), so dass eine leichte Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve (p50 = 32-36 mmHg) besteht (15;48).
Dieses Zusammenspiel wurde von Page und Mitarbeitern am in-vitro-Modell einer artifiziellen Kapillare bestätigt (90) und konnte klinisch an der deutlich gesteigerten O_2 - Extraktionsrate beobachtet werden, z.B. am Skelettmuskel durch Standl et al mit einem Anstieg bis zu 52% (117).

In mehreren Studien, unter anderem von Winslow et al stieg das globale Sauerstoffangebot DO_2 jedoch nach Applikation des Sauerstoffträgers DclHb nicht signifikant an, was auf das abfallende Herzminutenvolumen zurückgeführt wurde (137). Die metabolischen Parameter, wie die Laktatkonzentration, Base Excess und pHi, wiesen aber in mehreren Studien auf eine ausreichende Gewebeoxygenierung hin (15;16;19;98). Anhand direkter Messung des Gewebe-pO_2 mit einer Sauerstoffsonde und anschließender histologischer Kontrolle wurde gezeigt, dass der Oberflächen-Sauerstoffpartialdruck nach mesenterialer Hypoperfusion bei Applikation von DClHb über dem von Kristalloiden und Kolloiden aber unter dem von Eigenblut lag (25). Standl et al belegten diesen Effekt am Skelettmuskel (118).

C. günstige Beeinflussung der Leukozyten-Endothel-Interaktion und Verringerung des Reperfusionsschaden

In mehreren Studien wurde berichtet, dass das freigesetzte Eisen aus Hämoglobinlösungen als Katalysator der Lipidperoxidation, als Induktor der Radikalbildung, als Aktivator der Leukozyten-Endothel-Interaktion wirken und die Freisetzung von proinflammatorischen Cytokinen fördern kann (2;21;66).

Dieser Effekt konnte aber bei DCLHb nicht belegt werden und ist wahrscheinlich auf den Reinheitsgrad der Lösung zurückzuführen (117).
Am Modell der Rückenhautkammer des Goldhamsters zeigte Pickelmann und Mitarbeiter nach Applikation von DCLHb (4ml/kg KG) nach vierstündiger Ischämie eine Reduktion der Leukozytenadhäsion, eine Verbesserung des Gewebe pO_2, eine Vergrößerung des funktionellen Kapillarquerschnitts sowie eine Reduktion des morphologischen Reperfusionsschadens (87;88;93). Im Pankreas wurde ebenfalls nach einer Stunde Ischämie und Reperfusion nach Applikation von DCLHb (4 ml/kg KG) eine Erhöhung der funktionellen Kapillardichte gegenüber der Kontrollgruppe mit HAES 10% (200/0,5) beobachtet (133). Cole et al konnten nach Induktion einer zerebraler Ischämie und Hämodilution mit DCLHb den Ischämie-Reperfusionsschaden im Vergleich zu einer Albuminlösung verringern (11). Tanaka und Mitarbeiter verwendeten ein Gemisch aus Pyridoxalat-Hämoglobin-Polyoxyethylen-Konjugat und UW-Lösung als Konservierungslösung bei einem Lebertransplantationsmodell bei Ratten und fanden im Vergleich zu den UW-Lösungsgemischen mit Blut oder Hydroxyäthylstärke 2,5g% eine höhere Gewebeoxygenierung und eine verbesserte Funktion des Transplantats (125).

1.6.2 Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung besteht in einer transienten Hyperbilirubinämie mit begleitendem Ikterus. Dies ist durch den hepatischen Metabolismus bedingt und ist kein Zeichen für Hepatotoxizität. Leichte, vorübergehende abdominelle Beschwerden (Übelkeit, Flatulenz, Schmerzen) wurden bei Probanten und Patienten beobachtet.
Stromafreies Hämoglobin scheint eine sehr niedrige Antigenität zu besitzen (117), durch chemische Modifikation kann aber eine IgG-Erhöhung hervorrufen werden (10). Für DCLHb zeigte sich jedoch, dass IgG/IgM (20) und der Komplementfaktor C3a (7) nach Applikation nicht erhöht waren.
Die Oxidation von freiem Hämoglobin zu Methämoglobin stellt ein weiteres Problem dar. Durch chemische Modifikation des Hämoglobins soll dieser Prozess aber verzögert werden (117).

1.7 Hypothesen und Zielparameter

Die Studie soll folgende Hypothesen untersuchen:

1. Primärer Zielparameter

Die Applikation von DCLHb oder HyperHes® 5 Minuten vor Reperfusion führt im Vergleich zur Kontrolle mit Haes-steril® 6% (200000/0,5) zu einer Erhöhung der regionalen Splanchnicusperfusion.

Erwartet wird ein höheres Sauerstoffangebot an den Magen, Dünndarm, Leber und Niere mit einem statistisch relevanten Unterschied zum Messzeitpunkt R1 (5 Minuten nach Reperfusion). Zudem wird eine homogenere arterielle intrahepatische Perfusionsverteilung erwartet.

2. Sekundäre Zielparameter

A. Verbesserte Hepatico-Splanchnicus-Oxygenierung.

Erwartet wird ein Anstieg der hepato-venösen Sauerstoffsättigung, des Magen-pHi und eine günstige Beeinflussung metabolischer Parameter (arterielles Laktat, Actual Base Excess).

B. Erhöhte hämodynamischen Stabilität in der Reperfusionsphase.

Erwartet wird ein verminderter Verbrauch an Katecholaminen sowie kolloiden und kristalloiden Volumenersatzstoffen in der Reperfusionsphase.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als randomisierte und prospektive Studie durchgeführt.
Das Studienprotokoll wurde vom Ethikrat sowie vom Regierungspräsidium Tübingen nach den Bestimmungen des Tierschutzgesetztes geprüft und genehmigt (Studiennummer 37-9185.81-2).

2.2 Versuchstiere

2.2.1 Auswahl der Versuchstiere

Die Versuchsreihe wurde an Schweinen der Rasse „Deutsche Landrasse“ durchgeführt, die sich aufgrund ihrer zum Menschen ähnlichen hepatischen Morphologie und Funktion sowie ihrer ähnlichen intraoperativen hämodynamischen Reaktion gut als Versuchstiere eignen (89).
Sowohl das Spender- als auch das Empfängertier entstammten einem Wurf und waren in ihrem Gewicht vergleichbar. Die Tiere waren 32,5 $\pm$ 5,8 kg schwer. In der HHES-Gruppe wurden neun Tiere mit einem Gewicht von 35,71 $\pm$ 9, 37 kg, in der DCIHb-Gruppe vierzehn Tiere mit 31,7 $\pm$ 4,2 kg und in der Kontrolle-Gruppe zehn Tiere mit einem Gewicht von 31,6 $\pm$ 4,9 kg untersucht.

2.2.2 Einteilung der Versuchstiere

Es wurden insgesamt 88 Schweine für 44 Transplantationen benötigt:

- Im Rahmen eines Vorversuches dienten 10 Transplantationen (= 20 Schweine) zum Erlernen der Methodik
- Gruppe A: HyperHes® - 9 Transplantationen (= 18 Schweine)
- Gruppe B: DCIHb - 14 Transplantationen (= 28 Schweine)
- Gruppe C: Kontrolle Haes 6% - 10 Transplantationen (= 20 Schweine)
- 3 Transplantationen (= 6 Schweine) wurden aufgrund chirurgischer Komplikationen aus der Auswertung genommen.

2.3 Prüflösungen

Folgende Prüflösungen wurden verwendet:

1. Hemassist™ Diaspirin Crosslinked Hämoglobin
   (DClHb, Fa. Baxter Healthcare, Roundlake/ ILL / USA)
2. HyperHes® (6% Hydroxyethylstärke 200000/0,5 in 7,2% NaCl)
   (Fa. Fresenius-Kabi, Graz / Austria)
3. Kontrolle: HAES-steril® (6% Hydroxyethylstärke 200000 in 0,9% NaCl)
   (Fa. Fresenius-Kabi, Bad Homburg / D)

Ionenkonzentrationen

KOD = Kolloidosmotischer Druck

p50 = Sauerstoffpartialdruck bei Sauerstoff-Hämoglobinsättigung von 50%

Medikament	Hydroxy-ethylstärke (g/l)	Osmolarität (mosm/l)	NaCl (g/l)	Na^+ (mmol/l)	Cl^- (mmol/l)	KOD (mmHg)	p50 (mmHg)
DCLHB™	--	290,0	6,4	135,0	135,0	43,0	36
HyperHes®	60,0	2464,0	72,0	1232,0	1232,0	36,0	
HAES 6%®	60,0	308,0	9,0	154,0	154,0	36,0	--

Tabelle 1: Ionenkonzentrationen der Prüflösungen

Die Randomisierung der Prüflösungen erfolgte vor Studienbeginn.
Die Dosierung der Testmedikation betrug 4 ml/kg Körpergewicht. Die Applikation erfolgte fünf Minuten vor Reperfusion gleichmäßig über zwei Minuten.

2.4 Versuchsanordnung

2.4.1 Prämedikation

Alle Schweine blieben 24 Stunden vor der Operation nüchtern bei Wasser ad libitum. Sie erhielten als Prämedikation:

- Dormicum® 0,3-0,5 mg/kg Körpergewicht i.m.
  (Midazolam, Fa. Hoffmann-La Roche AG, Basel / Schweiz)

- Ketanest® 10-12 mg/kg Körpergewicht i.m.
  (Ketamin, Fa. Parke Davis GmbH, Berlin / D)
- Atropin 0,02-0,05 mg/kg Körpergewicht i.m.
  (Atropin-Sulfat, Fa. B. Braun, Melsungen / D)

2.4.2 Explantation

2.4.2.1 Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung

Nach dem Wiegen des Versuchstiers wurde ein peripherer Venenkatheter (Abbocath 20G, Fa. Abbott Ltd, Wiesbaden / D) in einer Ohrvene plaziert. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Brevimytal® (Methohexital, Fa. Lilly, Bad Homburg / D) bei 1-1,5 mg/kg KG i.v. Anschließende Beatmung mit einer Trichtermaske und orotracheale Intubation mit einem Magill-Tubus ID 5,5-6,0. Zur Aufrechterhaltung der Narkose fanden folgende Medikamente Verwendung:

- Fentanyl-Jansen® 0,05 mg/kg KG/h
  (Fentanyl, Fa. Janssen, Neiss / D)
- Dormicum® 1 mg/kg KG /h
  (Midazolam, Fa. Hoffmann-La Roche AG, Basel / Schweiz)
- Norcuron® 0,04 mg/kg KG/h zur Relaxierung
  (Vercuroniumpromid, Fa. Organon Teknika / Med. Produkte GmbH, Eppelheim / D).

Die Tiere wurden mittels Servo 900 C (Siemens Elema, Upplands / Schweden) volumenkontrolliert beatmet. Die Atemfrequenz (12-15/min) wurde einem arteriellen pCO_2 von 35-40 mmHg angepasst bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) von 0,4. Die Überwachung erfolgte über ein HP Monitor Merlin- und ein MARS-System mit online-Aufzeichnung der relevanten Daten.

2.4.2.2 Operative Methode beim Spendertier

Nach Präparation der Halsgefäße wurden folgende Gefäße kanülisiert:

- V. jugularis rechts: Shaldon-Katheter (Multi Lumen Central Venous Catheterization Set Fr 12 L 3 16 cm 0,35inch, Fa. Arrow, Erding / D)

- A. carotis int. rechts: PVK-Katheter (Abbocath® 14G, Fa. Abbott Ltd, Wiesbaden / D) zur arteriellen Druckaufnahme und Blutentnahme

Nach Medianschnitt (Proc. xiphoideus – Symphyse) folgte die Splenektomie und die Präparation der Leberpforte. Auf Höhe der Nieren wurde die Aorta mit einer Schleuse (Percutaneous Sheath Introducer Set FR 8.5; 0,35, Fa. Arrow, Erding / D) zur späteren arteriellen Perfusion der Leber kanülisiert.
Anschließend wurde die Aorta oberhalb des Truncus coeliacus abgeklemmt.
Je nach Kreislaufsituation wurden dem Versuchstier 1000-1500 ml Vollblut in CPDA-Beutel (Compoflex®, 500ml Vollblut pro Beutel; Fa. NPBI, HM Emmer Compascuum / Niederlande) als Konserven für das Empfängertier abgenommen.
Anschließende intravenöse Applikation von 50 IE /kg KG Liquemin (Heparin-Natrium, Fa. Hoffmann-La Roche AG Basel / Schweiz).
Die Perfusion der Leber erfolgte gleichzeitig aortal mittels Custodiol 1000 HTK® (Fa. Dr. Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein / D) und über die V. portae mit Custodiol 5000 HTK® (Dr. Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein / D). Die Perfusionslösung war bei Applikation 4° C kalt und für die Vena portae ca. 0,3 m und für die A. hepatica ca. 1,2 m hoch über dem Explantationstier aufgehängt (Schwerkraftprinzip). Das Vorgehen entspricht dem gängigen Prinzip der Perfusion bei klinischer Lebertransplantation in Deutschland.
Nach Ende der Perfusion wurde die V. cava oberhalb der Lebervenen und im Bauchraum zur Ausblutung eröffnet. Die perfundierte Leber wurde entnommen, steril gewogen, in sterilem Eiswasser verpackt und bei 4 ° Celsius gelagert.
Für das Empfängertier wurde ein Cava-Conduit aus dem Spendertier präpariert, das als Verbindungsstück zum Bypass erforderlich war. Das 4-5 cm lange Conduit wurde aus der V. cava auf Höhe der Abgänge der V. lienalis ausgelöst, abgesetzt und die kleinere der beiden Nierenvenen abgebunden. Abschließend wurde der Adapter für Bypass-Katheter (AD= 30 cm, FR, ID=7 cm, 0 cm, Vent Konnektor 3/8 x 3/8“ LL) in der Vena cava fixiert.

2.4.3 Transplantation

2.4.3.1 Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung

Diese erfolgte in gleicher Weise wie beim Spendertier. Zusätzlich wurde zur tonometrischen Messung des intraluminalen CO_2-Partialdrucks des Magens eine Magensonde (Tonometrics catheter, 14 F, Fa. Datex-Ohmeda, Duisburg / D) nasal gelegt, die mit Tonocap-Monitor (Tonocap TC200, Fa. Datex-Ohmeda, Duisburg / D) verbunden war.

2.4.3.2 Operative Methode beim Empfängertier

Nach Präparation der Halsgefäße wurden folgende Gefäße kanülisiert:

- V. subclavia rechts: Shaldon-Katheter (Multi Lumen Central Venous Catheterization Set Fr 12 L 3 16 cm 0,35 inch, Fa. Arrow, Erding / D)
- V. jugularis rechts: Schleuse (Percutaneous Sheath Introducer Set, Fr 8.5; 0,35, Fa. Arrow, Erding / D) für den Pulmonaliskatheter
- V. jugularis links: Bypass-Katheter (30F oder 24F) (abgeklemmt)
- A. carotis int. rechts: Zentralvenenkatheter (Central Venous Catheterization Set 16 G 30 cm, 0.32 inch, Fa. Arrow, Erding / D) in den linken Ventrikel zur Microspheres-Applikation. Lage radiologisch und mittels Druckkurve verifiziert
- A. carotis int. rechts: PVK-Katheter (Abbocath 20G, Fa. Abbott Ltd, Wiesbaden / D)

Über die Schleuse wurde ein Pulmonalis-Katheter (Swan Ganz Thermodilution Venous Infusion Port Fr 7.5 110 cm 0,025 inch, Fa. Baxter, München / D) unter Beobachtung der Druckverläufe in den rechten Ventrikel bis in die A. pulmonalis eingeschwemmt. Die Lage wurde radiologisch verifiziert.

Nach Laparatomie durch Medianschnitt (Proc. xiphoideus - Symphyse) erfolgte die suprapubische Katheterisierung (Siliconlatex Gold Ballonkatheter 14 F, Fa. Rüsch, Kernen / D) der Harnblase und Darstellung der Lebergefäße.
In die Aorta abdominalis wurde eine Schleuse (Percutaneous Sheath Introducer Set Fr 6.5; 0,35 inch, Fa. Arrow, Erding / D) 15 cm cranial der Symphyse gelegt.
Nach einer Stabilisierungsphase von 30min erfolgte die Datenaufnahme für den Messzeitpunkt „Kontrolle“.
Im Anschluss wurde die V. cava inferior auf Höhe des Leberhilus ausgeklemmt und das Cava-Conduit mit der V. cava inferior des Empfängertiers End-zu-Seit anastomisiert. Die offene V. lienalis des Conduits wurde an die V. portae End-zu-Seit angeschlossen.
Der veno-venöse Bypass überbrückte die abgeklemmte V. cava und transportierte das Blut aus den unteren Extremitäten und dem Splanchnicusbereich in die linke V. jugularis. Damit sollte eine Stauung des Magen-Darm-Trakts und ein Abfall der Vorlast während der anhepatischen Phase vermieden werden.
Im Anschluss wurde die V. portae und die A. hepatica hinter dem Conduit abgesetzt, wodurch definitionsgemäß die anhepatische Phase begann.
Die V. cava inferior wurde zum einen cranial des Conduits und zum anderen cranial des Zuflusses der Lebervenen ausgelöst und abgesetzt.
Die originäre Leber des Empfängertiers wurde entfernt, gewogen und in Formalin konserviert.
Die Spenderleber wurde zur Anastomisierung der V. cava vorbereitet: Beide Anastomosen zwischen der Spendercava und der Empfängercava wurden als End-zu-End-Anastomose genäht und mit einem Dauerkatheter (Siliconlatex Gold Ballonkatheter 14F, Fa. Rüsch, Kernen / D) auf ihre Dichtheit überprüft.
Die Anastomose zwischen den Vv. portae und den Aa. hepaticae erfolgte ebenfalls als End-zu-End-Anastomose.
In eine Lebervene wurde ein ZVK-Katheter (Cavatheter Safe 1,1*1,7 mm; 500 mm, Fa. Fresenius Medical Care, Bad Homburg / D) zur hepato-venösen Blutentnahme platziert und fixiert.

45 min nach Absetzung der Leberhilusgefässe erfolgte die Datenaufnahme für den Messzeitpunkt „anhepatische Phase“.
Fünf Minuten vor Ende der anhepatischen Phase wurde eine der drei Prüflösungen in einer Dosis von 4 ml/kg KG über den Shaldon-Katheter gleichmäßig über 2 min appliziert. Nach weiteren drei Minuten erfolgte die simultane arterielle und venöse Reperfusion der Leber.
Die Infusionstherapie wurde so gesteuert, dass sich der pulmonalkapilläre Verschlussdruck vor Reperfusion bei 10-12 mmHg befand.
Die V. cava wurde zuerst nach oben, dann nach unten hin geöffnet. Das Blut aus dem Bypass wurde über die V. jugularis dem Kreislauf zurückgeführt. Der Gallengang wurde drainiert und die Bauchdecke wieder geschlossen.
Ab Beginn der Reperfusion wurde das Versuchstier für insgesamt 6 Stunden unter Narkose überwacht.
Der Versuch wurde mit dem Tod des Versuchsobjektes durch eine Überdosis des Narkotikums beendet. Die Leber, der Dünndarm, der Magen und die rechte Niere wurden nach Versuchsende aus dem Versuchstier entnommen und zur Messung der Perfusion mittels Microspheres in Formalin fixiert.

2.4.4 Infusionstherapie und Katecholamine

Als intraoperative Erhaltungsdosis standen beim Spender- als auch beim Empfängerschwein eine Standard-Elektrolytlösung in 500ml-Beutel (10-15 ml/kg KG/h, Fa. Fresenius-Kabi, Bad Homburg / D) zur Verfügung. Der chirurgische Blutverlust wurde mit HAES 6% 200.000/0,5 (Fa. Fresenius-Kabi, Bad Homburg / GRF) in 500 ml-Beuteln und den Blutkonserven des Spendertiers volumenneutral ausgeglichen. Die Menge an Infusionen wurde protokolliert.
In der Reperfusionsphase wurde bei einem MAP-Abfall unter 50 mmHg über eine Minute bei ausreichender Infusionstherapie (=adäquate Füllungsdrücke) Arterenol® (Noradrenalin, Fa. Aventis Pharma, Bad Soden a. Ts./ D, Konzentration: 1ml=0,1 mg) in Form von Boli à 0,1-0,2 mg verabreicht bis der MAP wieder über 70 mmHg lag.

2.5 Messparameter und Messmethoden

2.5.1 Messparameter

Insgesamt wurden 12 Messungen am Empfängertier durchgeführt. Die Kontrollmessung erfolgte nach Platzierung der Aortenschleuse, die Messung der anhepatischen Phase 45 Minuten nach Abklemmen der Leberhilusgefässe. Bis 65 Minuten nach Reperfusion wurde fünf Messungen im Abstand von 15 Minuten durchgeführt, wobei die erste Messung R1 fünf Minuten nach Wiederdurchblutung der Leber erfolgte. Die anschließenden Messungen R6-R10 erfolgten im Stundentakt (R6= 125 min, R7=185 min, R8=245 min, R9=305 min, R10=365 min nach Reperfusion). Bei den Messungen „Kontrolle“, „anhepatische Phase“, R1, R3, R5 wurden Microspheres appliziert.

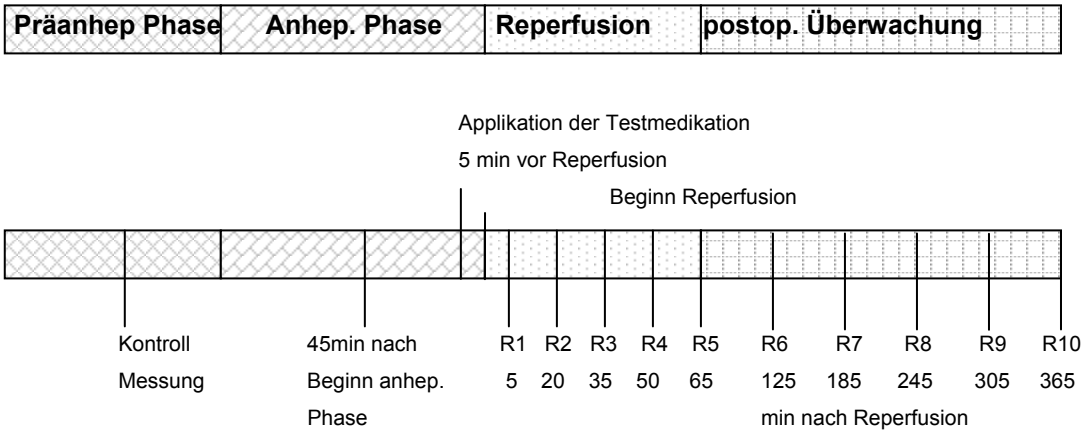


Abb. 1 Messzeitpunkte

Folgende Messparameter wurden über das HP-Merlin-System und über das Beatmungsgerät aufgenommen :

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Zentral-venöser Blutdruck (ZVD), Mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP), Herzzeitvolumen (HZV), Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP), Herzfrequenz (HF), endexpiratorisches CO_2, Atemminutenvolumen (AMV), Bluttemperatur

Folgende Laborparameter wurden gemessen:

Leukozyten-, Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentration, Hämoglobin- und DClHb-Konzentration im Plasma.

Folgende Parameter wurden im Rahmen der arterielle Blutgasanalyse ermittelt: Hämatokrit (HTK), Aktueller Base Excess (ABE), Osmolarität, Sauerstoffsättigung, arterielles Laktat , Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium), Blutglucosekonzentration.

Durch das Blutgasanalyse-Gerät wurde außerdem bestimmt:

- gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (aus dem distalen Schenkel des Pulmonaliskatheters)
- hepato-venöse Sauerstoffsättigung (aus dem Katheter in der Lebervene)

Der Urinfluss wurde über einen Dauerkatheter mit einem Stundenglas bestimmt und stündlich festgehalten.

2.5.2 Blutgasanalyse-Gerät

Zur Blutgasanalyse wurde das Gerät „STAT profile 90XX“ (Fa. Nova biomedical, Rödermark / D) verwendet. Die Messung der Blutgase, des Säure-Basen-Status und der Elektrolyte erfolgte mit der dafür üblichen labor-klinische Methodik. Für die genaue Messungsmethode und Berechnung der Parameter sowie die Temperaturkorrektur des BGA-Gerätes siehe Anhang.

2.5.3 Sauerstoffgehalt $ct_{art}O_2$

Der arterielle Sauerstoffgehalt der Kontrolle- und der HHES-Gruppe berechnet sich wie folgt:

$$Ct_{art}O_2 = Hb \times 1{,}39 \times SO_2 + 0{,}0031 \times PO_2$$

Zur Berechnung des Hb-Contents in der DCLHb-Gruppe wird neben der Konzentration des zellgebundenen Hämoglobins auch die DCLHb-Konzentration im Plasma benötigt. Diese wurde nach Zentrifugation der Probe bei 577 nm (Dade Behring, ACA Star, Berlin / D) photometrisch bestimmt.
Der Hb-Content in der DCLHb-Gruppe berechnet sich wie folgt:

$$Ct_{art}O_2 = (Hb_{gesamt} - Hb_{DCLHb}) * 1{,}39 * SO_2 + 0{,}0031 * PO_2 + Hb_{DCLHb} * 1{,}38 * SO_2$$

dabei ist SO_2 = arterielle O_2-Sättigung [1/100], PO_2 = arterieller O_2-Partialdruck [mmHg], $Ct_{art}O_2$ = Sauerstoffgehalt [ml O_2/min], Hb = Hämoglobin [g/dl]

2.5.4 Weitere Parameter

Berechnet wurden der Cardiac Index (CI), das globale Sauerstoffangebot (DO_2), der globale Sauerstoffverbrauch (VO_2) (jeweils absolut und pro kg Körpergewicht), das organbezogenen Sauerstoffangebot ($DO_{2\ Organ}$), die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz ($avDO_2$), die Sauerstoffextraktionsrate (O_2R), der systemische Gefäßwiderstand (SVR), der Pulmonalgefässwiderstand (PVR). Die Formeln können dem Anhang entnommen werden.

2.6 Methodik der Messung des regionalen Blutflusses

2.6.1 Einleitung

Die linksventrikuläre Injektion von Microspheres erlaubt die Untersuchung des organspezifischen Blutflusses und sowie die Perfusionsverteilung innerhalb eines Organes. Durch Applikation von Microspheres verschiedener fluoreszierender Farben können mehrere Messungen am gleichen Versuchstier durchgeführt und die Ergebnisse miteinander verglichen werden. Zudem kann durch Betrachtung der Verteilung des Blutflusses innerhalb eines Organs auf die Art der Durchblutung (heterogen/homogen) geschlossen werden.
Die Methodik beruht auf der Applikation von Microspheres in den linken Ventrikel, deren Ausschüttung mit dem Herzzeitvolumen und einer peripheren Embolisation von ca. jeder einhunderttausendsten Kapillare (30). Während der Ausschüttung mit dem HZV zieht eine Pumpe mit vorher festgelegter Pumpgeschwindigkeit Blut mit Microspheres aus der Aorta. Durch den Vergleich dieser Referenzprobe mit einzelnen Organproben kann somit auf die Flussverhältnisse in den jeweiligen Organen geschlossen werden.

2.6.2 Art und Beschaffenheit der fluoreszierenden Microspheres

Es wurden die Microspheres der Marke „FluoSpheres® , for blood flow determination, 1,0 X 10^6 beads/mL“ (Fa Molecular Probes, Leiden / Niederlande) verwendet.
Die Spheren bestehen aus einem Polystyren-Skelett, sind 15 μm $\pm$ 3% groß und haben eine relative Dichte von 1,055 g/ml. Die Microspheres sind gelöst in

10 ml 0,9 % Kochsalzlösung, der 0,02% Tween-80 und 0,02% Thimerosal beigefügt sind.
Die Microspheres sind im Gegensatz zum fluoreszierenden Lösungsprodukt hitze-, licht- und pH-labil. Insgesamt wurden für die Messzeitpunkte Microspheres mit fünf unterschiedlichen Farben verwendet.
Die Microspheres einer fluoreszierenden Farbe haben jeweils einen distinkten Exzitations- und Emissionswert, anhand dessen die spätere Messung erfolgt. Die Unterschiede zwischen diesen Farben erlauben eine eindeutige Zuordnung.

2.6.3 Verwendung der Microspheres während eines Versuches

Die Verwendung der Microspheres erfolgte nach Vorgabe des „Manual for Using Fluorescent Microspheres to Measure Regional Organ Perfusion“ (29) und der Produktinformation „ Fluospheres® Fluorescent Microspheres for Blood Flow Determination“ von Molecular Probes:
Die Menge an Microspheres für einen Messzeitpunkt wurde anhand der Buckbergschen Formel (6) ermittelt:

$N_{min} = 400^* x / (Q_{Organ}/Q_{Total})$

wobei

N_{min} = minimale Anzahl an Microspheres

x = Anzahl an Organ-Samples (pro Organ)

Q_{Organ}/Q_{Total} = Anteil des Cardiac Index zum gewünschten Organ

Die Leber als Zielorgan wurde zur Bestimmung des Richtwerts verwendet (höchste Anzahl der Proben, geringster Anteil des Leberarterienflusses am CI bei R1):

N_{min} = 400 * 24 Samples / (ca. 50ml / ca. 4 l) = 768000 Microspheres

Zur Sicherheit wurden bei jeder Messung 5 Millionen Microspheres appliziert.
Zu einem Messzeitpunkt wurden Microspheres der selben Farben verwendet:

Kontrolle= crimson	Anhepatische Phase = blue-green
R1= blue	R3 = orange
R5 = red	

Alle Microspheres für eine Applikation pro Messzeitpunkt stammten aus dem selben Kit.

Vor jedem Injektionszeitpunkt wurden die Spheres-Behälter für 15-30 sec mit einem Vortexer (Vortex-Genie 2, Scientific Industries, Fa. Bohemia, New York / USA) und für 2-10 min in einem Ultraschallbad (Sonorex RK 52H, Fa. Bandelin, Berlin / D) aufgeschüttelt. Danach wurden 5 ml = 5 Millionen Microspheres entnommen und in einer Spritze mit isotoner Kochsalzlösung auf 20 ml verdünnt. Im Anschluss wurde die Spritze bis unmittelbar vor der Applikation mit dem Vortexer aufgeschüttelt.
Während der Vorbereitung der Microspheres wurde für die Referenzprobe aus der Aorta ein Pigtail-Katheter (Cordis Pigtail-Ventricular-Catheter 5,2Fr, 110 cm lang, Fa. Johnson & Johnson, Miami / USA) über die Aortenschleuse mit dem Katheterkopf auf Höhe des Truncus coeliacus plaziert. Dieser wurde mit Kochsalzlösung gespült und an eine Pumpe (Harvard Pump 22®, Fa. Harvard Apparatus S.A.R.L., Les Ulis Cedes / Frankreich) mit einer exakten Pumpgeschwindigkeit von 5,0 ml/min angeschlossen. Als Auffangbehälter für das gewonnene Blut aus der Aorta dienten 50 ml-Spritzen (50ml Perfusionsplastipak, Fa. Becton-Dickinson, Heidelberg / D), die zuvor mit 10 ml Heparin gefüllt wurden.
Das Pumpsystem wurde in Gang gesetzt sobald das Blut aus der Aorta die Auffang-Spritze erreicht hatte. Gleichzeitig wurden die Microspheres über eine Minute verteilt durch den Linksherzkatheter in den linken Ventrikel injiziert und mit dem HZV entsprechend ausgeschüttet. Die Pumpe wurde erst eine Minute nach Ende der Applikation abgeschaltet, um den Rest der Microspheres im HZV auch in der Referenzprobe erfassen zu können. Der Referenzprobe wurde anschließend 10 ml 2% Tween-80-Lösung (Universitätsapotheke Tübingen) zugesetzt, um einer statischen Anheftung der Microspheres an der Behälterwand vorzubeugen.
Die Proben wurden bis zur Bearbeitung bei 4° C dunkel gelagert.
Während der Applikation wurden keine operativen Manöver durchgeführt.

2.6.4 Vorbereitung der Samples und Dissektion

Nach Ende eines Versuchs wurden die Organe entnommen und für eine Woche in Formalin fixiert. Zur weiteren Bearbeitung wurden die Organe nach einem

vorher festgelegten Dissektionsschema zerkleinert, numeriert und gewogen (Basic Plus BP 410, Fa. Sartorius, Göttingen / D).
Anschließend wurden die Samples in gleich numerierte Filtercontainer (Gortex Filtration Devices, Fa. Perkin Elmer, Überlingen / D) gefüllt.

Dissektionsschema

Transplantatleber und originäre Leber des Empfängertiers

Aus den vier ungefähr gleich großen Leberlappen wurden je sechs repräsentative Samples entnommen. Organteile mit Einblutungen wurden nicht verwendet. Die 24 Samples hatten jeweils ein Gewicht von 2,5-3,5 g.

Niere

Verwendet wurde die rechte Niere, die der Lage nach fadenmarkiert wurde. Nach Halbierung des Organs und Entfernung des Kelchsystems erfolgte die jeweilige Abtrennung des cranialen und des caudalen Pols.
Der Mittelteil der zwei Hälften wurde jeweils in ein oberes, mittleres und ein unteres Drittel geteilt. Diese Drittel selbst wurden nochmals gedrittelt in Outer Cortex, Inner Cortex und Medulla. Jede Niere wurde somit in 22 Samples zerteilt, wobei jedes Sample ein Gewicht von 1,5-2,5 g hatte.

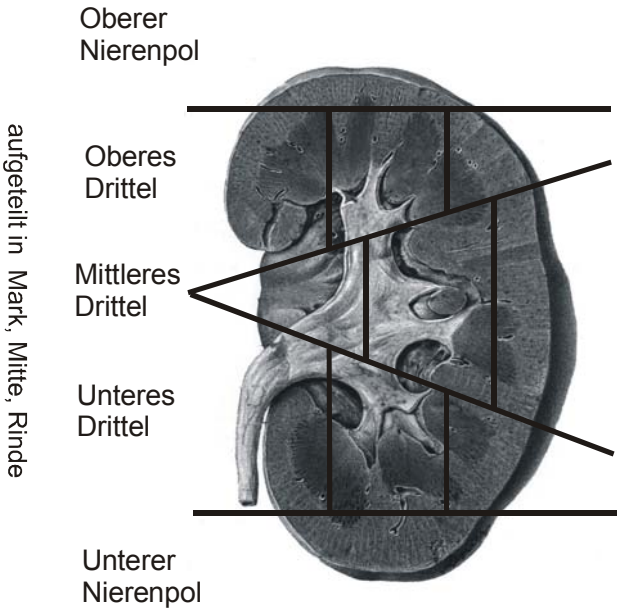


Abb. 2 Dissektionsschema der Niere [modifizierte Quelle (97)]

Magen

Nach Halbierung in dorsalen und ventralen Anteil erfolgte die jeweilige Aufteilung in Fundus, Corpus und Pylorus. Diese wurden jeweils wiederum in Mucosa und Muscularis aufgeteilt. Insgesamt entstanden somit 24 Samples mit einem Gewicht von jeweils 4,5-5,5g.

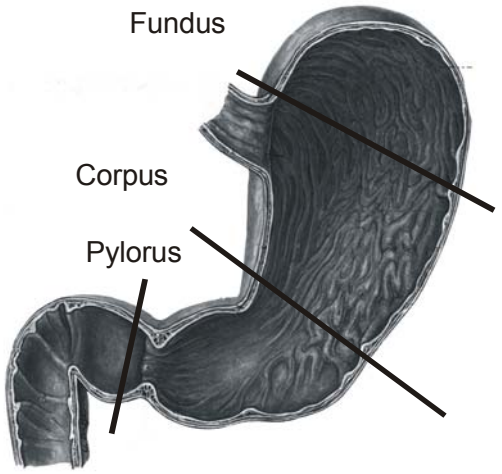


Abb. 3 Dissektionsschema des Magens [modifizierte Quelle (96)]

Dünndarm

Es wurden zehn repräsentative Samples aus der Mucosa (Gewicht von 2,5-3,5g) und zehn repräsentative Samples aus der Muscularis (Gewicht 1,5-2,5g) entnommen.

2.6.5 Bearbeitung der Proben bis zur Fluoreszenzmessung

2.6.5.1 Filtercontainer und Verdauung

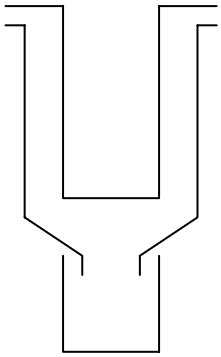
Die einzelnen Proben wurden zur weiteren Bearbeitung in Filtercontainer (Gortex Filtration Devices, Fa. Perkin Elmer, Überlingen / D) gefüllt, welche über einen ph-stabilen Boden aus einer Gortex Filter Membran mit einer Porenweite von 3 μm Durchmesser verfügen. Diese können daher für das komplette Processing bis zum Auflösen der Microspheres verwendet werden, insbesondere beim Absaugen der Verdauungslösung über die Gortex

Membran, da die Mircospheres mit einem Durchmesser von 15 μm ± 3% in der Membran hängen bleiben.
Die Filtercontainer mit den Samples wurden in Metallhülsen eines Heizblocks gestellt. Auf die Proben wurden je 15 ml einer Verdauungslösung (alkalische Hydrolyse durch 99% 4 M Kaliumhydroxid-Lösung und Twen-80 2%, beides Universitätsapotheke Tübingen / D) sowie 1,5 ml Isopropanol (2-Propanol zur Analyse; UN 1219, Fa. Merck, MSD Sharp & Dome, Haar / D) pipettiert. Die zugedeckten Hülsen mit den Samples wurden für 4 Stunden (Niere, Dünndarm) bzw. 6 Stunden (Leber, Magen) auf 60° C erhitzt. Dadurch wurden die Organteile vollkommen verdaut, so dass die Microspheres anschließend ausgelöst werden konnten.
Die Referenzproben wurden mit 20 ml KOH+Tween und 2 ml Propanol (Herstellerangaben siehe oben) versetzt und für 10 Stunden in ein Wasserschüttelbad (GSL 1083, Gesellschaft für Labortechnik, Burgwedel / D) bei 60 ° C gestellt.

2.6.5.2 Waschen der Filter

Die alkalische Verdauungslösung wurde nach Auflösung der Organ-Samples durch die Membran der Filtercontainer abgesaugt (Pump Equell, Fa. Ameda, Unterföhring / D) und die Microspheres in der Membran aufgefangen. Zum Schutz der Membran wurde mit Unterdruck von maximal 0,2 kg/cm² gearbeitet. Der Filtercontainer wurde mit 20-30 ml Pufferlösung (Kaliumphosphat-Puffer; 29,92g Kaliumhydrogenphosphat wasserfrei und 6,0 g Kaliumdihydrogenphosphat wasserfrei in 1000 ml, Universitätsapotheke Tübingen) gespült, um eine spätere Schädigung der Fluoreszenz-Probe durch das alkalischen Milieu zu vermeiden.
Die Referenzproben wurden in einen Filtercontainer geschüttet und wie die anderen Organ-Samples abgesaugt. Um ein vollständiges Auffangen der Microspheres zu gewährleisten, wurde das Röhrchen mehrmals mit destilliertem Wasser + 1 % Twenanteil gespült, aufgeschüttelt und in den Filtercontainer geleert. Anschließend erfolgte die Abpufferung der Probe mit 20-30 ml Kalium-Phosphat-Puffer (Herstellerangaben siehe oben).

Der abgesaugte Filtercontainer wurde anschließend zum Trocknen der Membran in ein Trägerröhrchen gestellt und für 3 min bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert (Labofuge 400R, Fa. Heraeus Instruments, Hanau / D).



Die Bearbeitungseinheit besteht aus dem Trägerröhrchen, dem Filtercontainer und aus einem Eluatröhrchen, auf welches das Trägerröhrchen gesteckt wird und in welches das Lösungsmittel, das die Microspheres auflöst und die Fluoreszenz aufsammelt, gelangt.

Abb. 4 Bearbeitungseinheit

Zum Auflösen der fluoreszierenden Farben aus den Microspheres wurde Essigsäure-2-ethoxyethyester (Essigsäure-2-ethoxyethylester 99+%, Fa. Sigma-Aldrich, München / D) verwendet. Dazu wurde exakt 1 ml der Ethoxy-Lösung auf die Membran pipettiert und anschließend 30 Sekunden mit dem Vortexer aufgeschüttelt. Nach mindestens 5 Minuten Wartezeit erfolgte noch einmal die exakte Zugabe von 1 ml Ethoxy-Lösung auf die Membran und eine Aufschüttelung.

Durch die anschließende Zentrifugation (5min, 4000 Umdrehungen/min) des kompletten Systems aus Filtercontainer, Trägerröhrchen und Eluatröhrchen wurden die Lösungsmittelreste auf der Membran und an den Wänden des Containers in das Eluatröhrchen geführt. Das fluoreszierende Lösungsmittel im Eluatröhrchen (genau 2 ml) konnte anschließend gemessen werden.

2.6.6 Systematik der Fluorophotometrie

Unter der Fluorophotometrie versteht man die Messung der Fluoreszenzintensität zur Bestimmung von Konzentrationen.

Fluoreszenz ist eine Strahlungserscheinung, die bei vorheriger Anregung ohne Abgabe thermischer Energie erfolgen kann. Die Anregung der Moleküle wird durch das Jablonski-Schema dargestellt. Nach diesem werden Moleküle, die

sich im untersten Schwingungsniveau der Grundzustandes S_0 (Singulettzustand) befinden bei Energiezufuhr durch Elektronensprünge auf einen elektronisch angeregten Zustand S_n gehoben. Sollte ein Energieniveau über S_1 erreicht werden, wird durch Molekülstösse (strahlungslose Schwingungsrelaxation) innerhalb von 0,1 nsec der Zustand S_1 erreicht. Nur aus diesem Zustand ist die Abgabe von Energie in Form von Fluoreszenz möglich. Die Lebensdauer eines Fluorophors im Singulettzustand S_1 beträgt 0,1-100 nsec, bevor es in den Grundzustand zurückkehrt. Nach dem Gesetz von Stokes erfordern die Elektronenübergänge zur Anregung auf höhere Niveaus mehr Energie als in Form von Strahlungsenergie wieder frei werden kann. Deshalb ist das Emissionsspektrum im Vergleich zum Anregungsspektrum energieärmer und zu den längeren Wellenlängen hin verschoben.

Die Intensität der Fluoreszenz-Emission im Messbereich ist (Guilbault 90):

$$F = \Phi * I_0 * \varepsilon * b * c * k$$

wobei

Φ= Quantenausbeute (Anzahl emittierter Photonen / Anzahl absorbierter Photonen <= 1)

I_0 = Intensität des eingestrahlten, absorbierten Lichts

ε= Absorptionskoeffizient

b = Küvettenbreite

c = Konzentration des fluoreszierenden Stoffes

k = Konstante

Vom Anregungszustands S_1 geht der Hauptteil in Fluoreszenz über. Der Interkombinationsübergang zu Phosphoreszenz, die innere Umwandlung (z.B. Energieaustausch zwischen Molekülen) und die Fluoreszenz-Löschung durch Löschermoleküle sind weitere Möglichkeiten, wie ein Molekül im angeregten Zustand reagieren kann. Sie beeinflussen das Fluoreszenz-Signal selbst nicht. Die Quantenausbeute Φ ist eine feste Konstante, die von der molekularen Struktur abhängt. Sie ist innerhalb einer Microspheres-Farbe konstant, unterscheidet sich aber deutlich zwischen den Farben:

Farbe und Quantenausbeute:

blue = 0,7 blue-green = 0,7

orange = 0,9 red = 0,9

crimson = 0,4

Es wird deutlich, dass die Intensität im Messbereich nur von der Konzentration an Fluorophoren abhängt. Die Quantenausbeute innerhalb einer Farbe, die Intensität des eingestrahlten Lichts des Messinstruments, die Küvettenbreite und die Konstante sind bei einer Messung unveränderlich. Die Linearität ist aber nur in einem bestimmten Bereich (ε*b*c<0,05) gegeben (29).
Daraus folgt, dass Farben untereinander nicht verglichen werden können. Nur ein Vergleich zur gleichfarbigen Referenzprobe ist möglich. Da ihre Fluoreszenz-Intensität einer festgelegten Pump- und Fließgeschwindigkeit aus der Aorta entspricht, lässt sich so auf die Flussgeschwindigkeit in der Probe bzw. im Organ schließen.

2.6.7 Aufbau des Blood flow Analyser Systems Perkin Elmer LS 50B

Zur Fluoreszenzmessung wurde das Messgerät PE LS 50B (Fa. Perkin Elmer, Überlingen / D) mit Blood flow Applikation verwendet. Das Gerät besteht aus einem Probenständer, einer Ansaug- bzw. Spülvorrichtung, einer Steuer- und Verarbeitungseinheit, einem angeschlossenen Personal Computer sowie dem eigentlichen Messgerät.
Zur Messung saugt das Gerät aus dem Probenständer selbständig eine definierte Menge an fluoreszierender Flüssigkeit in eine Spezialküvette. Nach der Messung werden durch Druckluft und durch eine Reinigungsflüssigkeit die Küvette und die Flüssigkeitsleitungen von der fluoreszierenden Lösung gereinigt.
Die zur Messung notwendige Exzitation der Fluoreszenzmoleküle erfolgt durch eine Xenon-Lampe, die Energie in Form von Licht im Bereich von 200 bis 900 nm produzieren kann. Ihre Impulsfrequenz beträgt 1/ μsec in 16 msec Anregungszeit.
Vor der Lichtquelle befindet sich ein Monochrometer, dessen Schlitzweite im Nanometerbereich verstellbar ist. Dieser filtert Licht in unerwünschten

Nebenbereichen heraus, so dass nur Photonen mit einer festgelegten Exitationswellenlänge ± Schlitzweite durch den Monochrometerschlitz gelangen können. Durch die Anregung der Photonen emittiert die Probe Energie in den erwünschten Messbereichen blue, blue-green, crimson, orange und red, die anschließend gemessen werden kann.
Das Gerät misst die Emission bzw. die Fluoreszenz ausgehend von der angeregten Probe in einem 90 ° Winkel zum Exzitationsstrahl. Dadurch wird verhindert, dass Hintergrundsignale vom Exzitationsstrahl als Emission aufgenommen werden. Als Emissions-Empfänger dient ein Photomultiplier, vor dem wiederum ein Monochromator in Emissionsrichtung angebracht ist. Im Anschluss wird das aufgenommene Signal an den angeschlossenen Computer zu der Software FL Winlab gesendet.

2.6.8 Messmethodik und Einstellungen

Wir verwendeten die von Glenny et al (30) empfohlenen Schlitzweiten, Anregungs- und Messbereiche.
Die Einstellungen wurden so gewählt, dass die gemessenen Fluoreszenzwerte mindestens 50 und maximal 700 betrugen. Bei stärkeren Signalen wurde die Probe verdünnt.
Die genauen Messeinstellungen können dem Anhang entnommen werden.
Das Messvolumen einer Probe betrug 1000 µl. Das Transportsystem vom Eluatröhrchen zur Messküvette hatte eine Geschwindigkeit von 175 ml/min.
Als Lösungsmittel für die Fluoreszenz wurde die oben genannte Essigsäure-2-ethoxy-ethyl-ester (Fa. Sigma-Aldrich, München / D) verwandt. Die Lösungsmittel der einzelnen Flaschen besaßen eine deutlich unterschiedliche Eigenfluoreszenz. Obwohl die Fluoreszenz der Lösungsmittel von der der Microspheres-Signale unterschieden werden konnte, wurden bei den Proben eines einzelnen Versuchstiers nur das Lösungsmittel aus einer Flasche verwendet.
Als Reinigungslösung des Messsystems wurde Methanol (LiChrosolv Methanol für die Flüssigkeitschromatographie; UN 1230, Fa. Merck, MSD Sharp & Dome, Haar / D) verwendet. Es wies in eigenen Messreihen keine messbare

Eigenfluoreszenz auf. Auch der Kaliumphosphatpuffer (Herstellerinformationen siehe oben), der beim Waschen der Samples verwendet wurde, wies keine Fluoreszenz-Signale auf.

2.6.9 Berechnung des Blutflusses

Anhand der Fluoreszenz der untersuchten Proben und der Fluoreszenz der Referenzprobe mit der bekannten Pumpgeschwindigkeit lässt sich auf die Blutflussgeschwindigkeit in der untersuchten Probe linear schließen:

$F_{Sample} = (F_{Ref} * Q_{Ref}) / Q_{Sample}$

wobei

F_{Ref} = Fluoreszenzintensität der Referenzprobe

Q_{Ref} = Blutflussgeschwindigkeit in der Referenzprobe bzw. Pumpgeschwindigkeit (5 ml/min)

F_{Sample} = Fluoreszenzintensität der untersuchten Probe

Q_{Sample} = Blutflussgeschwindigkeit durch die untersuchte Probe

Um die Vergleichbarkeit zwischen den Proben herzustellen, wurden diese auf Blutfluss pro 100 g umgerechnet:

$R_{Sample} = Q_{Sample} * 100\ g$ / Gewicht von Q_{Sample} [ml/min/100g]

Anschließend wurde aus den einzelnen Proben pro Versuch und Messzeitpunkt das arithmetische Mittel für folgende Organabschnitte gebildet:
(in Klammern Anzahl der Proben pro Bereich)

- Dünndarm : Gesamt (20),
- Niere : Gesamt (22) Outer Cortex (10), Inner Cortex (6), Medulla(6)
- Magen : Fundus (4 Mucosa, 4 Muscularis), Corpus (8), Pylorus (8) Fundusmuscularis (4), Corpusmuscularis (4), Pylorusmuscularis (4) Fundusmucosa (4), Corpusmucosa (4), Pylorusmucosa (4)
- Spenderleber/originäre Leber des Empfängers : absolute Durchblutung (24)

Bei den beiden Lebern wurde zudem die Art der Durchblutung beurteilt: Dazu wurde aus allen Messwerten (je 24 pro Tier) pro Messzeitpunkt ein Histogramm berechnet, aus der die Heterogenität bzw. Homogenität der Durchblutung beurteilt werden konnte.

2.7 Methodik der Messung des Magen-CO_2 über Tonometrie

2.7.1 Einleitung

Ziel der Tonometrie ist, in nicht-invasiver Form mit Hilfe des intraluminalen CO_2 den pH der Magen-Mucosa (pHi) zu berechnen, und somit Hinweise über den Status der Gewebeoxygenierung des Splanchnicusgebietes zu gewinnen.
Grundlage der Tonometrie ist die Annahme, dass ein Sauerstoffmangel der Darmmukosa mit einem Anstieg des intramukosalen pCO_2 einhergeht, welcher auf einer vermehrten Produktion unter anaerober Stoffwechsellage und auf ein gleichzeitig verminderten Abtransport zurückzuführen ist (19, 56, 63, 407}. Der intraluminale CO_2-Partialdruck des Magens wird durch die hohe Diffusionskapazität des Gases dem intramucosalen CO_2-Partialdruck im Magen gleichgesetzt.
Für die Berechnung des pHs der Magen-Mucosa (Magen-pHis) nach der Henderson-Hasselbach-Gleichung wird vorausgesetzt, dass das arterielle Bicarbonat dem lokalen Mucosa-Bicarbonat entspricht (12).
Nach der Hendersen-Hasselbach-Formel gilt:

$$pHi = 6{,}1 + \log_{10}(artHCO_3 / PiCO_2 * 0{,}0304)$$

2.7.2 Vorbereitung und Messmethode

Die CO_2-Partialdruck-Bestimmung wurde nach dem Modell der indirekten Gas-Tonometrie mit dem Tonocap-System (Tonocap TC200, Fa. Datex-Ohmeda, Duisburg / D) durchgeführt.
Nach Intubation des Empfängertiers wurde nasal eine CO_2-aufnehmende Magensonde (Tonometrics catheter, 14 F, Fa. Datex-Ohmeda, Duisburg / D) gelegt, deren korrekte Lage nach Laparatomie manuell überprüft wurde.
Die Magensonde besteht aus zwei getrennten Lumen: einer normalen Magensonde und einem Gasweg mit einem CO_2-durchlässigen Silikon-Ballon um die Sondenspitze. Der Gasweg ist mit dem Messgerät verbunden, das nach Kalibration den CO_2-Partialdruck automatisch im Abstand von 20 min misst .
Zu Beginn füllt das Gerät den Silikon-Ballon im Magen mit 5 ml Raumluft. Das CO_2 kann dann durch die gasdurchlässige Membran in den Ballon diffundieren und ein Gleichgewicht zwischen dem CO_2-Partialdruck im Magen und im Ballon

herstellen. Nach einer vorher festgelegten Zeit (30 min), wird das Gasgemisch aus dem Ballon durch das Gerät abgesaugt und der Messkammer zugeführt. Dort wird über einen Infrarot-Photometer der CO_2-Partialdruck in gleicher Weise wie beim end-expiratorischen Kapnometer gemessen. Gleichzeitig wird auch photometrisch die N_2O-Konzentration ermittelt, um den CO_2-Partialdruck entsprechend zu korrigieren.
Das Gasgemisch wird nach Abschluss der Messung in den Ballon zurück-gepumpt, um Messfehler in den Folgemessungen zu vermeiden.
Die end-expiratorische CO_2-Konzentration wurde über das CMS-Monitor (Philipps, Böblingen / D) gemessen.
Zu den Messzeitpunkten Kontrolle, Anhep. Phase, R2, R4, R6-R10 wurde der Magen- CO_2 gemessen, und der Magen-pHi anhand der Henderson-Hasselbach-Gleichung berechnet.

2.8 Statistische Analyse

Alle Werte wurden als Mittelwert ± 1 Standardabweichung angegeben.
Die statistische Auswertung der primären Zielparameter (regionales Sauerstoffangebot) erfolgte mit dem Computerprogramm JMP 3.1.2. Die Normalverteilung wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests geprüft, wobei ein Grenzwert von $p>0,2$ für normalverteilte Parameter festgelegt wurde. Bei bestehender Normalverteilung erfolgte die statistische Analyse durch einen zweiseitigen Student's t-Test für unabhängige Parameter mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit α von 0,05. Die Prüfung nicht normalverteilter Parameter erfolgte mit einem Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test, ebenfalls mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit α von 0,05. Da sowohl die HHES- als auch die DclHb-Gruppe gegen die Kontrolle-Gruppe getestet wurde, erfolgte die Adjustierung nach Bonferroni; ein statistisch relevanter Unterschied wurde somit ab p kleiner 0,05 / 2 = 0,025 definiert. Die sekundären Zielparameter (hämodynamische und metabolische Parameter) wurden deskriptiv beschrieben.

3. Ergebnisse der Messungen Kontrolle bis R5

3.1 Allgemeine Daten

Die Versuchsgruppen waren im Gewicht der Tiere, in der Ischämiezeit und in der Länge der anhepatischen Phase miteinander vergleichbar.

	Anzahl Tiere	Gewicht [kg]	Ischämiezeit	anhep. Phase
HHES	9	35,7 ± 9, 3	6:26 h ± 26 min	68 ± 8 min
DClHb	14	31,7 ± 4,2	6:02 h ± 45 min	65 ± 5 min
Kontrolle	10	31,6 ± 4,9	6:16 h ± 30 min	69 ± 5 min

Tabelle 2: Allgemeine Daten der Versuchstiergruppen

3.2 Hämodynamische Parameter

3.2.1 Mittlerer arterieller Blutdruck MAP

Zur R1-Messung sank der Parameter in den drei Versuchgruppen unter 70 mmHg. Im weiteren Verlauf stieg der MAP in der HHES- und der DClHb-Gruppe wieder an, während er in der Kontrolle-Gruppe auf gleichem Niveau blieb.

Mittlerer arterieller Blutdruck MAP

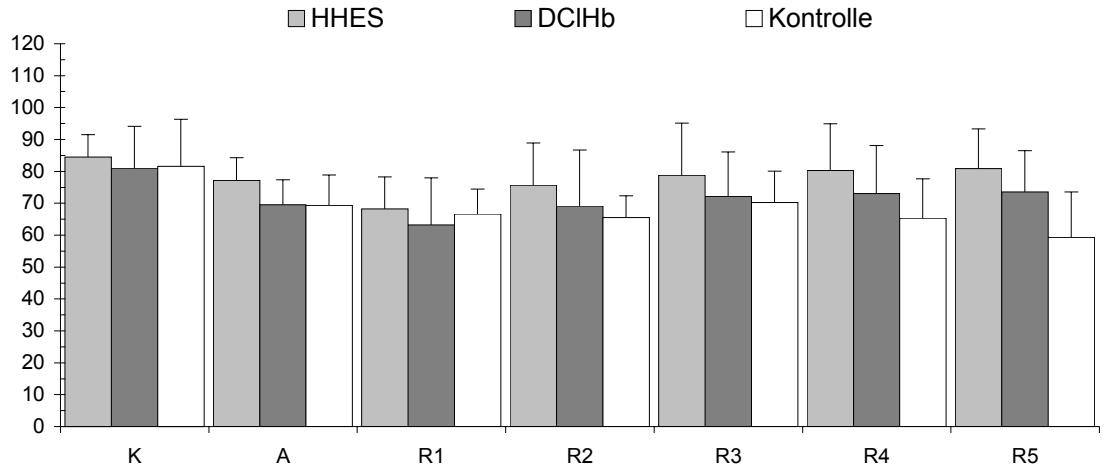


Abb. 5 Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]

3.2.2 Mittlerer pulmonal-arterieller Blutdruck MPAP

Zur Messung R1 stieg der MPAP in allen Versuchsgruppen deutlich an: unter HHES- und Kontrolle-Bedingungen über 70% und unter DClHb-Applikation über 115% des Ausgangswertes. Alle Versuchsgruppen wiesen zu den folgenden

Messzeitpunkten R2-R5 eine rückläufige Tendenz auf, wobei in der DCIHb-Gruppe weiter die höchsten Drücke gemessen wurden.

3.2.3 Cardiac Index CI

Zur Messung R1 wiesen die HHES- und die Kontrolle-Gruppe Werte auf Ausgangsniveau auf, während der CI in der DCIHb-Gruppe auf 76 % des Ausgangswertes fiel. Bis R5 blieben die Werte in der HHES- und in der Kontrolle-Gruppe klinisch unverändert. In der Testgruppe DCIHb stieg der CI tendenziell an, lag aber deutlich unterhalb der anderen Versuchsgruppen und unterhalb der Ausgangswerts.

Cardiac Index

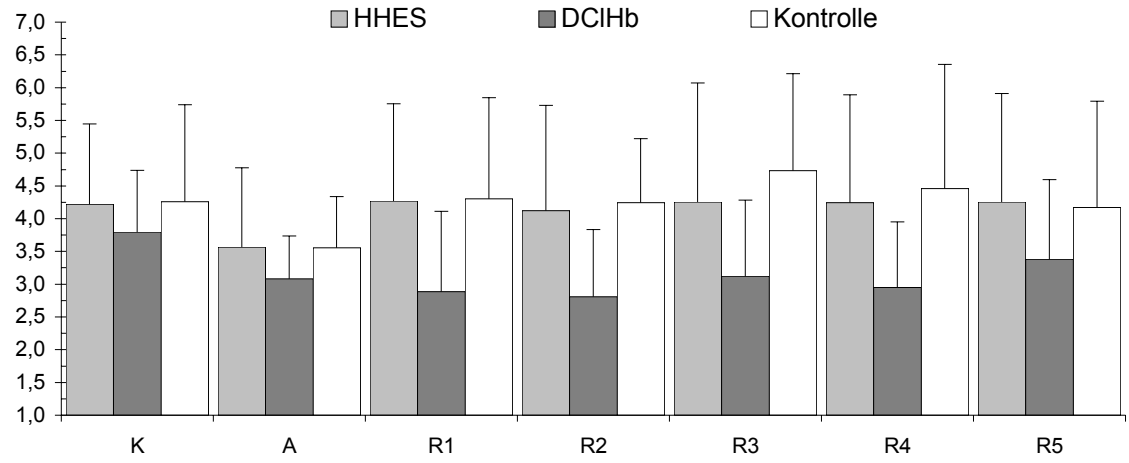


Abb. 6 Cardiac Index [l/min/m²]

3.2.4 Osmolarität und Natrium-Konzentration

In der Reperfusion stiegen die Werte in allen drei Versuchsgruppen bis R2 an und fielen bis R5 wieder ab. Während der Anstieg in DCIHb- und in der Kontrolle-Gruppe nur leicht ausgeprägt war, stiegen in der HHES-Gruppe die Osmolarität auf max. 301,4 $\pm$ 10,3 mosm/l und die Na-Konz. auf 150,4 $\pm$ 2,7 mmol/l. Sie blieben bis R5 deutlich gegenüber den anderen Gruppen erhöht.

3.3 Metabolische Parameter

3.3.1 Magen-pHi

Der Magen-pHi fiel bei R2 in allen Versuchsgruppen im Vergleich zur Messung in der anhepatischen Phase deutlich ab; die DCLHb-Gruppe zeigte dabei die größte Differenz auf, mit einem absoluten Wert bei R2 von 6,98 (HHES-Gruppe: 7,10, Kontrolle-Gruppe: 6,94). Bei der folgenden Messung fiel der pHi in der DCLHb-Gruppe weiter auf 6,96. In der HHES-Gruppe konnte bei R4 ein deutlicher Anstieg auf 7,14 beobachtet werden. Die Kontrolle-Gruppe zeigte bei R2 noch den geringsten Abfall im Vergleich zur anhepatischen Phase auf, fiel aber bei R4 auf 6,93 und damit unter den Wert der HHES- und der DCLHb-Gruppe.

Differenzen des Magen-pHis: anhepatische Phase – R2 und R4

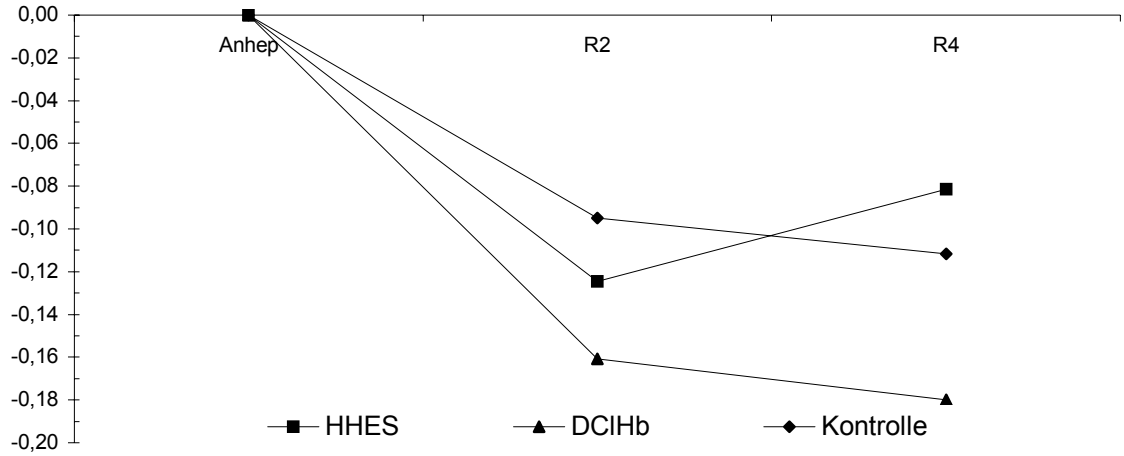


Abb. 7 Differenzen Magen-pHi zwischen anhepatischer Phsse und R2/R4

3.3.2 Actual Base Excess ABE

Der ABE fiel in allen Versuchsgruppen bis R2 deutlich ab. Im Gegensatz zur Kontrolle-Gruppe stieg der Parameter in der HHES und in der DCLHb-Gruppe bis R5 wieder an. Zwischen R1 und R5 waren die Werte der HHES-Phase immer höher als die der DCLHb-Gruppe, die höher als die Werte der Kontrolle-Gruppe waren.

3.3.3 Arterielles Laktat

Das Laktat stieg bis R1 in allen Testgruppen an, am Geringsten unter HHES-Applikation. In den Messungen R2-R5 blieb die Laktat-Konzentration in der HHES-Gruppe weitgehend konstant, unter DClHb- und Kontrolle-Bedingungen stieg das Laktat weiter an. Die Werte der HHES-Gruppe lagen zu jeder Messung deutlich unter denen der DClHb-Gruppe, die wiederum deutlich unter denen der Kontrolle-Gruppe lagen.

Arterielles Laktat

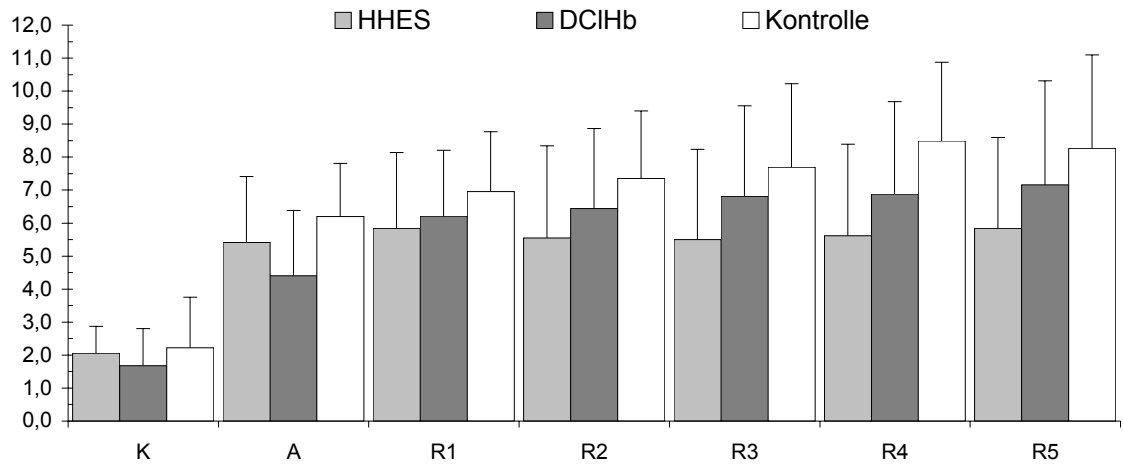


Abb. 8 arterielles Laktat [mmol/l]

3.4 Globale Widerstände

3.4.1 Pulmonalwiderstand PVR

Zum Messzeitpunkt R1 wurde ein deutlicher Anstieg des Widerstands in allen Versuchsgruppen beobachtet, am Stärksten in der DclHb-Gruppe um 320,7 % (HHES-Gruppe um 37,3%, Kontrolle-Gruppe um 118,0 %). Trotz rückläufiger Werte in den folgenden Messungen wurde in keiner Versuchsgruppe das Ausgangsniveau wieder erreicht. Die Werte aus der DClHb-Gruppe blieben gegenüber den anderen Gruppen deutlich erhöht.

3.4.2 Systemischer Widerstand SVR

In allen Versuchsgruppen sank der Parameter bis R1. Der Abfall war in den DclHb- und in der HHES-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle-Gruppe mehr als doppelt so stark ausgeprägt. Der Widerstand stieg unter HHES und DClHb bis

R5 wieder an, blieb aber unter den Ausgangswerten. Die Kontrolle-Gruppe bot anfangs leicht ansteigende später aber deutlich abfallende Werte, die dann klar hinter der DclHb und der HHES-Gruppe zurück blieben.

3.5 Sauerstoffangebot und Ausschöpfung

3.5.1 Globales Sauerstoffangebot DO_2

Nach einem Abfall der DO_2 in der anhepatischen Phase stieg das Sauerstoffangebot bei R1 unter HHES-Applikation um 4,2% und unter Kontrolle-Bedingungen um 8,8% des Ausgangswertes. In der DClHb-Gruppe wurde ein Abfall bei R1 um 5,2% beobachtet. In der HHES- und in der DClHb-Gruppe wurden in den Folgemessungen Werte auf Niveau von R1 gemessen. Unter Kontrolle-Bedingungen zeigte der Parameter zu den folgenden Messungen einen abwärts gerichteten Trend. Das globale Sauerstoffangebot befand sich während der Reperfusion in der DClHb-Gruppe deutlich unterhalb des Angebotes in der HHES- und in der Kontrolle-Gruppe.

Globales Sauerstoffangebot DO_2 pro kg Körpergewicht

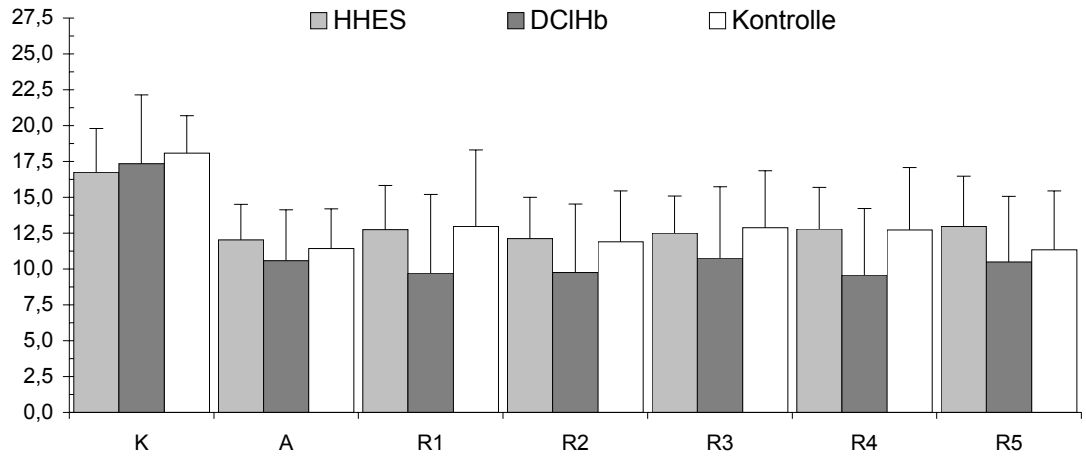


Abb. 9 Globales Sauerstoffangebot [ml O_2/min/kg KG]

Globales Sauerstoffangebot, Cardiac Index und arterieller Sauerstoffgehalt bei R1 im Vergleich zur anhepatischen Phase

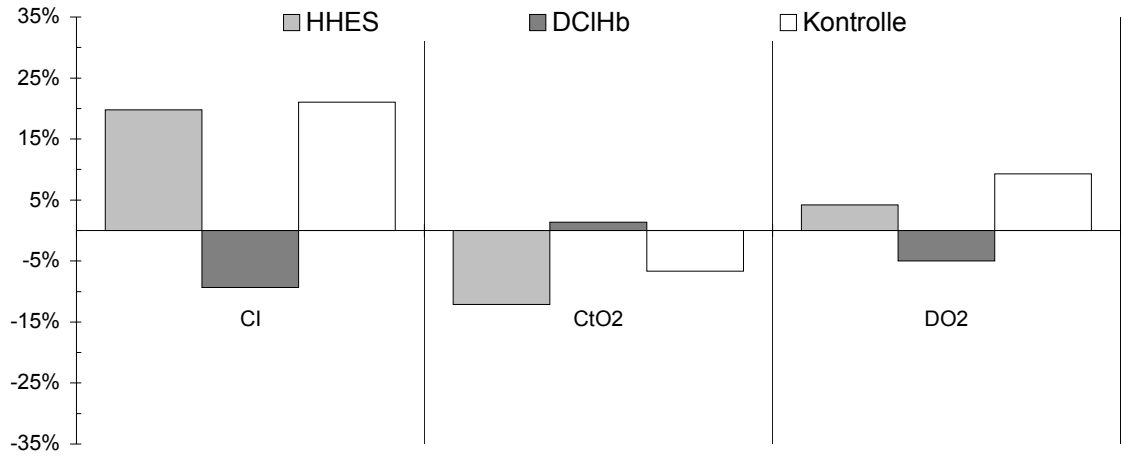


Abb. 10 Sauerstoffsituation bei R1 im Vergleich zur anhepatischen Phase [%]

3.5.2 Globaler Sauerstoffverbrauch VO_2

Nach einem Abfall des Sauerstoffverbrauchs in der anhepatischen Phase, stieg bei R1 der VO_2 in allen Versuchsgruppen an. Dieser Effekt war DClHb-Gruppe deutlich stärker ausgeprägt als unter HHES- oder Kontrolle-Bedingungen.. Die Messwerte bei R2-R5 befanden sich in allen Gruppen auf dem selben Niveau wie bei der R1-Messung. Der Sauerstoffverbrauch in der Kontrolle-Gruppe blieb deutlich hinter der HHES- und hinter der DClHb-Gruppe zurück.

Globaler Sauerstoffverbrauch VO_2 pro kg Körpergewicht

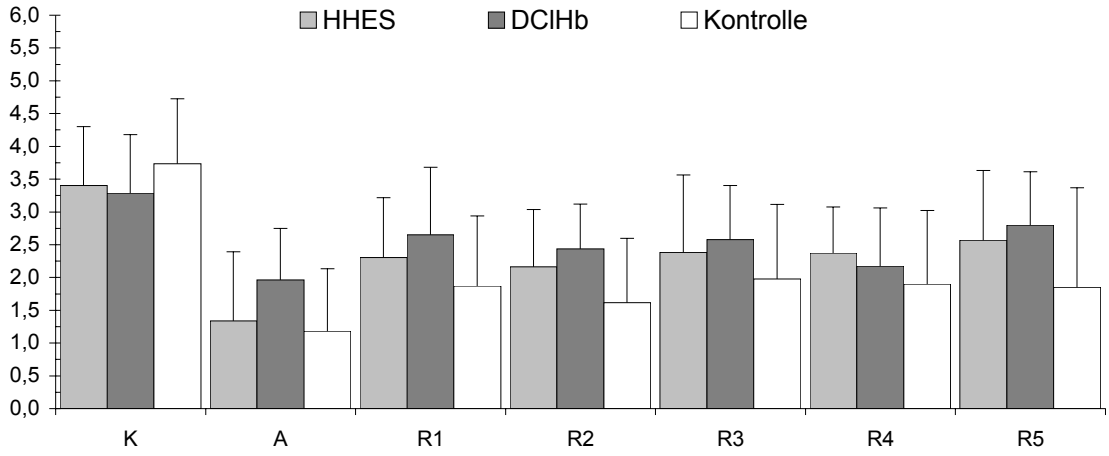


Abb. 11 Globaler Sauerstoffverbrauch [ml O_2/min/kg KG]

3.5.3 Sauerstoffextraktionsrate O_2R

Bei R1 wurde in allen Versuchsgruppen ein Anstieg der Sauerstoffextraktion beobachtet. Diese befand sich in der HHES-Gruppe bis R5 auf Niveau der Ausgangsmessung. In der DclHb-Gruppe fiel der Wert nach dem deutlichen Anstieg bei R1 wieder leicht ab, blieb aber weiter deutlich über der Ausgangslage. Die Extraktionsrate in der Kontrolle-Gruppe blieb bis R5 unter Ausgangsniveau.

Sauerstoffextraktion O_2R pro kg Körpergewicht

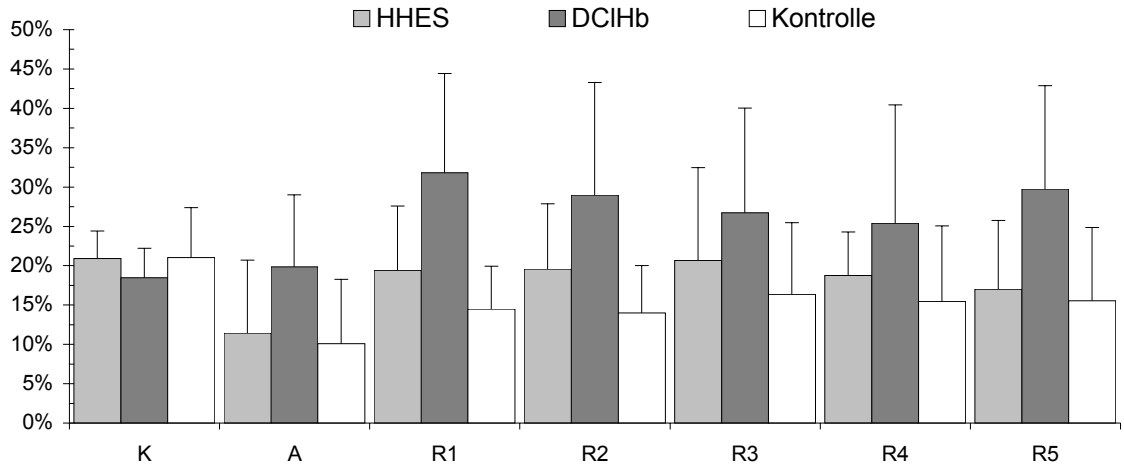
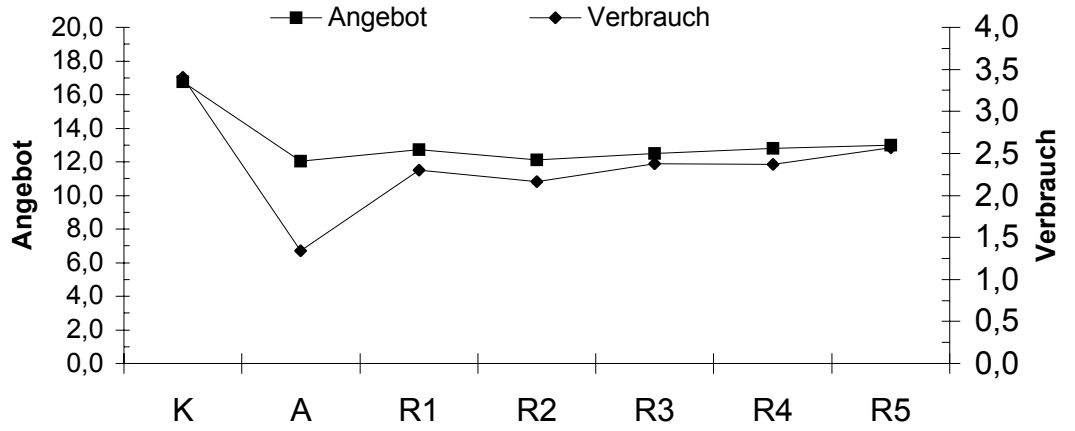
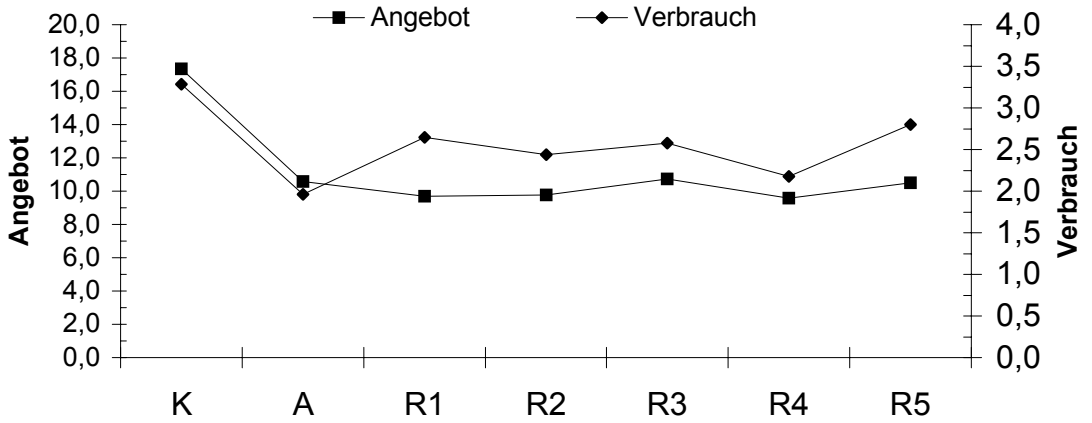


Abb. 12 Sauerstoffextraktionsrate pro kg KG [%]

Sauerstoffangebot DO_2 und Verbrauch VO_2 in der HHES-Gruppe



Sauerstoffangebot DO_2 und Verbrauch VO_2 in der DCIHb-Gruppe



Sauerstoffangebot DO_2 und Verbrauch VO_2 in der Kontrolle-Gruppe

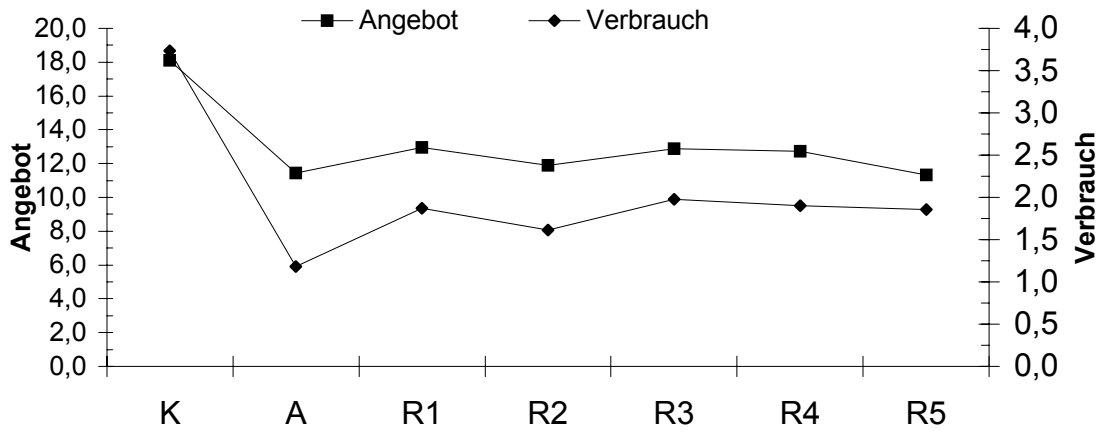


Abb. 13, 14, 15 Sauerstoffangebot und Verbrauch in der HHES, DCIHb- und der Kontrolle-Gruppe [ml O_2/min/kg KG]

3.5.4 Hepato-venöse Sauerstoffsättigung

Bei R1 lag die Sättigung in der HHES-Gruppe bei 63,2 ± 17, 9%, für DClHb bei 45,7 ± 19,0% und in der Kontrolle-Gruppe bei 58,0 ± 13,0 %. Unter HHES-Bedingungen stieg der Parameter bis R3 auf 74,7 ± 13,6 % und blieb bis R5 auf gleich hohem Niveau. Die Sättigung in der DClHb-Gruppe wies einen leicht ansteigenden Tendenz auf, insgesamt blieb sie aber deutlich hinter den beiden anderen Versuchsgruppen zurück. In der Kontrolle-Gruppe lagen die folgenden Messwerte auf Höhe der R1-Messung.

Hepato-venöse Sauerstoffsättigung

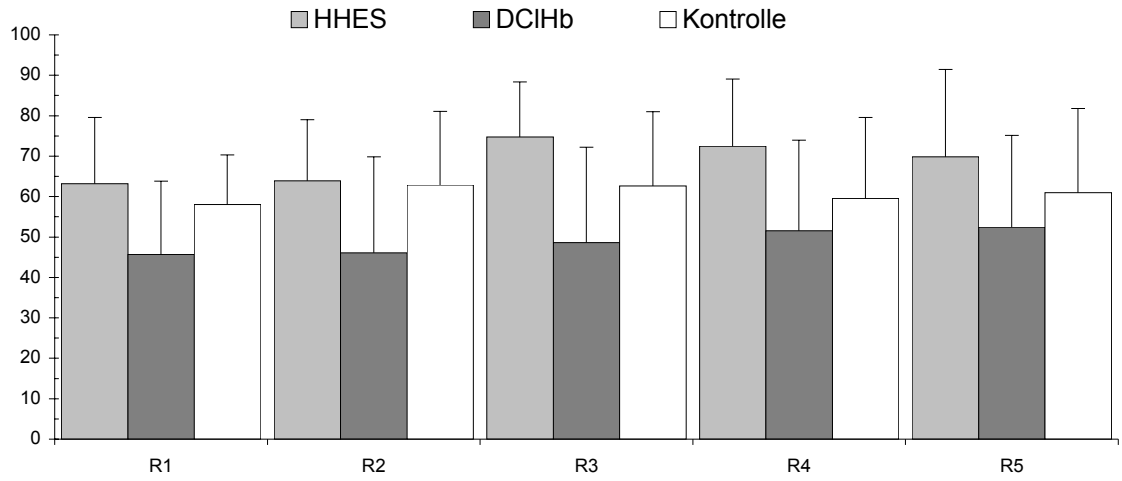


Abb. 16 Hepato-venöse Sauerstoffsättigung [%]

Vergleich des Magen-pHis mit der hepato-venösen Sauerstoffsättigung in der HHES-Gruppe bei R2 und R4

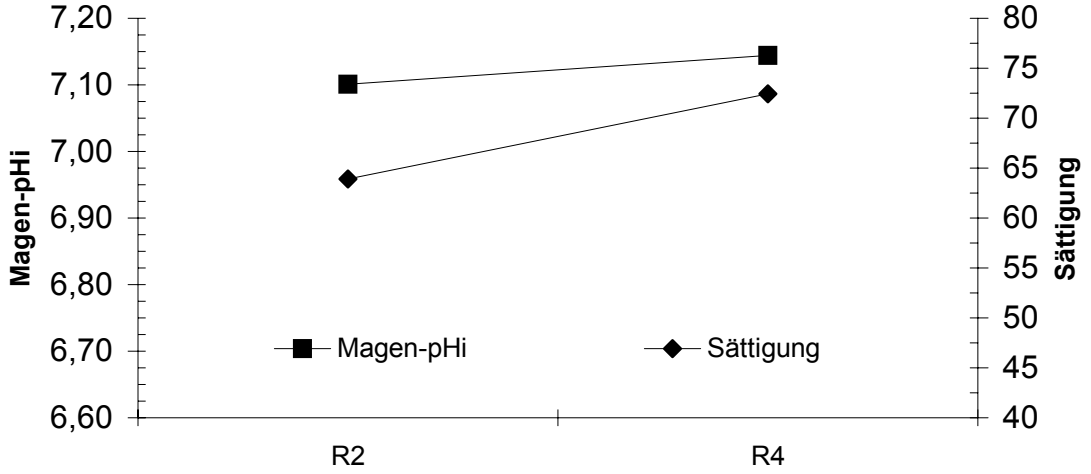


Abb.17 Vergleich des Magen-pHi mit der hep.-ven. Sättigung [%] in der HHES -Gruppe zu R2 und R4

Vergleich des Magen-pHis mit der hepato-venösen Sauerstoffsättigung in der DCIHb-Gruppe bei R2 und R4

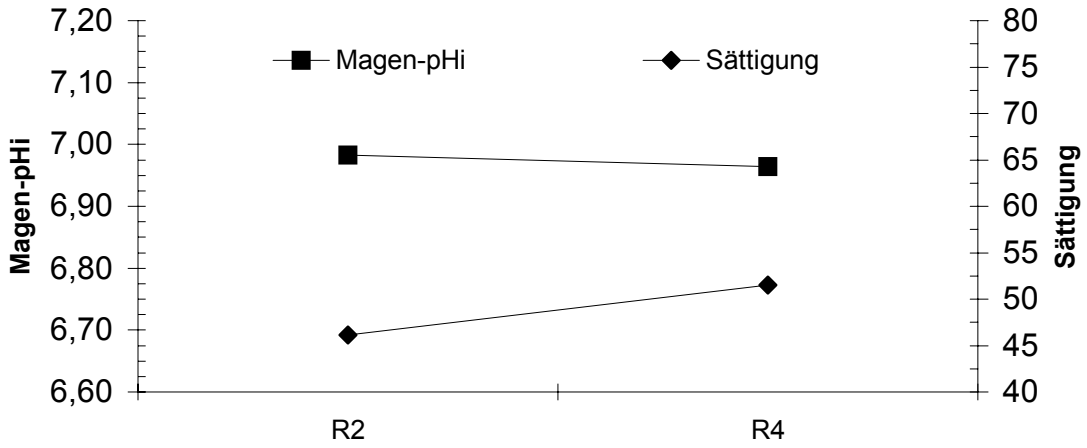


Abb. 18 Vergleich des Magen-pHi mit der hep.-ven. Sättigung [%] in der DCIHb-Gruppe zu R2 und R4

Vergleich des Magen-pHis mit der hepato-venösen Sauerstoffsättigung in der Kontrolle-Gruppe bei R2 und R4

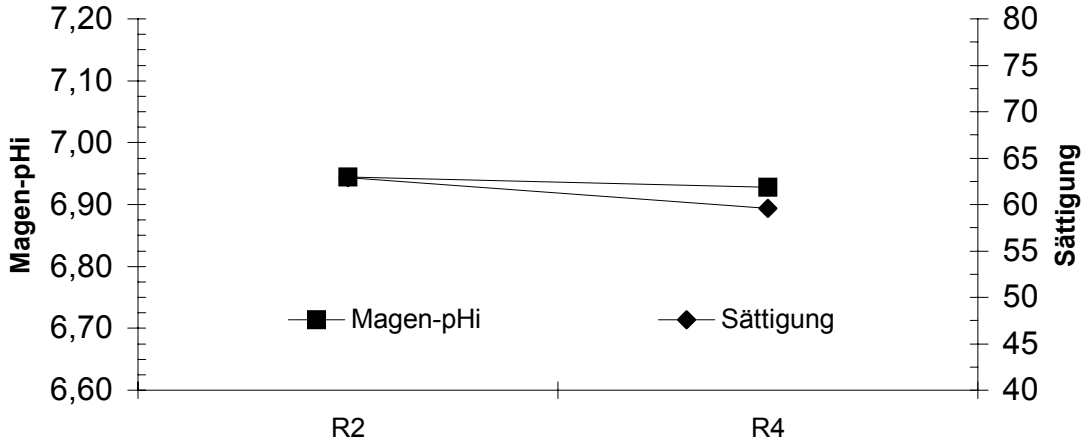


Abb. 19 Vergleich des Magen-pHi mit der hep.-ven. Sättigung [%] in der Kontrolle-Gruppe zu R2 und R4

3.6 Katecholamine

Unter HHES-Bedingungen wurden im Schnitt 0,30 ± 0,56 ug/kg KG Arterenol pro Operation appliziert, wobei nur insgesamt zwei von neun Tiere Arterenol benötigten. Der Bedarf an Arterenol lag in der DCIHb-Gruppe bei 1,60 ± 2,31 ug/kg KG pro Operation. Sechs Tieren von vierzehn erhielten Arterenol. In der

Kontrolle-Gruppe benötigten sieben von zehn Tieren Arterenol. Durchschnittlich wurden damit pro Schwein 10,39 ± 18,32 ug/kg KG appliziert.

3.7 Kolloide / kristalline Infusionsmenge und Urinproduktion

In der ersten Stunde nach Reperfusion benötigten die Tiere zur Aufrechterhaltung der Füllungsdrücke nachstehende Mengen an HAES 200000/0,5 6% und Elekrolytgrundlösung (EGL-Lösung) pro kg Körpergewicht.

	Haes-Infusion [ml//h/kg KG]	EGL-Infusion [ml//h/kg KG]	Urinproduktion R1bis R5 [ml/h/kg KG]
HHES	10,0 ± 5,9	21,1 ± 7,2	8,8 ± 5,7
DclHb	14,1 ± 11,4	27,0 ± 13,1	3,2 ± 2,0
Kontrolle	29,2 ± 15,4	29,3 ± 9,8	3,7 ± 4,1

Tabelle 3:Flüssigkeitsbedarf und Urinproduktion der Versuchsgruppen

3.8 Regionale Durchblutung

3.8.1 Magen

3.8.1.1 Gesamter Magen (Mucosa + Muscularis)

Zur R1-Messung stieg die Durchblutung in allen Gruppen stark an, am Deutlichsten in der HHES-Gruppe um 124,4% im Vergleich zum Ausgangswert (DClHb: 48,6%; Kontrolle: 75,9%). Zur Messung R3 sank die Durchblutung in der HHES-Gruppe wieder ab und blieb bei R5 auf erhöhtem Niveau. Unter DClHb-Applikation wurden bei R3 und R5 leicht rückläufige Werte gemessen. In der Kontrolle-Gruppe stieg die Durchblutung bei R3 nochmals an, fiel aber bei R5 wieder ab. Das Sauerstoffangebot an den Magen verhielt sich dem Verlauf nach wie die Durchblutung, wobei die Unterschiede weniger deutlich ausgeprägt waren. Zum Messzeitpunkt R1 ergab sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen der HHES- und der DClHb-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle-Gruppe (HHES: U-Test, p=0,12; DClHb: t-Test, p=0,96).
Der Anteil der Magendurchblutung am Cardiac Index stieg zur R1-Messung in allen Gruppen deutlich an, wiederum am Deutlichsten unter HHES-Applikation. Bis zum Messzeitpunkt R5 fiel der Parameter wieder in den Versuchsgruppen auf ähnliche Werte ab, die über dem Ausgangsniveau lagen.

Durchblutung des gesamten Magens pro 100g

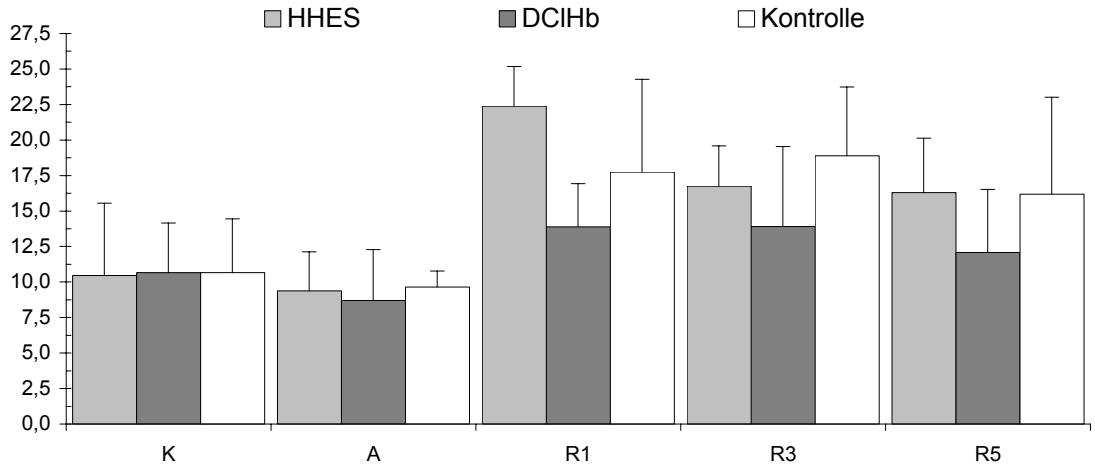


Abb. 20 Durchblutung gesamter Magen (Mucosa + Muscularis) [ml/min/100g]

Anteil der Magendurchblutung am Cardiac Index pro 100g

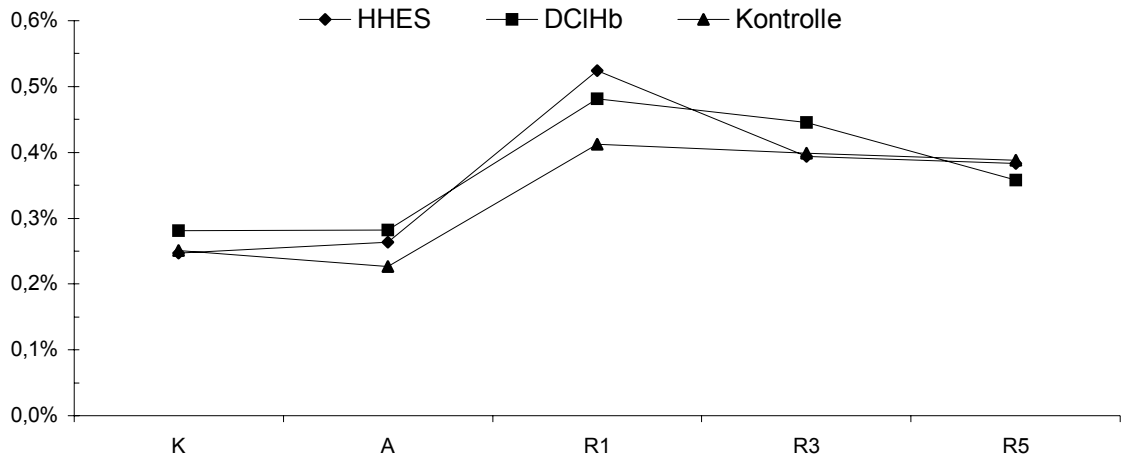


Abb. 21 Anteil der Magendurchblutung (Mucosa + Muscularis) am Cardiac Index pro 100g [%]

Sauerstoffangebot an den gesamten Magen pro 100g

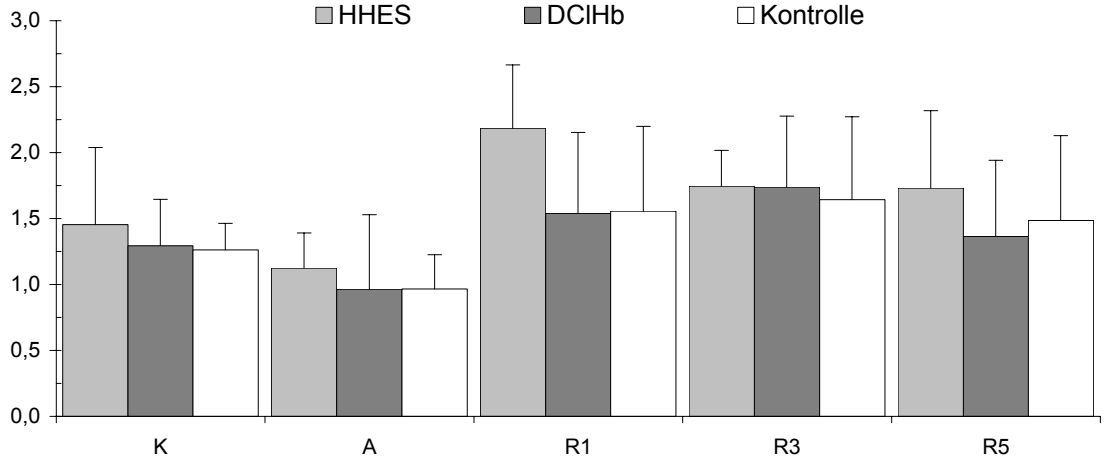


Abb. 22 Sauerstoffangebot an den Magen (Mucosa + Muscularis) [ml O_2/min/100g]

3.8.1.2 Magen-Mucosa und Magen-Muscularis

Die Durchblutung der Muscularis und der Mucosa verliefen ähnlich. Die Hyperperfusion war in der Reperfusionsphase verglichen mit den Ausgangsmessungen in der Muscularis stärker ausgeprägt als in der Mucosa.

3.8.2 Dünndarm (Mucosa + Muscularis)

Nach einem Abfall der Durchblutung in der anhepatischen Phase, stiegen bei R1 die Flussraten in allen drei Gruppen stark an, wobei in der HHES-Gruppe der stärkste Zuwachs verzeichnet wurde. Bei R3 fiel die Durchblutung wieder deutlich ab. Unter Kontrolle-Bedingungen stieg die Durchblutung bis R3 stetig an, und blieb trotz eines Abfalls bei R5 über dem Ausgangsniveau.
In der DCIHb-Gruppe blieb die Durchblutung bei R3 und R5 weitgehend konstant.
Das Sauerstoffangebot an den Dünndarm pro 100g war in der Reperfusion in der HHES-Gruppe deutlich größer als in beiden anderen Versuchsgruppen, die ähnliche Werte boten. Das unterschiedliche Sauerstoffangebot bei R1 war jedoch statistisch nicht relevant (HHES: U-Test, p=0,25; DCIHb: U-Test, p=0,56).
Der Anteil der Dünndarmdurchblutung am Cardiac Index lag bei R1 und R5 in der HHES-Gruppe deutlich über den anderen Versuchsgruppen und über dem Ausgangsniveau. In der DCIHb- und Kontrolle-Gruppe wurden bei R1 und R5 Werte auf Ausgangsniveau gemessen.

Durchblutung des Dünndarms pro 100g

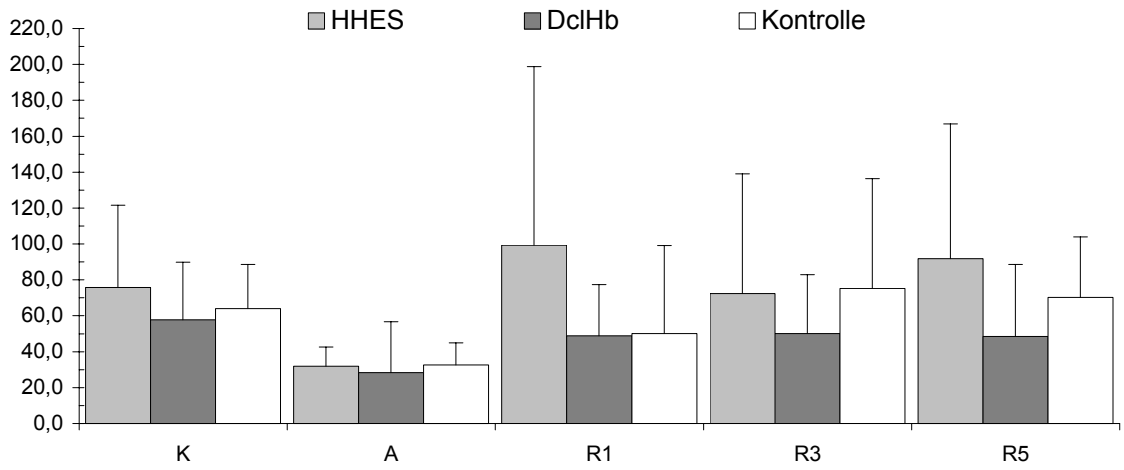


Abb. 25 Durchblutung des Dünndarms pro 100g [ml/min/100g]

Anteil der Dünndarmdurchblutung am Cardiac Index pro 100g

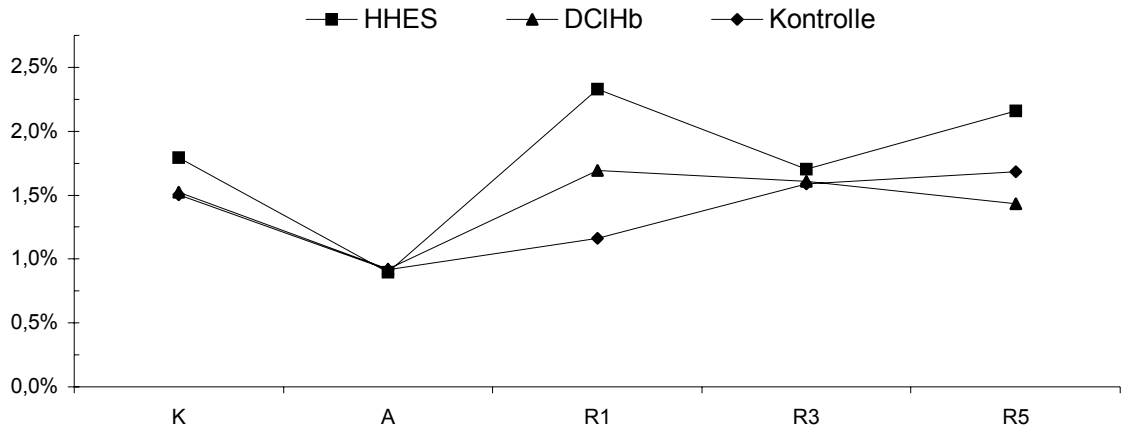


Abb. 26 Anteil der Dünndarmdurchblutung am Cardiac Index pro 100g [%]

Sauerstoffangebot an den Dünndarm pro 100g

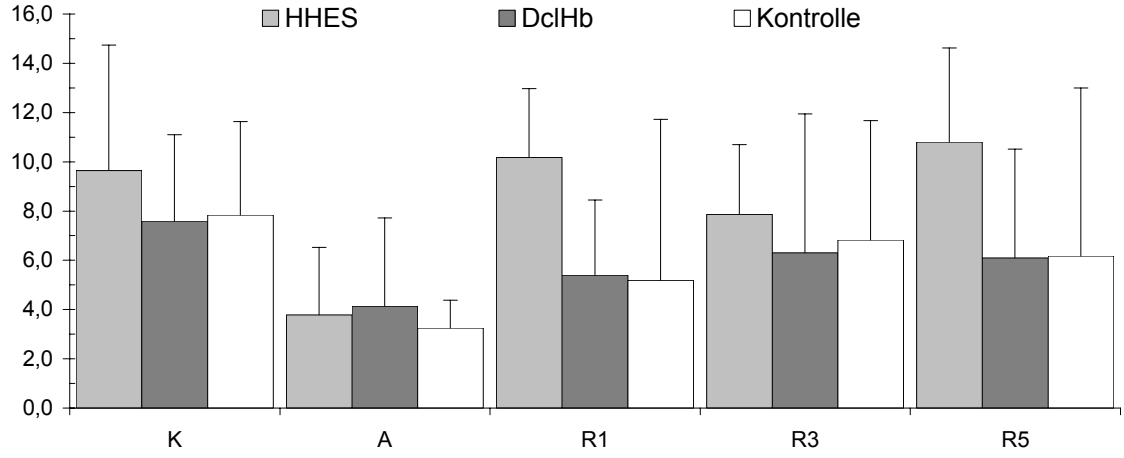


Abb. 27 Sauerstoffangebot and den Dünndarm pro 100g [ml O_2/min/100g]

3.8.3 Niere

3.8.3.1 Gesamte Niere (Outer Cortex, Inner Cortex und Medulla)

Nach einem Abfall des Blutflusses in der anhepatischen Phase, stieg der Parameter nur in der HHES- und in der Kontrolle-Gruppe bei R1. In der DCIHb-Gruppe blieb die Durchblutung weitgehend unverändert (HHES-Gruppe: +10,8%; DCIHb: -2,2%; Kontrolle: +18,7%). Bei den folgenden Messungen R3 und R5 wurde nach HHES-Applikation ein leichter Abfall und anschließend ein Wiederanstieg des Blutflusses beobachtet. Die Werte der DCIHb-Gruppe zeigten eine abnehmende Tendenz. Unter Kontrolle-Bedingungen blieben die folgenden Messwerte auf dem Niveau von R1.

Der Anteil der Nierendurchblutung am Cardiac Index lag bis R3 bei DCIHb über dem der anderen Versuchsgruppen. Bei R5 fiel der Anteil jedoch deutlich ab, im Gegensatz zur HHES- und zur Kontrolle-Gruppe, bei denen der Anteil anstieg. Das Sauerstoffangebot an die Niere waren in der Kontrolle-Gruppe in der Reperfusion im Vergleich zu den anderen Versuchsgruppen deutlich niedriger, der Unterschied zu den anderen Versuchsgruppen war zum Messzeitpunkt R1 jedoch statistisch nicht relevant (HHES: U-Test, p=0,07; DCIHb: U-Test; p=0,92).

Durchblutung der gesamten Niere pro 100g

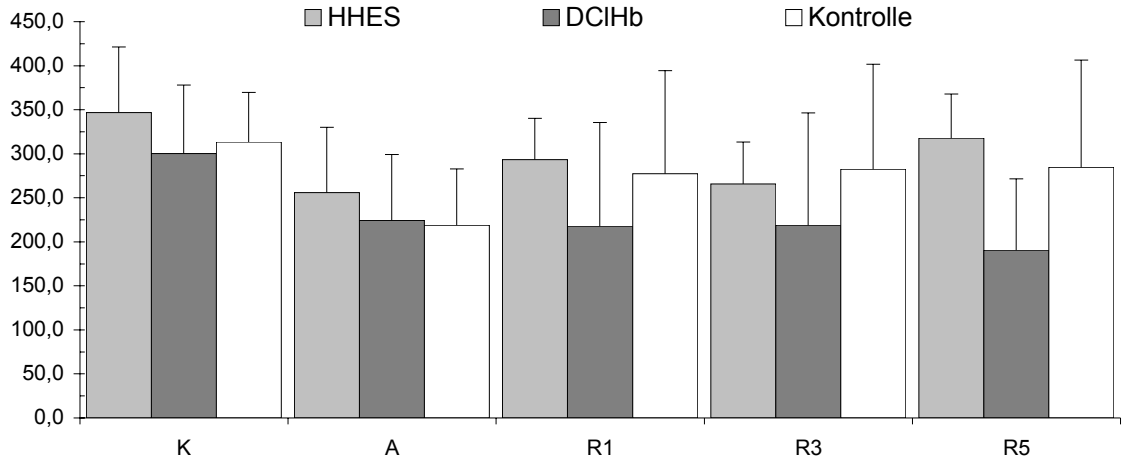


Abb. 28 Durchblutung der gesamten Niere pro 100g [ml/min/100g]

Anteil der Nierendurchblutung am Cardiac Index pro 100g

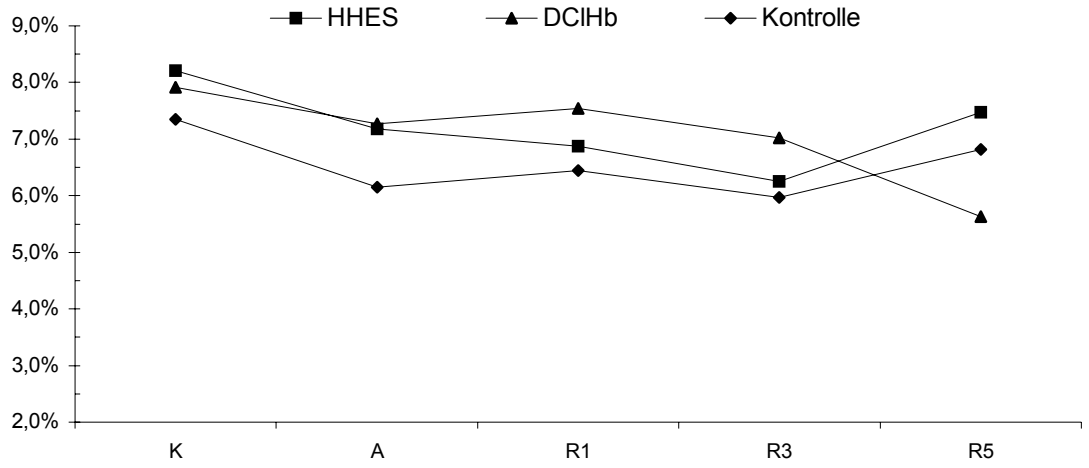


Abb. 29 Anteil der Nierendurchblutung am Cardiac Index pro 100g [%]

Sauerstoffangebot an die Niere pro 100g

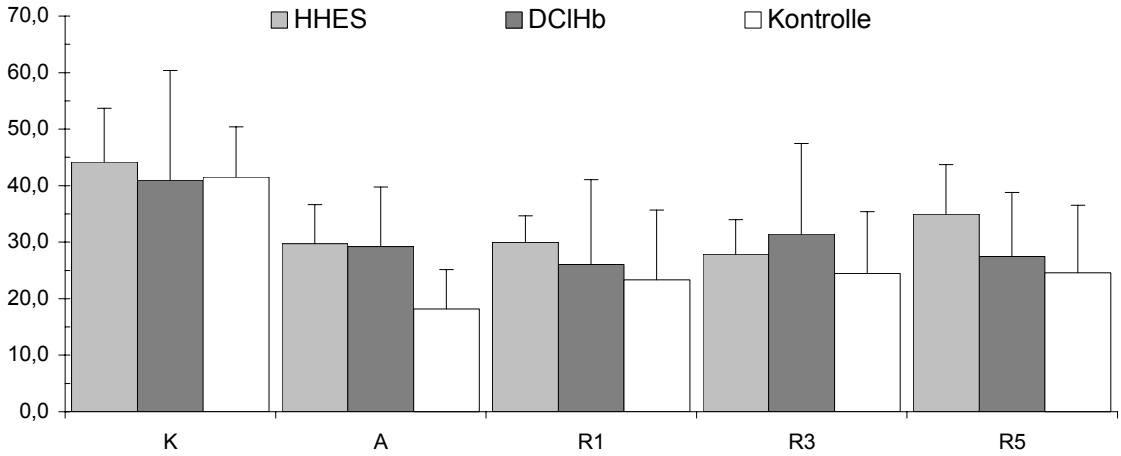


Abb. 30 Sauerstoffangebot an die Niere pro 100g [ml O_2/min/100g]

3.8.3.2 Outer Cortex, Inner Cortex und Medulla

Die Blutflüsse innerhalb der Niere zeigten in allen Gruppen ein zum Gesamtfluss sehr ähnliches Bild. Der Flussverlauf in den einzelnen Nierenarealen in der HHES-Gruppe war gekennzeichnet durch einen deutlichen Anstieg bei R1, einem Abfall bei R3 und einem Wiederanstieg bei R5, wobei die Werte unter dem Ausgangsniveau lagen. Unter DClHb fiel die Durchblutung bei R1 leicht und bei R5 deutlich unter den Ausgangswert in allen untersuchten Bereichen. Die Kontrolle-Gruppe wies bei R1 einen starken Durchblutungsanstieg auf, der vor allem im Inner Cortex besonders ausgeprägt

war. In allen Teilen der Niere wurden anschließend Werte auf Niveau von R1, aber unter dem Ausgangsniveau, gemessen.

3.8.4 Originäre Leber des Empfängers und Transplantatleber

Im Vergleich zur originären Leber des Empfängertiers (Baseline-Messzeitpunkt) stieg die Durchblutung der Transplantatleber in der HHES-Gruppe bei R1 um ca. 48% und blieb bei den Folgemessungen auf gleichem Niveau. Die DCIHb-Gruppe wies bei R1 einen Durchblutungsanstieg in Höhe von ca. 15 % auf. Bei R3 und R5 ergaben sich keine klinisch relevanten Änderungen. In der Kontrolle-Gruppe sank die Flussrate bei R1 um 27 %, stieg zu den Folgemessungen wieder an und lag bei R5 auf Höhe des Ausgangsniveaus.
Das Sauerstoffangebot war in der HHES-Gruppe in der Reperfusionsphase gegenüber dem Ausgangswert erhöht, in der DCIHb-Gruppe auf gleicher Höhe und in der Kontrolle-Gruppe vermindert, wobei der Unterschied zwischen den Versuchsgruppen und der Kontrolle-Gruppe statistisch nicht als relevant zu betrachten ist (HHES: U-Test, p=0,39; DCIHb: U-Test, p=0,70).
Der Anteil der arteriellen Leberdurchblutung am Cardiac Index pro 100g stieg in der HHES-Gruppe und in der DCIHb-Gruppe bei R1. Nur in der HHES-Gruppe wurde bei R5 ein ähnlich hoher Anteil am CI ermittelt, der sich deutlich über dem Anteil in der orginären Leber des Empfängertiers befand. In der DCIHb-Gruppe fiel der Anteil wieder auf einen, im Vergleich zum Ausgangsniveau leicht erhöhten Wert, ab. Der Anteil am CI in Kontrolle-Gruppe lag bei R1 und R3 deutlich unter dem Ausgangsniveau, bei R5 wurde eine deutlicher Anstieg beobachtet.

Arterielle Durchblutung der Leber pro 100g

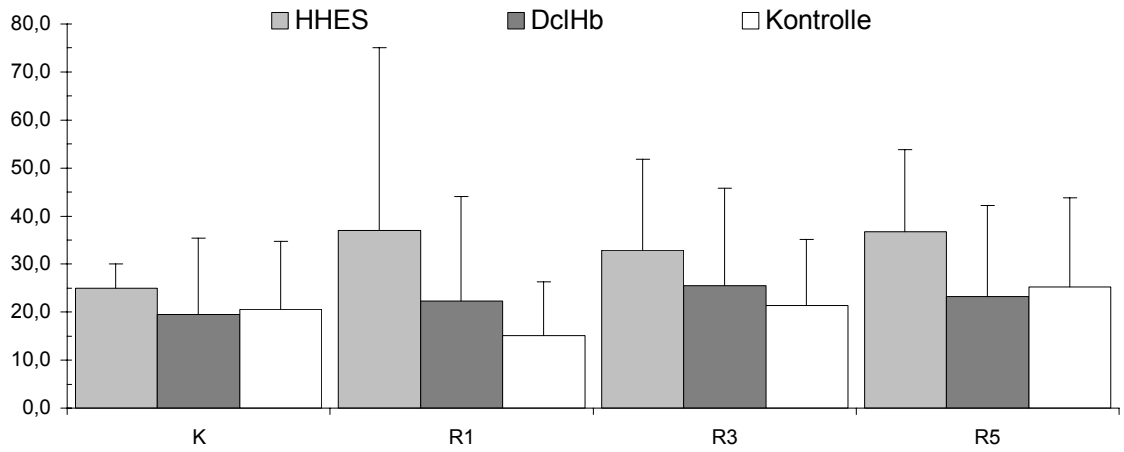


Abb. 31 Arterielle Durchblutung der Leber pro 100g (min/min/100g)

Anteil der arteriellen Leberdurchblutung am Cardiac Index pro 100g

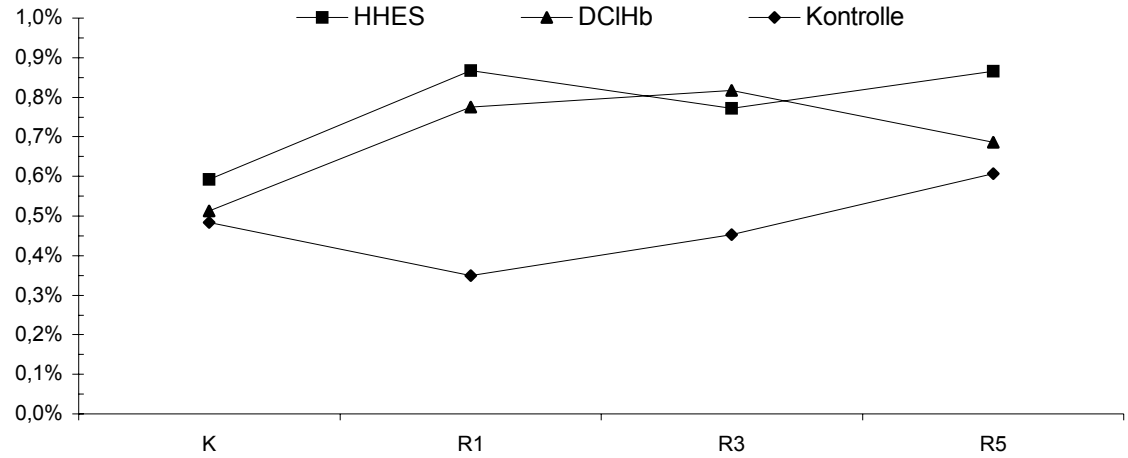


Abb. 32 Anteil der arteriellen Leberdurchblutung am Cardiac Index pro 100g [%]

Arterielles Sauerstoffangebot an die Leber

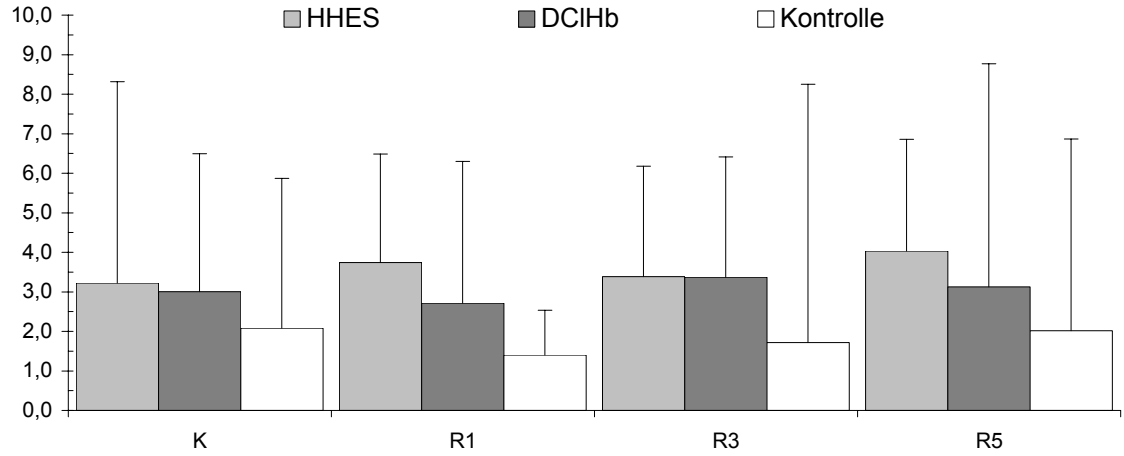


Abb. 33 Arterielles Sauerstoffangebot an die Leber [ml O_2/min/100g]

Intrahepatische Blutflussverteilung

In der HHES-Gruppe zeigte das intrahepatische Flussverteilungshistogramm im Vergleich zur originären Leber des Empfängertiers bei R1 insgesamt eine heterogene Verteilung der Blutflussstärken und vermehrt Anteile mit einem Blutfluss bis 15 ml/min/100g. Zu den Folgemessungen R3 und R5 war das Flussverteilungshistogramm in der HHES-Gruppe wieder glockenförmiger aufgebaut mit einem deutlich verminderten Anteil an Bereichen mit bis zu 15 ml/min/100g Flussstärke. Die häufigsten gemessene Blutfußstärken lagen im Bereich von 35 ml/min/100g bei R3 und 45 ml/min/100g bei R5. Die DClHb-Gruppe wies bei R1 ebenfalls eine Verschiebung zu schwach perfundierten Arealen bis 15ml/min/100g auf. Diese Verschiebung war bei R3 und R5 noch ausgeprägter mit einem Häufigkeitsmaximum bei 10 ml/min/100g und einem schnellen Abfall des Flusshistogramms. Auch die Kontrolle-Gruppe waren bei R1 die Anzahl wenig perfundierter Areale erhöht mit einem Häufigkeitsmaximum bei 15 ml/min/100g und einem schnellen Abfall des Flusshistogramms. Die Häufigkeitsmaxima bei R3 und R5 lagen ebenfalls im Bereich von R1 mit einem ähnlichen Konfiguration des Flusshistogramms.

Histogramm des Leberflusses in der HHES-Gruppe

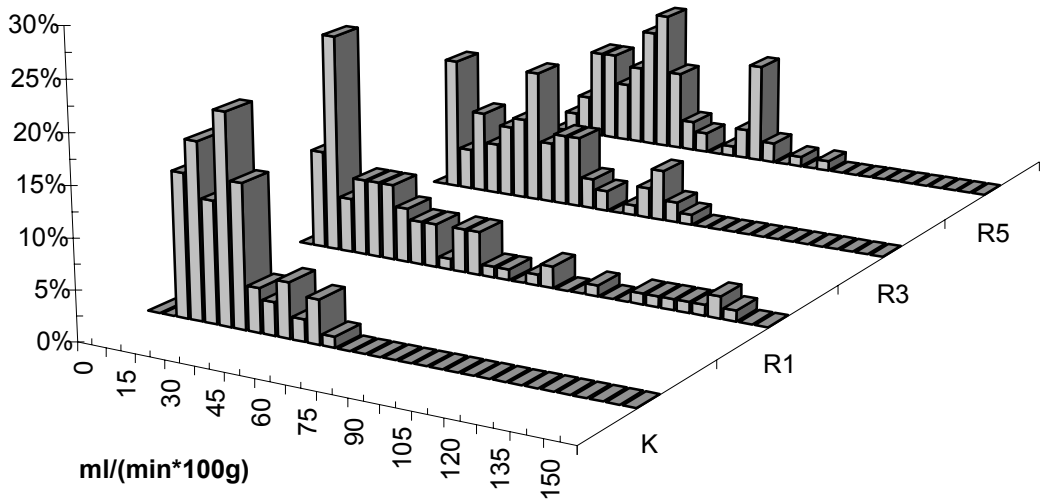


Abb. 34 Flusshistogramm der hepato-arteriellen Leberperfusion in der HHES-Gruppe

Histogramm des Leberflusses in der DClHb-Gruppe

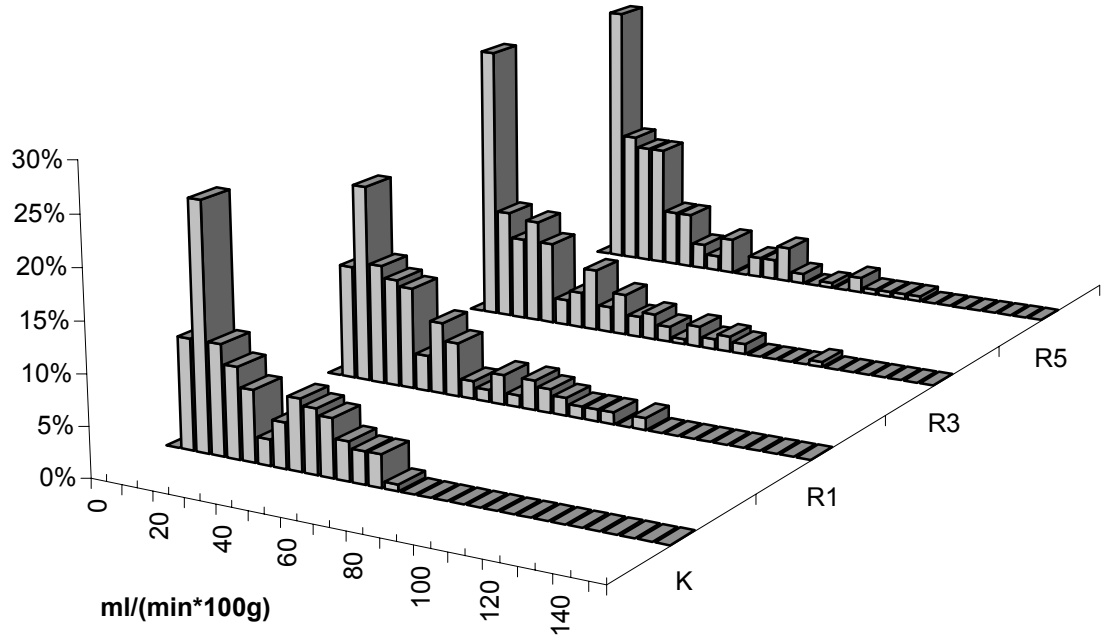


Abb. 35 Flusshistogramm der hepato-arteriellen Leberperfusion in der DclHb-Gruppe

Histogramm des Leberflusses in der Kontrolle-Gruppe

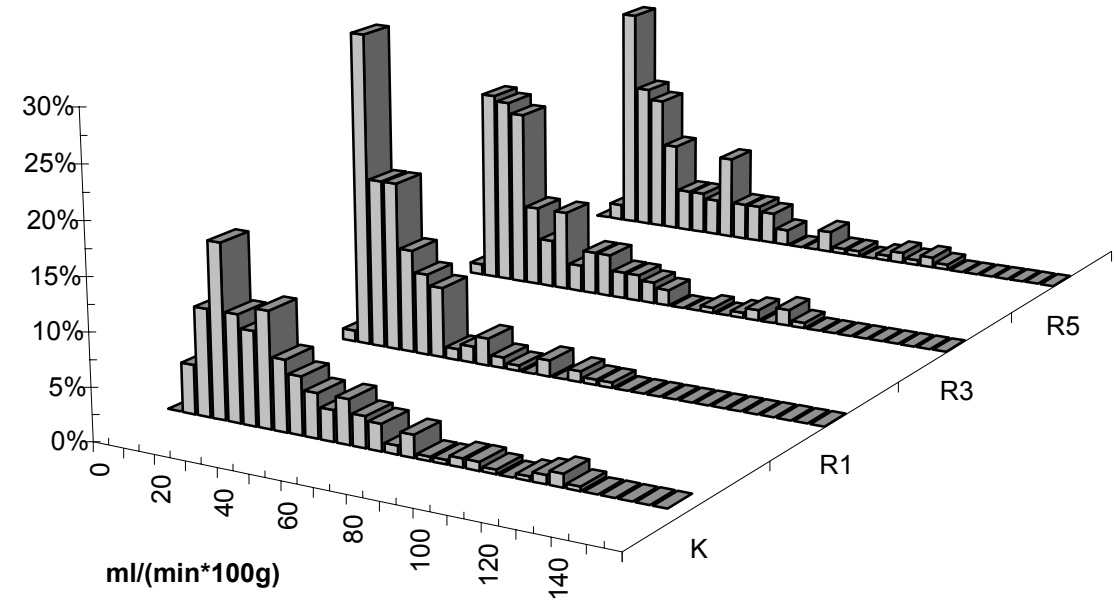


Abb. 36 Flusshistogramm der hepato-arteriellen Leberperfusion in der Kontrolle-Gruppe

Vergleich der Flusshistogramme zum Messzeitpunkt R1

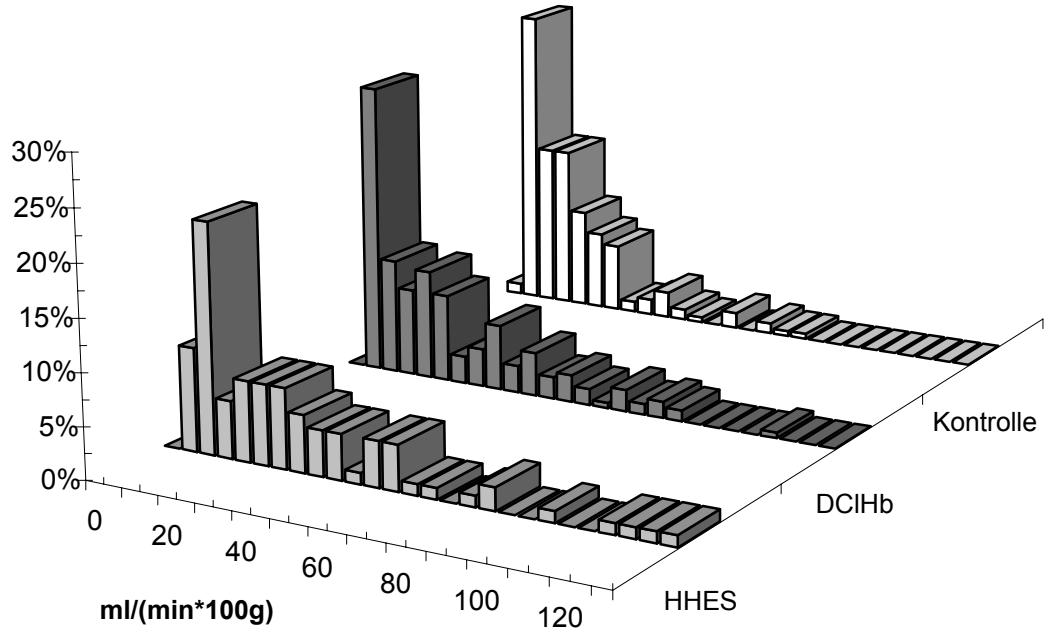


Abb. 37 Vergleich der Flusshistogramme zum Messzeitpunkt R1

Vergleich der Flusshistogramme zum Messzeitpunkt R5

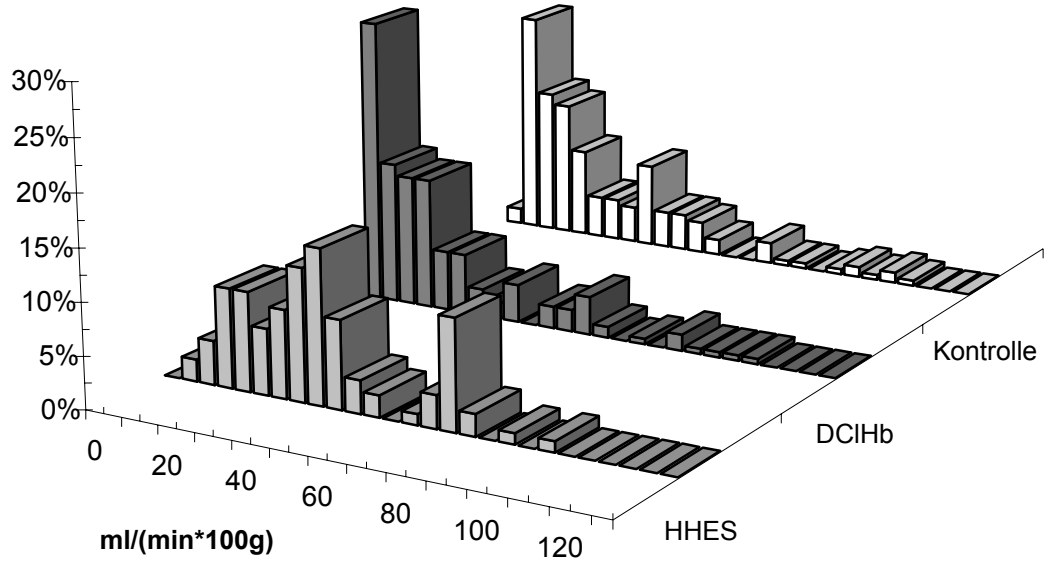


Abb. 38 Vergleich der Flusshistogramme zum Messzeitpunkt R5

4. Diskussion

4.1 Methodik- und Fehlerdiskussion

4.1.1 Analyse der Organperfusion durch Microspheres

Die Blutflussanalyse durch fluoreszierende Microspheres ist ein etabliertes Verfahren, das gut mit den Ergebnissen der radioaktiven Microspheres korreliert (30). Die Genauigkeit der verwendeten Analyse-Farben wurde durch eigene Messreihen überprüft und lag im Bereich der von Glenny et al demonstrierten Streubreite (29;30).

Wie sich durch die radiologische Lagekontrolle und der aufgenommenen Druckkurve zeigte, wurde der linksventrikuläre Katheter intraoperativ mehrfach in die thorakale Aorta gespült. Dadurch blieb eine periphere Verteilung der Microspheres gemäß dem Herzminutenvolumen aus, wodurch mehrere Versuchsreihen nicht verwertbar waren und die Anzahl der Versuchsdaten reduziert wurde.

Nach dem Fixierungsprozess wurden die zu untersuchenden Organsamples mit Formalin gewogen. Durch das folglich zu hoch gemessene Gewicht der Gewebeproben lagen die berechneten regionalen Flüsse unter den tatsächlichen Werten. Da aber alle Proben diesbezüglich gleich behandelt wurden, war der Fehler in allen Gruppen gleich ausgeprägt. Aufgrund der unterschiedlichen Formalin-Aufnahmefähigkeit von Niere, Leber, Magen und Dünndarm musste aber von einem Vergleich der Durchblutung zwischen den Organen abgesehen werden.

Es gelang uns nicht, die Mucosa von der Muscularis im Dünndarm zu trennen, so dass die Analyse der Dünndarmperfusion nicht schichtenspezifisch erfolgte.

4.1.2 pH-Tonometrie

Die pH-Tonometrie ist ein geeigneter indirekter Indikator der Splanchnicus-Oxygenierung, der in zahlreichen Studien untersucht wurde (24;41;56) und als klinisch angewandtes Überwachungsverfahren gilt (64).

Um valide Messergebnisse zu erhalten, muss ein Intervall von 30 Minuten zwischen zwei Messungen eingehalten werden (64), wodurch wir zu Gunsten

der Untersuchungen in der anhepatischen Phase und zu R2 auf die R1-Messung verzichteten.

4.1.3 Statistische Auswertung

Die regionalen Sauerstoffangebote an die verschiedenen Organe wurden zur statistischen Analyse als unabhängiger Parameter betrachtet, obwohl letztendlich in einem Organismus alle regionalen Flüsse durch eine Veränderung des Herzminutenvolumens beeinflussbar sein könnten. Für die Wahl eines unabhängigen t-Tests sprach aber, dass die untersuchten Organe von unterschiedlichen Arterien gespeist werden, und dass die Gefäßsysteme der Leber und der Niere über ein Autoregulationsmechanismus kontrolliert sind (66;103;112).

Die Versuchsgruppen waren für die Microspheres-Untersuchungen teilweise zu klein, um statistisch relevante Ergebnisse zu erhalten. Die Diskussion unserer Ergebnisse erlaubt somit keine allgemeingültigen Schlüsse.

4.2 Studienziel

Über DCIHb und hypertone Lösungen sind in verschiedenen Schockmodellen bereits zahlreiche Studien durchgeführt worden, die weitgehend einen Vorteil bei der Wiederherstellung der hämodynamischen Parameter und der regionalen Blutflüsse aufzeigten (19;58;59;100;110;137). Durch die Erhöhung des Intravasalvolumens einerseits und durch die Applikation sauerstofftransportierender Medien andererseits soll das regionale Sauerstoffangebot gesteigert und die Oxygenierung des peripheren Gewebe verbessert werden, um einen erhöhten metabolischen Bedarf besser auszugleichen. Die positive Wirkung auf den Ischämie-Reperfusionsschaden wurde für beide Testmedikationen demonstriert (59;78;88).

In dieser Studie soll in einem Modell der orthotopen Lebertransplantation untersucht werden, ob die vor Reperfusion applizierten Prüflösungen zu einer Verbesserung der regionalen Blutflüsse in der ersten Stunde nach Reperfusion führen. Begleitend soll die Makrohämodynamik betrachtet werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Hämodynamische Parameter

4.3.1.1 Wirkung der hypertonen Lösung HyperHes®

Insgesamt war HHES in dieser Studie besser als die anderen Prüflösungen geeignet, die makrohämodynamischen Parameter während der Reperfusionsphase zu stabilisieren,

- da nur nach HHES-Applikation der mittlere pulmonal- / arterielle Blutdruck sowie der Cardiac Index auf Niveau der Ausgangswerte lag,
- da der Katecholaminbedarf am geringsten war und
- da eine deutlich niedrigere zusätzliche Infusionstherapie benötigt wurde.

Der MAP-Abfall bei R1, verglichen mit der Messung in der anhepatischen Phase, war nach HHES- oder DCHb-Applikation geringfügig stärker ausgeprägt als in der Kontrolle-Gruppe. Dies ist auf den bereits initial in der Reperfusionsphase vorhandenen Mehrbedarf an Katecholaminen in der Kontrolle-Gruppe und teilweise auch nach DCHb-Applikation zurückzuführen. Der MAP musste in der Kontrolle- bzw. in der DCHb-Gruppe deutlich stärker unterstützt werden, so dass die Werte bei R1 nicht den eigentlichen Abfall des MAP reflektieren, sondern ein durch die therapeutische Intervention gezeichnetes Bild.

Die beschriebene kurzfristige Vasodilatation nach Gabe hypertoner Lösungen (61;128) wurde auch während der Applikation von HHES beobachtet. Der Abfall des arteriellen Blutdrucks hielt aber nur wenige Sekunden an, war nicht katecholaminpflichtig und im Anschluss von einem deutlichen Anstieg der Füllungsdrücke und des MAP gefolgt.

Der Cardiac Index stieg zu Beginn der Reperfusion in der HHES- und in der Kontrolle-Gruppe ähnlich an, wobei die Herzarbeit durch die Katecholamin-bedingte Herzfrequenzerhöhung in letzterer unökonomischer war. Da nicht von einer direkten inotropen Wirkung nach HHES-Gabe ausgegangen wird (59), weisen die Werte auf eine Vorlasterhöhung durch die endogene Volumenmobilisierung mit einer kardialen Anpassung durch den Frank-Starling-Mechanismus hin (59).

Bis R5 blieben die Versuchstiere der HHES-Gruppe hämodynamisch stabil. Im Gegensatz dazu fiel der MAP in der Kontrolle-Gruppe trotz der Katecholaminsubstitution klinisch relevant ab.

4.3.1.2 Wirkung von DCLHb

Nach Applikation von DCLHb war der Bedarf an Katecholaminen in der Reperfusionsphase zur Stabilisierung der hämodynamischen Parameter geringer als in der Kontrolle-Gruppe, aber höher als nach HHES-Applikation. Die vasokonstriktorische Wirkung von DCLHb konnten wir jedoch nicht in beschriebener Ausprägung beobachten (37;101;117). Im Gegenteil, der SVR fiel im Vergleich zu den anderen Prüflösungen trotz der zusätzlichen Katecholamin-substitution bei R1 am deutlichsten ab.
Der Cardiac Index war in der DCLHb-Gruppe verglichen mit dem Ausgangswert und den anderen Prüflösungen deutlich niedriger. Ein Abfall des Herzzeitvolumens wurde nach DCLHb-Gabe bereits in anderen Studien beobachtet. Dieser wurde auf einen Anstieg des systemisch-vaskulären Widerstands (SVR) zurückgeführt, welcher durch das Scaveging von Stickstoffmonoxid verursacht ist (117). In unserer Studie fiel der Cardiac Index am wahrscheinlichsten durch den verminderten Rückstrom zum linken Ventrikel, bedingt durch eine pulmonale Vasokonstriktion und folglicher Rechtsherzbelastung. Dieser Effekt kann neben der vasoaktiven Wirkung von DCLHb (siehe Einleitung) auch auf das Ausschwemmen von Vasokonstriktoren aus dem hepatischen Effluat zurückgeführt werden (65;68) und zeigte sich in unserer Studie in der Erhöhung des PVR und des MPAP.
Des weiteren könnte der Abfall des Cardiac Index auch auf einer negativ chronotropen bzw. inotropen Wirkung von DCLHb beruhen. Das Schlagvolumen lag bei niederer Herzfrequenz in der DCLHb-Gruppe unter dem der anderen Versuchsgruppen. Pape et al wiesen auf eine Retardierung der linksventrikulären, diastolischen Relaxierung nach Applikation von DCLHb im hämorrhagischen Schock hin (92), die auch in unserem Modell für den reduzierten Auswurf verantwortlich sein könnte. Dagegen spricht jedoch ein nur minimal erhöhtes PCWP.

4.3.2 Metabolische Parameter

Als globale metabolische Parameter wurden das arterielle Laktat und der Actual Base Excess verwendet. Beide stiegen nach HHES-Applikation in der Reperfusion weniger stark an und fielen schneller wieder ab als nach Gabe der anderen Prüflösungen. Nach DCLHb-Applikation waren die metabolischen Parameter geringfügig besser als in der Kontrolle-Gruppe. Daraus ergibt sich eine global bessere Gewebeoxygenierung in der HHES- als in der DCLHb-Gruppe und eine leichte Besserung der O_2-Versorgung durch DCLHb im Vergleich zu Kontrolle.

Da nur die Leber zur Metabolisierung des Laktats befähigt ist, könnte ein hoher Laktatspiegel neben der anaeroben Stoffwechsellage auch eine unvermögende hepatische Transplantatfunktion darstellen (122). Die Anwendbarkeit als Indikator der Transplantatfunktion ist aber umstritten (83).

Der Magen-pHi als indirekter Indikator der gastrointestinalen Oxygenierung lag schon zur Baseline-Messung in allen Versuchsgruppen unter dem als pathologisch geltenden Grenzwert von 7,30 (64), so dass den Differenzen zwischen der anhepatischen Phase und der R2- bzw. der R4-Messung mehr Beachtung als den Absolutwerten geschenkt wurde. Die Ergebnisse weisen auf die vorteilhafte Wirkung von HHES hin: während sich bei den anderen Prüflösungen die Differenzen zwischen der R2 und der R4 zur Messung in der anhepatischen Phase noch vergrößerten, konnte der Abfall in der HHES-Gruppe deutlich abgebremst werden. Zur R4-Messung lag der pHi in der HHES-Gruppe bei $7{,}14 \pm 0{,}40$, während er in beiden anderen Gruppen unter 7,00 gemessen wurde.

Bedacht werden muss, dass die niedrigen pHi-Werte neben der direkten Wirkung der Prüflösung auch Folge einer erhöhten Katecholaminen-Gabe in der DCLHb- und Kontrolle-Gruppe sein könnten, da die Applikation von Noradrenalin dosisabhängig zu einer Vasokonstriktion mit konsekutiver Ischämie im Splanchnicusgebiet führen kann (94).

Aus den niedrigeren pHi-Werten in beiden Gruppen ergibt sich ein höheres Risiko einer Ischämie des Splanchnicusgebietes (24), die zu einer erhöhten

Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt führen und somit die Postreperfusionsphase maßgeblich beeinflussen kann (24).
Ob der Magen-pHi eine prognostische Bedeutung für die Transplantatfunktion besitzt, wird kontrovers diskutiert. Frenette und Maring et al wiesen auf eine Korrelation zwischen Magen-pHi und der postoperativen Transplantatfunktion hin (26;72). Von Dowing et al wurde von einem verlängerten postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation bei intraoperativ niedrigen pHi-Werten berichtet (18). Munoz-Bonet und Welte et al verneinten aber einen Zusammenhang zwischen der Transplantatfunktion und dem Magen-pHi und schränkten die Aussagefähigkeit des Parameters auf den Magen-Darm-Trakt ein (83;136).

4.3.3 Globales Sauerstoffangebot und Verbrauch

Das globale Sauerstoffangebot und der O_2-Verbrauch fiel in der anhepatischen Phase in allen Versuchsgruppen ab. Der verminderte venöse Rückstrom führte zu einem Abfall des Cardiac Index und folglich zu einer Drosselung des globalen DO_2, der globale Sauerstoffverbrauch fiel durch den verminderten Bedarf in der anhepatischen Phase (121). Mit der Reperfusion stieg das globale Sauerstoffangebot in der HHES- und in der Kontrolle-Gruppe, obwohl sich der Sauerstoffgehalt im Blut durch den Hämodilutionseffekt (59) vor allem nach HHES-Applikation verringerte. Der Cardiac Index stieg aber durch die erhöhte Vorlast und zusätzlich durch die Katecholamingabe in der Kontrolle-Gruppe.
Nach DClHb-Applikation fiel das Sauerstoffangebot, obwohl DClHb als einzige Prüflösung eine leichte Erhöhung des arteriellen Sauerstoffgehalts bewirkte. Der Abfall des CI führte aber zu einer Drosselung des globalen O_2-Angebotes. Der Sauerstoffverbrauch war bis R5 nach DClHb leicht gegenüber der HHES-Gruppe und deutlich gegenüber der Kontrolle-Gruppe erhöht. Die Ausgangswerte wurden jedoch in keiner Versuchsgruppe erreicht.
Der niedrige Sauerstoffverbrauch in der Kontrolle-Gruppe im Vergleich zu den anderen Prüflösungen ging mit schlechteren Werten der metabolischen Parameter einher. Da das Sauerstoffangebot ähnlich hoch war wie in der HHES-Gruppe, könnte eine Shuntdurchlutung oder eine ungenügende

Sauerstoffverwertung auf zellulärer Ebene für die ungenügende Oxygenierung verantwortlich sein.

Der deutlich erhöhte Sauerstoffverbrauch nach DCLHb-Applikation im Vergleich zur Kontrolle-Gruppe könnte durch die erleichterte O_2-Abgabefähigkeit der Prüflösung verursacht sein und auf einen verbesserten Ausgleich des erhöhten Sauerstoffbedarfs nach Reperfusion hinweisen. Dafür würde auch der Anstieg der Sauerstoffextraktionsrate O_2R nach DCLHb-Gabe sprechen. Dem gegenüber steht aber die nur minimal verbesserte metabolische Situation nach DCLHb-Applikation verglichen mit der Kontrolle. Sie widerspricht einer möglichen, klinisch relevanten, verbesserten Sauerstoffversorgung durch die Prüflösung. Die erhöhte Sauerstoffextraktionsrate O_2R scheint hauptsächlich Folge der Berechnungsweise des Parameters aus Verbrauch / Angebot und den fallenden DO_2-Werten nach DCLHb-Applikation zu sein.

In der HHES-Gruppe weist der hohe Sauerstoffverbrauch in Zusammenhang mit den deutlichen besseren Werten der metabolischen Parameter auf einen ausreichenden Verbrauch und eine bedarfsgerechtere Gewebeoxygenierung hin.

Dem gemischt-venösen Sauerstoffverbrauch wird eine besondere Bedeutung in der Lebertransplantation zugemessen. Steltzer und Mitarbeiter verglichen den Sauerstoffverbrauch nach Reperfusion mit der Überlebenszeit der Patienten. Dabei zeigten sie, dass ein niedriger Verbrauch mit einer schlechten Transplantatfunktion einherging, welcher nicht durch eine Angeboterhöhung gesteigert werden konnte (121). Gubernatis und Mitarbeiter sahen in einem perioperativen ausbleibenden Anstieg des globalen Sauerstoffverbrauchs ein verwertbares Zeichen für eine schlechte Transplantatfunktion (34). Von anderer Seite wurde aber die ungenügende Spezifität des globalen Parameters kritisiert (83;136). Mit der hepato-venösen Sauerstoffsättigung haben wir einen Parameter, mit dem gezielter die hepatische Oxygenierung analysiert werden kann, so dass auf eine diesbezügliche Betrachtung des globalen Sauerstoffverbrauchs verzichtet wird.

4.3.4 Regionale Durchblutung und Oxygenierung

Die Magen-, Dünndarm- und Nierenperfusion nahm in der anhepatischen Phase durch die Rückflussminderung in allen Versuchsgruppen ab, was sich durch den Bypass der ausgeklemmten Gefäße nur mäßig besserte.
In der Reperfusionsphase zeigten die Versuchstiere aller Prüflösungen am Magen einen Zustand der Hyperperfusion in Fundus, Cardia und Pylorus, mit einem erhöhten Anteil der Durchblutung am Cardiac Index und einem zum Ausgangsniveau erhöhten Sauerstoffangebot. Dabei wurden die höchsten Werte nach HHES-Applikation gemessen. Die Versuchstiere der DCLHb- und Kontrolle-Gruppe boten in Bezug auf das Sauerstoffangebot ähnliche Werte, wobei die Durchblutung der DCLHb-Gruppe bei höherem Anteil am Cardiac Index unter den Werten der Kontrolle-Gruppe blieb. Bei der getrennten Betrachtung der Magenschichten fiel auf, dass v.a. nach DCLHb die Durchblutung der Mucosa deutlich weniger anstieg als in den anderen Versuchsgruppen und bei R5 wieder unter den Ausgangswert fiel. Die geringere Mucosaperfusion nach DCLHb-Applikation könnte für den niedrigeren Magen-pHi in dieser Gruppe verantwortlich sein.
Im Dünndarm gelang es nur nach HHES-Applikation, die Durchblutung und das Sauerstoffangebot in der Reperfusion über das Baseline-Niveau zu heben. Aufgrund des geringeren Blutflusses war das regionale O_2-Angebot sowohl in der DCLHb- als auch in der Kontrolle-Gruppe fast 50% niedriger als nach HHES-Applikation.
Die Nierendurchblutung normalisierte sich in der Reperfusionsphase in den Regionen Outer/Inner Cortex und Medulla in der HHES- und der Kontrolle-Gruppe. Die Werte der DCLHb-Gruppe blieben deutlich hinter den anderen Gruppen zurück, obwohl ihr Anteil am Cardiac Index am höchsten war, was wahrscheinlich auf den Autoregulationsmechanismus der Nierengefäße zurückzuführen ist. Eine ausreichende Urinproduktion als Maß einer physiologischen Nierenfunktion konnte hingegen nur in der HHES-Gruppe erreicht werden. In der ersten Stunde nach Reperfusion wurde in der DCLHb- und in der Kontrolle-Gruppe nur ein Drittel der Urinmenge der HHES-Gruppe gemessen. Die Infusionsmenge an HAES-steril® war dagegen in der Kontrolle-

Gruppe dreimal und in der DCLHb-Gruppe 1,5 mal höher als nach HHES-Applikation. Die infundierte Menge an Elektrolytgrundlösung war ebenfalls in der Kontrolle- und in der DCLHb-Gruppe gegenüber der HHES-Gruppe erhöht. Inwieweit eine Organschädigung durch die Mangelperfusion in der anhepatischen Phase verursacht ist, kann nachträglich nicht geklärt werden. Die deutlich geringere Splanchnicus- und Nierenperfusion in der DCLHb-Gruppe könnten sowohl global als regional verursacht sein. Der niedrige Cardiac Index einerseits sowie die durch die Prüflösung verursachte regionale Vasokonstriktion andererseits könnten die Drosselung der Gewebeperfusion erklären. Durch die Verwendung von Katecholaminen wurde jedoch die eigene vasoaktive Komponente von DCLHb verdeckt.
Das im Vergleich zur Kontrolle-Gruppe verminderte regionale Sauerstoffangebot an die Organe in der DCLHb-Gruppe konnte nicht durch die erleichterte Sauerstoffabgabefähigkeit kompensiert werden, wie die nur geringfügig besseren metabolischen Parameter, vor allem der Magen-pHi, und die ungenügende Urinproduktion zeigten.
Durch die Applikation von HHES dagegen fielen in unserer Studie die metabolischen Parameter und die Urinproduktion sichtbar weniger ab, was sich auf eine bessere Sauerstoffversorgung des Gewebes zurückführen lassen kann.
Die von uns beobachteten Ergebnisse entsprachen den Beobachtungen anderer Studien (59): Nach Applikation hypertoner Lösungen in verschiedenen Dosierungen und in verschiedenen Modellen des hämorrhagischen Schocks stiegen die Durchblutung der Leber, des Dünndarms, des Magens, des Pankreas und der Nieren (58;100) signifikant an, wobei im GI-Trakt insbesondere die Mucosa stärker perfundiert wurde (17;58). Untersuchungen der Mikrozirkulation im hämorrhagischen Schock zeigten eine schnelle Normalisierung der Durchmesser der A1-Arteriolen (102), eine initiale Hyperperfusion, einen homogeneren Kapillarfluss, eine verbesserte Oxygenierung des GI-Traktes und ein signifikant verminderter Anteil an low-/no-reflow Arealen nach Verschluss der A. mesenterica superior (49). Die bakterielle Translokation aus dem GI-Trakt verminderte sich im Vergleich zur Rückinfusion des Eigenblutes deutlich (99). Aus unseren eigenen Ergebnissen

und der aktuellen Literatur zeigt sich der Vorteil hypertoner Lösungen in der Stabilisierung der Regionalperfusion und der Gewebeoxygenierung während der orthotopen Lebertransplantation als Modell einer Ischämie-Reperfusion mit erheblicher Umverteilung des Intravasalvolumens.
Die bisherigen Ergebnisse bezüglich der regionalen Durchblutung nach DCHb-Applikation sind weniger eindeutig und scheinen vom Versuchsaufbau abhängig zu sein (117). Die Applikation von DCHb bei einer isolierten A. mesenterica superior zeigte keine vasoaktive Wirkung (134). Im hämorrhagischen Schock konnten mehrere Forschungsgruppen einen Anstieg der renalen und mesenterialen Perfusion nach Applikation von DCHb in verschiedenen Dosierungen beobachten (36;38;123). Im hämorrhagischen Schock zeigten van Iterson et al eine Verbesserung der gastrointestinalen Oxygenierung (129) und Xu et al eine verminderte bakterielle Translokation (138). Bei Hunden ohne Volumenmangel wiesen dagegen Stulak et al nach DCHb-Gabe auf eine Abnahme des renalen und mesenterialen Blutflusses hin (9). In vitro beobachteten sie an einer isolierten Nierenarterie, dass DCHb die vasodilative Wirkung beispielsweise von Acetylcholin aufheben kann (9)
Ob die eigentliche Wirkung von DCHb in unserem Versuchsaufbau vorteilhaft auf die mesenteriale und renale Durchblutung sein könnte, bleibt zweifelhaft. Wir konnten jedoch aufgrund der verwendeten Katecholamine keine direkte Wirkung der Prüflösung selbst auf die regionalen Gefäßsysteme beobachten. Dennoch führte der erhöhte Bedarf an Katecholaminen, die wir zur hämodynamischen Stabilisierung benötigten, und der verminderte Cardiac Index in der DCHb-Gruppe zu einer Reduktion des regionalen O_2-Angebotes und einem ähnlichen Abfall der metabolischen Parameter und der Urinproduktion wie in der Kontrolle-Gruppe.

4.3.5 Transplantatfunktion

Zur Beurteilung der Transplantatfunktion wurde die arterielle Durchblutung der Leber und die hepato-venöse Sauerstoffsättigung beurteilt.

Histopathologisch zeigt sich der Ischämie-Reperfusionsschaden durch eine Verminderung der funktionellen Kapillardichte durch low-/no-reflow-Areale aufgrund der Endothelschwellung, dem Anheften von Leukozyten und der Freisetzung von vasoaktiven Cytokinen (22;45). Durch die Betrachtung der arteriellen Perfusion der Leber kann man somit Hinweise auf eine Schädigung des Transplantats erhalten. Zudem kann über die Durchblutung auch das arterielle Sauerstoffangebot an die Leber beurteilt werden. Dieses hat einen maßgeblichen Anteil am totalen hepatischen Sauerstoffangebot bei deutlich geringerem Blutfluss der A. hepatica (126).

Das Blutflußhistogramm zeigte in allen Versuchsgruppen bei R1 einen vermehrten Anteil an Arealen, die mit weniger als 15ml/min/100g durchblutet wurden. Nur in der HHES-Gruppe vergrößerte sich der Anteil besser perfundierter Bereiche in den Folgemessungen, ähnlich dem Ausgangshistgramm der Prüfgruppe. Die Histogramme der DClHb- und der Kontrolle-Gruppe wiesen auch zu den Messzeitpunkten R3 und R5 eine starke Linksverschiebung auf mit einem Maximum in der Durchblutung bis 15 ml/min/100g.
Daraus ergibt sich, dass nur nach HHES-Applikation der Anteil an low-/no-reflow-Arealen als Zeichen des Ischämie-Reperfusionsschadens im Vergleich zur Kontrolle-Gruppe reduziert werden konnte. Die vorteilhafte Wirkung von hypertonen Lösungen auf den Ischämie-Reperfusionsschaden wurde bereits in zahlreichen Studien belegt und besteht dabei in einer Reduktion der Leukozytenadhäsion und in einer abschwellenden Wirkung der geschädigten Endothelzellen (61;62;117). Ein diesbezüglich vorteilhafter Einfluss auf die Leber wurde von Vollmar und Corso et al belegt (13;14;132). Die bisherigen Studien untersuchten diesen Effekt jedoch nur auf die Reperfusion im hämorrhagischen Schock und nicht auf die Reperfusion nach einer Organtransplantation.
Eine ähnlich günstige Beeinflussung des Ischämie-Reperfusionsschadens durch DClHb konnten wir nicht belegen. Der Anteil an low-/no-reflow-Arealen in dieser Gruppe wurde im Vergleich zur der Kontrolle-Gruppe nicht verringert.

Eine positive Wirkung von DClHb wurde am Modell der Rückenhautkammer des Goldhamsters nach vierstündiger Ischämie durch eine Reduktion der Leukozytenadhäsion, eine Verbesserung des Gewebe-pO_2, eine Vergrößerung des funktionellen Kapillarquerschnitts sowie eine Reduktion des morphologischen Reperfusionsschadens gezeigt (87;88;93). Auch an anderen Organen wurde eine positive Wirkung von Sauerstoffträgern auf den Ischämie-Reperfusionsschaden gezeigt (11;133). Tanaka und Mitarbeiter verwendeten ein Gemisch aus Pyridoxalat-Hämoglobin-Polyoxyethylen-Konjugat und UW-Lösung als Konservierungslösung bei einem Lebertransplantationsmodell bei Ratten und fanden im Vergleich zu den University of Wisconsin-Lösungsgemischen mit Blut oder Hydroxyäthylstärke 2,5g% eine höhere Gewebeoxygenierung und eine verbesserte Funktion des Transplantats (125). Eine Analyse des Reperfusionsschadens nach low-/no-reflow-Arealen erfolgte jedoch nicht.

Der mittlere Blutfluss und das Sauerstoffangebot an die Leber waren nur in der HHES-Gruppe in der Reperfusion gegenüber dem Ausgangswert erhöht. In der DClHb-Gruppe stieg der prozentuale Anteil der Leberdurchblutung am Cardiac Index deutlich über dem Ausgangsniveau, die Absolutwerte lag auf Baseline-Niveau. In der Kontrolle-Gruppe fiel die Durchblutung und das Sauerstoffangebot an die Leber im Vergleich zur Baseline deutlich ab, auch der Anteil am Cardiac Index verringerte sich bei R1. Ein verbesserter hepatischer Blutfluß wird primär als benefiziell und wünschenswert angesehen, um eine ausreichende regionale Mikrozirkulation zu ermöglichen. Indes könnte sich hinter der vermehrten hepatischen Durchblutung in der HHES-Gruppe im Vergleich zu den anderen Prüfgruppen unter anderem auch eine erhöhte Shuntperfusion verbergen.
Zülke et al stellten mit Doppler-Sonden einen Zusammenhang zwischen einem vermehrten Fluss in der V. portae und der A. hepatica und einer schlechteren Leberfunktion nach Reperfusion fest und führten die erhöhte Durchblutung auf eine erhöhte intrahepatische Shuntöffnung zurück (139). Zur Beurteilung der intrahepatischen Shuntöffnung nach HHES-Applikation wäre die Messung der

hepato-venösen Microspheres-Konzentration notwendig, die aber nicht durchgeführt wurde. Da die metabolischen Parameter wie Magen-pHi und hepato-venöse Sättigung in der HHES-Gruppe jedoch auf eine bessere Transplantfunktion als in den anderen Versuchsgruppen hinweisen und die intrahepatische Flussverteilung weniger Anhalt für einen Reperfusions-schädigung gibt, ist von einem erhöhten Blutfluss als Zeichen vermehrter Shuntöffnung nicht auszugehen.

Ursächlich für die verminderte hepato-arterielle Perfusion nach DCHb-Applikation ist vor allem der im Vergleich zur HHES-Gruppe geringere Cardiac Index, da die Leber in beiden Prüfgruppen den selben Anteil am Cardiac Index erhielt.

Die Kontrolle-Gruppe bot die niedrigsten hepato-arteriellen Flüsse und den niedrigsten Anteil am Cardiac Index. Abbasoglu et al zeigte am Menschen, dass bei einem hepato-arteriellen Blutfluss unter 400 ml/min ein erhöhtes Risiko für eine Thrombose der A. hepatica in der frühen Phase der Reperfusion besteht (1). Auch wenn sich die Absolutwerte nicht auf die Versuchstiere übertragen lassen, haben dennoch vor allem die Versuchstiere in der Kontrolle-Gruppe, ein erhöhtes Risiko thrombotische Komplikationen zu erleiden. Die Minderperfusion in dieser Gruppe könnte auf den Autoregulationsmechanismus des hepatischen Blutflusses zurückgeführt werden, der zu einer Drosselung des hepato-arteriellen Flusses bei überhöhtem portovenösem Fluss in der Reperfusion führt (66). Als Pathomechanismus wird die konstante Sekretion von Adenosin in den Mall-Raum diskutiert, einem Kompartiment, das sehr engen Kontakt zur A.hepatica besitzt und portovenös und arteriell durchblutet wird. Bei Reduktion des portovenösen oder arteriellen Blutflusses erkennt die A. hepatica die erhöhte Adenosin-Konzentration im Mall-Raum, dilatiert und erhöht damit den arteriellen Blutfluss zur Leber (66). Der Fluss über die V. portae kann nicht angepasst werden. Unter der Annahme einer erhaltenen Autoregulation nach Organtransplantation bedeutet die vermehrte portalvenöse Perfusion und die folglich gemessene Reduktion der hepato-arteriellen Durchblutung für die Versuchstiere der Kontrolle-Gruppe eine Verminderung des regionalen Sauerstoffangebots, da das hepatische DO_2 maßgeblich von der arteriellen

Perfusion abhängig ist (126). Für ein ungenügendes hepatisches Sauerstoffangebot in der Kontrolle-Gruppe könnten auch die schlechteren metabolischen Parameter sowie der erhöhte Anteil an low-/no-reflow-Arealen und dem folglich lokal reduziertem DO_2 sprechen.
Für die Erhöhung des portalvenösen Flusses in der Kontrolle-Gruppe könnte das Auswaschen vasodilatierender Cytokine aus dem Gastrointestinaltrakt nach Ischämie-Reperfusions-bedingter Schädigung in der anhepatischen Phase ähnlich wie in der Leber durch schlechte Funktion des Bypasses verantwortlich sein.
Ein weiterer Grund für die portal-venöse Flusserhöhung der Kontrolle-Gruppe könnte eine vermehrte intrahepatische Shuntöffnung sein. Durch den folglich verminderten organbezogenen Widerstand erhöht sich der Fluss in der V. portae, was wiederum eine Reduktion des hepato-arteriellen Blutflusses bedingen würde (66). Mehrabi et al zeigten anhand der Thermodiffusionsmethodik, dass der Shuntanteil bei schlechter Transplantatfunktion bis zu 54% des hepatischen Blutflusses betragen kann (77). Zülke et al beschrieben eine Erhöhung des portal-venösen Blutflusses bei schlechter Transplantatfunktion und führten diese ebenfalls auf eine erhöhte Shuntfraktion zurück (139). Eine vermehrte Shuntöffnung könnte die ungenügende Gewebeoxygenierung und den Anstieg der metabolischen Parameter erklären.
Die verminderte hepato-arterielle Durchblutung in der Kontrolle-Gruppe kann selbst das Risiko von postoperativen Komplikationen erhöhen. Abbasoglu et al zeigten am Menschen, dass bei einem arteriellen Blutfluss unter 400 ml/min ein erhöhtes Risiko für eine A.hepatica-Thrombose in der frühen Phase der Reperfusion besteht (1). Auch wenn sich diese Zahlen nicht auf die Versuchstiere übertragen lassen, so haben die Tiere vor allem in der Kontrolle-Gruppe ein erhöhtes Risiko, diese Komplikationen zu erleiden.

Auf die prognostische Bedeutung der hepato-venösen Sauerstoffsättigung während der Lebertransplantation wiesen Katsuramaki und Shimizu und Mitarbeiter hin (51-53;113;114). Postoperativ war die Transplantatfunktion bei

einer Sättigung über 60% deutlich besser mit signifikant geringeren Anstiegen der Enzyme GOT und LDH sowie einem erhöhten hepatischen Sauerstoffangebot. Versuchstiere mit schlechter Transplantatfunktion und hohen Enzymwerten hatten Sättigungen unter 50%. Als Ursache für den Abfall wurde ein durch low-/no-reflow-Areale verursachter verminderter hepatischer Blutfluss mit einer längeren Blutverweildauer und höherer O_2-Ausschöpfung in den hepatischen Venolen angenommen. Im Gegensatz dazu wurden auch pathologisch hohe hepato-venöse Sättigungen bei schlechter Transplantatfunktion beobachtet (54). Für den Anstieg wurde die arterio-porto-hepatovenöse Shuntdurchblutung verantwortlich gemacht. Gemessen durch Thermodiffusion betrug sie bei schlechter Transplantatfunktion bis zu 54% des hepatischen Blutflusses (77). Deshalb muss die Sättigung in Zusammenhang mit den metabolischen Parametern und dem klinischen Zustand bewertet werden (64).

Wir beobachteten in unserer Studie in der Reperfusionsphase nach HHES-Applikation ein Anstieg der Sättigung von ca. 60% auf 70%, was zusammen mit den metabolischen Parametern und der Blutflussanalyse durch Microspheres auf eine im Vergleich zu den anderen Prüfgruppen günstigere Transplantatfunktion hinweist.

Die DClHb-Gruppe wies eine leicht ansteigende hepato-venöse Sättigung von ca. 45% auf 52% auf. Da DClHb über eine erleichterte Sauerstoffabgabefähigkeit verfügt, könnten die niedrigen Werte für eine verbesserte O_2-Versorgung sprechen, die dem Bedarf gerechter wird als bei den anderen Prüflösungen. Jedoch sind die Absolutwerte so niedrig, dass eine Sauerstoffschuld nicht ausgeschlossen werden kann. Die schlechten Werte der metabolischen Parameter weisen ebenfalls auf eine ungenügende Sauerstoffversorgung hin. Die niedrige Sättigung scheint vielmehr Folge des einerseits geringen hepatischen Sauerstoffangebotes zu sein, das durch den verminderten Cardiac Index bedingt ist und andererseits Folge des erhöhten Anteils an low-/no-flow-Arealen in der Leber (wie durch die Blutflusshistogramme gezeigt), die zu einer längeren Verweildauer des Blutes in den Kapillaren führen.

In der Kontroll-Gruppe lag die hepato-venöse Sättigung zwischen ca. 58% und 63%, ohne eine Tendenz aufzuweisen. Da aber die Werte der metabolischen Parameter und des Magen-pHis in der Kontrolle-Gruppe am schlechtesten waren und die intrahepatische Perfusionsverteilung hohe Anteile an low-/no-reflow-Arealen zeigte, muss in der Kontrolle-Gruppe von einem stärker ausgeprägten Ischämie-Reperfusionsschaden und von einer schlechteren Splanchnicusoxygenierung ausgegangen werden, als die hepato-venöse Sättigung vermuten lässt. Der Cardiac Index und die regionalen Blutflüsse waren in der Kontroll- gegenüber der DCIHb-Gruppe weitgehend erhöht, so dass nicht von einem verminderten Sauerstoffangebot durch verminderten Zufluss zu den Organen wie in der DCIHb-Gruppe ausgegangen werden kann. Dem widerspräche auch die zu hohe hepato-venöse Sättigung.
Als mögliche Ursache kann die bereits angesprochene vermehrte Shuntdurchblutung postuliert werden. Dadurch könnte eine erhöhte Sauerstoffsättigung in Zusammenhang mit dem vermehrten Anteil an low-/no-reflow-Arealen, den schlechteren metabolischen Parametern und dem niedrigen Magen-pHi in Verbindung gebracht werden.
In Anbetracht der Perfusionshistogramme, der metabolischen Parameter und der hepato-venösen Sauerstoffsättigung kann daher nur für die hypertone Lösung HHES von einem positiven Einfluss auf den Ischämie-Reperfusionsschaden im Vergleich zur Kontrolle-Gruppe mit HAES-steril® ausgegangen werden.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In dieser Studie sollte der Einfluss der hypertonen-isoonkotischen Lösung HyperHes® und des Sauerstoffträgers DClHb im Vergleich zur Kontrolle mit 6% HAES-steril (200/0,5) auf den regionalen Splanchnicusblutfluss und die Oxygenierung im Modell der orthotopen Lebertransplantation am Schwein untersucht werden. Begleitend sollte die Makrohämodynamik beobachtet werden. Ausgehend von der Fragestellung ergaben sich zwischen den Prüflösungen folgende Unterschiede:

1. Regionaler Blutfluss

Nur nach Applikation von HyperHes® erhöhte sich im Vergleich zur Kontrolle-Gruppe die regionale Splanchnicusperfusion und der Anteil der Organdurchblutung am Cardiac Index, was in der Magen-Mucosa und Muscularis, im Dünndarm und in der Leber zu einer Hyperperfusion führte. Nach Applikation von DClHb fanden wir eine deutlich schwächer ausgeprägtere Regionalperfusion der oben genannten Organe als nach HyperHes®-Gabe. Mit Ausnahme des hyperperfundierten Magens blieb die Durchblutung des Dünndarms und der Nieren nach Applikation der Prüflösung unter den Werten der Ausgangsmessung und unter denen der Kontroll-Gruppe. Die schlechtere Regionalperfusion nach DclHb-Applikation kann unter anderem auf den stark verminderten Cardiac Index zurückgeführt werden. Der lokal vasokonstriktorische Effekt von DClHb auf die regionalen Gefäßsysteme könnte ein weiterer Grund darstellen, der aber durch die Katecholaminwirkung nicht getrennt aufgezeigt werden konnte.

2. Regionaler O_2-Transport und Gewebeoxygenierung

Insgesamt waren die Unterschiede des regionalen Sauerstoffangebotes zwischen den Versuchsgruppen geringer ausgeprägt als die der Organperfusion, was einerseits auf die Abnahme des Sauerstoffgehalts in der HyperHes® - und in der Kontroll-Gruppe durch die Hämodilution und andererseits auf die Erhöhung des Sauerstoffgehalts durch die Applikation des Sauerstoffträgers DClHb zurückzuführen ist. Statistisch relevante Unterschiede

zwischen den Prüflösungen zum Messzeitpunkt R1 konnten wir aufgrund der geringen Fallzahlen nicht finden.
Die allgemeinen metabolischen Parameter wiesen nach HyperHes® -Gabe im Vergleich zur Kontrolle-Gruppe auf eine deutlich ausgeglichenere globale Gewebeoxygenierung hin, nach DCLHb-Applikation waren die metabolischen Parameter nur geringfügig gegenüber der Kontrolle-Gruppe verbessert. Auf regionaler Ebene wiesen der Magen-pHi als indirekter Indikator der Splanchnicus-Oxygenierung und die Urinproduktion als Hinweis auf die Nierenfunktion ebenfalls auf die Überlegenheit von HyperHes® gegenüber HAES-steril® und DCLHb hin, wobei letztere Prüflösung geringfügig bessere Ergebnisse als die Kontroll-Gruppe bot. Bei beiden kann eine regionale O_2-Mangelversorgung nicht ausgeschlossen werden, die zu einer erhöhten Gefahr postoperativer Komplikationen wie einer bakteriellen Translokation im Gastrointestinaltrakt und eines akuten Nierenversagens führen könnten.

Die hepato-arteriellen Perfusionshistogramme weisen auf einen Vorteil von HyperHes® gegenüber den beiden anderen Testlösungen hin. In dieser Gruppe nahm der Anteil der low-/no-reflow-Areale ab dem Messzeitpunkt R3 ab und die Homogenität der Perfusion zu, während nach sowohl bei DCLHb- als auch bei HAES-steril®-Applikation eine ausgeprägte Zunahme an low-/no-reflow-Arealen nicht verhindert werden konnte. Eine positive Wirkung hypertoner Lösungen auf den Anteil der nutritiv perfundierten Kapillare (gemessen mit der Microspheresmethodik) im Rahmen des Ischämie-Reperfusionsschadens konnte somit von uns im Modell der Lebertransplantation gezeigt werden. Ein ähnlich positiver Einfluss von DCLHb ist von uns nicht beobachtet worden. Dies zeigt sich auch bei der Betrachtung der hepato-venösen Sauerstoffsättigung. Nur in der HyperHes® -Gruppe stieg die Sättigung in erwartetem Maße an, in der DCLHb-Gruppe fiel sie weiter ab als in der Kontroll-Gruppe. Der Stellenwert dieses Parameters scheint nach Applikation des Sauerstoffträgers eingeschränkt, da die erleichterte Sauerstoffabgabe selbst zu einer verminderten hepato-venösen Sättigung führt und damit nicht zwingend mit einer schlechten Oxygenierung verbunden ist. Belegt werden kann dies durch

die im Vergleich zur Kontrolle-Gruppe niedrigeren Sättigung bei leicht besseren metabolischen Parametern. Die Kontroll-Gruppe bot im Vergleich zu den metabolischen Parametern und dem hepato-arteriellen Perfusionshistogramm eine zu hohe hepato-venöse Sättigung. Ursächlich könnte eine vermehrte intrahepatische Shuntöffnung vermutet werden, die für die deutlich eingeschränkte Gewebeoxygenierung verantwortlich sein könnte.

3. Makrohämodynamik

Insgesamt gelang es am sichersten nach HyperHes® -Applikation, die makrohämodynamischen Parameter während der Reperfusionsphase zu stabilisieren. Durch die hypertone Lösung wurden der mittlere Blutdruck und der Cardiac Index normalisiert, die Infusionstherapie bei erhaltener renaler Funktion eingeschränkt und den Katecholaminbedarf minimiert.
Nach DCLHb-Applikation sank der Bedarf an Katecholaminen zur Stabilisierung der makrohämodynamischen Parameter im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Gegenüber HyperHes war der Verbrauch deutlich erhöht.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie eine positive Wirkung von HyperHes® im Vergleich zu HAES-steril® auf den regionalen Splanchnicusblutfluss und die organbezogene Oxygenierung zeigen. Der Anteil nutritiv perfundierter Leberkapillaren war in der Reperfusion nach HyperHes® gegenüber der Kontroll-Gruppe klinisch relevant erhöht. Ob dieser positive Einfluss der Organperfusion für dessen Funktion klinisch relevant ist, muss in weiteren Studien überprüft werden.
Zur Stabilisierung der Makrohämodynamik war HyperHes® deutlich besser geeignet, was an dem geringeren Bedarf von Katecholaminen und kristalloiden / kolloiden Infusionsvolumen zu erkennen war.
Eine vorteilhafte Wirkung des Sauerstoffträgers DCLHb gegenüber der Kontrolle bezüglich der regionalen Splanchnicusdurchblutung und der Oxygenierung sowie der Transplantatperfusion konnten wir nicht in gleichem Maße wie bei HyperHes® aufzeigen. Makrohämodynamisch benötigten wir in der DCLHb-Gruppe wohl weniger Katecholamine, durch den eingeschränkten Cardiac Index

ergaben sich jedoch für die regionale Durchblutung keine Vorteile durch DCLHb gegenüber der Kontrolle mit HAES-steril®.

6. Literaturverzeichnis

1. Abbasoglu, O., Levy, M. F., Testa, G., Obiekwe, S., Brkic, B. S., Jennings, L. W., Goldstein, R. M., Husberg, B. S., Gonwa, T. A., and Klintmalm, G. B. Does Intraoperative Hepatic Artery Flow Predict Arterial Complications After Liver Transplantation? Transplantation 15-9-1998;66(5):598-601.

2. Ayuse, T., Brienza, N., O'Donnell, C. P., and Robotham, J. L. Pressure-Flow Analysis of Portal Vein and Hepatic Artery Interactions in Porcine Liver. Am.J.Physiol 1994;267(4 Pt 2):H1233-H1242.

3. Bacon, K. B., Premack, B. A., Gardner, P., and Schall, T. J. Activation of Dual T Cell Signaling Pathways by the Chemokine RANTES. Science 22-9-1995;269(5231):1727-30.

4. Beckman, J. S., Beckman, T. W., Chen, J., Marshall, P. A., and Freeman, B. A. Apparent Hydroxyl Radical Production by Peroxynitrite: Implications for Endothelial Injury From Nitric Oxide and Superoxide. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 1990;87(4):1620-4.

5. Bryant, R. E., Sutcliffe, M. C., and McGee, Z. A. Effect of Osmolalities Comparable to Those of the Renal Medulla on Function of Human Polymorphonuclear Leukocytes. J.Infect.Dis 1972;126:1-10.

6. Buckberg, G. D., Luck, J. C., Payne, D. B., Hoffman, J. I., Archie, J. P., and Fixler, D. E. Some Sources of Error in Measuring Regional Blood Flow with Radioactive Microspheres. J.Appl.Physiol 1971;31(4):598-604.

7. Burhop, K. E., Farrell, L., Nigro, C., Tan, D., and Estep, T. Effects of Intravenous Infusions of Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin (DCLHb) on Sheep. Biomater.Artif.Cells Immobilization Biotechnol. 1992;20(2-4):581-5.

8. Carden, D. L., Smith, J. K., and Korthuis, R. J. Neutrophil-Mediated Microvascular Dysfunction in Postischemic Canine Skeletal Muscle. Role of Granulocyte Adherence. Circ.Res. 1990;66(5):1436-44.

9. Cases, A., Stulak, J. M., Katusic, Z., Villa, E., and Romero, J. C. Hemodynamic and Renal Effects of Cross-Linked Hemoglobin Infusion. Am.J.Physiol 1997;272(3 Pt 2):R793-R799.

10. Chang, T. M., Lister, C., Nishiya, and Varma, R. Immunological Effects of Hemoglobin, Encapsulated Hemoglobin, Polyhemoglobin and Conjugated Hemoglobin Using Different Immunization Schedules. Biomater.Artif.Cells Immobilization Biotechnol. 1992;20(2-4):611-8.

11. Cole, D. J., Schell, R. M., Drummond, J. C., and Reynolds, L. Focal Cerebral Ischemia in Rats. Effect of Hypervolemic Hemodilution With Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin Versus Albumin on Brain Injury and Edema. Anesthesiology 1993;78(2):335-42.

12. Concha, M., Dagnino, J., and Altermatt, F. Intramucosal Gastric PH During Liver Transplantation. Paediatr.Anaesth. 2000;10(3):329-32.

13. Corso, C. O., Okamoto, S., Leiderer, R., and Messmer, K. Resuscitation With Hypertonic Saline Dextran Reduces Endothelial Cell Swelling and Improves Hepatic Microvascular Perfusion and Function After Hemorrhagic Shock. J.Surg.Res. 1998;80(2):210-20.

14. Corso, C. O., Okamoto, S., Ruttinger, D., and Messmer, K. Hypertonic Saline Dextran Attenuates Leukocyte Accumulation in the Liver After Hemorrhagic Shock and Resuscitation. J.Trauma 1999;46(3):417-23.

15. Creteur, J., Sibbald, W., and Vincent, J. L. Hemoglobin Solutions--Not Just Red Blood Cell Substitutes. Crit Care Med. 2000;28(8):3025-34.

16. DeAngeles, D. A., Scott, A. M., McGrath, A. M., Korent, V. A., Rodenkirch, L. A., Conhaim, R. L., and Harms, B. A. Resuscitation From Hemorrhagic Shock With Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin, Blood, or Hetastarch. J.Trauma 1997;42(3):406-12.

17. Diebel, L. N., Robinson, S. L., Wilson, R. F., and Dulchavsky, S. A. Splanchnic Mucosal Perfusion Effects of Hypertonic Versus Isotonic Resuscitation of Hemorrhagic Shock. Am.Surg. 1993;59(8):495-9.

18. Downing, A., Cottam, S., Beard, C., and Potter, D. Gastric Mucosal PH Predicts Major Morbidity Following Orthotopic Liver Transplantation. Transplant.Proc. 1993;25(2):1804.

19. Dunlap, E., Farrell, L., Nigro, C., Estep, T., Marchand, G., and Burhop, K. Resuscitation With Diaspirin Crosslinked Hemoglobin in a Pig Model of Hemorrhagic Shock. Artif.Cells Blood Substit.Immobil.Biotechnol. 1995;23(1):39-61.

20. Estep, T. N., Gonder, J., Bornstein, I., and Aono, F. Immunogenicity of Diaspirin Cross-Linked Human Hemoglobin Solutions. Biomater.Artif.Cells Immobilization Biotechnol. 1992;20(2-4):603-9.

21. Faassen, A. E., Sundby, S. R., Panter, S. S., Condie, R. M., and Hedlund, B. E. Hemoglobin: a Lifesaver and an Oxidant. How to Tip the Balance. Biomater.Artif.Cells Artif.Organs 1988;16(1-3):93-104.

22. Fan, C., Zwacka, R. M., and Engelhardt, J. F. Therapeutic Approaches for Ischemia/Reperfusion Injury in the Liver. J.Mol.Med. 1999;77(8):577-92.

23. Federspiel, W. J. and Popel, A. S. A Theoretical Analysis of the Effect of the Particulate Nature of Blood on Oxygen Release in Capillaries. Microvasc.Res. 1986;32(2):164-89.

24. Fiddian-Green, R. G. Gastric Intramucosal PH, Tissue Oxygenation and Acid-Base Balance. Br.J.Anaesth. 1995;74(5):591-606.

25. Frankel, H. L., Nguyen, H. B., Shea-Donohue, T., Aiton, L. A., Ratigan, J., and Malcolm, D. S. Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin Is Efficacious in Gut Resuscitation As Measured by a GI Tract Optode. J.Trauma 1996;40(2):231-40.

26. Frenette, L., Doblar, D. D., Singer, D., Cox, J., Ronderos, J., Poplawski, S., and Ranjan, D. Gastric Intramural PH As Indicator of Early Allograft Viability in Orthotopic Liver Transplantation. Transplantation 15-8-1994;58(3):292-7.

27. Frey, L. and Messmer, K. Perspektiven der Small Volume Resuscitation. Anasthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 1998;1998,33:274-7.

28. Gauthier, T. W., Davenpeck, K. L., and Lefer, A. M. Nitric Oxide Attenuates Leukocyte-Endothelial Interaction Via P-Selectin in Splanchnic Ischemia-Reperfusion. Am.J.Physiol 1994;267(4 Pt 1):G562-G568.

29. Glenny, R. W. Fluorescent Microspheres Method. 1996. Fluorescent Microspheres Resource Center.

30. Glenny, R. W., Bernard, S., and Brinkley, M. Validation of Fluorescent-Labled Microspheres for Measurement of Regional Organ Perfusion. J.Appl.Physiol 1993;74(5):2585-97.

31. Glodek, P; Oldig, B. Das Göttinger Miniaturschwein. Paury, P. Schriftenreihe Versuchstierkunde 7, 81. 1981.

32. Goode, H. F., Webster, N. R., Howdle, P. D., Leek, J. P., Lodge, J. P., Sadek, S. A., and Walker, B. E. Reperfusion Injury, Antioxidants and Hemodynamics During Orthotopic Liver Transplantation. Hepatology 1994;19(2):354-9.

33. Groeneveld, A. B. and Kolkman, J. J. Factors Affecting Gastrointestinal Luminal PCO2 Tonometry. Intensive Care Med. 1999;25(3):249-51.

34. Gubernatis, G., Bornscheuer, A., Taki, Y., Farle, M., Lubbe, N., Yamaoka, Y., Beneking, M., Burdelski, M., and Oellerich, M. Total Oxygen Consumption, Ketone Body Ratio and a Special Score As Early Indicators of Irreversible Liver Allograft Dysfunction. Transplant.Proc. 1989;21(1 Pt 2):2279-81.

35. Gulati, A. and Rebello, S. Role of Adrenergic Mechanisms in the Pressor Effect of Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin. J.Lab Clin.Med. 1994;124(1):125-33.

36. Gulati, A. and Sen, A. P. Dose-Dependent Effect of Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin on Regional Blood Circulation of Severely Hemorrhaged Rats. Shock 1998;9(1):65-73.

37. Gulati, A., Sen, A. P., Sharma, A. C., and Singh, G. Role of ET and NO in Resuscitative Effect of Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin After Hemorrhage in Rat. Am.J.Physiol 1997;273(2 Pt 2):H827-H836.

38. Gulati, A., Sharma, A. C., and Burhop, K. E. Effect of Stroma-Free Hemoglobin and Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin on the Regional Circulation and Systemic Hemodynamics. Life Sci. 1994;55(10):827-37.

39. Gulati, A., Singh, G., Rebello, S., and Sharma, A. C. Effect of Diaspirin Crosslinked and Stroma-Reduced Hemoglobin on Mean Arterial Pressure and Endothelin-1 Concentration in Rats. Life Sci. 17-3-1995;56(17):1433-42.

40. Gutierrez, G., Palizas, F., Doglio, G., Wainsztein, N., Gallesio, A., Pacin, J., Dubin, A., Schiavi, E., Jorge, M., Pusajo, J., and et, al. Gastric Intramucosal PH As a Therapeutic Index of Tissue Oxygenation in Critically Ill Patients. Lancet 25-1-1992;339(8787):195-9.

41. Hannemann, L., Meier-Hellmann, A., Specht, M., Spies, C., and Reinhart, K. O2-Angebot, O2-Verbrauch und Mucosa pH-Wert des Magens. Indikatoren der Gewebeoxygenierung. Anaesthesist 1993;42(1):11-4.

42. Henderson, J. M., Mackay, G. J., Kutner, M. H., and Noe, B. Volumetric and Functional Liver Blood Flow Are Both Increased in the Human Transplanted Liver. J.Hepatol. 1993;17(2):204-7.

43. Henrion, J. Ischemia/Reperfusion Injury of the Liver: Pathophysiologic Hypotheses and Potential Relevance to Human Hypoxic Hepatitis. Acta Gastroenterol.Belg. 2000;63(4):336-47.

44. Hess, J. R., Macdonald, V. W., and Brinkley, W. W. Systemic and Pulmonary Hypertension After Resuscitation With Cell-Free Hemoglobin. J.Appl.Physiol 1993;74(4):1769-78.

45. Jaeschke, H. Pathogenetische Mechanismen des akuten Leberversagens. Zentralbl.Chir 1994;119(5):309-16.

46. Jassem, Wayel, Fuggle, Susan V., Rela, Mohamed, Koo, Dicken D. H., and Heaton, Nigel D. The Role of Mitochondria in Ischemia/Reperfusion Injury. Transplantation 27-2-2002;73(4):493-9.

47. Jerome, S. N., Akimitsu, T., and Korthuis, R. J. Leukocyte Adhesion, Edema, and Development of Postischemic Capillary No-Reflow. Am.J.Physiol 1994;267(4 Pt 2):H1329-H1336.

48. Jesch, F. H., Peters, W., Hobbhahn, J., Schoenberg, M., and Messmer, K. Oxygen-Transporting Fluids and Oxygen Delivery With Hemodilution. Crit Care Med. 1982;10(4):270-4.

49. Jonas, J., Heimann, A., Strecker, U., and Kempski, O. Hypertonic/Hyperoncotic Resuscitation After Intestinal Superior Mesenteric Artery Occlusion: Early Effects on Circulation and Intestinal Reperfusion. Shock 2000;14(1):24-9.

50. Kainuma, M., Nakashima, K., Sakuma, I., Kawase, M., Komatsu, T., Shimada, Y., Nimura, Y., and Nonami, T. Hepatic Venous Hemoglobin Oxygen Saturation Predicts Liver Dysfunction After Hepatectomy. Anesthesiology 1992;76(3):379-86.

51. Katsuramaki, T., Kimura, H., Isobe, M., Nagayama, M., Meguro, M., Nui, A., Matsuno, T., Ura, H., Mukaiya, M., and Hirata, K. Changes in Hepatic Venous Oxygen Saturation in Hepatic Warm Ischemia/Reperfusion Injury in Pigs. Surg.Today 2000;30(4):343-51.

52. Katsuramaki, T., Matsuno, T., Hirata, K., Isobe, M., Sato, F., Tsuruma, T., Tarumi, K., Yagihashi, A., and Sasaki, K. Early Evaluation of Graft Viability Using Hepatic Venous Oxygen Saturation in Pig Liver Transplantation. Transplant.Proc. 1998;30(7):3748-9.

53. Katsuramaki, T., Matsuno, T., Hirata, K., Isobe, M., Sato, H., Tsuruma, T., Tarumi, K., and Yagihashi, A. Early Detection of Graft Function Using Hepatic Venous Oxygen Saturation in Pig Liver Transplantation. Transplantation 27-7-1997;64(2):360-2.

54. Kiuchi, T., Oldhafer, K. J., Ringe, B., Bornscheuer, A., Kitai, T., Okamoto, S., Ueda, M., Lang, H., Lbbe, N., Tanaka, A., Gubernatis, G., Yamaoka, Y., and Pichlmayr, R. Tissue Oxygen Saturation of Human Hepatic Grafts After Reperfusion: Paradoxical Elevation in Poor Graft Function. Transpl.Int. 1996;9(2):90-7.

55. Koch, R. Perkin Elmer Fluoreszenzanalyse Informationsbroschüre. 1998.

56. Kolkman, J. J., Otte, J. A., and Groeneveld, A. B. Gastrointestinal Luminal PCO2 Tonometry: an Update on Physiology, Methodology and Clinical Applications. Br.J.Anaesth. 2000;84(1):74-86.

57. Koo, A., Komatsu, H., Tao, G., Inoue, M., Guth, P. H., and Kaplowitz, N. Contribution of No-Reflow Phenomenon to Hepatic Injury After Ischemia-Reperfusion: Evidence for a Role for Superoxide Anion. Hepatology 1992;15(3):507-14.

58. Kreimeier, U., Brueckner, U. B., Schmidt, J., and Messmer, K. Instantaneous Restoration of Regional Organ Blood Flow After Severe Hemorrhage: Effect of Small-Volume Resuscitation With Hypertonic-Hyperoncotic Solutions. J.Surg.Res. 1990;49(6):493-503.

59. Kreimeier, U., Christ, F., Frey, L., Habler, O., Thiel, M., Welte, M., Zwissler, B., and Peter, K. Small-Volume Resuscitation beim hypovolämischen Schock. Konzeption, experimentelle und klinische Ergebnisse - eine Standortbestimmung. Anaesthesist 1997;46(4):309-28.

60. Kreimeier, U. and Messmer, K. Einsatz hypertoner NaCl-Lösungen zur primären Volumentherapie. Zentralbl.Chir 1992;117(10):532-9.

61. Kreimeier, U. and Messmer, K. Was gibt es Neues in der Schockforschung? Chirurg 1995;66(11):1029-39.

62. Kreimeier, U., Thiel, M., Peter, K., and Messmer, K. Small-Volume Hyperosmolar Resuscitation. Acta Anaesthesiol.Scand.Suppl 1997;111302-6:-6.

63. Kurokawa, T and Takahashi, T. Mechanism and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. Transplant.Proc. 1999;1999 Jun; 31(4):1775-76.

64. Lampert, R and Mohr, V. D. Tonometrie und hepatovenöse Oxymetrie: Aussagekräftige Verfahren oder zusätzliche Risiken? Intensivmedizin 1998;35 Supp 1:48-57.

65. Längle, F., Steininger, R., Waldmann, E., Grunberger, T., Benditte, H., Mittlbock, M., Soliman, T., Schindl, M., Windberger, U., Muhlbacher, F., and Roth, E. Improvement of Cardiac Output and Liver Blood Flow and Reduction of Pulmonary Vascular Resistance by Intravenous Infusion of L-Arginine During the Early Reperfusion Period in Pig Liver Transplantation. Transplantation 15-5-1997;63(9):1225-33.

66. Lautt, W. W. The 1995 Ciba-Geigy Award Lecture. Intrinsic Regulation of Hepatic Blood Flow. Can.J.Physiol Pharmacol. 1996;74(3):223-33.

67. Laxenaire, MC, Charpentier, C, and Feldman, L. Anaphylactoid Reactions to Colloid Plasma Substitutes: Incidence, Risk Factors, Mechnisms. A French Multicenter Prospective Study. Ann Fr Anesth Reanim 1994;13(3):301-10.

68. Ledvina, M. A., Hart, J., Bina, S., Jing, M., and Muldoon, S. Endothelin Plays a Role in Contractions of Isolated Pig Pulmonary Vessels Induced by Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin. J.Lab Clin.Med. 1999;133(5):478-87.

69. Losser, M. R. and Payen, D. Mechanisms of Liver Damage. Semin.Liver Dis. 1996;16(4):357-67.

70. Maningas, P. A. Resuscitation With 7.5% NaCl in 6% Dextran-70 During Hemorrhagic Shock in Swine: Effects on Organ Blood Flow. Crit Care Med. 1987;15(12):1121-6.

71. Marchand, G., Dunlap, E., Farrell, L., Nigro, C., and Burhop, K. Resuscitation With Increasing Doses of Diaspirin Crosslinked Hemoglobin in Swine. Artif.Cells Blood Substit.Immobil.Biotechnol. 1996;24(5):469-87.

72. Maring, J. K., Klompmaker, I. J., Zwaveling, J. H., Verwer, R., and Slooff, M. J. Gastric Mucosal PH Is Associated With Initial Graft Function but Is Not a Predictor of Major Morbidity After Liver Transplantation. Liver Transpl.Surg. 1997;3(6):611-6.

73. Maynard, N., Bihari, D., Beale, R., Smithies, M., Baldock, G., Mason, R., and McColl, I. Assessment of Splanchnic Oxygenation by Gastric Tonometry in Patients With Acute Circulatory Failure. JAMA 8-9-1993;270(10):1203-10.

74. Mazzoni, M. C., Borgstrom, P., Arfors, K. E., and Intaglietta, M. Dynamic Fluid Redistribution in Hyperosmotic Resuscitation of Hypovolemic Hemorrhage. Am.J.Physiol 1988;255(3 Pt 2):H629-H637.

75. Mazzoni, M. C., Borgstrom, P., Intaglietta, M., and Arfors, K. E. Capillary Narrowing in Hemorrhagic Shock Is Rectified by Hyperosmotic Saline-Dextran Reinfusion. Circ.Shock 1990;31(4):407-18.

76. Mazzoni, M. C., Lundgren, E., Arfors, K. E., and Intaglietta, M. Volume Changes of an Endothelial Cell Monolayer on Exposure to Anisotonic Media. J.Cell Physiol 1989;140(2):272-80.

77. Mehrabi, A., Kraus, T., Otto, G., Golling, M., Gebhard, M. M., Herfarth, C., and Klar, E. Quantification of Hepatic Microcirculation and Intrahepatic Shunt Perfusion During Experimental Liver Transplantation. Transplant.Proc. 1998;30(3):794-6.

78. Menger, M. D., Thierjung, C., Hammersen, F., and Messmer, K. Dextran Vs. Hydroxyethylstarch in Inhibition of Postischemic Leukocyte Adherence in Striated Muscle. Circ.Shock 1993;41(4):248-55.

79. Migita, R., Gonzales, A., Gonzales, M. L., Vandegriff, K. D., and Winslow, R. M. Blood Volume and Cardiac Index in Rats After Exchange Transfusion With Hemoglobin-Based Oxygen Carriers. J.Appl.Physiol 1997;82(6):1995-2002.

80. Moon, P. F. and Kramer, G. C. Hypertonic Saline-Dextran Resuscitation From Hemorrhagic Shock Induces Transient Mixed Acidosis. Crit Care Med. 1995;23(2):323-31.

81. Mueller, A. R.; Platz, K. P.; Haak, M.; Undi, H.; Muller, C.; Kottgen, E.; Weidemann, H.; Neuhaus, P. The release of cytokines, adhesion molecules and extracellular matrix parameters during and after reperfusion in human liver transplantation. Transplantation 1996 Vol 62 October, 1118-1126. 1996.

82. Müller, M. Einfluß von DclHb oder HyperHes auf Hämodynamik, Gewebeoxygenierung, regionalen Blutfluss und Reperfusionsschaden bei orthotoper Lebertransplantation beim Schwein. 1997.

83. Munoz-Bonet, J. I., Lopez, Santamaria M., Ruza, Tarrio F., Paz-Cruz, J. A., Roque, J., Gamez, M., Grande, C., and Murcia, J. Oxygen Consumption, Lactate Metabolism, and Gastric Intramucosal PH in an Experimental Liver Transplantation Model. Crit Care Med. 1998;26(11):1850-6.

84. Nakayama, S., Sibley, L., Gunther, R. A., Holcroft, J. W., and Kramer, G. C. Small-Volume Resuscitation With Hypertonic Saline (2,400 MOsm/Liter) During Hemorrhagic Shock. Circ.Shock 1984;13(2):149-59.

85. Noldge, G. F., Priebe, H. J., Bohle, W., Buttler, K. J., and Geiger, K. Effects of Acute Normovolemic Hemodilution on Splanchnic Oxygenation and on Hepatic Histology and Metabolism in Anesthetized Pigs. Anesthesiology 1991;74(5):908-18.

86. Nolte, D., Bayer, M., Lehr, H. A., Becker, M., Krombach, F., Kreimeier, U., and Messmer, K. Attenuation of Postischemic Microvascular Disturbances in Striated Muscle by Hyperosmolar Saline Dextran. Am.J.Physiol 1992;263(5 Pt 2):H1411-H1416.

87. Nolte, D., Botzlar, A., Pickelmann, S., Bouskela, E., and Messmer, K. Effects of Diaspirin-Cross-Linked Hemoglobin (DCLHb) on the Microcirculation of Striated Skin Muscle in the Hamster: a Study on Safety and Toxicity. J.Lab Clin.Med. 1997;130(3):314-27.

88. Nolte, D., Steinhauser, P., Pickelmann, S., Berger, S., Hartl, R., and Messmer, K. Effects of Diaspirin-Cross-Linked Hemoglobin (DCLHb) on Local Tissue Oxygen Tension in Striated Skin Muscle: an Efficacy Study in the Hamster. J.Lab Clin.Med. 1997;130(3):328-38.

89. Oldhafer, K. J., Hauss, J., Gubernatis, G., Pichlmayr, R., and Spiegel, H. U. Liver Transplantation in Pigs: a Model for Studying Reperfusion Injury. J.Invest Surg. 1993;6(5):439-50.

90. Page, T. C., Light, W. R., McKay, C. B., and Hellums, J. D. Oxygen Transport by Erythrocyte/Hemoglobin Solution Mixtures in an in Vitro Capillary As a Model of Hemoglobin-Based Oxygen Carrier Performance. Microvasc.Res. 1998;55(1):54-64.

91. Pannen, B. H., Bauer, M., Noldge-Schomburg, G. F., Zhang, J. X., Robotham, J. L., Clemens, M. G., and Geiger, K. K. Regulation of Hepatic Blood Flow During Resuscitation From Hemorrhagic Shock: Role of NO and Endothelins. Am.J.Physiol 1997;272(6 Pt 2):H2736-H2745.

92. Pape, A., Kemming, G., Meisner, F., Kleen, M., and Habler, O. Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin Fails to Improve Left Ventricular Diastolic Function After Fluid Resuscitation From Hemorrhagic Shock. Eur.Surg.Res. 2001;33(5-6):318-26.

93. Pickelmann, S., Nolte, D., Leiderer, R., Schutze, E., and Messmer, K. Attenuation of Postischemic Reperfusion Injury in Striated Skin Muscle by Diaspirin-Cross-Linked Hb. Am.J.Physiol 1998;275(2 Pt 2):H361-H368.

94. Priebe, H. J., Noldge, G. F., Armbruster, K., and Geiger, K. Differential Effects of Dobutamine, Dopamine, and Noradrenaline on Splanchnic Haemodynamics and Oxygenation in the Pig. Acta Anaesthesiol.Scand. 1995;39(8):1088-96.

95. Prough, D. S., Whitley, J. M., Taylor, C. L., Deal, D. D., and DeWitt, D. S. Small-Volume Resuscitation From Hemorrhagic Shock in Dogs: Effects on Systemic Hemodynamics and Systemic Blood Flow. Crit Care Med. 1991;19(3):364-72.

96. Putz, R.; Pabst R. Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen. 20. Auflage, Band 2, 130. 2002.

97. Putz, R.; Pabst R. Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen. 20. Auflage, 179. 2002.

98. Reah, G., Bodenham, A. R., Mallick, A., Daily, E. K., and Przybelski, R. J. Initial Evaluation of Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin (DCLHb) As a Vasopressor in Critically Ill Patients. Crit Care Med. 1997;25(9):1480-8.

99. Reed, L. L., Manglano, R., Martin, M., Hochman, M., Kocka, F., and Barrett, J. The Effect of Hypertonic Saline Resuscitation on Bacterial Translocation After Hemorrhagic Shock in Rats. Surgery 1991;110(4):685-8.

100. Riddez, L., Hahn, R. G., Suneson, A., and Hjelmqvist, H. Central and Regional Hemodynamics During Uncontrolled Bleeding Using Hypertonic Saline Dextran for Resuscitation. Shock 1998;10(3):176-81.

101. Rioux, F., Harvey, N., Moisan, S., Lariviere, R., Lebel, M., Grose, J. H., and Burhop, K. Nonpeptide Endothelin Receptor Antagonists Attenuate the Pressor Effect of Diaspirin-Crosslinked Hemoglobin in Rat. Can.J.Physiol Pharmacol. 1999;77(3):188-94.

102. Scalia, S. V., Taheri, P. A., Force, S., Ozmen, V., Lui, D., Fish, J., Hansen, D., Chambers, R., Flint, L., and Steinberg, S. Mesenteric Microcirculatory Changes in Nonlethal Hemorrhagic Shock: the Role of Resuscitation With Balanced Electrolyte or Hypertonic Saline/Dextran. J.Trauma 1992;33(2):321-5.

103. Schmidt R.F.; Thews G.; Lang F. Physiologie des Mensches. Springer-Verlag 28. Auflage. 2000.

104. Schultz, S. C., Grady, B., Cole, F., Hamilton, I., Burhop, K., and Malcolm, D. S. A Role for Endothelin and Nitric Oxide in the Pressor Response to Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin. J.Lab Clin.Med. 1993;122(3):301-8.

105. Schultz, S. C., Powell, C. C., Burris, D. G., Nguyen, H., Jaffin, J., and Malcolm, D. S. The Efficacy of Diaspirin Crosslinked Hemoglobin Solution Resuscitation in a Model of Uncontrolled Hemorrhage. J.Trauma 1994;37(3):408-12.

106. Schulz, C., Schenk, M., Zipfel, A., Becker, H. D., and Viebahn, R. New Aspects of RANTES in Context of Liver Transplantation. Transplant.Proc. 2001;33(1-2):414-5.

107. Sen, A. P., Dong, Y., Saxena, P. R., and Gulati, A. Modulation of Resuscitative Effect of Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin by L-NAME in Rats. Shock 1998;9(3):223-30.

108. Sharma, A. C. and Gulati, A. Effect of Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin and Norepinephrine on Systemic Hemodynamics and Regional Circulation in Rats. J.Lab Clin.Med. 1994;123(2):299-308.

109. Sharma, A. C. and Gulati, A. Yohimbine Modulates Diaspirin Crosslinked Hemoglobin-Induced Systemic Hemodynamics and Regional Circulatory Effects. Crit Care Med. 1995;23(5):874-84.

110. Sharma, A. C., Rebello, S., and Gulati, A. Regional Circulatory and Systemic Hemodynamic Effects of Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin in the Rat. Artif.Cells Blood Substit.Immobil.Biotechnol. 1994;22(3):593-602.

111. Sharma, A. C., Singh, G., and Gulati, A. Role of NO Mechanism in Cardiovascular Effects of Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin in Anesthetized Rats. Am.J.Physiol 1995;269(4 Pt 2):H1379-H1388.

112. Shepherd, A. P., Granger, H. J., Smith, E. E., and Guyton, A. C. Local Control of Tissue Oxygen Delivery and Its Contribution to the Regulation of Cardiac Output. Am.J.Physiol 1973;225(3):747-55.

113. Shimizu, H., Miyazaki, M., Ito, H., Nakagawa, K., Ambiru, S., and Nakajima, N. Evaluation of Early Graft Function by Hepatic Venous Hemoglobin Oxygen Saturation Following Orthotopic Liver Transplantation in the Rat. Transplantation 27-11-1996;62(10):1499-501.

114. Shimizu, H., Miyazaki, M., Yoshioka, S., Ito, H., Nakagawa, K., Ambiru, S., Yoshidome, H., Kusashio, K., Nakajima, N., and Fukuda, Y. Changes in Hepatic Venous Oxygen Saturation Related to the Extent of Regeneration After Partial Hepatectomy in Rats. Am.J.Surg. 1999;178(5):428-31.

115. Shiraishi, M., Hiroyasu, S., Nagahama, M., Miyaguni, T., Higa, T., Tomori, H., Okuhama, Y., Kusano, T., and Muto, Y. Role of Exogenous L-Arginine in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury. J.Surg.Res. 1997;69(2):429-34.

116. Sloan, E. P., Koenigsberg, M., Gens, D., Cipolle, M., Runge, J., Mallory, M. N., and Rodman, G. Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin (DCLHb) in the Treatment of Severe Traumatic Hemorrhagic Shock: a Randomized Controlled Efficacy Trial. JAMA 17-11-1999;282(19):1857-64.

117. Standl, T. Hämoglobin-Lösungen: Volumenersatzmittel oder Sauerstofftherapeutika? Anasthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 1998;33(11):699-714.

118. Standl, T., Horn, P., Wilhelm, S., Greim, C., Freitag, M., Freitag, U., Sputtek, A., Jacobs, E., and Schulte-am-Esch, J. Bovine Haemoglobin Is More Potent Than Autologous Red Blood Cells in Restoring Muscular Tissue Oxygenation After Profound Isovolaemic Haemodilution in Dogs. Can.J.Anaesth. 1996;43(7):714-23.

119. Steib, A., Freys, G., Gohard, R., Curzola, U., Ravanello, J., Lutun, P., Boudjema, K., and Otteni, J. C. Tissue Oxygenation During Liver Transplantation. Crit Care Med. 1992;20(7):977-83.

120. Steib, A., Gohard, R., Beller, J. P., Freys, G., Lleu, J. C., and Otteni, J. C. Mixed Venous Oxygen Saturation Monitoring During Liver Transplantation. Eur.J.Anaesthesiol. 1993;10(4):267-71.

121. Steltzer, H., Hiesmayr, M., Tuchy, G., and Zimpfer, M. Anasthesierelevante Anderungen Metabolischer Parameter Bei Unterschiedlicher Kreislauf- Und Leberfunktion. Anaesthesist 1992;41(8):457-62.

122. Steltzer, H., Tuchy, G., Hiesmayr, M., and Zimpfer, M. Oxygen Kinetics During Liver Transplantation: the Relationship Between Delivery and Consumption. J.Crit Care 1993;8(1):12-6.

123. Stulak, J, Juncos, L, Haas, J, and Romero, J. Systemic Hemodynamics and Renal Function in Hemorrhaged Dogs Resuscitated With Cross-Linked Hemoglobin. Am.J.Physiol 2000;278:R28-R33.

124. Tallgren, M., Makisalo, H., Hockerstedt, K., and Lindgren, L. Hepatic and Splanchnic Oxygenation During Liver Transplantation. Crit Care Med. 1999;27(11):2383-8.

125. Tanaka, J., Takino, H., Malchesky, P. S., and Walsh, R. M. Does Oxygen Supply Improve Graft Viability in Liver Preservation? Biomater.Artif.Cells Immobilization Biotechnol. 1992;20(2-4):545-8.

126. Thiel, H. Liver Hemodynamics and Portacaval Shunt. Surg.Gynecol.Obstet. 1980;150(4):587-92.

127. Thiel, M., Buessecker, F., Eberhardt, K., Chouker, A., Setzer, F., Kreimeier, U., Arfors, K. E., Peter, K., and Messmer, K. Effects of Hypertonic Saline on Expression of Human Polymorphonuclear Leukocyte Adhesion Molecules. J.Leukoc.Biol. 2001;70(2):261-73.

128. Vacca, G., Papillo, B., Battaglia, A., Grossini, E., Mary, D. A., and Pelosi, G. The Effects of Hypertonic Saline Solution on Coronary Blood Flow in Anaesthetized Pigs. J.Physiol 15-3-1996;491(Pt 3):843-51.

129. van Iterson, M., Sinaasappel, M., Burhop, K., Trouwborst, A., and Ince, C. Low-Volume Resuscitation With a Hemoglobin-Based Oxygen Carrier After Hemorrhage Improves Gut Microvascular Oxygenation in Swine. J.Lab Clin.Med. 1998;132(5):421-31.

130. Vandegriff, K. D. Blood Substitutes: Engineering the Haemoglobin Molecule. Biotechnol.Genet.Eng Rev. 1992;10:403-53.

131. Vollmar, B., Glasz, J., Menger, M. D., and Messmer, K. Leukocytes Contribute to Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury Via Intercellular Adhesion Molecule-1-Mediated Venular Adherence. Surgery 1995;117(2):195-200.

132. Vollmar, B., Lang, G., Menger, M. D., and Messmer, K. Hypertonic Hydroxyethyl Starch Restores Hepatic Microvascular Perfusion in Hemorrhagic Shock. Am.J.Physiol 1994;266(5 Pt 2):H1927-H1934.

133. von Dobschuetz, E., Hoffmann, T., Engelschalk, C., and Messmer, K. Effect of Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin on Normal and Postischemic Microcirculation of the Rat Pancreas. Am.J.Physiol 1999;276(6 Pt 1):G1507-G1514.

134. Vuylsteke, A., Davidson, H. J., Ho, W. S., Ritchie, A. J., Callingham, B. A., White, R., and Hiley, C. R. Effect of the Blood Substitute Diaspirin Crosslinked Hemoglobin in Rat Mesenteric and Human Radial Collateral Arteries. J.Cardiovasc.Pharmacol. 2001;37(4):394-405.

135. Walcher, F., Bauer, C., Paxian, M., Holanda, M., Larsen, R., and Marzi, I. The Influence of Resuscitation on Hemodynamics and Oxygen Radical-Induced Reperfusion Injury After Arterialized Liver Transplantation in the Rat. J.Surg.Res. 1996;65(1):9-14.

136. Welte, M., Pichler, B., Groh, J., Anthuber, M., Jauch, K. W., Pratschke, E., Lenhart, F. P., Haller, M., Frey, L., and Peter, K. Perioperative Mucosal PH and Splanchnic Endotoxin Concentration in Orthotopic Liver Transplantation. Br.J.Anaesth. 1996;76(1):90-8.

137. Winslow, R. M., Gonzales, A., Gonzales, M. L., Magde, M., McCarthy, M., Rohlfs, R. J., and Vandegriff, K. D. Vascular Resistance and the Efficacy of Red Cell Substitutes in a Rat Hemorrhage Model. J.Appl.Physiol 1998;85(3):993-1003.

138. Xu, L., Sun, L., Rollwagen, F. M., Li, Y., Pacheco, N. D., Pikoulis, E., Leppaniemi, A., Soltero, R., Burris, D., Malcolm, D., and Nielsen, T. B. Cellular Responses to Surgical Trauma, Hemorrhage, and Resuscitation With Diaspirin Cross-Linked Hemoglobin in Rats. J.Trauma 1997;42(1):32-41.

139. Zulke, C., Anthuber, M., Kramling, H. J., Berger, H., Jauch, K. W., and Schildberg, F. W. Primary Shunt Perfusion Detected by Colour Flow Doppler Imaging and Its Impact on Liver Allograft Survival. Clin.Transplant. 1997;11(3):163-8.

7. Anhang

7.1 Messmethoden, Parameterberechnung und Temperaturkorrekur des BGA-Gerätes

- pH Wasserstoffionen-selektive Glas-Membran bzw. Potentialänderung zur Elektrode mit bekanntem pH
- O_2-Paritialdruck Diffusion über eine Gas-permeable Membran
- CO_2-Paritialdruck Diffusion über eine Gas-permeable Membran
- Elektrolyte Potentiometrie (Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium)
- HCO3- Handerson-Hasselbach-Gleichung
- Hämoglobin Hämatokrit / 3
- Hämatokrit elektrischer Widerstand mit Natrium-Korrekturfaktor

Temperaturkorrektur:

- pH_{corr} = pH + (-0,0147+0,0065)*(7,400-pH*(T-37))
- pO_{2corr} = $pO_2 * e^{((2,302*(T-37))*(((5,49*10hoch(-11))*Y)+0,071)/(9,72*10hoch(-9))*Y)+2,30))}$
  wobei $Y = e^{(3,88 * \ln pO2)}$
- O_2-Sättigung = $(pO_2^* + 150 * pO_2^*)/((pO_2^*)^3 + 150 * pO_2^* +24300)$
  wobei
  $pO_2^* = pO_2 * e^{(2,3026*(0,48*(pH-7,4)-0,0013*((HCO3-) - 25)))}$
- pCO_{2corr} = $pCO_2 * e^{(0,04375 *(T-37))}$

7.2 Berechnung des Cardiac Index, des Sauerstoffangebotes und der Ausschöpfung, der Widerstände

- Cardiac Index [l/min/m²]
  CI = HZV [l/min] / (0,097 / kg KG $^{0,633)}$ * 100 (31)
- Globales Sauerstoffangebot [ml O_2 / dl]
  DO_2 = HZV [l/min] x Ct_aO_2 [ml O_2/dl] x 10
- Sauerstoffangebot an Organe [ml O_2 /min/100g]
  $DO_{2\ regional}$ = Organdurchblutung [ml/min/100g] x Ct_aO_2 [ml O_2/dl] / 100
- Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz: ml O_2/dl]
  $avDO_2 = Ct_aO_2$ [ml O_2/dl] – $Ct_{gv}O_2$ [ml O_2/dl]

- Globaler Sauerstoffverbrauch [ml O_2 / dl]
  VO_2 = HZV [l/min] x avDO_2 [ml O_2 / dl] x 10
- Sauerstoff-Exktraktionsrate [%]
  O_2R = VO_2 [ml O_2 / dl] / DO_2 [ml O_2 / dl]
- Systemischer Gefäßwiderstand [dyn*sec*cm^{-5}]
  SVR = (MAP [mmHg] – ZVD [mmHg]) x 80 / HZV [l/min]
- Pulmonalgefäßwiderstand [dyn*sec*cm^{-5}]
  PVR = (MPAP [mmHg] – PCWP [mmHg]) x 80 / HZV [l/min]

7.3 Einstellungen des Fluoreszenz-Messgerätes PE LS 50B

Folgende Einstellungen wurden zur Messung verwendet
(außer blue-green bei der Niere):

- Farbe: blue
  Exzitation: Wellenlänge: 370 nm; Schlitzweite: 5 nm
  Emission: Messbereich: 380-460 nm; Schlitzweite: 10 nm
  (Filter: offen; TEM: out; emission scan)
- Farbe: blue-green
  Exzitation: Wellenlänge: 430 nm; Schlitzweite: 5 nm
  Emission: Messbereich: 440-510 nm; Schlitzweite: 15 nm
  (Filter: offen; TEM: out; emission scan)
- Farbe: orange
  Exzitation: Wellenlänge: 530 nm; Schlitzweite: 5 nm
  Emission: Messbereich: 540-620 nm; Schlitzweite: 5 nm
  (Filter: offen; TEM: out; emission scan)
- Farbe: red
  Exzitation: Wellenlänge: 570 nm; Schlitzweite: 5 nm
  Emission: Messbereich: 580-660 nm; Schlitzweite: 5 nm
  (Filter: offen; TEM: out; emission scan)
- Farbe: crimson
  Exzitation: Wellenlänge: 610 nm; Schlitzweite: 5 nm
  Emission: Messbereich: 620-670 nm; Schlitzweite: 5 nm
  (Filter: offen; TEM: out; emission scan)

Folgende Änderung reduzierte das Nieren-Signal im blue-green-Bereich:

- Farbe: blue-green
  Exzitation: Wellenlänge: 430 nm; Schlitzweite: 5 nm
  Emission: Messbereich: 440-510 nm; Schlitzweite: 5 nm
  (Filter: offen; TEM: out; emission scan)

7.4 Abkürzungen

- ABE Actual Base Excess
- AMV Atemminutenvolumen
- $avDO_2$ gemischt-venöse Sauerstoffdifferenz
- CI Cardiac Index
- $Ct_{art}O_2$ Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut
- DCLHb Diaspirin Crosslinked Hemoglobin (HemAssist™)
- DO_2 Sauerstoffangebot
- HF Herzfrequenz
- HHES HyperHes®
- HZV Herzzeitvolumen
- MAP Mittlerer arterieller Blutdruck
- MPAP Mittlerer pulmonal-arterieller Blutdruck
- NO Stickstoffmonoxid
- O_2R Sauerstoffextraktionsrate
- PCWP Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
- pHi Magen-Mucosa-pHi
- PVR Pulmonal-vaskulärer Widerstand
- SVR Systemisch-vaskulärer Widerstand
- VO_2 Sauerstoffverbrauch
- ZVD Zentral-venöser Blutdruck

7.5 Probenbearbeitung bis zur Fluoreszenzmessung

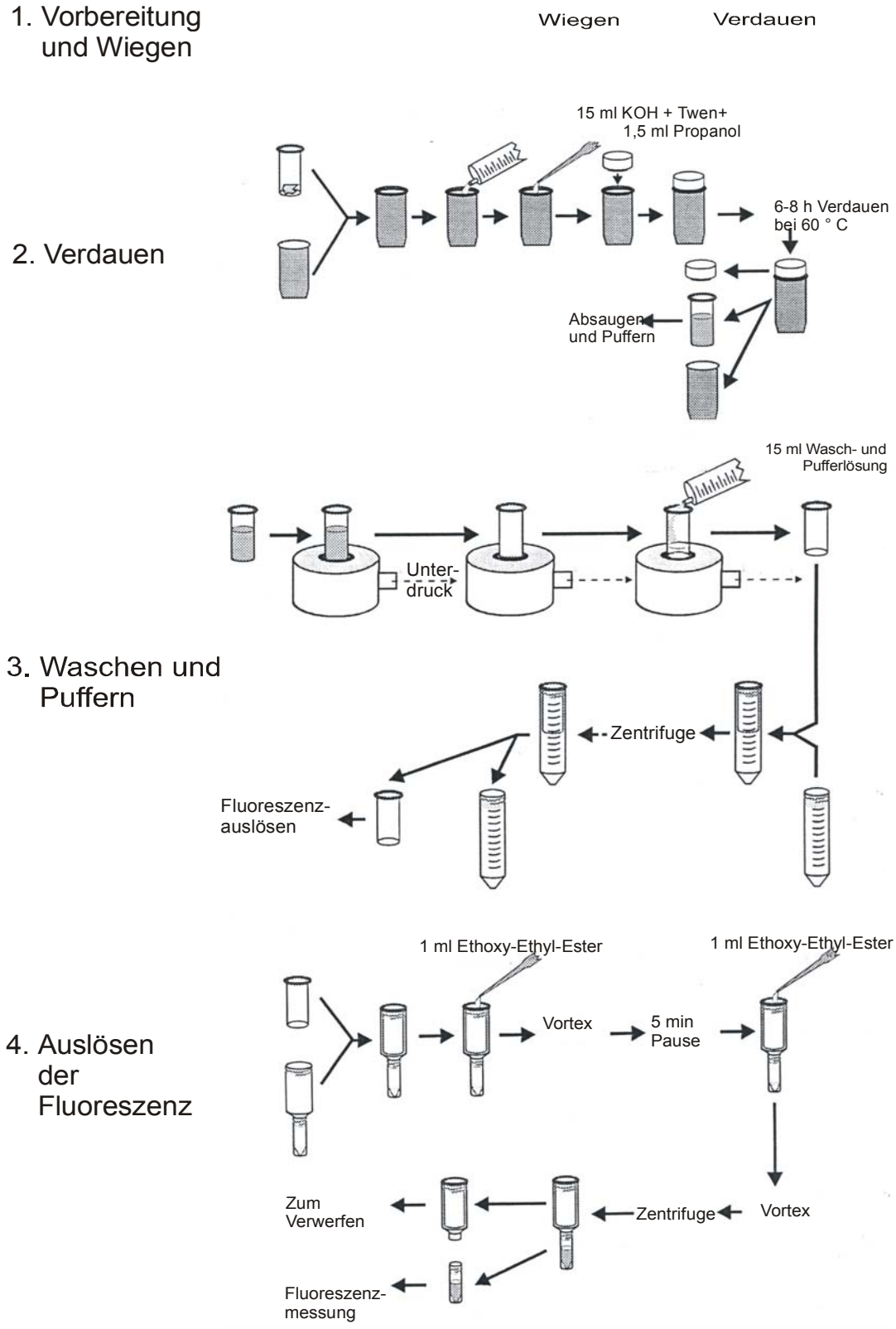


Abb. 39 Probenbearbeitung bis zur Fluoreszenzmessung[modifizierte Quelle (55)]

7.6 Messergebnisse

Mittlerer arterieller Blutdruck MAP

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[mmHg]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	84,4	7,1	77,1	7,2	68,2	10,0	75,7	13,2	78,8	16,3	80,2	14,7	80,9	12,4
DclHb	N=12	81,0	13,1	69,5	7,9	63,3	14,7	69,1	17,6	72,2	13,9	73,0	15,1	73,6	12,9
Kontrolle	N=10	81,6	14,8	69,3	9,6	66,6	7,9	65,5	6,8	70,2	9,8	65,3	12,4	59,3	14,3

Mittlerer pulmonal-arterieller Blutdruck MPAP

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[mmHg]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	20,2	3,8	21,2	3,6	34,8	7,6	33,2	10,2	26,2	6,5	24,8	5,0	22,0	7,0
DclHb	N=14	21,4	2,6	20,7	3,3	45,9	5,5	41,2	6,8	37,8	5,2	35,8	4,7	33,8	6,0
Kontrolle	N=10	19,9	3,1	20,1	4,2	35,6	7,4	31,3	7,7	28,9	7,3	25,3	5,4	23,5	5,5

Pulmonal-arterieller Verschlussdruck PCWP

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[mmHg]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	9,6	1,7	8,3	3,2	10,0	2,2	9,4	3,0	9,3	2,3	8,8	1,8	8,3	2,0
DclHb	N=14	10,4	3,1	7,9	2,2	11,2	2,4	10,8	1,9	10,1	1,2	9,6	1,8	9,5	1,9
Kontrolle	N=10	9,9	2,8	7,7	2,7	10,0	2,7	9,7	2,4	10,2	2,9	10,4	2,1	9,2	2,4

Cardiac Index CI

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[l/min/m²]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	4,2	1,2	3,6	1,2	4,3	1,5	4,1	1,6	4,3	1,8	4,2	1,7	4,3	1,7
DCLHb	N=14	3,8	0,9	3,1	0,7	2,9	1,2	2,8	1,0	3,1	1,2	2,9	1,0	3,4	1,2
Kontrolle	N=10	4,3	1,5	3,6	0,8	4,3	1,5	4,2	1,0	4,7	1,5	4,5	1,9	4,2	1,6

Zentralvenöser Blutdruck ZVD

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[mmHg]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	7,1	1,2	7,3	1,8	9,9	1,6	8,6	2,9	7,9	2,4	7,9	2,8	7,0	2,4
DclHb	N=14	8,2	2,2	6,4	2,3	12,2	4,9	9,7	3,6	9,0	2,6	8,9	2,5	8,2	2,6
Kontrolle	N=10	7,7	1,7	6,9	2,0	8,9	2,5	8,5	2,1	8,1	3,4	8,4	3,1	8,0	2,8

Sauerstoffgehalt im Blut $Ct_{art}O_2$

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[ml O_2/dl]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	13,0	1,6	11,2	1,4	9,8	1,1	9,8	1,2	10,0	1,4	10,2	1,6	10,3	1,7
DclHb	N=14	12,4	2,5	9,0	2,3	9,2	2,6	9,5	2,7	9,5	2,7	9,4	2,9	9,6	3,5
Kontrolle	N=10	13,5	1,2	9,3	1,9	8,7	2,0	8,2	1,9	7,9	2,0	7,9	1,7	7,6	2,1

Osmolarität

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[mosm/l]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=8	270,3	7,4	275,9	6,5	289,5	6,3	301,4	10,3	294,1	7,1	294,3	7,1	294,9	10,6
DclHb	N=14	271,6	6,2	278,8	7,2	282,2	9,2	287,5	4,5	285,3	5,8	285,8	6,0	286,2	6,2
Kontrolle	N=9	273,1	6,4	278,4	6,6	281,3	8,0	289,1	7,6	283,4	9,0	285,6	5,6	280,8	9,5

Natrium-Konzentration

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[mmol/l]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	135,3	3,4	138,6	3,0	145,9	3,7	150,4	5,2	147,6	3,9	148,0	3,0	148,2	4,5
DclHb	N=14	135,9	2,7	140,2	3,9	140,1	4,1	144,4	2,7	143,5	3,7	142,8	2,9	143,3	2,3
Kontrolle	N=10	137,3	3,3	140,8	3,7	140,5	4,4	144,2	2,2	142,0	4,3	144,3	3,6	141,0	5,7

Magen-pHi

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=8	7,24	0,17	7,23	0,24			7,10	0,31			7,14	0,40		
DclHb	N=14	7,22	0,17	7,14	0,30			6,98	0,25			6,96	0,24		
Kontrolle	N=10	7,19	0,17	7,04	0,20			6,94	0,17			6,93	0,18		

Differenz Magen- pHi in anhepatischer Phase – pHi zu R2/4

		A-R2		A- R4	
		MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=8	-0,07	0,06	-0,03	0,14
DclHb	N=14	-0,15	0,33	-0,13	0,38
Kontrolle	N=10	-0,09	0,09	-0,12	0,08

Actual Base Excess ABE

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[mmol/l]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	2,4	3,0	-5,4	4,6	-8,5	6,2	-10,2	4,1	-9,7	4,3	-9,6	5,1	-9,1	5,7
DclHb	N=14	2,8	2,4	-7,6	4,3	-12,0	4,3	-12,2	4,2	-11,7	4,6	-11,2	5,0	-10,6	4,7
Kontrolle	N=10	2,1	1,3	-9,9	4,4	-11,9	3,5	-13,4	3,1	-12,6	3,3	-13,4	3,5	-13,2	3,7

Arterielles Laktat

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[mmol/l]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	2,1	0,9	5,4	2,1	5,8	2,5	5,6	3,0	5,5	2,9	5,6	3,0	5,8	3,0
DclHb	N=13	1,7	1,2	4,4	2,1	6,2	2,1	6,4	2,5	6,8	2,9	6,9	2,9	7,2	3,3
Kontrolle	N=9	2,2	1,6	6,2	1,7	7,0	1,9	7,4	2,2	7,7	2,7	8,5	2,6	8,3	3,0

Pulmonal-vaskulärer Widerstand PVR

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[dyn*s*cm^{-5}]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	223,8	95,9	334,1	98,0	417,6	121,9	358,0	94,7	371,7	136,6	370,3	178,5	338,9	166,5
DclHb	N=14	237,8	93,0	313,0	86,9	1075,6	500,4	894,7	429,0	736,9	305,5	707,3	276,3	589,9	267,7
Kontrolle	N=10	177,3	49,4	263,0	73,9	472,2	150,6	388,9	135,6	328,7	135,5	280,5	116,3	279,0	279,0

Systemisch-vaskulärer Widerstand SVR

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[dyn*s*cm^{-5}]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	1950,5	172,9	1759,9	178,2	1471,3	251,9	1692,6	318,4	1787,9	431,8	1824,4	398,0	1863,6	339,9
DlcHb	N=14	1815,9	342,0	1581,7	174,6	1223,2	466,7	1498,6	488,8	1556,0	379,5	1577,3	405,3	1625,8	330,6
Kontrolle	N=10	1863,9	383,5	1591,5	194,1	1455,3	168,6	1437,6	160,4	1566,5	222,9	1435,1	269,4	1293,9	317,0

Globales Sauerstoffangebot DO_2

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[ml O_2/min]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	563,7	134,2	411,5	132,5	435,2	147,1	417,4	158,6	433,6	165,2	436,8	139,8	443,2	154,3
DclHb	N=14	549,0	119,3	328,5	88,4	301,1	142,7	304,9	114,8	337,4	123,9	301,4	113,4	331,3	117,5
Kontrolle	N=10	583,6	147,1	359,8	105,1	414,0	187,7	378,9	133,0	415,8	167,3	420,2	198,9	371,0	184,2

Globaler Sauerstoffverbrauch VO_2

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[ml O_2/min]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	118,5	40,3	45,6	35,9	78,5	32,1	69,4	22,4	78,7	36,7	79,9	24,0	86,5	30,6
DclHb	N=11	103,4	24,2	61,0	20,7	83,3	27,6	77,1	16,4	81,7	24,8	69,5	28,3	88,9	24,9
Kontrolle	N=9	116,5	23,2	38,4	31,4	59,1	33,8	44,9	33,7	61,6	35,4	60,6	34,7	59,1	48,0

Globales Sauerstoffangebot DO_2 / kg Körpergewicht

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[ml O_2/min	/ kg]	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	16,8	3,1	12,0	2,5	12,7	3,1	12,1	2,9	12,5	2,6	12,8	2,9	13,0	3,5
DclHb	N=14	17,3	4,8	10,6	3,6	9,7	5,5	9,8	4,8	10,7	5,0	9,6	4,6	10,5	4,6
Kontrolle	N=10	18,1	2,6	11,4	2,8	13,0	5,3	11,9	3,5	12,9	4,0	12,7	4,3	11,3	4,1

Globaler Sauerstoffverbrauch VO_2 / kg Körpergewicht

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[ml O_2/min	/ kg]	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	3,4	0,9	1,3	1,1	2,3	0,9	2,2	0,9	2,4	1,2	2,4	0,7	2,6	1,1
DclHb	N=11	3,3	0,9	2,0	0,8	2,6	1,0	2,4	0,7	2,6	0,8	2,2	0,9	2,8	0,8
Kontrolle	N=9	3,7	1,0	1,2	0,9	1,9	1,1	1,6	1,0	2,0	1,1	1,9	1,1	1,9	1,5

Globale Sauerstoffextraktionsrate O_2R po kg Körpergewicht

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[%]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	20,9	3,5	11,4	9,3	19,4	8,2	19,6	8,3	20,7	11,8	18,8	5,5	17,0	8,8
DclHb	N=11	18,5	3,7	19,8	9,2	31,8	12,6	29,0	14,3	26,7	13,3	25,4	15,0	29,7	13,1
Kontrolle	N=9	21,0	6,3	10,1	8,2	14,5	5,4	14,0	6,0	16,4	9,1	15,4	9,6	15,5	9,3

Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[%]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=9	81,9	4,7	85,1	4,8	77,4	7,1	78,4	9,5	78,4	10,4	79,8	6,0	81,0	7,6
DCLHb	N=13	83,6	4,1	82,7	7,6	71,9	10,1	72,0	16,4	74,0	13,9	75,7	14,5	75,0	13,1
Kontrolle	N=10	83,3	5,5	84,5	5,5	78,9	5,7	80,8	7,3	78,3	10,1	75,1	9,8	76,5	8,5

Hepato-venöse Sauerstoffsättigung

		K		A		R1		R2		R3		R4		R5	
[%]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=7					63,2	17,9	63,9	16,6	74,7	14,9	72,4	18,0	69,9	23,6
DclHb	N=13					45,7	19,0	46,1	24,9	48,6	24,6	51,5	23,3	52,4	23,6
Kontrolle	N=10					58,0	13,0	62,9	19,2	62,6	19,6	59,6	21,3	61,0	22,1

Durchblutung des Dünndarms (Muscularis und Mucosa)

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=4	75,74	45,81	31,99	10,65	99,34	99,36	72,45	66,67	91,87	75,07
In % des CI		1,79		0,90		2,33		1,70		2,16	
DclHb	N=6	57,78	32,06	28,39	28,22	48,88	28,58	50,16	32,74	48,53	40,12
In % des CI		1,52		0,92		1,69		1,61		1,44	
Kontrolle	N=7	63,96	24,72	32,55	12,46	50,14	49,07	75,28	61,16	70,19	33,71
In % des CI		1,50		0,92		1,16		1,59		1,68	

Sauerstoffangebot DO_2 an den Dünndarm (Muscularis und Mucosa)

		K		A		R1		R3		R5	
[ml O2/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=4	9,64	5,56	3,78	1,36	10,18	10,10	7,86	7,61	10,80	9,87
DclHb	N=6	7,60	6,17	5,56	0,47	6,45	2,14	6,30	3,84	6,10	6,38
Kontrolle	N=7	7,84	2,92	3,24	1,52	4,75	5,25	6,83	6,19	6,17	4,01

Durchblutung des gesamten Magens (Fundus, Corpus, Pylorus, Muscularis und Mucosa)

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	10,45	5,09	9,38	2,74	22,38	2,79	16,75	2,83	16,30	3,83
In % des CI		0,25		0,26		0,52		0,39		0,38	
DclHb	N=7	10,67	3,50	8,70	3,58	13,89	3,05	13,90	5,64	12,09	4,42
In % des CI		0,28		0,28		0,48		0,45		0,36	
Kontrolle	N=6	10,67	3,79	9,64	1,13	17,74	6,54	18,89	4,85	16,18	6,83
In % des CI		0,25		0,27		0,41		0,40		0,39	

Sauerstoffangebot DO_2 an den gesamten Magen (Fundus, Corpus, Pylorus, Muscularis und Mucosa)

[mlO2 /min/100g]		K		A		R1		R3		R5	
		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=5	1,4	0,6	1,1	0,3	2,2	0,5	1,7	0,3	1,7	0,6
DclHb	N=6	1,3	0,4	1,0	0,6	1,5	0,6	1,7	0,5	1,4	0,6
Kontrolle	N=6	1,3	0,2	1,0	0,3	1,6	0,6	1,6	0,6	1,5	0,6

Durchblutung der Magen-Muscularis (Fundus, Corpus, Pylorus)

[ml/min/100g]		K		A		R1		R3		R5	
		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	5,69	2,32	4,81	1,09	13,80	2,80	10,46	1,91	10,55	2,95
DclHb	N=7	5,96	2,69	5,09	3,38	9,36	2,32	8,06	3,36	7,57	2,25
Kontrolle	N=6	6,46	2,21	5,68	0,42	11,59	5,49	10,97	5,00	10,98	4,73

Durchblutung der Magen-Mucosa (Fundus, Corpus, Pylorus)

[ml/min/100g]		K		A		R1		R3		R5	
		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	15,40	9,41	14,16	4,74	30,97	5,65	23,04	6,42	22,04	4,78
DclHb	N=7	14,99	4,73	11,56	4,36	18,57	4,28	17,65	2,42	13,38	3,08
Kontrolle	N=6	14,87	6,07	13,49	1,92	23,89	8,82	27,36	8,92	21,84	11,64

Durchblutung der Fundus-Muscularis

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	4,39	2,99	4,10	1,30	13,22	3,06	8,37	1,61	9,08	2,24
DclHb	N=7	4,86	2,05	4,73	2,68	8,78	2,47	6,90	5,33	7,97	5,20
Kontrolle	N=7	4,86	2,04	4,27	1,73	11,24	8,24	8,00	4,20	8,55	4,14

Durchblutung der Corpus-Muscularis

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	7,06	2,05	5,26	2,21	16,43	3,91	12,08	5,52	13,07	4,89
DclHb	N=8	5,86	5,13	5,83	4,93	9,59	4,37	7,44	3,21	8,32	3,12
Kontrolle	N=8	6,73	2,73	6,15	1,28	14,53	8,46	11,90	5,45	12,10	7,34

Durchblutung der Pylorus-Muscularis

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	6,77	2,43	5,02	1,05	11,43	3,63	9,32	1,94	9,28	3,22
DclHb	N=8	7,00	1,94	5,14	3,00	9,72	2,65	7,62	3,10	6,41	2,76
Kontrolle	N=8	7,35	3,43	6,00	1,84	11,41	6,58	10,36	6,93	10,33	4,72

Durchblutung der Fundus-Mucosa

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	16,43	10,30	13,65	4,71	29,06	6,81	21,34	6,85	22,81	5,86
DclHb	N=8	16,06	7,09	10,96	4,50	18,24	5,17	15,99	6,71	14,68	5,18
Kontrolle	N=8	15,06	7,35	12,70	1,66	26,94	7,53	25,34	9,00	22,08	9,68

Durchblutung der Corpus-Mucosa

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	15,44	9,86	16,06	7,52	35,15	9,57	21,59	6,29	24,66	5,56
DclHb	N=6	14,76	4,08	13,85	3,49	20,46	4,94	17,04	2,81	14,45	3,35
Kontrolle	N=6	15,88	6,58	16,99	3,98	25,45	11,98	24,28	9,86	18,92	8,69

Durchblutung der Pylorus-Mucosa

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	14,35	8,42	13,26	3,75	28,70	4,11	26,19	8,37	18,66	3,97
DclHb	N=7	16,89	5,81	8,67	5,58	20,23	10,41	20,47	9,73	15,68	9,61
Kontrolle	N=7	13,55	4,92	11,87	4,76	20,20	10,30	26,57	6,91	17,74	8,55

Durchblutung des Fundus (Muscularis und Mucosa)

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	10,41	5,62	8,88	2,84	21,14	3,18	14,85	3,44	15,94	3,91
DclHb	N=7	10,46	4,00	7,85	3,37	13,55	3,21	11,01	4,63	11,33	3,89
Kontrolle	N=7	9,96	4,46	8,69	1,36	19,78	7,02	17,03	4,46	15,86	5,87

Durchblutung des Corpus (Muscularis und Mucosa)

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	10,73	5,65	10,68	4,76	25,95	5,39	17,64	2,43	18,98	4,95
DclHb	N=6	10,72	4,77	10,25	4,38	14,85	4,65	12,67	2,37	11,27	2,15
Kontrolle	N=6	11,73	4,12	11,70	1,50	19,73	9,69	18,11	6,47	16,13	8,14

Durchblutung des Pylorus (Muscularis und Mucosa)

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=6	10,56	4,89	9,14	2,02	20,06	2,55	17,76	4,03	13,97	3,46
DclHb	N=8	11,95	3,82	7,95	4,28	14,97	5,04	14,05	4,99	11,04	5,27
Kontrolle	N=6	10,35	4,20	8,11	1,09	14,07	7,54	17,42	4,64	14,30	6,11

Durchblutung der gesamten Niere (Medulla, Inner Cortex, Outer Cortex)

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=4	346,71	74,49	256,00	74,15	293,26	47,08	265,84	47,61	317,55	50,42
In % des CI		8,21		7,18		6,87		6,25		7,47	
DclHb	N=6	300,35	77,64	224,22	75,08	217,74	117,91	218,94	127,47	190,34	81,18
In % des CI		7,91		7,27		7,55		7,02		5,63	
Kontrolle	N=7	313,19	56,64	218,86	63,81	277,37	116,87	282,47	119,30	284,55	121,73
In % des CI		7,35		6,15		6,44		5,97		6,82	

Sauerstoffangebot an die gesamte Niere (Medulla, Inner Cortex, Outer Cortex)

		K		A		R1		R3		R5	
[ml O2/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=4	44,15	9,56	29,73	6,93	29,95	4,68	27,89	6,08	34,94	8,76
DclHb	N=5	40,94	19,41	29,22	10,52	26,08	14,96	31,41	16,06	27,46	11,31
Kontrolle	N=7	41,54	8,88	18,16	6,99	23,35	12,31	24,45	10,93	24,58	11,95

Durchblutung der Medulla / Niere

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=4	355,24	71,56	260,63	68,92	300,77	33,87	275,54	36,16	342,60	56,89
DclHb	N=6	274,12	105,21	233,54	73,59	221,24	115,67	217,15	131,02	192,81	81,14
Kontrolle	N=7	317,67	54,65	225,67	59,29	289,98	106,90	298,22	128,18	293,36	117,00

Durchblutung des Inner Cortex / Niere

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=4	345,92	80,50	259,18	85,28	295,13	55,94	257,70	52,24	316,79	56,48
DclHb	N=6	320,93	74,81	222,08	71,99	218,84	113,50	223,19	121,37	194,59	79,24
Kontrolle	N=7	312,75	59,62	217,81	63,52	303,44	92,63	310,36	84,19	315,12	93,00

Durchblutung des Outer Cortex / Niere

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=4	342,08	72,95	251,32	71,52	287,80	53,08	264,91	59,00	302,99	48,84
DclHb	N=6	314,61	73,94	219,42	78,60	214,56	122,75	217,54	130,11	185,84	83,24
Kontrolle	N=7	310,81	58,34	215,57	67,74	271,32	127,68	275,40	123,34	280,30	128,01

Hepato-arterielle Durchblutung der Leber

		K		A		R1		R3		R5	
[ml/min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=4	25,03	5,06			36,99	38,06	32,83	18,93	36,78	17,05
In % des CI		0,59				0,87		0,77		0,87	
DclHb	N=7	19,49	15,96			22,35	21,73	25,50	20,28	23,20	18,96
In % des CI		0,51				0,77		0,82		0,69	
Kontrolle	N=7	20,63	14,05			15,05	11,24	21,43	13,64	25,30	18,50
In % des CI		0,48				0,35		0,45		0,61	

Hepato-arterielles Sauerstoffangebot an die Leber

		K		A		R1		R3		R5	
[mlO2 /min/100g]		MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW	MTW	STW
HHES	N=4	3,22	0,88			3,74	3,87	3,38	2,06	4,03	2,21
DclHb	N=7	3,00	2,10			2,71	2,24	3,37	2,50	3,13	2,20
Kontrolle	N=7	2,08	0,93			1,40	1,09	1,71	1,27	2,02	1,66

Danksagung:

Herrn Professor Dr. K. Unertl danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. M. Müller für die angenehme Zusammenarbeit, für seine hilfreiche und geduldige Betreuung während der Durchführung der Arbeit, für die Durchsicht und Korrektur des Manuskripts, sowie für die vielen anregenden Diskussionen.

Danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. R. Viebahn für die stets freundliche Zusammenarbeit im Rahmen unserer Versuche und seiner anschließenden Unterstützung und Mitbetreuung.

Meinen Dank gilt auch all denen, die uns bei der Durchführung unserer Studie im Tier-OP, im Labor oder in der anästhesiologischen Abteilung geholfen haben. Auch an Frau Dr. Pietsch-Breitfeld aus dem Institut für medizinische Informatik richtet sich mein Dank ihre die freundliche Beratung.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinen Großmüttern, die mir das Studium ermöglichten, und die mich in der ganzen Zeit bis heute unterstützen.

Des weiteren gilt mein Dank meinen Freunden, die mich mit Rücksichtnahme und Verständnis auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben und mir bei der Verwirklichung der Arbeit zur Seite standen.
Insbesondere meiner Freundin Heike Huber.

Lebenslauf:

Karl Oliver Kagan

Geburtsdatum und -ort:	11.12.1975 in Genf / Schweiz

Schulausbildung:

1982 - 1986	Schalksburgschule Ebingen
1986 - 1995	Allgemeines Gymnasium Ebingen
21.06.1995	Abitur

Hochschulausbildung:

1996 - 2002	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
1998	Ärztliche Vorprüfung
1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
13.05.2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

Juli 2002 - 2003	Arzt im Praktikum an der Universitätsfrauenklinik Essen
Seit 2004	Assistenzarzt an der Universitätsfrauenklinik Essen