

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken FRCA, FANZCA –

**Intestinales Fettsäurebindendes Protein (I-FAPB) zur
frühzeitigen Detektion von Darmischämien in einem
experimentellen Modell mit mesenterialarterieller Okklusion**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Ulrike Oberkötter
aus Münster

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Semjonow

2. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Knichwitz

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. hc H. Van Aken
Referent : Prof. Dr. med. G. Knichwitz
Koreferent: Prof. Dr. med. A. Semjonow

Zusammenfassung

Intestinales Fettsäurebindendes Protein (I-FABP) zur frühzeitigen Detektion von Darmischämien in einem experimentellen Modell mit mesenterialarterieller Okklusion

Ulrike Oberkötter

Die mesenteriale Ischämie ist nach wie vor, trotz großer Fortschritte in der Diagnostik und Therapie, ein Krankheitsbild mit extrem hoher Mortalität. Bedingt durch die sehr kurze Ischämietoleranz des Darmgewebes bei häufig unspezifischen klinischen Symptomen wird eine frühzeitige, vor allem für die Prognose entscheidende Diagnose oft verzögert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des intestinalen Fettsäurebindenden Proteins (I-FABP) als Marker für die frühzeitige Detektion von Ischämien des Darmes.

Methodik: Als Versuchstiere dienten 12 Hausschweine, welche 2 Gruppen zugeteilt wurden. Bei 6 Tieren wurde nach medianer Laparotomie und 80%-iger Okklusion der Arteria mesenterica superior über einen Zeitraum von 240 Minuten eine Darmischämie induziert; im Anschluss erfolgte eine 60-minütige Reperfusionphase. Die weiteren 6 Tiere dienten als Kontrollgruppe und wurden ohne Ischämieinduzierung identisch präpariert. In beiden Gruppen wurde in regelmäßigen Abständen die I-FABP-Konzentration im Blut analysiert.

Ergebnisse: Während in der Kontrollgruppe die Werte des I-FABP über die gesamte Versuchszeit konstant zwischen 150-200 pg/ml blieben, stiegen diese in der Versuchsgruppe bereits ab der ersten Stunde auf Werte um 300 pg/ml an und erreichten ab der zweiten Stunde signifikant erhöhte Werte um 400 pg/ml, die auch in der Reperfusionphase erhöht blieben.

Schlussfolgerung: Das I-FABP kann als spezifischer Ischämie-Marker frühzeitig die Diagnose einer Darmischämie auch bei chirurgischer Manipulation ermöglichen.

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2008

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	7
1.1 Anatomische Besonderheiten des Gastrointestinaltrakt.....	7
1.2 Klassifizierung gastrointestinaler Perfusionsstörungen.....	12
1.2.1 Allgemeines	12
1.2.2 Einteilung und Symptomatik der gastrointestinalen Perfusionsstörungen	15
1.3 Bisherige Diagnostik bei Verdachtsdiagnose Darm-ischämie	22
1.4 Therapieansätze bei gastrointestinalen Perfusions-störungen.....	26
1.4.1 Therapie mesenterialer Gefäßverschlüsse	26
1.4.2 Therapie der NOMI	26
1.5 iFABP als gastrointestinaler Ischämiemarker.....	28
1.6 Ziel der Arbeit.....	29
2 Methodik.....	30
2.1 Versuchsgruppen	30
2.2 Versuchstiere	30
2.3 Versuchsdurchführung.....	31
2.3.1 Prämedikation und Narkoseeinleitung:	31
2.3.2 Operation	32
2.3.3 Versuchsablauf	33
2.3.4 Versuchsende	36
2.3.5 Statistik	36
3 Resultate	37
3.1 Hämodynamische Parameter.....	37
3.1.1 Ischämiegruppe	37
3.1.2 Kontrollgruppe.....	39
3.2 Blutgasanalyse/ Säure-Base-Haushalt.....	44
3.2.1 Ischämiegruppe	44
3.2.2 Kontrollgruppe	46
3.4 Parameter zur Erfassung der Darmischämie	54
4 Diskussion.....	56
4.1 Das experimentelle Modell.....	56
4.1.1 Die Versuchstiere.....	56
4.1.2 Anästhesie	56
4.1.3 Versuchsdurchführung und Präparation	57
4.1.4 Blutflussreduktion.....	58
4.1.5 Hämodynamische Parameter.....	59
4.1.6 Metabolische Parameter	60
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	62
4.2.1 I-FABP und vergleichbare Studien.....	62
4.2.2 Andere Marker intestinaler Ischämie.....	67
4.3 Zusammenfassung.....	69

5	Literaturverzeichnis	71
6	Abbildungsverzeichnis.....	80
7	Tabellenverzeichnis	81
8	Abkürzungsverzeichnis	82
9	Lebenslauf.....	84
10	Danksagung.....	85

1 Einleitung

Bei der akuten mesenterialen Ischämie handelt es sich um eine ernste, durch inadäquate Gewebepfusion hervorgerufene, abdominelle Erkrankung. Sie ist aufgrund der unspezifischen Symptomatik schwer diagnostizierbar [18,48]. und weist eine Mortalität von 40 – 70% auf. Für eine erfolgreiche Therapie dieser Erkrankung stellt die frühzeitige Diagnose der Perfusionsstörung den entscheidenden Faktor dar. Derzeit fehlt in der Diagnostik ein spezifischer sowie ausreichend sensitiver Marker, der eine frühzeitige Detektion und Therapie der mesenterialen Ischämie ermöglichen würde. Aktuelle experimentelle Studien an Ratten [31, 32, 46] und Schweinen zeigten, dass das Intestinal Fatty Acid-Binding Protein (I-FABP), welches vornehmlich im Epithel der Darmmukosa exprimiert wird, ein spezifischer Serummarker für die mesenteriale Ischämie sein könnte.

1.1 Anatomische Besonderheiten des Gastrointestinaltrakt

Die darmversorgenden Gefäße führen über die Radix mesenterii an den Darm heran und bilden dort in bis zu drei Etagen anastomosierende Arkaden, welche sich den wechselnden Lagen und Längen des Darms anpassen können, ohne durch Stauchung oder Dehnung eine Einschränkung des Blutflusses zu erfahren. Die arterielle Gefäßversorgung des Darmtrakts erfolgt im Regelfall über drei Gefäße:

- Truncus coeliacus
- Arteria mesenterica superior (AMS)
- Arteria mesenterica inferior (AMI)

Der Truncus coeliacus perfundiert das Duodenum über die Arteria gastroduodenalis, die AMS ist verantwortlich für die Perfusion von Jejunum und Ileum über die Arteriae jejunales und die Arteria ileocolica, sowie den proximalen Anteil des Colons bis zum Cannon-Böhm-Punkt über die Arteria colica media.

Die AMI versorgt den linken Anteil des Colons und die obere Hälfte des Rektums über die Arteria colica sinistra und die Arteriae sigmoideae.

Bei regulärer, intakter Gefäßanatomie findet sich eine ausgeprägte Kollateralversorgung der AMS über den Truncus coeliacus mit den Arteriae pancreaticoduodenales als Rio-Branco-Arkade und die AMI mit der Arkade der linken Flexur als Riolan-Anastomose, wodurch zusätzlich eine ausreichende Blutversorgung gesichert wird. Ebenso verfügt die AMI über eine zusätzliche kollaterale Versorgung über die Arteria rectalis media zur Arteria iliaca interna, auch als Sudeckanastomose bekannt. Die weitere Versorgung erfolgt über eine Kollateralisierung der Plexus der Darmwand und funktionelle Endarterien, welche in der Serosa und Submukosa Plexus bilden und schließlich als Arteriolen in die Mukosa hineinziehen. In jedem Villus verläuft eine Zentralarterie, die in enger Nachbarschaft mit den abfließenden Venen liegt. Die einzelnen Venen vereinigen sich anschließend zur Vena mesenterica superior, die direkt neben der AMS gelegen ist. Diese wird zusammen mit der Vena mesenterica inferior und der Vena splenica zur Vena portae, der Pfortader, welche in die Leber zieht. Bei den kleinen Arterien und Arteriolen handelt es sich um funktionelle Endarterien. Bei einem akuten zentralen Verschluss der AMS kann deren Kollateralisierung insuffizient sein, wodurch sie zur funktionellen Endarterie wird.

Die Mukosaperfusion weist drei Besonderheiten auf:

1. Counter-Current-Exchange-Mechanismus

In den Darmzotten verläuft die Arterie zentral im Villus von der Zottenbasis zur Zottenspitze und teilt sich dort in ein kapilläres Netzwerk auf. Der Abstand zwischen Arterie und parallel verlaufender Vene beträgt nur etwa 20 Mikrometer (μm). Durch diesen sehr geringen Abstand kommt es entlang des Partialdruckunterschiedes zwischen beiden Gefäßen zu einem Sauerstoffaustausch im Gegenstromprinzip [42, 44,

78]. Dieses Sauerstoff-Shunting per diffusionem kann insbesondere bei verlangsamer Blutflussgeschwindigkeit für zu einer ausgeprägten Hypoxie in der Zottenspitze führen. Die hypoxisch bedingten Gewebsschäden sind histologisch initial an der Zottenspitze erkennbar und nach länger bestehender Gewebshypoxie auch an der Villusbasis erkennbar. [12,16]

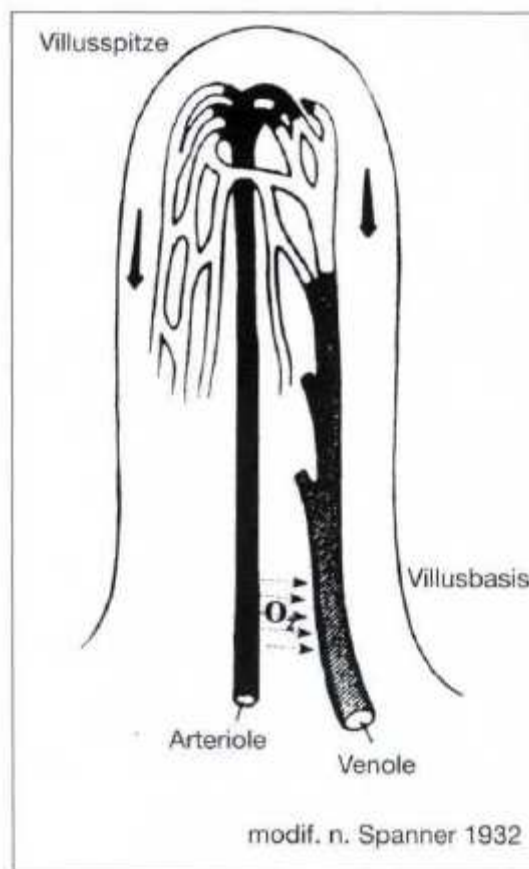


Abbildung 1: Das Gegenstromprinzip der Darmzotte (Counter Current-Prinzip)

2. Hohe Stoffwechsel- und Regenerationsrate der Darmschleimhaut

Durch die kontinuierliche peristaltische Motorik der Darmwand sowie die hohen Stoffwechselrate und ständige Regeneration der Schleimhaut besteht ein hoher Sauerstoffbedarf. Dieser kann bis zu zwei Drittel des gesamten intestinalen Sauerstoffverbrauchs betragen. Insgesamt strömen präprandial pro Minute circa 800 Milliliter Blut über den Truncus coeliacus, entsprechend 20% des Herzzeitvolumens (HZV), wovon 500 ml/min (12% des HZV) über die AMS zur alleinigen Versorgung des Darms fließen. Postprandial erhöht sich der Blutfluss bei gesteigertem Sauerstoffbedarf auf bis zu 1400 ml/min.

3. Anatomie und Gefäßverlauf der Arterien

Eine weitere Besonderheit der mukosalen Perfusion ist die rechtwinklige Abzweigung der Zentralarterien aus dem ihnen vorgeschalteten Gefäß, der die korpuskulären Bestandteile aufgrund ihrer Massenträgheit nur bedingt folgen können. Hierdurch kommt es zu einer physiologischen Hämodilution, die bis zu 50% erreichen kann.

Die Darmperfusion wird sowohl hormonell als auch nerval gesteuert. Endo- bzw. parakrine Regelkreise wirken mediatorabhängig vasokonstriktorisch (Adrenalin, Noradrenalin, Angiotensin und Vasopressin) oder vasodilatatorisch (Gastrin, Cholezystokinin, Sekretin, Acetylcholin, Bradykinin, Histamin, Stickstoffmonoxid und Prostaglandine), autonomnerval kommen über die Nervi splanchnici sympathische Efferenzen aus dem thorakalen Grenzstrang zum Tragen.

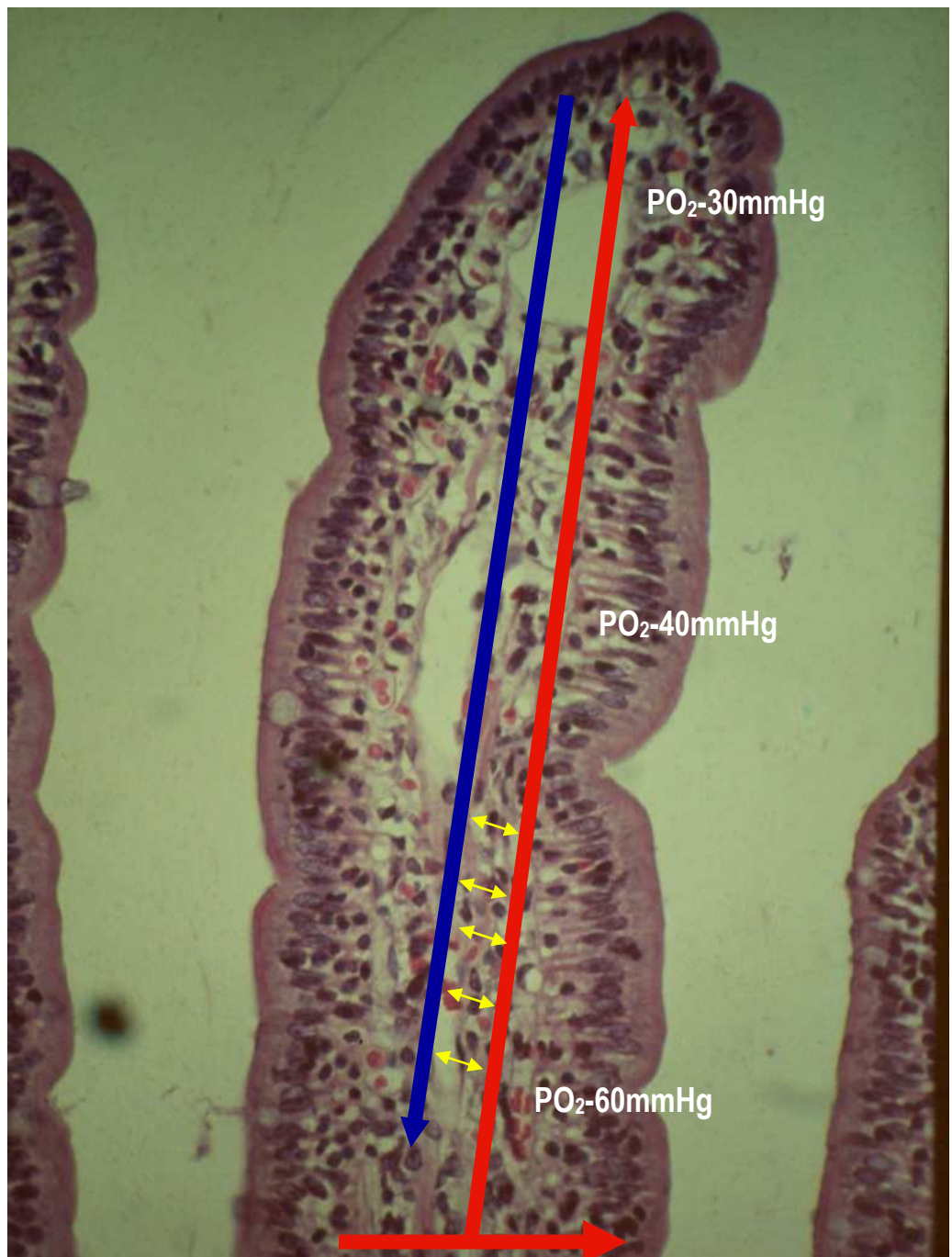


Abbildung 2: Darstellung der physiologischen Darmzotendurchblutung mit durch Shunting bedingtem, abnehmendem Sauerstoffpartialdruck von proximal nach distal (Counter-Current-Exchange)

1.2 Klassifizierung gastrointestinaler Perfusionsstörungen

1.2.1 Allgemeines

Der Gastrointestinaltrakt ist ausgesprochen empfindlich gegenüber Perfusionsstörungen und Ischämie.

Bereits bei einer Absenkung des Sauerstoffangebots um 50% treten signifikante Funktionsstörungen auf [85]. Bei weiterer Reduktion des Sauerstoffangebotes auf 20% der Norm kommt es zum Gewebsuntergang mit Nekrosenbildung [83]. Der durch die Ischämie hervorgerufene Reperfusionsschaden imponiert makroskopisch als livide Verfärbung und ödematöse Schwellung des ischämischen Darmabschnitts, während mikroskopisch ein verminderter kapillärer Blutfluss mit intermittierendem Perfusionsstillstand und Pendelfluss zu beobachten ist. Mit anhaltender Ischämie nehmen die noch perfundierten Areale ab und es kommt zunächst zu einem Innenschichtschaden mit Ulzeration und Abstoßung der Tunica Mukosa. Beginnend an der Zottenspitze breitet sich die Nekrose bis in die Krypten hinein aus. Wird die Perfusionsstörung in einem Zeitraum von weniger als sechs Stunden nach Ischämiebeginn aufgehoben, ist eine vollständige Regeneration zum Ursprungszustand möglich. Bei einer Ischämiezeit über sechs Stunden ist die Mukosadestruktion irreversibel.

Diese Empfindlichkeit ist vor allem durch eine hohe Stoffwechselaktivität mit entsprechendem Sauerstoffverbrauch der Mukosazellen, die bereits beschriebenen besonderen anatomischen Perfusionsbedingungen und eine hohe Dichte an besonders im Kapillargebiet vasokonstriktiv wirkenden α -Rezeptoren im Splanchnikusgebiet bedingt. Letztere führt bei Perfusionsstörungen durch die sympathiko-adrenerge Gegenregulation zusätzlich zu einer signifikanten Blutflussverminderung [62, 86]. Bereits eine künstliche Blutflussreduktion durch Aderlass und Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens um 15% führt bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der Splanchnikusperfusion um 40%. [75]

Nach kurzen Phasen der Hypoperfusion, z. B. nach Trauma oder Blutverlust, noch bevor es zu histologisch erkennbaren Gewebsveränderungen kommt, ist

eine Störung der Barrierefunktion mit gesteigerter Permeabilität der intestinalen Mukosa zu beobachten [41, 72]. Die Folge ist eine sukzessive Translokation von Bakterien und Endotoxinen in die intestinalen Lymphbahnen, in den lokalen und schließlich in den systemischen Blutkreislauf [20, 26, 27, 61]. Im Weiteren kann die Stimulation von Lebermakrophagen durch translozierte Mikroorganismen zur Liberation von Zytokinen und Entzündungsmediatoren wie dem TNF- α , Interleukin-1 und Interleukin-6 führen, die ihrerseits mikrovaskuläre Perfusionsstörungen zur Folge haben [28]. Zusätzlich werden unter der mukosalen Gewebeischämie von dem in der Villusspitze vorhandenen Enzym Xanthinoxidase hochtoxische Sauerstoffradikale (reactive oxygen species, ROS) gebildet [73], welche die Mukosabarriere weiter schädigen und damit die Translokation von Bakterien aus dem Darmlumen zusätzlich begünstigen [34]. Dem ischämiebedingten Verlust der Barrierenfunktion der Mukosa gegenüber 100 Milliarden darmständiger Bakterien und der Ausschwemmung der proinflammatorischen Mediatoren bei möglicher Reperfusion wird in der Pathogenese der Sepsis und des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) eine zentrale Bedeutung zugemessen. [21, 53]

ROS zerstören lokal Desoxyribonukleinsäuren, Enzyme, Rezeptoren und Phospholipide durch Oxidation. Zusätzlich ist der Abtransport der schädigenden sauren Zellstoffwechselprodukte, wie Kohlenstoffdioxid, Wasserstoffionen, Laktat, Kalium, Zytokine und der oben beschriebenen Mediatoren, bedingt durch die Minderdurchblutung insuffizient. [47]

Auch bei Reperfusion des hypoperfundierten Areals nach einer Ischämie steht die Ausschwemmung der toxischen Metabolite im Vordergrund. Leukozyten lagern sich den vorher minderperfundierten Gefäßarealen an und migrieren in das Interstitium, wo es zur Bildung von Sauerstoffradikalen und proinflammatorischen Mediatoren kommt. Diese Mechanismen resultieren wiederum in weiteren Gewebsschäden.

Letztendlich mündet die Pathophysiologie im Krankheitsbild der Sepsis. Hierbei imponieren zunächst periphere Vasodilatation der venösen Gefäße und ein

Verlust intravasaler Flüssigkeit durch gesteigerte Permeabilität in der Mikrozirkulation (capillary leak), sowie eine hyperdynamische Kreislaufsituation mit gesteigertem HZV, Tachykardie und Tachypnoe. Die Mikrozirkulationsschäden führen zu einer unregelmäßigen Kapillarperfusion (stopped-flow capillaries) und zur Reduktion der Anzahl der perfundierten Kapillaren. Verantwortlich hierfür sind vor allem Erythrozyten mit reduzierter Verformbarkeit, welche die Kapillaren blockieren, eine gesteigerte Leukozytenadhäsion und eine aktivierte Gerinnung [60]. Vermutlich führt auch dies, zusammen mit einer gestörten Sauerstoffverwertung auf mitochondrialer Ebene, zu einer verminderten Sauerstoffextraktionsfähigkeit, welche typisch für das Krankheitsbild der Sepsis ist. Es kommt zu weiteren Ischämien und die hyperdynamische Kreislaufsituation schlägt in eine hypodynamische um. Die kumulierenden Auswirkungen dieser Prozesse können zum Multiorganversagen und zum Tod des Patienten führen.

1.2.2 Einteilung und Symptomatik der gastrointestinalen Perfusionsstörungen

Intestinale Perfusionsstörungen werden differenziert unter Berücksichtigung der Genese (okklusiv oder non-okklusiv), der Akuität (akut oder chronisch) sowie der Ausdehnung (partiell oder total). Die klinische Einteilung wurde in den Leitlinien der American Gastroenterological Association festgelegt [2]:

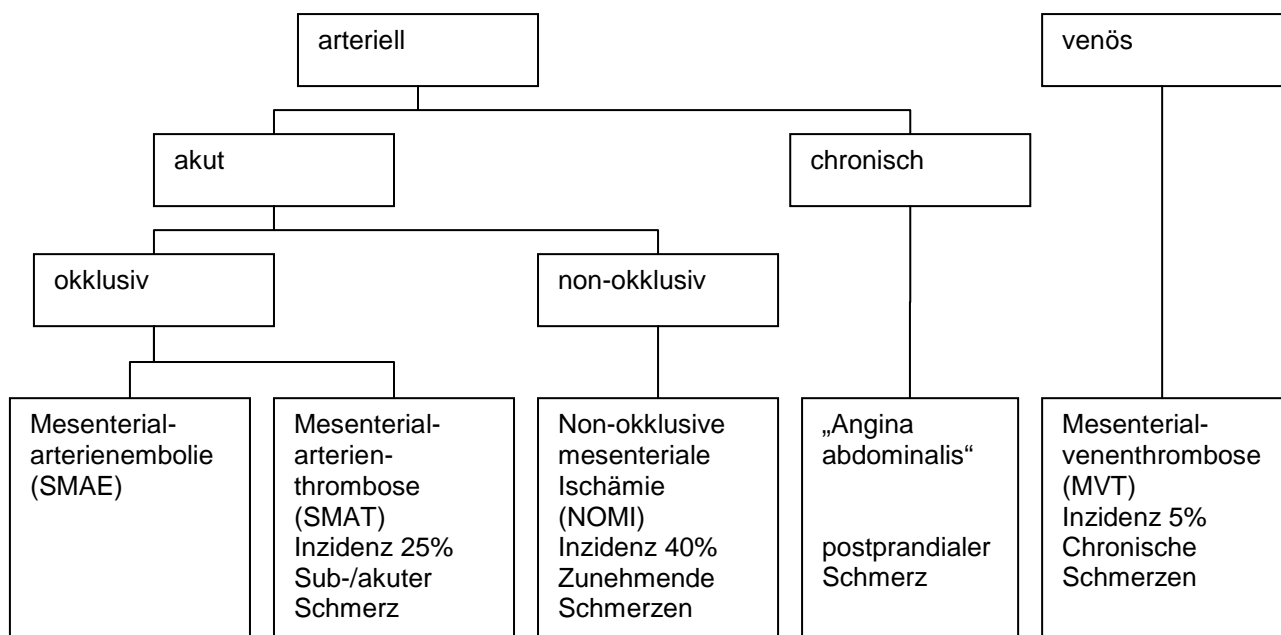


Abbildung 3: Leitlinien der American Gastroenterological Association zur Intestinalen Ischämie; *AMI* akute Mesenterialischämie, *CMI* chronische arterielle Mesenterialischämie, *MVT* Mesenterialvenenthrombose (modifiziert nach [48])

1.2.2.1 Stadien der gastrointestinalen Ischämie

Die Stadien des Akutverlaufes:

Der Verlauf einer akuten Ischämie lässt sich in 3 Stadien einteilen. Mit dem Verschluss des betroffenen Gefäßes beginnt das Initialstadium, welches durch stärkste Abdominalschmerzen charakterisiert ist. Diese persistieren für etwa 60 bis 120 Minuten. Vor allem besteht in dieser ersten Phase eine Diskrepanz

zwischen dem palpatorischen Befund und den Schmerzangaben. Die Peristaltik ist in dieser Phase normal; in manchen Fällen lässt sich eine Arrhythmia absoluta durch Vagusreizung beobachten.

Dem schließt sich das Latenzstadium an, in dem sich die Klinik normalisiert. Auffällig sein kann eine abnehmende Peristaltik.

Das dritte und letzte Stadium beginnt etwa 12 bis 48 Stunden nach dem Primärereignis. Es entwickelt sich das klassische Bild eines akuten Abdomens mit Abwehrspannung. Ursächlich hierfür sind Durchwanderungsperitonitis und Darmgangrän. Innerhalb weniger Stunden können fulminante septische Verläufe auftreten, wobei sich zunächst Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Hyperglykämie und unter Umständen deutliche Ödembildung zeigen. Beim vorher wachen Patienten imponiert zusätzlich ein veränderter Bewusstseinsstatus mit Eintrübung und einer Tachypnoe. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Kreislaufreaktion mit arterieller Hypotonie bei zunächst deutlich erhöhtem Herzzeitvolumen, erhöhter systemischer Sauerstoffausschöpfung, die sich in einer verminderten zentralvenösen bzw. gemischtvenösen Sättigung zeigt, und schließlich arterieller Hypoxämie. Durch progrediente Mikrozirkulationsstörungen und Sauerstoffmangel tritt ein Multiorganversagen ein, das in ein Multiorganversagen münden kann. Am häufigsten sind hier Nierenversagen mit Oligurie und Kreatininanstieg und ein Versagen des Gerinnungssystems, welches durch die septischen Vorgänge aktiviert und verbraucht wird, zu beobachten. Labordiagnostisch ist neben den ausgelenkten Parametern der Organfunktionen ein Anstieg der Entzündungsparameter C-reaktives Protein, Laktat und Leukozyten zu verzeichnen [54]. Verbrauchskoagulopathie und Aktivierung der Entzündungsparameter führen schließlich zu Endothelschäden und mikrozirkulatorischer Dysfunktion. Hierdurch und durch die zusätzliche kardiale Insuffizienz kommt es zu weiterer Gewebshypoxie und Gewebsuntergang. Diese sich gegenseitig unterhaltenden Prozesse sind mit einer sehr hohen Mortalität von 70-90% assoziiert.

Klinische Stadieneinteilung der akuten Ischämie	
Stadium	Klinische Symptomatik
Stadium 1	1-2h
Initialstadium	Bauch weich, druckschmerzhaft Peristaltik normal
Stadium 2	2-6h
Latenzstadium	Besserung der Schmerzsymptomatik, abnehmende Schmerzperistaltik
Stadium 3	12-48h (Irreversibilität der Ischämie)
Endstadium	akutes Abdomen, keine Peristaltik, peritonitische und septische Zeichen, blutige Durchfälle und Erbrechen

Tabelle 1: Klinische Stadieneinteilung der akuten Ischämie

Die Stadien des chronischen Verlaufes:

Bei einem chronischen Ischämieverlauf lassen sich vier Stadien unterscheiden. Das erste Stadium ist häufig symptomlos. In diesem Stadium wird die Erkrankung nur als Zufallsbefund erkannt.

Im zweiten Stadium klagen die Patienten über intermittierende, postprandiale ischämiebedingte Abdominalschmerzen.

Das dritte Stadium wird dominiert durch wechselnde Dauerschmerzen im Abdomen und ein Malabsorptionssyndrom. Klinisch kommt es zunächst zum Verlust der Darmfunktion mit Diarrhöen, verminderter Resorption, Schleimhautablösung und Blutungen. Die betroffenen Patienten klagen über Übelkeit, Erbrechen und kolikartige Schmerzen im Abdomen entsprechend der Endstrombahn der AMS und AMI.

Das Stadium vier entspricht dem eigentlichen akuten Mesenterialinfarkt. Es beginnt mit heftigsten Schmerzen begleitet von Übelkeit über einen Zeitraum von drei bis vier Stunden deren Höhepunkt sich etwa 30 bis 90 Minuten postprandial einstellt. Die starken Beschwerden führen oft zu einer Abneigung

gegenüber Nahrungsaufnahme und zu Gewichtsverlust [51, 52]. Häufig nehmen diese Patienten nur kleine Mahlzeiten zu sich.

Der Verlauf kann schließlich in eine gemeinsame Endstrecke mit der akuten Perfusionsstörung münden und ein akutes Abdomen mit Entwicklung von gangränösen Darmabschnitten, Durchwanderungsperitonitis, Sepsis und Multiorganversagen nach sich ziehen.

Klinische Stadieneinteilung der chronischen Ischämie	
Stadium	Klinik
Stadium 1	Asymptomatisch
Stadium 2	postprandiale abdominelle Schmerzen, Peristaltik normal bis abgeschwächt
Stadium 3	Dauerschmerz, blutige Durchfälle, Peristaltik normal
Stadium 4	Keine Peristaltik, akutes Abdomen, peritonitische Zeichen

Tabelle 2: Stadieneinteilung der chronischen Ischämie

Die Mesenterialvenenthrombose zeigt zunächst keine oder nur wenige klinische Symptome. Der Krankheitsverlauf insgesamt ist durch einen, im Gegensatz zum akuten Mesenterialarterienverschluss, verlangsamten Progress mit geringem Schmerzempfinden gekennzeichnet [14]. Eine wirklich typische Symptomatik ist nicht zu erkennen, vielmehr stehen schleichend einsetzende, diffuse Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber im Vordergrund [13].

Eine Ursache der hohen Mortalität ist das häufig unspezifische klinische Bild eines akuten Ischämiegeschehens, welches oft zu einer verzögerten Diagnosestellung führt. Beim wachen Patienten dominiert vor allem ein initial heftiger Abdominalschmerz ohne korrelierenden Regionalbefund. Hingegen ist die Symptomatik beim analgosedierten Intensivpatienten aufgrund der fehlenden Äußerungsmöglichkeiten weitaus schwerer zu diagnostizieren. Postoperative Obstipation und Ileussympomatik können Indikatoren sein. Hinweis gebend sind auch Kreislaufzustände und Therapien, die potenzielle Auslöser der non-okklusiven mesenterialen Ischämie (NOMI, s.u.) sind.

1.2.2.2 Genese der gastrointestinalen Perfusionsstörungen

Gastrointestinalen Perfusionsstörungen liegt in 50% der Fälle ein embolisches Ereignis in der AMS, in 25% ein thrombotisches Geschehen der AMS und in 5% eine Mesenterialvenenthrombose zu Grunde.

Die restlichen 20% der Fälle beruhen auf neuronal-hormonellen Fehlregulierungen, die als non-okklusive Mesenterialischämie zusammengefasst werden.

1.2.2.2.1 Mesenteriale Ischämie okklusiver Genese

a) Embolie

Leitsymptom des embolischen Verschlusses der AMS sind plötzlich auftretende heftige Bauchschmerzen, in der Regel periumbilical oder im rechten Unterbauch lokalisiert. Das Schmerzempfinden der Patienten steht häufig im Gegensatz zum Untersuchungsbefund, bei dem das Abdomen meist weich und nur diskret druckempfindlich darstellt. Weitere von Patienten angegebene Symptome sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Die Emboliequelle ist in den meisten Fällen kardial (Herzrhythmusstörungen, Herzklappenfehler usw.), sowie in Aneurysmata der Aorta und Mesenterialgefäße zu finden. Seltener sind auch Thromben im venösen Kreislauf als Ursache zu finden, welche atrialen oder ventrikulären Septumdefekten zu paradoxen arteriellen Embolien führen können.

b) Thrombose

Auch der thrombotische Verschluss der Mesenterialarterien kann zu einer akuten mesenterialen Ischämie führen. Zu den prädisponierenden Faktoren zählen artherosklerotische Veränderungen der viszerale Arterien, mesenteriale Vaskulitiden (z.B. Panarteriitis nodosa) oder intraabdominelle Tumoren. Aufgrund der tendenziell subakuten Thromboseentstehung mit der Ausbildung von Kollateralkreisläufen ist für dieses Krankheitsbild ein eher subakuter Verlauf charakteristisch mit verzögerter Progression der abdominalen Schmerzsymptomatik. Das Zeitintervall zwischen Beschwerdebeginn und Mesenterialinfarkt beträgt häufig 12 bis 24 Stunden. Bei einigen Patienten sind anamnestisch seit längerem bestehende postprandiale Bauchschmerzen, Gewichtsabnahme und blutiger Stuhl ermittelbar. Wie bei der Mesenterialembolie findet man eine Diskrepanz zwischen subjektiven Beschwerden und objektivem Befund. Bei bereits eingetretenem Mesenterialinfarkt kann sich im weiteren Verlauf rasch eine Sepsis mit Dehydratation, blutigen Durchfällen und Schockzeichen entwickeln.

c) Mesenterialvenenthrombose

Bei der Mesenterialvenenthrombose unterscheidet man zwischen akuter, subakuter und chronischer Form.

Bei einer akuten Mesenterialvenenthrombose handelt es sich aufgrund der vaskulären Stauung um einen hämorrhagischen Darminfarkt, welcher sich klinisch ähnlich unspezifisch wie die anderen Ischämieformen darstellt. Schleichend einsetzende diffuse Bauchschmerzen bei oft aufgetriebenem Abdomen mit abgeschwächten Darmgeräuschen, Peritonismus, Übelkeit, Erbrechen und Fieber können darauf hinweisen. Blutige Diarrhöen, Hämatochezien und Hämatemesis sprechen für einen bereits erfolgten Mesenterialinfarkt.

In 80% aller Fälle finden sich bei Patienten mit Mesenterialvenenthrombose Antithrombin III-, Protein S- oder Protein C-Mangel, sowie Erkrankungen die mit einer Koagulopathie einhergehen, z.B. aus dem myeloproliferativen Formenkreis. Die Mesenterialvenenthrombose kann auch als Komplikation nach

Sklerosierung von Ösophagusvarizen oder bei langandauernder Einnahme von Kontrazeptiva auftreten. [35]

Zu beachten ist, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit 55 Jahren deutlich unter dem Durchschnittsalter der anderen Ischämieformen mit 70 Jahren liegt.

Handelt es sich um einen *subakuten Verlauf*, können abdominelle Beschwerden über Wochen und Monate persistieren, ohne dass es zu einem Mesenterialinfarkt kommt.

Die Diagnose der *chronischen Mesenterialvenenthrombose* kann dann gestellt werden, wenn die Entwicklung der Thrombose symptomlos verläuft. Die Patienten können auf Dauer asymptomatisch bleiben oder, insbesondere bei Ausdehnung der Thrombose auf die Pfortader und die Milzvene, durch Ösophagusvarizen auffallen. Als Prädispositionsfaktoren gelten alle Formen der Hyperkoagulabilität, Pfortaderhochdruck und –thrombose, abdominelle Entzündungen und ein vorangegangener chirurgischer Eingriff oder abdominelle Traumen. Etwa 20% der Thrombosen bleiben ungeklärter Ursache und werden als idiopathisch bezeichnet.

1.2.2.2.2 *Non Okklusive Mesenteriale Ischämie (NOMI)*

Bei der NOMI handelt es sich um eine besondere Form der Minderperfusion gastrointestinaler Gefäße, die durch eine lokale mesenteriale Vasokonstriktion ausgelöst wird. Auslöser der Hypoperfusion mit der daraus resultierenden Gewebshypoxie sind systemische vaskuläre Hypotonien, Linksherzinsuffizienz, Steal-Syndrome bei Gefäßverschlüssen, Hypovolämien oder Vasospasmen, welche bei Herzinfarkten, Herzinsuffizienz, Aortenisthmusstenose, Volumenmangelschock, bei Ausdauersportarten wie Marathonläufen oder auch bei Drogeneinnahme auftreten. Die genannten Krankheitsbilder führen zu einer überschießenden sympathomimetischen Reaktion des Körpers als Versuch der Aufrechterhaltung eines suffizienten systemischen Blutdrucks durch Vasokonstriktion der Gefäße. Auch die Einnahme von Medikamenten, welche

die Splanchnikusperfusion beeinflussen, z.B. Katecholamine, β -Blocker, Ergotamine und Digitalispräparate, können potenzielle Auslöser einer NOMI sein. Vor allem tritt die NOMI häufig nach Herz-Operationen, z.B. koronare Bypassoperation, auf [43]. Das Krankheitsbild an sich ist schwer zu diagnostizieren und wird häufig unterschätzt oder übersehen. Bei Intensivpatienten, einer Population, in der NOMI verstärkt auftritt, wird die Klinik der Erkrankung häufig durch Analgosedierung maskiert. Die möglichen Symptome wie Meteorismus, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen oder schleimig blutige Durchfälle sind nicht pathognomonisch für das Krankheitsbild.

Bei der klinischen Untersuchung imponiert ein druckempfindliches und häufig aufgetriebenes Abdomen, die Darmgeräusche sind deutlich vermindert und viele Patienten sind dehydriert.

Besondere Bedeutung kommt dem Krankheitsbild vor allem bei schwer- und schwerstkranken Intensivpatienten unter hochdosierter Katecholamintherapie mit oft zusätzlich ausgeprägten Entzündungsreaktionen oder septischem Krankheitsbild zu [50]. Die oftmals komplexe Intensivtherapie kann selbst Auslöser einer NOMI sein. Ist die Intensivtherapie, z.B. die Vasopressorgabe, für die Grundkrankheit unverzichtbar, ist die NOMI kaum noch zu beeinflussen. Durch die Behandlung kann eine NOMI ausgelöst oder verstärkt werden. Durch die therapeutischen Notwendigkeiten in der Behandlung der eigentlichen Grunderkrankung, wie z.B. Vasopressorgabe, ist die NOMI häufig kaum zu beeinflussen.

1.3 Bisherige Diagnostik bei Verdachtsdiagnose Darmischämie

Die Diagnose des ischämischen Geschehens beruht vor allem auf einer gründlichen klinischen Anamnese und Untersuchung. Laborparameter können ebenfalls Indikatoren für eine Darmischämie sein. [69]

Liegen Zeichen einer Peritonitis vor, so stehen alle weiteren apparativen Diagnostikverfahren hinter einer umgehend durchzuführenden Laparotomie zurück.

Ist primär kein operativer Eingriff indiziert, stellt die selektive mesenteriale Angiographie den Goldstandard zum Nachweis einer intestinalen Ischämie dar. Mit diesem Verfahren ist auch eine ätiologische Zuordnung der mesenterialen Ischämie möglich. Bei embolischen Verschluss der AMS findet sich zumeist ein abrupter Kontrastmittelabbruch, während ausgiebige Kollateralisierung der distalen Äste der AMS eher für einen chronischen Verlauf spricht. Emboli zeigen sich angiographisch als meniskusförmige Kontrastmittelabbrüche, sie finden sich typischer Weise an den Abgängen größerer Seitenäste, insbesondere häufig am Ursprung der Arteria colica media. Die NOMI ist angiographisch charakterisiert durch eine diffuse Verengung des Hauptstammes der AMS und ihrer Äste als Ausdruck der zugrunde liegenden Vasokonstriktion. Die peripheren Gefäßarkaden sind meist spastisch eng gestellt, während sich kleine intramurale Äste gar nicht mehr darstellen. Das radiologische Bild wird in der Literatur als entlaubter Baum beschrieben. Auch können spastische und weit gestellte Gefäßabschnitte aufeinander folgen, tituliert als „Perlschnur-Phänomen“. [47, 48]

Die B-Bild-Sonographie ist als allgemeines diagnostisches Verfahren der ersten Wahl bei Patienten mit abdominellen Beschwerden anerkannt. Bei akuter mesenterialer Ischämie können sonographisch eine verdickte Dünndarmwand (>5mm), Zeichen eines Ileus oder Subileus mit erweiterten Dünndarmschlingen, fehlender Peristaltik, freie intraabdominelle Flüssigkeit und (als relativ spezifisches, aber spätes Zeichen) Lufteinschlüsse im Portalsystem als Ausdruck einer massiven intestinalen Nekrose gefunden werden. Die wesentliche Bedeutung der Sonographie bei der Erstdiagnostik liegt aber im Ausschluss anderer abdomineller Erkrankungen wie z.B. eines abdominellen Aortenaneurysmas als eigentlicher Ursache abdomineller Beschwerden.

Die Duplexsonographie gilt als vielversprechende Methode bei der Suche nach der chronischen intestinalen Ischämie. Die thrombosierten Mesenterialvenen können in der farbkodierten Duplexsonographie als erweitertes röhrenförmiges Gebilde ohne Flusssignal dargestellt werden. Bei guten

Untersuchungsbedingungen kann eine definitive Diagnosestellung möglich sein, häufig ist diese jedoch durch erhöhten Meteorismus erheblich erschwert.

Ähnlich wie für die Sonographie gilt, dass Röntgenaufnahmen vor allem angefertigt werden, um andere Ursachen abdomineller Beschwerden auszuschließen. Hochgradig verdächtig auf eine fortgeschrittene mesenteriale Ischämie sind eine Pneumatosis intestinalis und der Nachweis von Gas im Portalvenensystem. Es können Luftspiegel, isoliert erweiterte Darmschlingen und Verdickungen der Darmwand erkannt werden.

Das Labormonitoring erlaubt derzeit keine Beweisführung für das Vorliegen einer intestinalen Perfusionsstörung, sondern liefert nur Indizien für die Diagnose. Bisher wurden die biochemischen Parameter D(-)-Laktat, die Isoenzyme der Kreatinkinase (CK), Plasma-Aspartat-Aminotransferase (AST) und Laktatdehydrogenase (LDH) herangezogen, die jedoch erst verzögert einen Anstieg zeigen und sich nicht als ausreichend sensitiv und spezifisch für die Diagnose der Durchblutungsstörung erwiesen haben [8, 63]. Ebenso dürfen normale Serumspiegel dieser Laborwerte nicht als Ausschlusskriterium für das Vorliegen einer mesenterialen Ischämie heran gezogen werden. Weitere unspezifische Laborbefunde wie Leukozytose, Neutrophilie oder eine metabolische Azidose treten ebenfalls häufig auf.

Während bei akuten abdominellen Beschwerden mit Verdacht auf vaskuläre Genese die Mesenterialangiographie das Diagnostikum der Wahl ist, bildet die Patientengruppe mit einer positiven Thromboseanamnese und abdominellen Beschwerden eine Ausnahme. Hier besteht der dringende Verdacht auf eine Mesenterialvenenthrombose und die Computertomographie ist das Verfahren der ersten Wahl. Sie ermöglicht eine direkte Darstellung der Darmwand und kann zum Teil Fällen intramurale mesenteriale oder portale Gasansammlungen nachweisen.

Die aktuellen Richtlinien der American Gastroenterological Society [2, 9] empfehlen, dass alle Risikopatienten mit anderweitig nicht erklärbaren Bauchschmerzen, die länger als zwei bis drei Stunden anhalten und derentwegen ein Arzt aufgesucht wird, auf eine mesenteriale Ischämie hin abgeklärt werden sollen. Als Risikogruppe gelten dabei Patienten mit einem Alter über 50 Jahre und Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, einem kürzlich vorausgegangenem Herzinfarkt, Hypovolämie, Hypotonie oder einer Sepsis. Auch vorausgegangene arterielle Embolien, Vaskulitiden, tiefe Beinvenenthrombose, eine Thrombophilie oder chronische Bauchschmerzen seien als Risikofaktor zu werten.

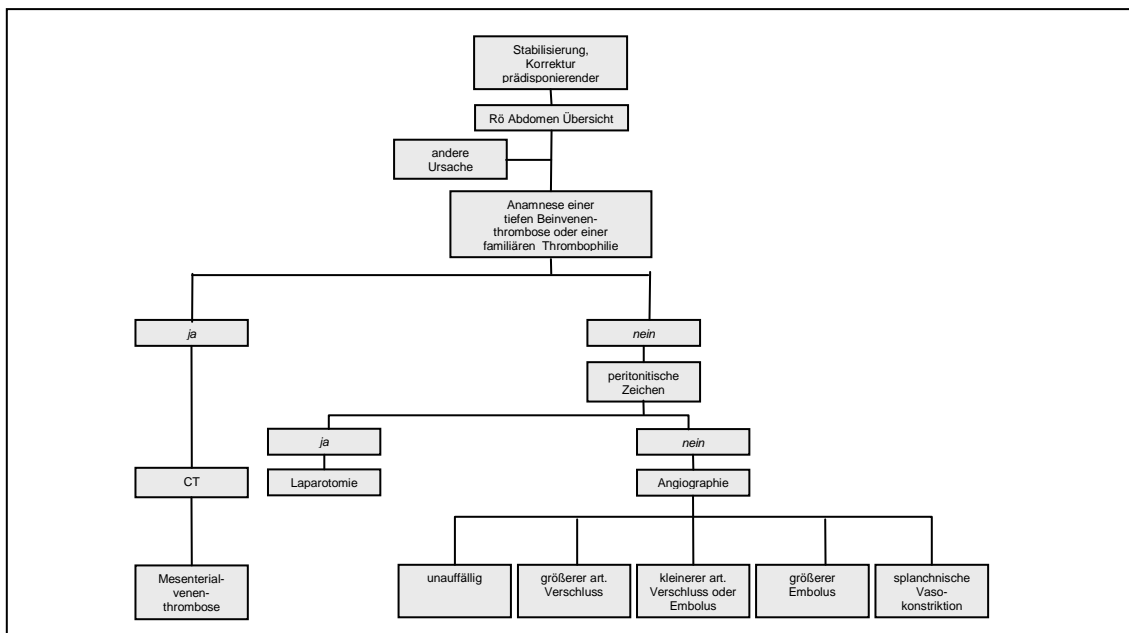


Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus zur Differenzierung der Ischämiegenese

1.4 Therapieansätze bei gastrointestinalen Perfusionsstörungen

1.4.1 Therapie mesenterialer Gefäßverschlüsse

Bereits der klinische Verdacht auf einen akuten mesenterialen Gefäßverschluss stellt die Indikation zu einer explorativen Laparotomie, welche aufgrund der Ischämietoleranz des Intestinums möglichst frühzeitig erfolgen muss. Hierbei steht vor allem eine Revaskularisation durch operative Embolektomie bzw. Thrombektomie im Vordergrund. Erfolgt die Diagnose in einem späteren Stadium, insbesondere bei bereits stattgehabter Darmgangrän, ist die einzige Therapiemöglichkeit die Resektion der betroffenen gangränösen Darmabschnitte. In Ausnahmefällen kann bei jüngeren Patienten ohne peritonitische Zeichen versucht werden, mit Hilfe einer Kurzlysetherapie mit Strepto- oder Urokinase eine Auflösung des Passagehindernisses zu erreichen.

1.4.2 Therapie der NOMI

Bei der Verdachtsdiagnose einer NOMI mit vorliegenden Peritonitiszeichen besteht, wie im Falle einer gefäßokklusiven mesenterialen Ischämie, die dringende Indikation zur explorativen Laparotomie. Fehlen peritonitische Zeichen, wird zunächst eine konservative Therapie angestrebt, die auf zwei Säulen ruht. Die erste Säule ist die weitestgehenden Beseitigung auslösender oder unterhaltender Faktoren. Die zweite Säule ist die Durchführung einer lokalen Vasodilatation im Rahmen der Mesenterikographie. In der klinischen Praxis werden hierzu bisher Papaverin [56], Prostavasin und ACE-Hemmer als vasodilatative Pharmaka benutzt, wobei sich vor allem das Opiatderivat Papaverin durchsetzen konnte. Diese werden über den in der AMS liegenden Angiographiekatheter appliziert. Bei Papaverin handelt es sich um ein muskultropes Spasmolytikum, welches im Gegensatz zu den neurotrophen Spasmolytika keine Wirkung am muskarinischen Acetylcholinrezeptor hat, sondern über eine Hemmung der Phosphodiesterasen die intrazelluläre cAMP- und cGMP-Konzentration erhöht. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der

zytosolischen Calciumkonzentration und damit zu einer Relaxation der glatten Muskulatur [57]. Durch die Applikation von 30-60 mg/h konnte in Studien die Überlebensrate der Patienten auf 60% gesteigert werden [91]. Die Applikation erfolgt kontinuierlich bis zur klinischen Besserung mit Nachweis von Peristaltik und Defäkation.

Medikament	Bolus in µg	Infusionsdosis in µg/h	Infusionsdauer in h	Kontraindikation
Prostaglandin E1	20	2,5	maximal 48h	<ul style="list-style-type: none"> • Gangrän • Peritonitis • akutes Blutungsrisiko • akuter Myokardinfarkt • akuter Apoplex • Lungenödem • Leberinsuffizienz
Papaverin	10.000	40.000-60.000	maximal 72h	<ul style="list-style-type: none"> • Gangrän • Peritonitis • Apoplex • Leberinsuffizienz • Reizleitungsstörungen

Tabelle 3: Medikamentöse Therapie der NOMI

Weiterhin ist bei allen Formen der akuten Mesenterialischämie die Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse von großer Bedeutung. So müssen Anämien, Flüssigkeitsdefizite und Störungen des Elektrolyte- und des Säure-Base-Haushaltes ausgeglichen, die Pumpleistung des Herzens optimiert und hämodynamisch relevante Arrhythmien behandelt werden. Ein differenziertes hämodynamisches Monitoring ist indiziert. Eine nasogastrale Sonde kann den Magen entlasten. Aufgrund der hohen Gefahr der Translokation von Bakterien in die Blutstrombahn sollten frühzeitig Antibiotika eingesetzt werden. Potentiell vasokonstriktorisch wirkende Medikamente sollten möglichst vermieden werden. [5]

1.5 iFABP als gastrointestinaler Ischämiemarker

Bei den mesenterialen Ischämien handelt es sich um eine zwar seltene, aber mit einer hohen Mortalität von 60 bis 90% einhergehende Erkrankung. Intensivmedizinisch nimmt hier die NOMI mit einem angestiegenen Anteil von 44% der Gesamtschämien eine wichtige Rolle ein [48]. Zudem kommen zwei Drittel der Patienten erst sekundär im Verlauf einer schweren Krankheit mit einer NOMI in die intensivmedizinische Behandlung. [65]

Ein wesentliches Defizit in der der aktuellen Behandlung der NOMI ist das Fehlen routinemäßig einsetzbarer Diagnostika. Ein sensitiver und spezifischer biochemischer Marker für die intestinale Ischämie, analog zu CK und Troponin für myokardiale Ischämien, könnte eine frühzeitige Diagnosestellung ermöglichen und durch früheren spezifischen Therapiebeginn zur Senkung der Mortalität beitragen.

Wie erste Studien [25, 32, 43, 80] belegten, könnte das intestinale Fettsäurebindende Protein (I-FABP) aus der Gruppe der Fettsäurebindenden Proteine (FABP) diese Rolle in der frühzeitigen Detektion gastrointestinaler Ischämien einnehmen.

Bei den FABP handelt es sich um Proteine, die im Zytosol verschiedener Zellen vorkommen. Sie gehören zur Familie der intrazellulären lipidbindenden Proteine, deren genaue Funktion noch nicht abschließend geklärt ist. Vermutlich sind sie an der zellulären Fettsäureaufnahme [89], dem Weitertransport in die Zellorganellen und in die Stoffwechselwege beteiligt [10, 15, 84]. Neben einem Nachweis der FABP bei verschiedenen Säugetieren, finden sich auch unterschiedliche FABP innerhalb des Organismus, wobei sich die Nomenklatur nach dem Organ richtet. Bisher konnten 8 Subtypen identifiziert werden. [45]

Evolutionsbedingt blieben bestimmte Proteinbereiche konserviert, andere hingegen unterlagen einer starken Veränderung. Daher ähnelt zwar die Tertiärstruktur aller FABP überein, sie unterscheiden sich allerdings erheblich in ihren Bindungseigenschaften voneinander. [30, 84]

Beim I-FABP handelt es sich um ein 15 KD großes Protein aus der Gruppe der Fettsäurebindenden Proteine, welches ausschließlich im Zytosol der intestinalen Mukosazellen der Vili aller Säugerorganismen vorkommt. Die intrazelluläre Konzentration des Proteins nimmt während der Migration der Zelle von der Kryptenbasis zur Villusspitze zu [71]. Das Protein, welches etwa 2 bis 3% der gesamten Proteinsubstanz der Enterozyten ausmacht, ist bei intaktem Darmgefüge im peripheren Blut nicht nachweisbar. [33]

Im Organismus ist das Protein an der Pufferung und dem Transport von Fettsäuren beteiligt. Die Substanzgruppe weist mehrere Subtypen auf, die mit hoher Spezifität in den einzelnen Organen exprimiert werden. Kommt es zur Schädigung der Mukosazellen, insbesondere bei ischämischen Ereignissen, ist eine erhöhte I-FABP-Konzentration vor allem in Blut, Urin und Peritonealflüssigkeit nachweisbar. [43, 66]

1.6 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung folgender Fragestellung:

Kann der Laborparameter Serum-I-FABP im porcinen Tiermodell frühzeitig und eindeutig eine chirurgisch hervorgerufene Darmischämie abbilden?

2 Methodik

2.1 Versuchsgruppen

In der Versuchserie wurden die Tiere randomisiert zwei Gruppen zugeordnet:

A) Ischämiegruppe

In der Ischämiegruppe wurde bei sechs Tieren nach chirurgischer Präparation des Abdomens der Blutfluss in der AMS für einen definierten Zeitraum auf 20% des Ausgangswertes reduziert.

B) Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wurde bei ebenfalls sechs Tieren eine mit der Ischämiegruppe identische Präparation vorgenommen, der Blutfluss jedoch nicht reduziert.

2.2 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 12 Schweine weiblichen Geschlechts der Rasse F1 (Landrasse gekreuzt mit Edelschwein, „Westhybridsau“). Das Körpergewicht der Tiere betrug 75 ± 5 Kilogramm und das durchschnittliche Alter etwa sechs Monate.

Die Versuche wurden nach Zustimmung des Regierungspräsidenten vom 19.04.2004 Aktenzeichen: 50.0835.1.0. (G22/2204) gemäß § 8 des Tierschutzgesetzes in der gültigen Fassung (BGB 1.IS. 1105, 1818) durchgeführt.

2.3 Versuchsdurchführung

2.3.1 Prämedikation und Narkoseeinleitung:

Anschließend an eine 24-stündigen Nahrungskarenz bei Wasser ad libitum wurden die Versuchstiere 30 Minuten vor Versuchbeginn durch eine Dreifachkombination bestehend aus 3 mg/kg Körpergewicht Atropin (Atropinsulfat 0,5 mg/ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), 0,02 mg/kg Azaperon (Stresnil® ad us. vet., Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) und 5 mg/kg Ketamin (Ketamin 10%, Ceva Tiergesundheit GmbH, Düsseldorf, Deutschland) als intramuskuläre Injektion (Kanüle TERUMO Neolus Einmal Kanülen, Größe 1=20Gx1 1/1'', gelb; Heidelberger-Verlängerung, Angiokard, Friedeburg, Deutschland; 3-Wege Hahn, Smith Medical Kirchseeon, Deutschland; Spritze, BD Discardit II Spritze 20ml, Becton Dickinson, Sandy, Utah, USA) prämediziert. Nach Kanülierung einer geeigneten Ohrvene (Insyte-W™, 1,1 * 30 mm, Becton Dickinson, Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, Utah, USA) und Ermittlung des aktuellen Körpergewichts wurden die Tiere in den OP transportiert. Dort erfolgte die Narkoseinduktion mit 5 mg/kg Thiopental (Trapanal® 0,5 g, Altana Pharma Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) und 0,15 mg/kg Piritramid (Dipidolor™, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland), orotracheale Intubation (Tubus 9,0; Lo-Contour™ Magill, Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland) und volumenkontrollierte Beatmung (Physioflex, Dräger, Lübeck, Deutschland) mit einem Tidalvolumen von 10ml/kg bei einem FiO₂ von 0,5 und einer durchschnittlichen Atemfrequenz von 10-12 Atemzügen/min. Angestrebt wurde eine Normoventilation (paCO₂ 35-40 mmHg). Zur weiteren Aufrechterhaltung der Narkose wurde Isofluran mit einem MAC von 1,2-1,5 Volumenprozent (Isofluran, Curamed Deltaselect, Dreieich, Deutschland) als Inhalationsanästhetikum und Piritramid über ein Perfusorsystem mit 3mg/ml (Heidelberger-Verlängerung, Angiokard, Friedeburg, Deutschland; Perfusor-Leitung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland; Perfusor-Spritze, BD Perfusion™, BD Drogheda, Ireland; 3-Wege-Hahn, Smiths Medical,

Kirchseeon, Deutschland) verabreicht, die durchschnittlichen Applikationsrate der Piriramidlösung betrug 9 ml pro Stunde entsprechend 27 mg/h.

Während der gesamten Versuchsdauer erhielten die Tiere 2 ml/kg/h isotone Kochsalzlösung (1000 ml Isotone Kochsalzlösung 0,9%, B. Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland) und Hydroxyethylstärke 6% 130/0,4 (Voluven®, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) über ein Infusionssystem (Intrafix® Air RV, B. Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland) als Flüssigkeitssubstitution. Während der Laparotomie wurde die Basisinfusion zum Ausgleich der Perspiratio insensibilis und des Flüssigkeitsverlustes über die Bauchwunde um 10ml/kg/h erhöht.

Das Monitoring bestand initial aus der Ableitung des Elektrokardiogramms und Messung der peripheren Sauerstoffsättigung (Pulsoxymeter Nellcor® N-180, Pulsoxymeter; Idstein, Deutschland) über die Zunge. Im Weiteren Verlauf wurden eine invasive Blutdruckmessung und eine Bestimmung des HZV mittels Pulmonalarterienkatheter etabliert. Die Körpertemperatur wurde kontinuierlich mittels einer rektalen Temperatursonde überwacht. Die Aufrechterhaltung dieser Körpertemperatur (37,5-38,5C°) wurde mittels einer Heizmatte und gewärmter Infusionen gewährleistet.

2.3.2 Operation

Alle Eingriffe wurden unter sterilen Kautelen durchgeführt und begannen mit Rasur und chirurgischer Desinfektion des OP-Gebiets mit Alkohol (Universitätsklinikum Münster, Apotheke; Ethanol 80% V/V; vergällt, gefärbt, filtriert; 1000 ml).

Zunächst erfolgte die Freipräparation von Vena jugularis interna und Arteria carotis communis. Nach Platzieren eines Swan-Ganz-Katheters (Swan-Ganz. ®, 7Fr Thermodilutonskatheter, Baxter, Unterschleißheim) wurden ZVD, Herzzeitvolumen (CCO = Continous cardiac output), pulmonalarterieller Verschlussdruck (Wedge-Druck) sowie die pulmonalen Blutdruckwerte erweitert. Die Kanülierung der Arteria carotis communis (Insyte-W™, 20 GA, 1,1 * 30 mm, Becton Dickinson, Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, Utah,

USA; Combitrans Monitoringset, B. Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland) diente der Abnahme arterieller Blutproben sowie der kontinuierlichen Blutdrucküberwachung. Sowohl Swan-Ganz-Katheter als auch arterieller Zugang wurden an ein Dreifachdruckleitungssystem (DTX™-Einmal-Druckwandlersystem, Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, Utah, USA), mit isotoner Kochsalzlösung (Isotone Kochsalzlösung 0,9%, B. Braun Melsungen, Melsungen, Deutschland und Zusatz von 5000 IE Heparin (Liquemin®, Hoffmann - LaRoche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) als Druckspülung angeschlossen.

In einem weiteren Schritt erfolgte die Längsschnittlaparotomie mit Darstellung von Vena Portae und Arteria mesenterica superior im Operationssitus. Um letztere wurde ein stufenlos regulierbares Tourniquet zur Blutflussreduktion angelegt und dessen mechanische Steuerwelle durch die ventrolaterale Bauchwand nach extrakorporal ausgeleitet. Der nächste Schritt war die Anlage eines Ultraschallflussmesskopfes nach dem Transit Time-Verfahren (Transsonic Systems Inc., Ithaca, USA) um die Arteria mesenterica superior.

Anschließend wurde die Bauchdecke wieder verschlossen.

2.3.3 Versuchsablauf

Versuchsprotokoll

Im Anschluss an die Präparation wurde zunächst eine 60-minütige Äquilibrationsphase eingelegt. Fünf Minuten vor Beginn der Okklusion der Arteria mesenterica superior wurden aus der Arteria carotis und der Vena portae Blutproben für die Bestimmung der Ausgangswerte aller Parameter gewonnen. Im Anschluss daran begann die Blutflussreduktion mittels des angelegten Tourniquets für 240 Minuten auf 20% des äquilibrierten Ausgangswertes. Zu den Zeitpunkten 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 und 240 Minuten wurden die hämodynamischen und metabolischen Parameter erneut erhoben, die Ischämieparameter Laktat und I-FABP alle 60 Minuten. Zum

Zeitpunkt 240 Minuten wurde der Blutstrom in der AMS für eine 60-minütige Reperfusionphase freigegeben; erneut wurden die Parameter halbstündlich bzw. stündlich erhoben.

Hämodynamische Parameter

Die Parameter Herzfrequenz (HF), systemischer arterieller Mitteldruck (MAD) zentralvenöser Druck (ZVD), Herzzeitvolumen (HZV) und Fluss in der Arteria mesenterica superior (AMS) wurden kontinuierlich erfasst.

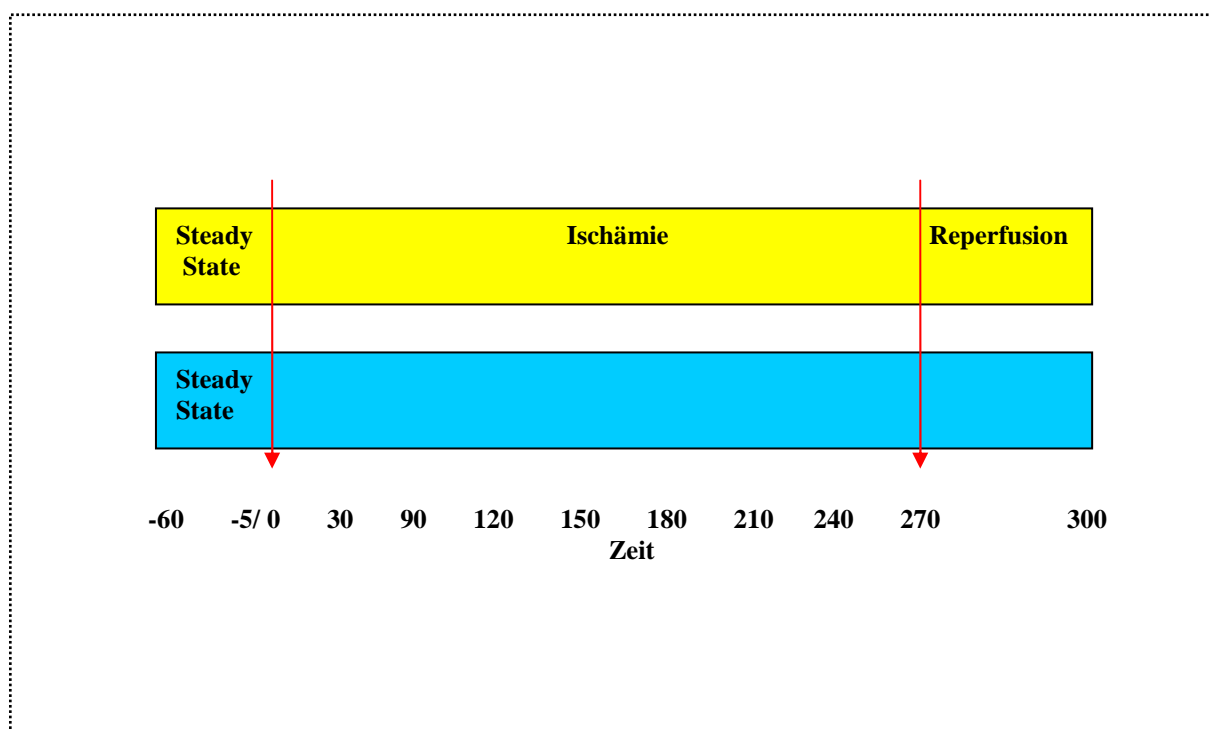


Abbildung 5: Versuchprotokoll und Messzeitpunkte

Blutgase/ Säure-Base-Haushalt

Die Parameter pH, pCO₂, HCO₃, Laktat, O₂, BE wurden arteriell in Blutproben aus der Arteria carotis und gemischtvenös aus der Arteria pulmonalis bestimmt (Blutgasanalysator ABL 520, Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark).

Die Messung des Laktatgehalts erfolgte enzymatisch-photometrisch (Lact®, MPR 1 Laktat, Boehringer Ingelheim Mannheim, Mannheim, Germany).

Ischämie-Parameter

Der zu untersuchende Parameter I-FABP wurde in EDTA-Blutproben aus der Arteria carotis bestimmt mit Hilfe eines vorkonfektionierten Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA-Kit for Human intestinal fatty acid binding protein, HyCult Biotechnology b.v., Uden, The Netherlands)

	Steady State	Ischämie							Reperfusion		
Zeit	-5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
BGA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HZV	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Fluss AMS	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
RR	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MAP	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HF	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Laktat	x		x		x		x		x		x
I-FABP	x		x		x		x		x		x
ZVD	x		x		x		x		x		x

Tabelle 4: Zeitplan der Datenerhebung während des Versuchsablaufes

2.3.4 Versuchsende

Nach Entnahme der Gewebeprobe wurde das Versuchstier mit 80 mmol Kaliumchlorid (Kaliumchlorid 7,45%, B.Braun Melsungen AG, Melsungen Deutschland) im Bolus intravenös euthanasiert.

2.3.5 Statistik

Aus den erhobenen Daten wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Signifikanzen in den Unterschieden der beiden Gruppen wurden ermittelt mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben. Die Daten wurden mithilfe des Programms SPSS 15.01 (SPSS Inc., Illinois, USA) analysiert.

3 Resultate

3.1 Hämodynamische Parameter

3.1.1 Ischämiegruppe

Die hämodynamischen Parameter diastolischer Blutdruck (BD dias.), mittlerer Blutdruck (BD Mittel) und systolischer Blutdruck (BD sys.) zeigten in der Ischämiegruppe keine signifikanten Veränderungen während der gesamten Experimentdauer.

Die Herzfrequenz (HF) stieg in der Ischämiegruppe während der ischämischen Phase leicht an. Ab der 240. Versuchminute kam es zu einem signifikanten und rapiden Anstieg bis auf den doppelten Ausgangswert in der 300. Versuchsminute. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 und den Abbildungen 6 bis 9 als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt.

	Baseline	Blutflussreduktion								Reperfusion	
Zeit	-5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
HF [min ⁻¹]	72,2 ± 18,3	68,8 ±17,9	69,8 ±18,7	73,3 ±16,1	74,8 ±18,0	77,5 ±19,2	83,2 ±15,1	88,5 ±14,9	99,8* ±18,6	119,0* ±18,0	141,3* ±23,2
BD dias. [mmHg]	54,7 ±8,4	52,7 ±12,2	54,2 ±9,4	53,5 ±9,5	53,0 ±8,0	50,8 ±10,6	54,3 ±12,2	47,2 ±7,5	50,5 ±12,8	46,5 ±11,2	49,2 ±16,0
BD mittel [mmHg]	62,7 ±7,7	61,6 ±11,0	62,7 ±8,8	62,1 ±9,2	61,9 ±7,7	59,7 ±10,1	60,7 ±9,5	57,1 ±6,1	60,6 ±11,6	55,3 ±10,3	58,0 ±14,2
BD sys. [mmHg]	78,7 ±7,1	79,3 ±9,3	79,7* ±8,6	79,3 ±10,4	79,7* ±7,9	77,3 ±9,7	73,3 ±6,4	76,8 ±8,7	80,7 ±12,2	72,8 ±10,6	75,7 ±12,5

Tabelle 5: Hämodynamische Parameter der Ischämiegruppe: Herzfrequenz (HF), diastolischer Blutdruck (BD dias), mittlerer Blutdruck (BD mittel), systolischer Blutdruck (BD sys.), (n = 6, Mittelwert ± Standardabweichung, * Irrtumswahrscheinlichkeit p<0,05 gegenüber Baselinemessung)

3.1.2 Kontrollgruppe

Sowohl Herzfrequenz als auch Blutdruckwerte zeigten in der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen während der gesamten Versuchsdauer. Die Daten sind in Tabelle 6 und den Abbildungen 6 bis 9 als Mittelwert mit der entsprechenden Standardabweichung dargestellt.

	Baseline		Versuchszeit								
Zeit	-5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
HF [min ⁻¹]	67,8 ±9,5	67,5 ±7,7	70,3 ±11,2	73,3 ±14,9	68,5 ±9,1	70,5 ±12,3	76,0 ±15,9	76,0 ±14,0	77,3 ±15,4	79,8 ±16,2	83,7 ±18,1
BD dias [mmHg]	58,7 ±6,2	59,7 ±8,5	59,7 ±3,3	59,2 ±5,4	59,3 ±8,0	52,0 ±6,6	50,3 ±8,1	50,3 ±5,7	51,7 ±10,0	50,2 ±9,4	50,8 ±8,3
BD mittel [mmHg]	68,3 ±6,4	68,8 ±7,0	69,4 ±3,0	68,3 ±3,2	69,3 ±6,1	61,4 ±6,0	60,2 ±7,1	60,8 ±4,8	61,3 ±7,3	59,4 ±6,3	60,0 ±6,2
BD sys [mmHg]	87,7 ±8,1	87,0 ±6,8	89,0 ±6,0	86,7 ±4,2	89,3 ±5,2	80,3 ±7,8	79,8 ±8,6	81,8 ±6,7	80,7 ±6,4	78,0 ±7,1	78,3 ±8,8

Tabelle 6: Hämodynamische Parameter der Kontrollgruppe: Herzfrequenz (HF), diastolischer Blutdruck (BD dias.), mittlerer Blutdruck (BD mittel), systolischer Blutdruck (BD sys.), (n = 6, Mittelwert ± Standardabweichung)

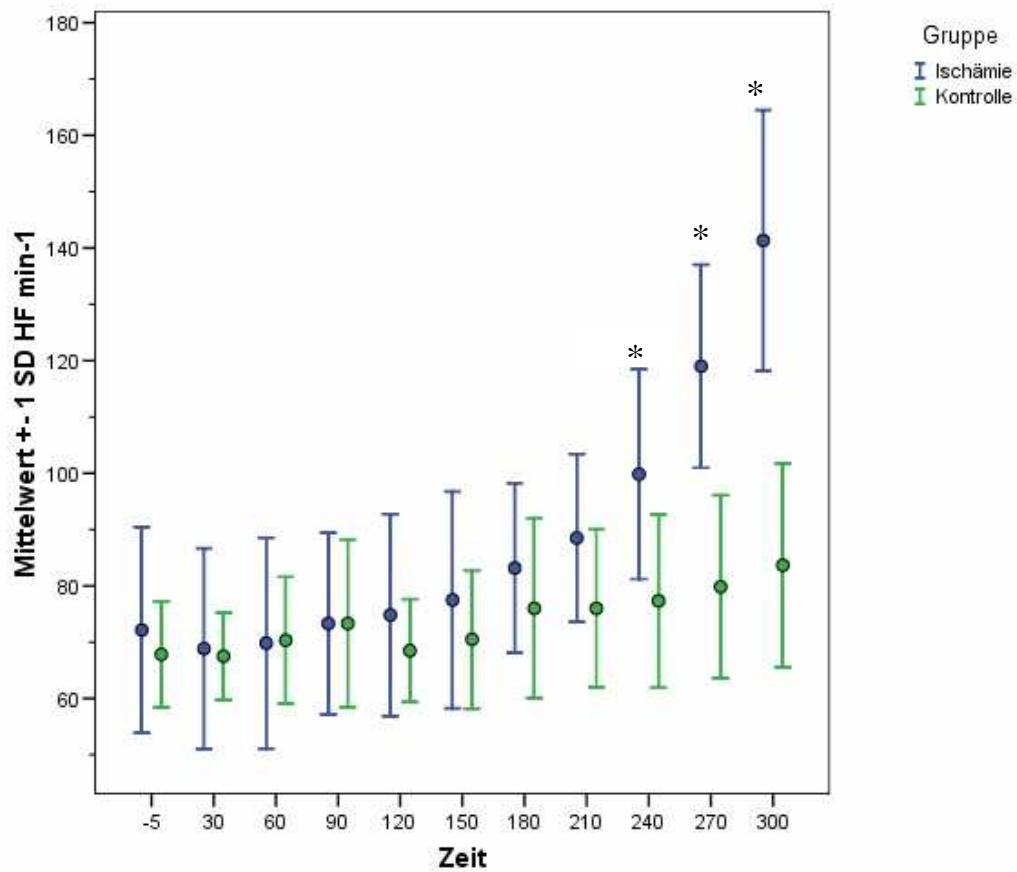


Abbildung 6: Verlauf der Herzfrequenz (HF) beider Versuchsgruppen während Baseline (-5 min), Versuchszeit (30-270 min) und Reperfusionphase (270-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert \pm Standardabweichung)

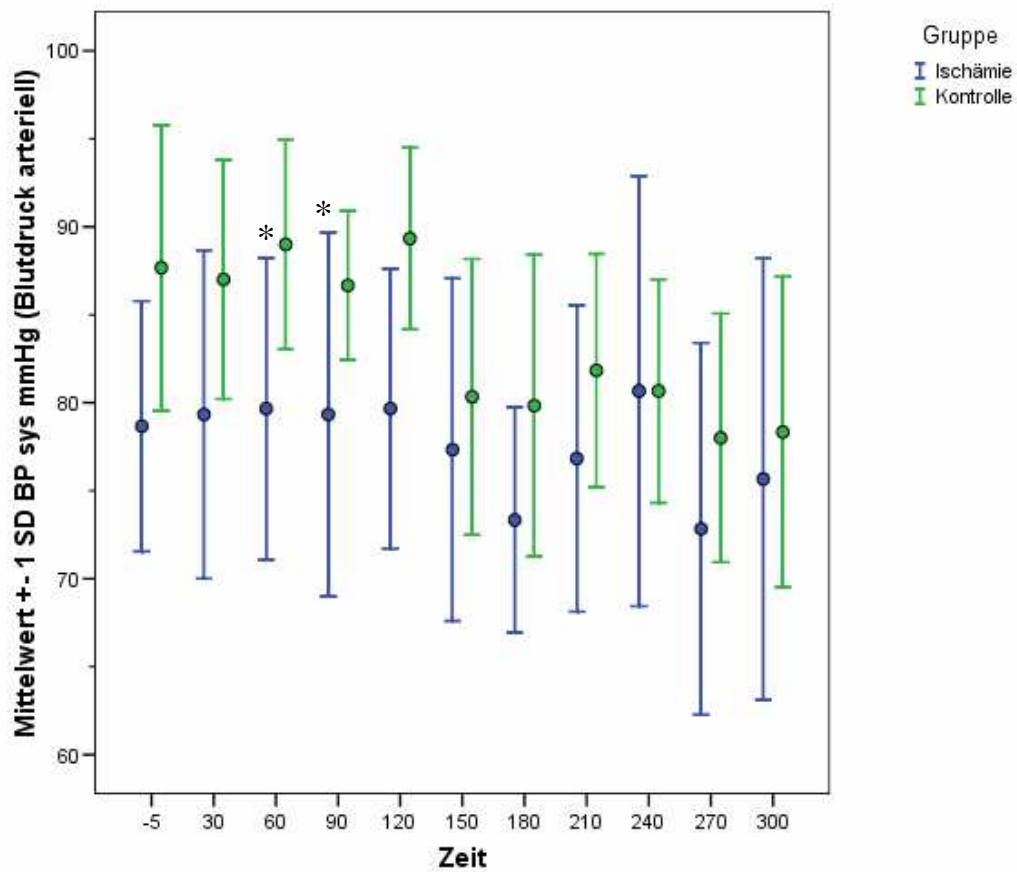


Abbildung 7: Verlauf des systolischen Blutdrucks (BD sys) in beiden Versuchsgruppen während Baseline (-5 min), lokaler Darmischämie (30-270 min) und Reperusionsphase (270-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert \pm Standardabweichung)

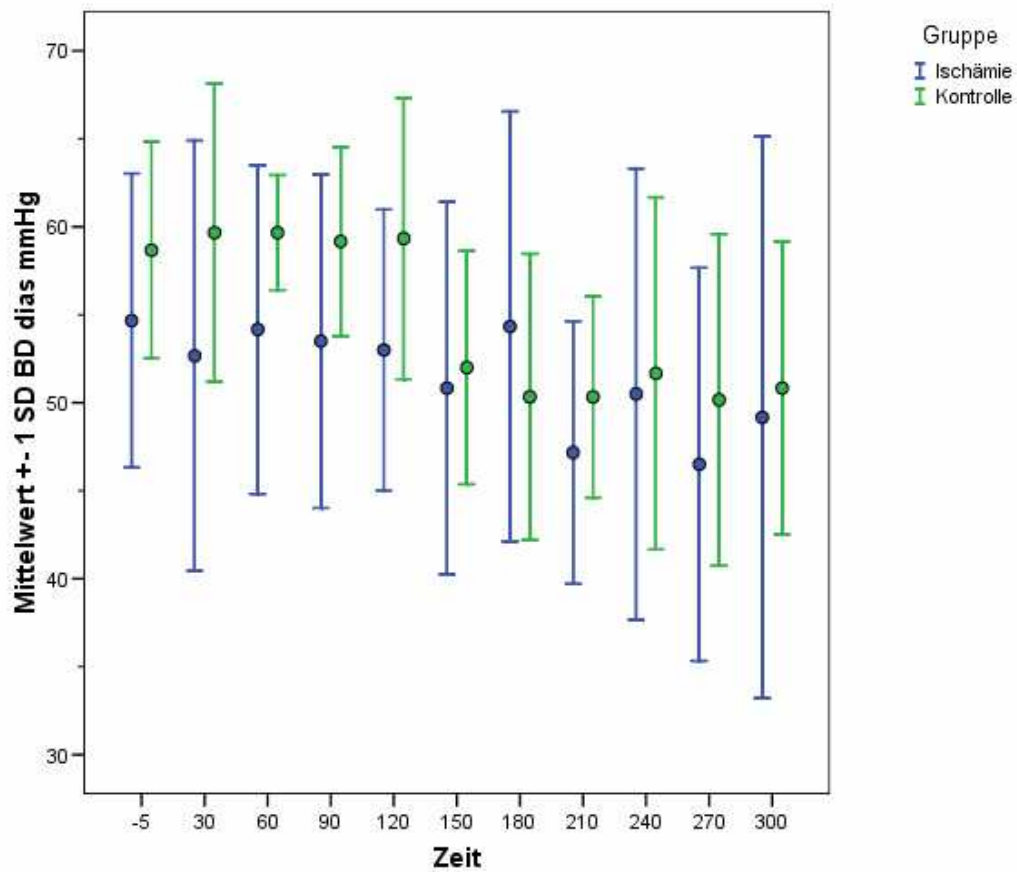


Abbildung 8: Verlauf des diastolischen Blutdrucks (BD dias) in beiden Versuchsgruppen während Baseline (-5 min), lokaler Darmischämie (30-270 min) und Reperfusionphase (270-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert ± Standardabweichung)

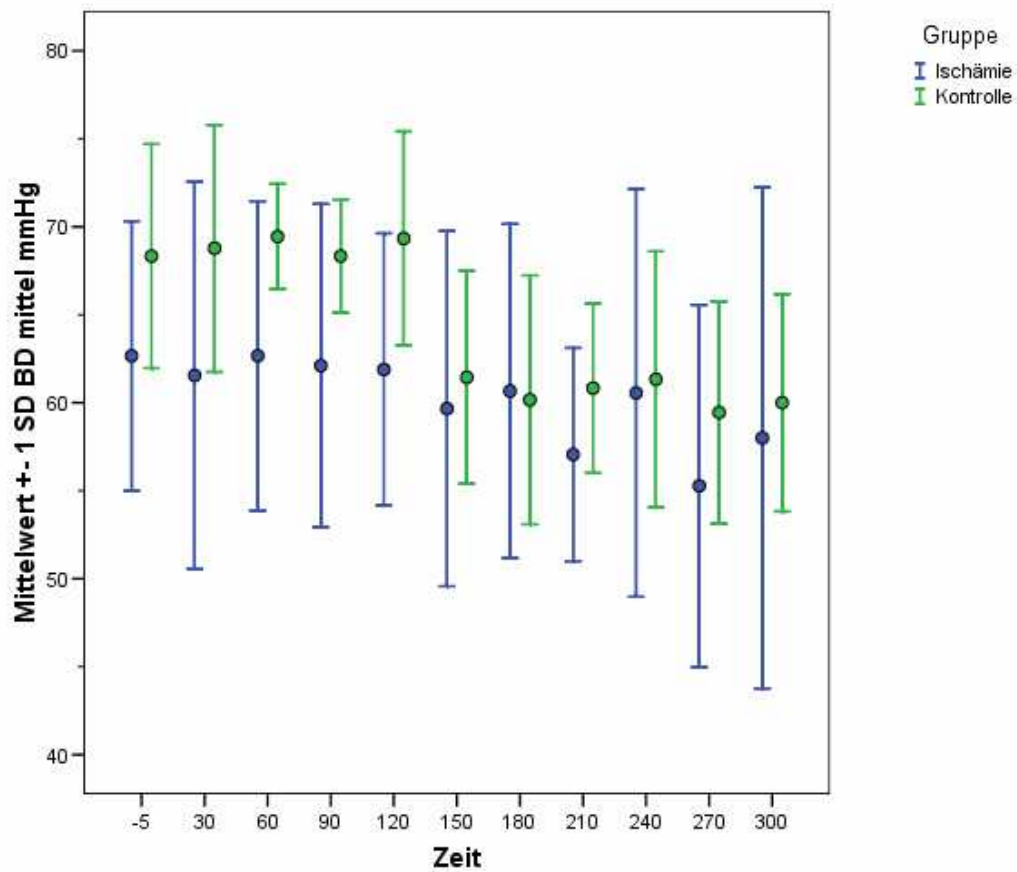


Abbildung 9: Verlauf des mittleren arterieller Blutdruck in beiden Versuchsgruppen während Baseline (-5 min), lokaler Darmischämie (30-270 min) und Reperfusionphase (270-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert \pm Standardabweichung)

3.2 Blutgasanalyse/ Säure-Base-Haushalt

3.2.1 Ischämiegruppe

Der Kohlendioxidpartialdruck (paCO_2) und die Serumlaktatkonzentration (Lac) im arteriellen Blut änderten sich über die Dauer der Ischämie kaum. Nach Wiedereröffnung des Tourniquets in der 270. Minute kam es für die Dauer der Reperfusion zu signifikanten Anstiegen der Werte. Konkordant dazu verhielt sich der arterielle Basenüberschuß (BE), welcher über die Versuchsdauer leicht sank und in der Phase der Reperfusion einen signifikanten Abfall erfuhr. Der arterielle pH-Wert (pH) begann bereits nach der 210. Versuchsminute sich signifikant zu verändern und in den sauren Bereich zu sinken.

Die Bikarbonatkonzentration (HCO_3) blieb über die gesamte Versuchszeit stabil.

Die Daten sind in Tabelle 6 und den Abbildungen 10 bis 14 als Mittelwert mit der entsprechenden Standardabweichung dargestellt.

	Baseline		Blutflussreduktion							Reperfusion	
Zeit	-5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
paCO ₂ [mmHg]	41,3 ±4,4	41,8 ±3,3	41,0 ±3,4	42,3 ±4,9	42,3 ±6,1	43,5 ±6,4	45,6 ±6,0	46,6 ±6,0	51,6 ±8,0	54,0* ±7,1	52,9* ±6,4
Laktat [mmol/l]	1,4 ±0,6	1,2 ±0,3	1,2 ±0,3	1,2 ±0,3	1,3 ±0,5	1,4 ±0,7	1,6 ±0,9	1,5 ±0,8	1,6 ±0,6	1,5* ±0,5	1,5* ±0,5
pH	7,43 ±0,04	7,42 ±0,05	7,43 ±0,03	7,42 ±0,04	7,42 ±0,04	7,40 ±0,05	7,38 ±0,04	7,37* ±0,04	7,32* ±0,06	7,30* ±0,05	7,31* ±0,03
Base Excess [mmol/l]	3,2 ±2,8	2,7 ±3,1	2,9 ±2,9	2,7 ±2,7	2,3 ±2,8	1,9 ±2,8	1,3 ±2,8	1,0 ±2,8	-0,1 ±3,4	-0,5* ±3,6	-0,5* ±2,4
HCO ₃ [mmol/l]	27,1 ±2,8	26,8 ±2,7	23,8 ±2,9	26,9 ±2,6	26,6 ±2,9	26,4 ±2,8	26,3 ±2,7	26,2 ±2,9	26,1 ±3,1	26,1 ±3,3	26,0 ±2,6

Tabelle 7: Säure-Base-Haushalt und Laktat in der Ischämiegruppe: Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut (paCO₂), Laktat im arteriellen Blut (Lac), arterieller pH-Wert (pH), Base Excess im arteriellen Blut (BE), Bikarbonatkonzentration im arteriellen Blut (HCO₃); (n = 6, Mittelwert ± Standardabweichung, * p<0,05 gegenüber Baselinemessung)

3.2.2 Kontrollgruppe

Bei den Parametern paCO_2 , Laktat, pH, Base Excess sowie HCO_3 zeigten sich während der gesamten Versuchsdauer keine signifikanten Veränderungen.

Die Daten sind in Tabelle 7 und den Abbildungen 10 bis 14 als Mittelwert mit der entsprechenden Standardabweichung dargestellt.

Zeit	Baseline		Blutflussreduktion						Reperfusion		
	-5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
paCO_2 [mmHg]	38,0 ±4,0	39,0 ±4,0	40,7 ±4,6	40,1 ±5,1	41,5 ±4,7	42,9 ±5,1	45,8 ±11,0	41,9 ±5,7	42,9 ±6,0	43,4 ±6,7	44,4 ±6,1
Laktat [mmol/l]	1,8 ±1,0	1,8 ±0,9	1,7 ±0,9	1,6 ±0,9	1,5 ±0,8	1,5 ±0,7	1,4 ±0,6	1,2 ±0,5	1,1 ±0,3	1,1 ±0,2	1,0 ±0,3
pH	7,46 ±0,05	7,46 ±0,05	7,44 ±0,06	7,44 ±0,07	7,44 ±0,06	7,44 ±0,05	7,41 ±0,08	7,43 ±0,06	7,42 ±0,06	7,42 ±0,07	7,41 ±0,07
Base Excess [mmol/l]	2,9 ±2,1	3,3 ±1,8	3,2 ±2,5	2,8 ±2,6	3,8 ±2,4	4,0 ±1,8	3,4 ±1,5	3,2 ±1,4	3,1 ±1,8	3,1 ±1,7	2,9 ±1,9
HCO_3 [mmol/l]	26,2 ±1,5	26,7 ±1,3	27,0 ±1,7	26,5 ±1,7	27,6 ±1,6	28,0 ±1,3	27,9 ±1,7	26,2 ±1,0	27,3 ±1,3	27,3 ±1,0	27,3 ±1,0

Tabelle 8: Säure-Base-Haushalt und Laktat in der Kontrollgruppe: Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut (paCO_2), Laktat im arteriellen Blut (Lac), arterieller pH-Wert (pH), Base Excess im arteriellen Blut (BE), Bikarbonatkonzentration im arteriellen Blut (HCO_3); (n = 6, Mittelwert ± Standardabweichung)

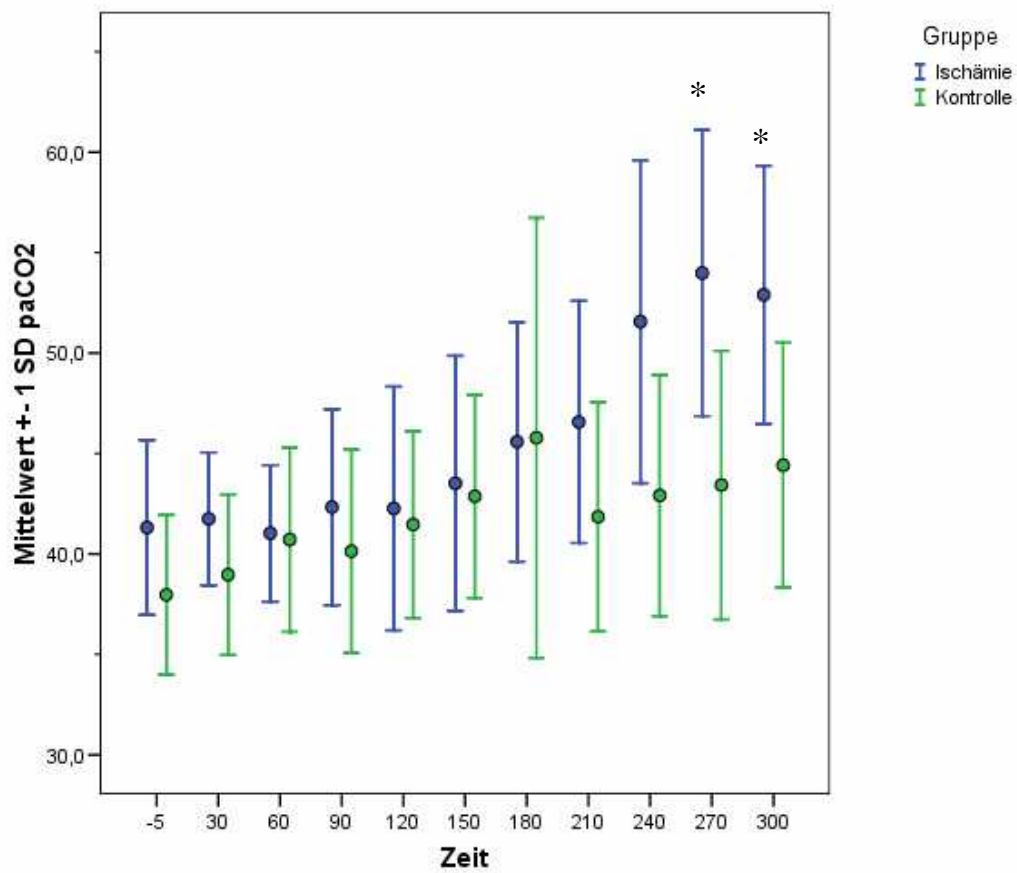


Abbildung 10: Entwicklung des Kohlendioxidpartialdrucks (paCO₂) in beiden Versuchsgruppen während Baseline (-5 min), lokaler Darmischämie (30-270 min) und Reperfusionphase (270-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert ± Standardabweichung)

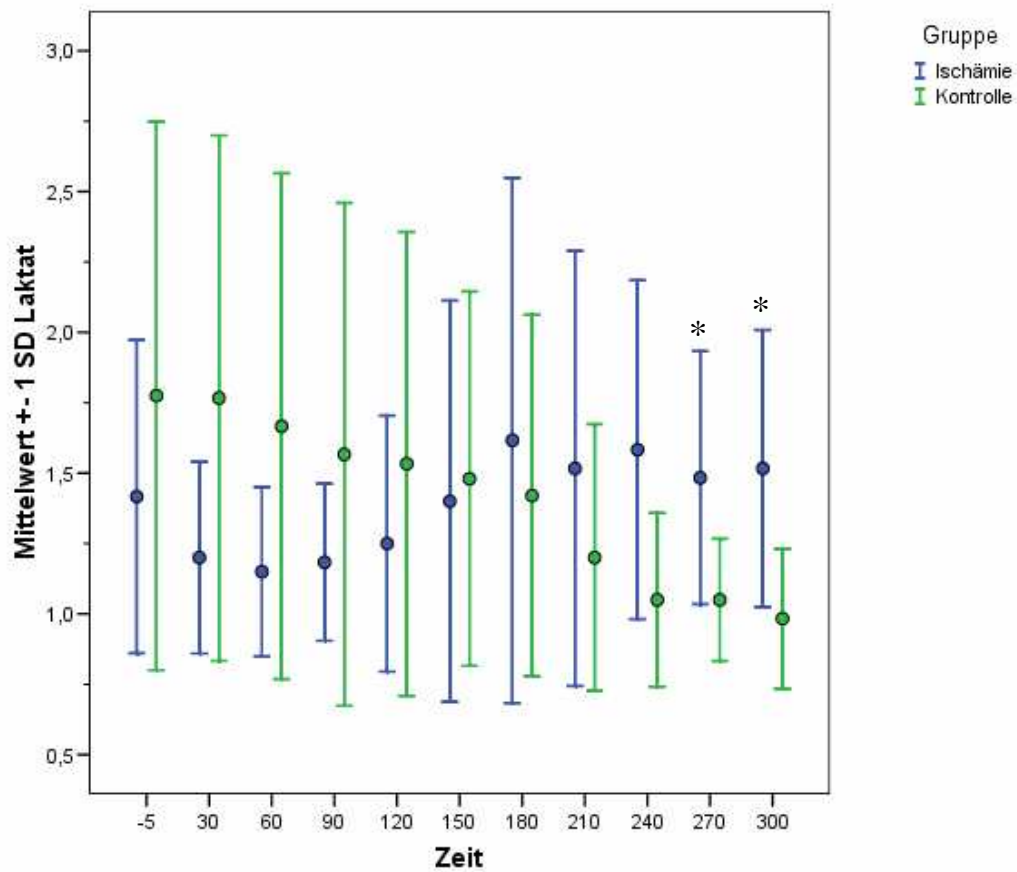


Abbildung 11: Entwicklung des arteriellen Laktats (Lac) in beiden Versuchsgruppen während Baseline (-5 min), lokaler Darmischämie (30-270 min) und Reperfusionphase (270-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert \pm Standardabweichung)

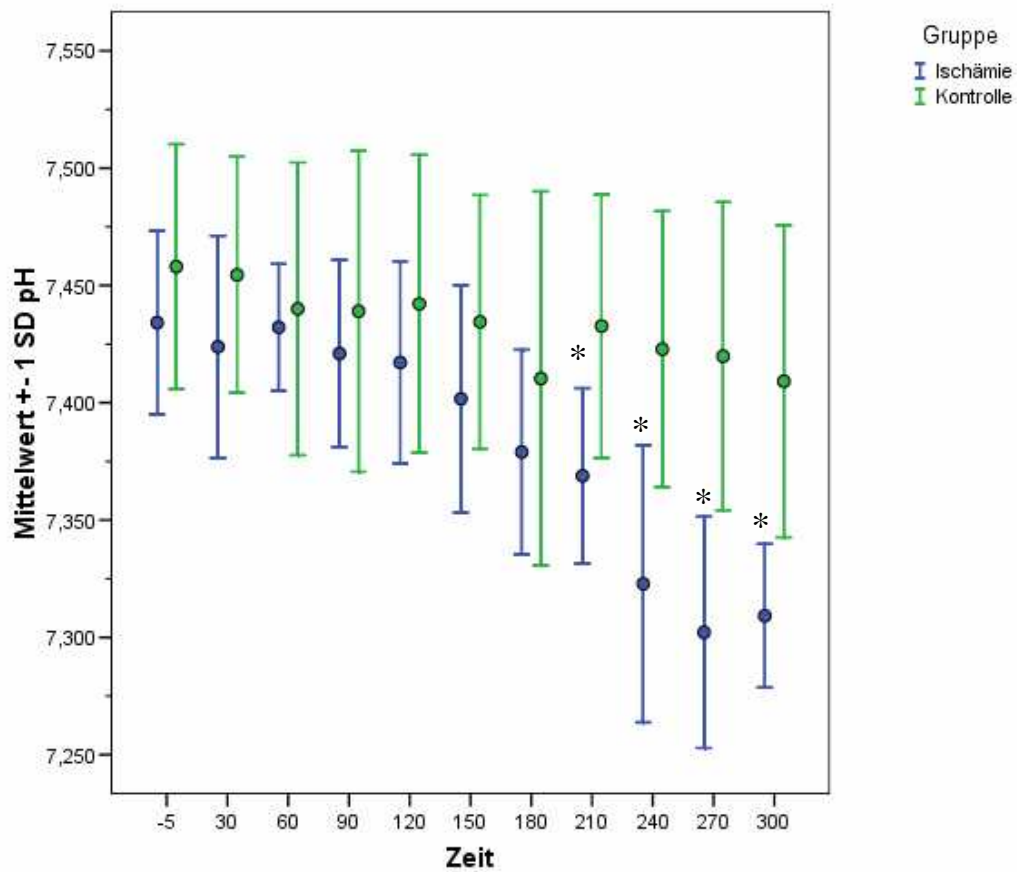


Abbildung 12: Entwicklung des arteriellen pH-Werts (pH) in beiden Versuchsgruppen während Baseline (-5 min), lokaler Darmischämie (30-270 min) und Reperfusionphase (270-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert ± Standardabweichung)

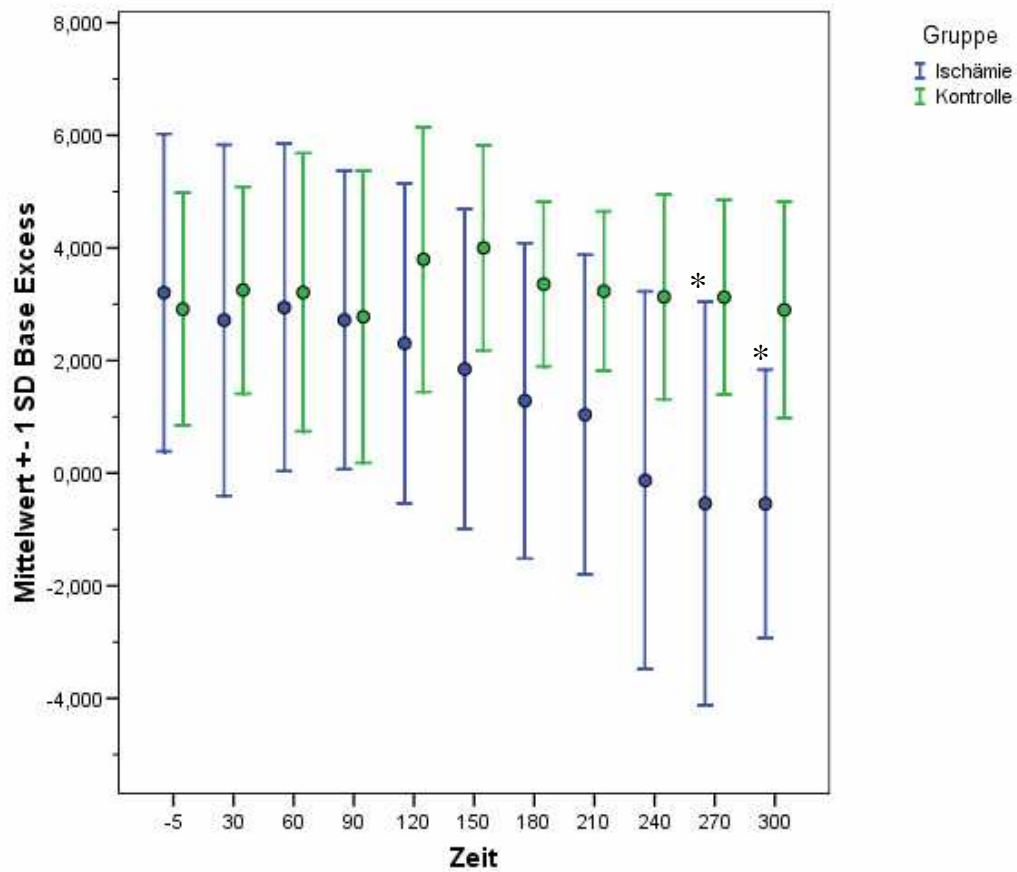


Abbildung 13: Entwicklung der arteriellen Base Excess (BE) in beiden Versuchsgruppen während Baseline (-5 min), lokaler Darmischämie (30-270 min) und Reperfusionphase (270-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert \pm Standardabweichung)

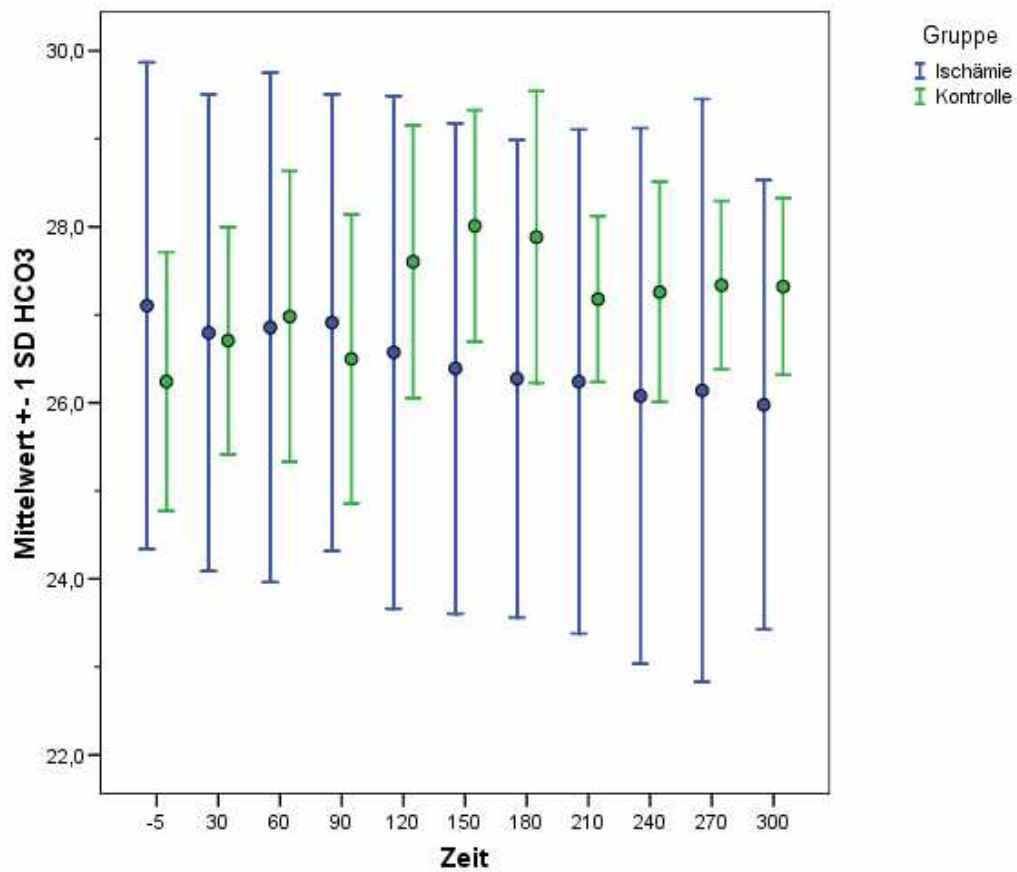


Abbildung 14: Entwicklung des arteriellen Bicarbonats (HCO₃) in beiden Versuchsgruppen während Baseline (-5 min), lokaler Darmischämie (30-270 min) und Reperfusionsphase (270-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert \pm Standardabweichung)

3.3 mesenteriale Perfusion

Während die mesenteriale Perfusion in der Kontrollgruppe unbeeinflusst blieb, wurde in der Ischämiegruppe der Blutfluss der Arteria mesenterica superior (AMS) auf 20% des Ausgangswertes reduziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 und Abbildung 15 als Mittelwert mit der entsprechenden Standardabweichung dargestellt.

Baseline		Hypoperfusion								Reperfusion	
Zeit	-5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
AMS	488,3	95,8*	103,5*	99,3*	95,0*	97,2*	96,0*	90,3*	90,8*	567,2	622,8
[ml/min]	±149,7	±46,6	±72,9	±34,2	±46,4	±33,7	±37,9	±48,9	±33,6	±295,2	±333,8
Blutfluss											
AMS	681,7	649,8	658,0	616,7	641,7	615,0	675,2	646,0	634,7	595,7	637,5
[ml/min]	±170,7	±142,0	±138,7	±125,7	±168,9	±161,2	±181,8	±194,0	±174,2	±173,2	±214,1

Tabelle 9: mesenteriale Perfusion der Ischämiegruppe und der Kontrollgruppe: Fluss der Arteria mesenterica superior (AMS); (n = 6, Mittelwert ± Standardabweichung, * p<0,05 gegenüber Baselinemessung)

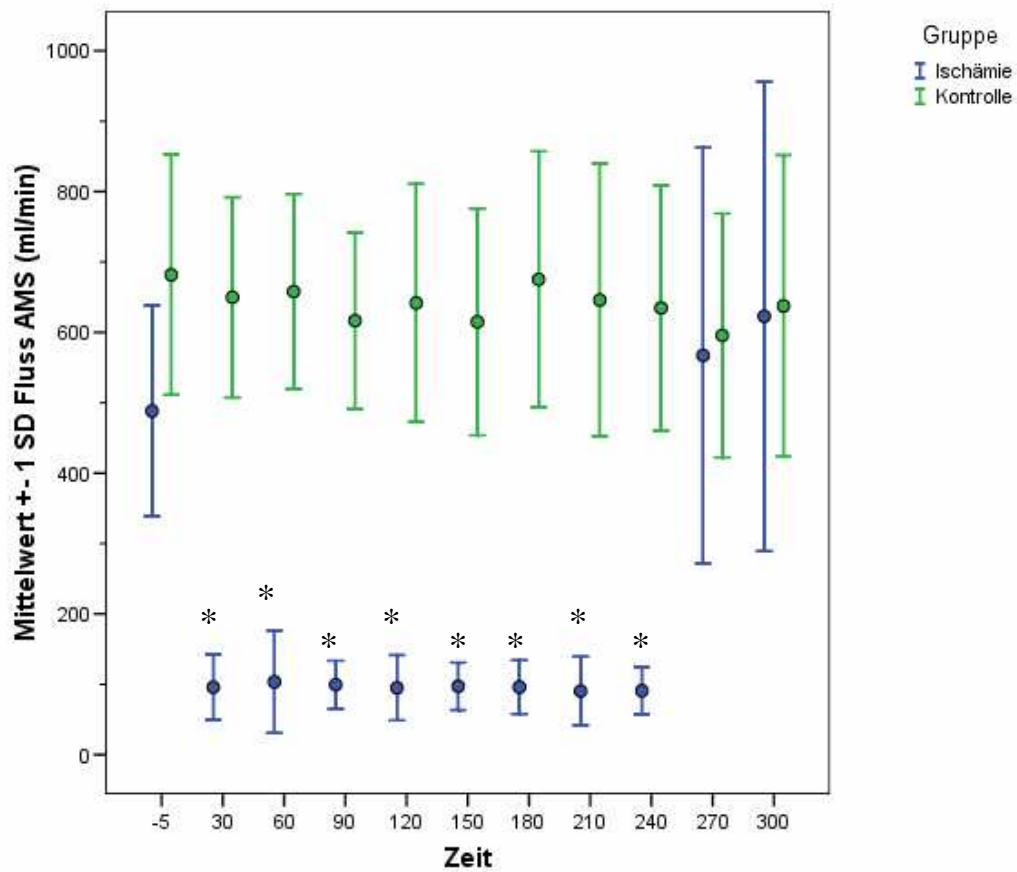


Abbildung 15: Verlauf des Flusses in der Arteria mesenterica superior (Fluss AMS) in beiden Gruppen während Baseline (-5 min), lokaler Darmischämie (30-270 min) und Reperusionsphase (270-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert \pm Standardabweichung)

3.4 Parameter zur Erfassung der Darmischämie

In der Kontrollgruppe blieben die I-FABP-Werte über die gesamte Versuchsdauer konstant niedrig, in der Ischämiegruppe hingegen stiegen sie ab der ersten Stunde an. Ab der 120. Versuchminute kam es zu einem signifikanten Anstieg, welcher im weiteren Versuchverlauf auf einem hohen Niveau. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 und 10 und Abbildung 16 als Mittelwert mit der entsprechenden Standardabweichung dargestellt

	Baseline	Blutflussreduktion				Reperfusion
Zeit	-5	60	120	180	240	300
I-FABP [pg/ml]	191,9 ±212,3	324,2 ±229,4	425,6* ±225,0	458,5* ±246,3	454,8* ±241,9	480,7* ±208,5

Tabelle 10: Parameter zur Messung einer intestinalen Ischämie der Ischämiegruppe: Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP); (n = 6, Mittelwert ± Standardabweichung, * p<0,05 gegenüber Baselinemessung)

	Baseline	Versuchszeit				
Zeit	-5	60	120	180	240	300
I-FABP [pg/ml]	177,0 ±137,1	158,5 ±150,9	159,0 ±109,8	181,3 ±122,1	200,5 ±130,1	207,0 ±161,6

Tabelle 11: Parameter zur Messung einer intestinalen Ischämie der Kontrollgruppe: Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP); (n = 6, Mittelwert ± Standardabweichung)

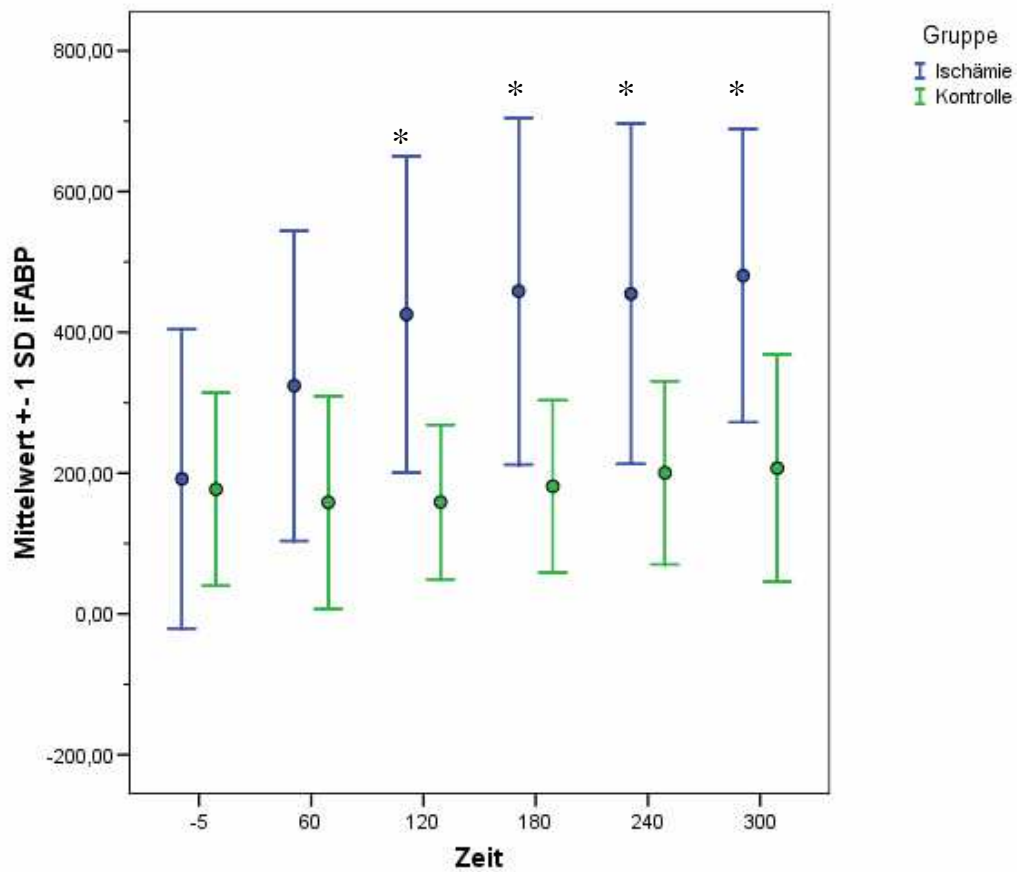


Abbildung 16: Entwicklung der arteriellen Werte des Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) in beiden Gruppen während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (60-300 min) im Vergleich; (jeweils n=6, Mittelwert \pm Standardabweichung)

4 Diskussion

4.1 Das experimentelle Modell

4.1.1 Die Versuchstiere

Für die Untersuchung wurde ein akut instrumentiertes Großtiermodell des Schweins mit einer standardisierten Versuchsanordnung eingesetzt. Die Spezies Schwein ist besonders geeignet, weil sie anatomisch, metabolisch, physiologisch und pathophysiologisch große Ähnlichkeit zum Menschen besitzt [23, 24]. Dies gilt unter anderem für das Herz-Kreislauf-System [4], Leber- und Enzymfunktion [79], sowie den Gastrointestinaltrakt. Insbesondere die Mikrozirkulation ist der humanen Mikrozirkulation sehr ähnlich [44]. Aufgrund der Größe des Tieres lässt sich unkompliziert ein invasives Monitoring, wie z.B. Einbringen eines pulmonal-arteriellen Katheters, durchführen. Es konnten Blutentnahmen für Blutgasanalysen durchgeführt werden, ohne auf Dauer eine relevante Anämie oder Hypovolämie zu induzieren.

4.1.2 Anästhesie

Schweine sind sehr stressempfindliche Tiere [11]. Bereits geringe Schmerzreize, wie das Legen eines venösen Zugangs können das Bild eines „porcine stress syndrome“ [90] auslösen, welches der malignen Hyperthermie des Menschen ähnelt [36]. Zur Prophylaxe des Syndroms wurden die Schweine vor Versuchsbeginn mit einer Dreifachkombination bestehend aus Atropin, Azaperon und Ketamin prämediziert. Diese Medikamentenkombination stellte eine suffiziente Atmung der Tiere bei Abschirmung von etwaigen Stressreizen sicher. Den Tieren wurde nun eine etwa 20- bis 30-minütige Ruhephase gewährt. Erst im Anschluss erfolgte die Venenkanülierung zur Einleitung der eigentlichen Narkose mit Thiopental und Piritramid, sowie die Intubation der Tiere.

Das weitere Vorgehen erfolgte an den anästhesierten, beatmeten Tieren.

Die Narkose wurde mithilfe des volatilen Anästhetikums Isofluran und des Opiats Piritramid aufrechterhalten.

Bei sämtlichen Anästhetika kommt es zu einer Beeinflussung der Durchblutungsrate des Splanchnikusgebiets. Thiopental führt in niedriger Dosierung zu einer Steigerung des Gefäßwiderstandes der Mesenterialgefäße und der Pfortader, in hoher Dosierung durch eine generalisierte Kreislaufdepression zu einer Perfusionsabnahme [87]. Das zur Narkoseaufrechterhaltung verwendete Isofluran ruft konzentrationsabhängig eine Erhöhung des Widerstandes in den Mesenterialgefäßen und Leberarterien, sowie eine Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks im Jejunum hervor [58, 68, 88]. Opiate weisen unterschiedliche hämodynamische Effekte auf: Fentanyl kann die leberarterielle Durchblutung um mehr als die Hälfte reduzieren [22], während diese von Piritramid kaum beeinflusst wird [81]. Insgesamt kann eine Beeinflussung der Hämodynamik durch die verabfolgten Anästhetika nicht vollständig ausgeschlossen werden. Das auf zwei identisch behandelten Gruppen beruhende Versuchskonzept eliminiert diesen potentiellen systematischen Fehler und erlaubt die Analyse auch kleiner, ausschließlich durch die kontrolliert veränderte Variable bedingter Unterschiede. Gleichzeitig kann die negative Beeinflussung der Darmperfusion durch Anästhetikagabe als vernachlässigbar betrachtet werden, da in der Kontrollgruppe weder makroskopisch noch labortechnisch eine Ischämie nachgewiesen werden konnten.

4.1.3 Versuchsdurchführung und Präparation

Die Modelle zur Auslösung einer mesenterialen Ischämie lassen sich aufteilen in medikamentös-systemische und interventionell-lokale Manipulationen der Darmperfusion. Für die vorliegende Untersuchung wurde letzteres Konzept gewählt, um Beeinflussungen des Zielparameters I-FABP durch eventuelle Perfusionsstörungen in anderen Geweben des Organismus zu vermeiden. Um die Durchblutungsreduktion messtechnisch kontrollieren zu können, war eine direkte Flussmessung zu etablieren. Um Flussreduktion und Flussmessung

realisieren zu können, war eine Laparotomie mit Freipräparation der Mesenterialwurzel erforderlich.

Manipulationen am Versuchstier können mit relevanten Veränderungen einhergehen. So ruft die mechanische Manipulation an den Abdominalorganen eine Abnahme des gastrointestinalen Blutflusses hervor [7, 77], welche durch Operationsstress-bedingte Ausschüttung vasoaktiver Substanzen, z.B. Katecholamine, weiter verstärkt wird. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch diese Einflüsse auszuschließen, wurden die Tiere beider Gruppen identisch behandelt und operiert; der einzige Unterschied bestand in der Reduktion des AMS-Blutflusses in der Ischämiegruppe.

Zur Reduktion der durch Blutabnahmen hervorgerufenen Fehler wurden diese über zuvor angelegte Katheter durchgeführt. Die Blutproben wurden unmittelbar nach Abnahme der Diagnostik zugeführt (Blutgasanalysen) bzw. durch Zentrifugation, Trennung der Blutbestandteile und gekühlte Lagerung des Serums weiterverarbeitet.

Wärme- und Feuchtigkeitsverluste durch die offene Laparotomiewunde können durch Absenkung der Körpertemperatur und intravasale Hypovolämie die Homöostase des Organismus stören. Über die gesamte Dauer des Versuches wurden die Tiere deshalb unter kontinuierlicher Kontrolle der Körpertemperatur über eine Wärmematte gewärmt und Flüssigkeitsverluste mittels angewärmter Infusionslösungen ersetzt. In der operativen Phase, bei der Präparation der Abdominalorgane wurden die evertierten Organe mit feuchtwarmen Tüchern bedeckt und das Infusionsregime dem erhöhten Wasserverlust angepasst.

4.1.4 Blutflussreduktion

In der Ischämiegruppe konnte eine ausreichende Hypoperfusion gut erreicht werden. Allerdings zeigten die Ausgangswerte der Ischämiegruppe tendenziell niedrigere Flusswerte. Trotzdem unterschieden sich die Gruppen darin nicht signifikant.

4.1.5 Hämodynamische Parameter

In der Kontrollgruppe hatten die Präparation des Situs und Manipulation an der AMS durch Anlage des Tourniquets keinen Einfluss auf die hämodynamischen Parameter. Die Konstanz der Messwerte in dieser Gruppe belegt, dass es durch den operativen Ablauf des Versuchskonzeptes nicht zu einer relevanten Beeinflussung kam.

In der Ischämiegruppe zeigten sich die Blutdruckwerte über die gesamte Versuchsdauer stabil. Die Herzfrequenz, welche für die Dauer der Okklusion zunächst keine Veränderungen aufwies, stieg während der Reperfusion des ischämischen Darmabschnitts ab der 240. Versuchsminute signifikant von 60 bis 80 Schlägen pro Minute auf bis zu 140 Schläge pro Minute an. Durch die Reperfusion des ischämischen Gewebes kam es, neben der Wiederaufnahme der Energiezufuhr, zur Ausschwemmung toxischer Metabolite und Mediatoren, welche bereits während der ischämischen Phase in den geschädigten Zellen gebildet und freigesetzt wurden. Die Kompensation des Organismus wird vor allem durch sympathoadrenerge Reaktion dominiert. Es kommt zur Vasokonstriktion im präkapillären und venösen Stromgebiet welche zu einer Umverteilung von Flüssigkeit aus dem Extrazellulärraum in die Gefäße führt. Dieses ermöglicht zunächst eine Erhöhung der linksventrikulären Vorlast und führt zu einer HZV-Erhöhung. Konsekutiv kommt es durch die sympathikoadrenerge Aktivierung auch zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und Steigerung der Myokardkontraktilität. Diese Mechanismen dienen der Steigerung des Sauerstoffangebots. Die freigesetzten Metabolite führen nun im weiteren Verlauf zur peripheren Vasodilatation und zum Volumenmangel durch das capillary leak. Letztendlich ist dies der Beginn der Entstehung und Ausbildung eines SIRS beziehungsweise der Sepsis.

Die Versuchstiere wurden während der gesamten Versuchsdauer paCO₂-adaptiert beatmet. Dadurch wurden für die Versuche konstant normokapnische Bedingungen geschaffen. Das Atemminutenvolumen, sowie der Sauerstoff- und

Isoflurananteil wurde primär über das Narkosegerät gesteuert und konstant über die gesamte Versuchsdauer beibehalten. In der Kontrollgruppe sind alle Werte über die gesamte Versuchsdauer konstant auf einem Niveau. Das gilt auch für die Versuchsgruppe bis zur 240. Minuten, der Eröffnung des Tourniquets. Hier ist ein Anstieg bis zur 300. Minute auf 50 mmHg zu beobachten, welcher ebenso wie der Herzfrequenzanstieg auf die Ausschwemmung der schädigenden sauren Metabolite zurückzuführen ist.

4.1.6 Metabolische Parameter

Der Marker I-FABP wurde in dieser Untersuchung auch den bisher verfügbaren Ischämieindikatoren Azidose, gemessen an Hand von paCO_2 , pH, BE und HCO_3 , und Laktat gegenübergestellt.

Laktat und paCO_2 stiegen über die gesamte Versuchsdauer langsam stetig an. Mit Wiedereröffnung des Tourniquets konnten signifikant erhöhte Werte beobachtet werden.

Die Wahl eines Modells, in welchem keine absolute Ischämie, sondern lediglich eine insuffiziente Restperfusion induziert wurde, ermöglichte die Registrierung der kontinuierlich aus dem minderdurchbluteten Darmabschnitt ausgeschwemmt sauren Valenzen und deren sukzessiven Anstieg im systemischen Blutkreislauf.

Unter anaerober Stoffwechsellage kommt es zur Bildung von Laktat und sauren Valenzen (Wasserstoffionen) durch Reduktion des aus der Glykolyse hervorgegangenen Pyruvats:



Laktat wird im gesunden Organismus vor allem hepatisch metabolisiert. Bei vermehrtem Laktatanfall im systemischen Kreislauf kann sich die hepatische Stoffwechselrate auf das 10-fache erhöhen. Ein fokal, z.B. durch intestinale Ischämie, bedingter vermehrter Laktatanfall wird so systemisch erst dann sichtbar, wenn die Abbaukapazität der Leber überschritten wird. Die systemische Laktatkonzentration kann daneben durch andere Mechanismen erhöht sein. Insbesondere bei schwer kranken Patienten können u.a. ein

reduziertes systemisches Sauerstoffangebot, eine hepatische Organdysfunktion oder erhöhte Blutzuckerspiegel zu einem Laktatanstieg führen.

Das Zusammenwirken dieser Faktoren bedingt die geringe Sensitivität und Spezifität der Serumlaktatkonzentration für eine intestinale Durchblutungsstörung.

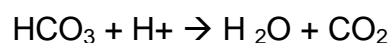
Der vermehrte paCO_2 Anfall im ischämischen Gebiet ist durch 2 Mechanismen zu erklären:

I. Es kommt zur Akkumulation in Gewebe und Blut durch den nun reduzierten Blutfluss

II. Durch die anaerobe Energiegewinnung und den Energieverbrauch kommt es, wie bereits oben beschrieben, zum vermehrten Anfall von sauren Valenzen [39]:

1. Pyruvat \rightarrow 2 ATP + Laktat + 2H^+
2. ATP \rightarrow ADP + P + Energie + H^+

Diese werden durch das Bikarbonat abgepuffert wobei CO_2 entsteht:



Auch hier ist, bedingt durch den reduzierten Blutfluss im Ischämiegebiet, zunächst nur ein langsamer Anstieg des CO_2 zu beobachten. Erst in Folge der Reperfusion kommt es zu einer massiven Ausschwemmung und einem signifikanten Anstieg des CO_2 , welches erst verzögert durch pulmonale Abatmung eliminiert werden kann.

Der pH-Wert sinkt langsam über die gesamte Versuchsdauer und ist bereits eine Stunde vor Beendigung der Ischämie signifikant erniedrigt. Dem liegt vermutlich der erhöhte Anfall saurer Valenzen zugrunde, welcher in der Nettobilanz höher als die Eliminationsrate ist. Der pH-Wert eignet sich aber aufgrund seiner fehlenden Spezifität nicht zur sicheren Diagnose einer Darmischämie. Es lässt

sich lediglich die Aussage treffen, dass im Körper Reaktionen mit vermehrter H⁺-Ionen Anfall stattfinden. Der BE verändert sich konkordant zum pH-Wert. Eine Signifikanz der Werte ist ab der Reperfusion zu beobachten.

Die HCO₃-Konzentration zeigt über die gesamte Versuchsdauer keine Veränderungen.

Ebenso kam es in der Kontrollgruppe zu keinerlei Veränderungen der metabolischen Parameter Laktat, paCO₂, pH, BE und HCO₃.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 I-FABP und vergleichbare Studien

Im Gegensatz zu bisherigen Ischämieparametern kam es beim I-FABP bereits in der ersten Stunde zu einem Anstieg der Werte, welche ab der zweiten Stunde signifikant wurden. Im weiteren Verlauf blieben die Werte signifikant hoch, es kam aber zu keinem weiteren Anstieg. Selbst bei Reperfusion erhöhten sich die gemessenen Werte nur leicht.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Schwein auf den Menschen wurde von Niewold et. al. untersucht. Bereits in früheren Studien konnten sie darstellen, dass Schweine, analog zum Menschen, vulnerabel für intestinale Perfusionsstörungen sind [67]. Eine vorangegangene DNA-Analyse des pl-FABP durch Gerbers et.al. zeigt 85-86% Übereinstimmung gegenüber hl-FABP [29]. Dies veranlasste Niewold et. al. zunächst durch Einbringen der Gensequenz in *Escherichia coli* artifiziell pl-FABP zu erzeugen, welches dann mithilfe eines ELISA-Kits für hl-FABP untersucht werden konnte. Es zeigte sich, dass pl-FABP mithilfe des ELISA detektierbar war. In einem zweiten Schritt wurde nun Serum aus Versuchen mit Schweinen, bei denen eine intestinale Ischämie mit Restflüssen von 10% erzeugt wurde, analysiert. Auch hier waren die Ergebnisse positiv. Hierdurch konnten Niewold et.al.

zeigen, dass die Ergebnisse aus Versuchen mit Schweinen auch auf den Menschen übertragbar sind.

Holmes et.al [43] untersuchte 29 Patienten, die sich einer kardialen Bypassoperation unterziehen mussten. Herzchirurgische Eingriffe, vor allem die Anlage von aortokoronaren Bypässen, gehen mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer postoperativen gastrointestinalen Ischämie einher. Die Gründe hierfür sind weitgehend unklar. In der Studie von Holmes wurde die Konzentration des I-FABP im Urin der Patienten gemessen und mit dem klinischen Verlauf der Patienten korreliert. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten ohne klinischen Anhalt für eine Darmischämie auch kein I-FABP im Urin nachgewiesen werden konnte. Gab es jedoch klinische Hinweise auf eine gastrointestinale Ischämie, so war auch der Nachweis möglich. Die Bestimmung der I-FABP Konzentration erfolgte mittels eines Radioimmunoassays (RIA), die Ergebnisse lagen größenordnungsmäßig im Bereich von ng/ml. Es zeigte sich also, dass nicht nur Serumbestimmungen, sondern auch Messung der I-FABP-Konzentrationen im Urin für die Diagnose einer Darmischämie verwendet werden können.

Dies wird bestätigt durch eine klinische Studie von Cronk et.al. [19], die bei 21 Patienten mit der klinischen Diagnose einer gastrointestinalen Ischämie sowohl Serum als auch Urin untersuchten. Der Nachweis fand mithilfe eines ELISA statt. Die Tests galten als positiv wenn 1000 pg/ml I-FABP im Urin und 100 pg/ml im Serum detektiert werden konnten. Bei drei Patienten kam es zur Bestätigung der Diagnose und in allen 3 Fällen konnten sowohl im Urin als auch im Serum signifikante I-FABP-Werte bestimmt werden. Im Gegensatz dazu fanden sich bei den anderen 18 Patienten nur bei drei Patienten positive Urinproben und bei vier Patienten positive Serumproben. Die Bestimmung der Werte im Urin erweist sich mit 83% gegenüber 78% sogar als spezifischer als die Bestimmung im Serum. Die Studie war so angelegt, dass den Patienten Blut- und Urinproben bei Aufnahme in das Krankenhaus abgenommen wurden, womit keine Aussage über den Zeitpunkt des Ischämiebeginns und damit kein

einheitlicher Zeitpunkt der Bestimmung eingehalten werden konnte. Dies könnte die Aussagekraft dieser Studie beeinträchtigen.

Als einen weiteren möglichen Bestimmungsort untersuchten Sonnino et. al. [80] die Peritonealflüssigkeit von pädiatrischen und adulten Patienten mit und ohne gastrointestinale Pathologien. Als solche zählten Darminkarzerationen, Appendizitiden, gastrointestinale Ischämien und nekrotisierende Enterokolitiden, welche vor allem in der Pädiatrie und Neonatologie zu finden sind. Auch hier erfolgte die Untersuchung mittels ELISA, die Maßeinheit war ng/ml und die Detektionsschwelle lag bei 2,7 ng/ml. Es zeigte sich, dass es bei gastrointestinalen Pathologien zu einem signifikanten Anstieg der Werte kam, während bei den Patienten ohne gastrointestinalen Pathologie keine Messwerte für I-FABP ermittelbar waren. Neben Serum und Urin stellt damit die Peritonealflüssigkeit ein drittes der Diagnostik zugängliches Medium dar, welches allerdings in der Praxis schwerer zugänglich ist.

Sonnino et.al. fanden nicht nur bei Patienten mit gastrointestinaler Ischämie, sondern auch bei Patienten mit anderen nichtischämisch bedingten gastrointestinalen Pathologien erhöhte I-FABP-Werte in der Peritonealflüssigkeit. In einer Untersuchung zeigten Kanda et.al. [46] deutliche Unterschiede in den Werten bei verschiedenen gastrointestinalen Pathologien. Die Studie schloss 13 Patienten mit nachgewiesener gastrointestinaler Ischämie, 35 gesunde Probanden und 48 Patienten mit akuten abdominellen Beschwerden, welchen aber keine Darmischämien zugrunde lagen, ein. Die Bestimmung erfolgte aus dem Serum mithilfe EIA, die Maßeinheit war ng/ml. Bei den gesunden Probanden lagen die gemessenen Werte unterhalb von 67ng/ml. Es erfolgt keine weitere Spezifizierung dieser Angaben. Vergleichbar waren die Werte der Patienten mit akutem Abdomen ohne ischämisches Ereignis. Hier ergaben sich Werte zwischen 20 – 87 ng/ml, im Mittel wurden 27,4 ng/ml gemessen. Bei den Ischämiepatienten lagen die Werte zwischen 20-1496 ng/ml deutlich darüber. Der Mittelwert betrug hier 265,8 ng/ml. Fünf dieser Patienten hatten einen

Mesenterialinfarkt; hier lagen die Werte durchweg über 100 ng/ml. Diese Untersuchung untermauert die These, dass es sich beim I-FABP um einen sowohl sensitiven als auch spezifischen Marker speziell für die mesenterialen Ischämien handelt.

Pelsters et.al [74] untersuchten in einer Studie die Serumwerte von I-FABP und L-FABP von gesunden Probanden mit Serumwerten bzw. Gewebswerten von lebenden und verstorbenen Patienten mit hepatischen und gastrointestinalen Erkrankungen. Beim L-FABP handelt es sich um einen Subtyp aus der Gruppe der Fettsäurebindenden Proteine, welcher hauptsächlich in der Leber exprimiert wird. Pelsters fanden, dass das L-FABP nicht nur in der Leber, sondern auch im Intestinaltrakt und in den Nieren exprimiert wird. Auch hat es ähnliche Verteilungsmuster entlang des Gastrointestinaltraktes mit den höchsten Konzentrationen im Duodenum und den niedrigsten im Kolon. Interessanterweise war das L-FABP sensitiver als das I-FABP mit einem signifikanten Anstieg bei allen acht Patienten mit einer nachgewiesenen Darmischämie, während nur fünf dieser Patienten einen signifikanten I-FABP-Anstieg aufzeigten.

Ein weiteres Anwendungsgebiet findet sich in der Diagnose der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC). Diese Erkrankung tritt fast ausschließlich in der Neu- und Frühgeborenenphase auf. Vor allem Kinder mit Geburtsgewicht < 1500g sind betroffen. Die Symptome präsentieren sich sehr unspezifisch, es finden sich blutige Stühle, Pneumatosis intestinalis und abdominelle Beschwerden. Wie bei der gastrointestinalen Ischämie sind die Frühsymptome sehr unspezifisch und weisen nicht zwangsläufig auf ein intestinales Geschehen hin. Fulminante Verläufe können fast symptomlos beginnen, während leichte Verläufe unter Umständen mit schwerer allgemeiner Beeinträchtigung auffallen.

Edelson et. al. [25] entnahmen 31 Säuglingen in allen 3 Stadien der Erkrankung 8 und 24 Stunden nach Diagnose der Erkrankung Blut und untersuchten dieses

mittels eines RIA. Die Werte wurden in ng/ml gemessen. Bei allen 7 Kindern im Stadium III der Erkrankung konnten signifikante Erhöhungen des I-FABP im Serum nachgewiesen werden, aber nur bei 3 von 24 Kindern in den Stadien I und II. Zusätzlich waren die I-FABP-Level der Kinder mit NEC in Stadium III unabhängig von den sich präsentierenden Symptome signifikant höher (21,3 ng/ml nach 8 h) als die derer in den ersten zwei Stadien (0,42 bzw. 0,61 ng/ml nach 8 h). Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Höhe der I-FABP-Werte mit der Schwere der gastrointestinalen Pathologie einhergeht.

Vorerst scheint die Serumbestimmung die Methode der Wahl für eine frühzeitige Detektion von Ischämien mit niedrigem Restfluss zu sein. Zu prüfen ist, ob auch bei vollständiger mesenterialarterieller Okklusion und damit prinzipiell fehlender Substanzausschwemmung intestinal generierte Proteinmarker im systemischen Blut nachgewiesen werden können. Möglicherweise würde sich in diesen Fällen die Untersuchung der Peritonealflüssigkeit als hilfreich erweisen, welche unabhängig von systemischer Perfusion und Restflussraten im Ischämiegebiet wäre. Es bleibt zu untersuchen, ob in Zukunft eine I-FAPB-Bestimmung sowohl im Serum, Urin und auch in der Peritonealflüssigkeit gleichzeitig erfolgen sollte oder zumindest bei persistierendem Verdacht und negativem Ergebnis der vorhergehenden Probe konsekutiv vorzunehmen wäre. Hier können sich je nach Zielsetzung – Screening oder Bestätigung einer bereits bestehenden Verdachtsdiagnose – unterschiedliche diagnostische Vorgehensweisen als hilfreich erweisen.

Auffällig ist die Diskrepanz bei der Wahl der Methode zur Bestimmung der I-FABP-Konzentration. Obwohl in der Mehrheit der veröffentlichten Untersuchungen mit der Wertbestimmung mithilfe eines ELISA gearbeitet wird, finden sich auch Bestimmungen mithilfe des RIA (Lieberman et. al.) und des EIA (Kanda et.al.). Ebenso fällt eine Variabilität der gemessenen Größenordnungen auf. Sowohl Angaben in ng/ml als auch in pg/ml sind zu finden. So geben Sonnino et.al. als unterste Grenze des Messbaren 2,71 ng/ml an, während Holmes et.al noch Werte bis 1,87 ng/ml beim Gesunden

detektieren konnten. Es bleibt abzuwarten, ob sich international ein Messverfahren mit einheitlichen Messwerten wird etablieren können, das reliable Vergleichbarkeit zu gewährleisten im Stande ist.

Es bedarf auch weiterer Evaluation, ob die Höhe der gemessenen I-FABP-Werte mit der Schwere der Schädigung korreliert und daraus reliable Aussagen zu weiterem Verlauf und Therapieoptionen der Erkrankung abgeleitet werden können.

4.2.2 Andere Marker intestinaler Ischämie

Neben der Evaluation des I-FABP als Marker der Darmischämie wurden in neuerer Zeit weitere Laborparameter auf ihre Eignung als Früherkennungsparameter untersucht. Morris et. al [64] untersuchten in einem tierexperimentellen Modell mit Meerschweinchen nach Induktion einer etwa 30 minütigen Ischämien, in deren Folge es zu moderaten bis makroskopisch nicht feststellbaren mukosalen Schäden kam, und bis zu sechsstündigen Ischämien, in deren Folge es zu moderaten bis schweren mukosalen Schädigungen kam, die zytosolische β -Glucosidase (CBG) im Serum. Bei der CBG handelt es sich um ein 53 KD großes Enzym, welches hauptsächlich in der Leber, aber auch in relevanten Anteilen im Darm und Pankreas vorkommt. Es wurde auch beim Menschen nachgewiesen. Die Arbeitsgruppe fand auch bei den kurzen ischämischen Phasen bereits nach einer Stunde einen signifikanten Anstieg des Parameters, der seinen Gipfel nach vier Stunden erreichte. Dabei schien dieser Anstieg unabhängig von einer anschließenden Reperfusion zu sein. Weiterhin korrelierte in dieser Studie das Maß des Enzymanstiegs mit der Größe und damit potentiellen Gefährlichkeit der Ischämie und dem daraus resultierenden Schaden.

Gumaste et. al [37] untersuchten in einer ähnlichen Studie mit Ratten den Serumparameter Alkoholdehydrogenase als schnellen Marker für eine Darmischämie. Hier wurden die Versuchstiere einer einstündigen mesenterialen Okklusion ausgesetzt. Anschließend wurde den Tieren ischämienah und ischämieferrn (Portalvenen, Aorta, rechter Ventrikel) Orten Blut entnommen und das Serum auf ADH getestet. Zum Ausschluss einer

hepatischen Ursache für einen ADH-Anstieg wurde zeitgleich in Portalblut und Blut des rechten Herzventrikels das SGPT (Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase) bestimmt und zur Kontrolle Lebergewebe histologisch untersucht. Es zeigten sich erhöhte ADH-Werte im systemischen Kreislauf. Zusätzlich wurde durch eine Studie von Chrostek et. al. [17] dargestellt, dass die bei chronischem Alkoholabusus erhöhten ADH-Werte nicht der geschädigten Leber, sondern dem Gastrointestinaltrakt entstammen, so dass die Leber als Ursache für erhöhte ADH-Werte vernachlässigt werden kann

Insgesamt handelt es sich bei den beschriebenen Studien, vor allem bei Morris et. al., um vielversprechende Ansätze für Laborparameter zur frühzeitigen Detektion ischämischer Geschehen im Gastrointestinaltrakt. Interessant wäre hier das Vorliegen konkordanter Ergebnisse bei Untersuchungen mit humanen Probanden mit dem Krankheitsbild intestinaler Ischämien um eine Relevanz des tierischen Modells zu bestätigen.

Ein anderes Konzept verfolgt die von Knichwitz et. al [49] entwickelte tonometrische CO₂-Messung im peritonealen Raum. Hierbei wurde bei Schweinen eine lokale gastrointestinale Ischämie induziert und jeweils ein fiberoptischer Sensor zur Erfassung der CO₂-Konzentration in die freie Bauchhöhle und in einen nicht dem Ischämiegebiet angrenzenden Darmabschnitt platziert. Bei Ischämiegeschehen entstehen anaerobe Bedingungen, die im Rahmen der Abpufferung der entstehenden Wasserstoffionen aus der anaeroben Glykolyse zu einem vermehrten Anfall von CO₂ führen. Da bei vollständiger Okklusion kein beziehungsweise bei Minderperfusion kaum ein Abtransport des CO₂ aus dem Ischämiegebiet stattfindet, steigt die Konzentration in diesem Gebiet stark an. Dieser Anstieg des CO₂-Partialdruckes konnte in der freien Peritonealhöhle mit nur kurzer zeitlicher Verzögerung nachgewiesen werden, während bei der intraluminalen Messung keine signifikanten Veränderungen auftraten.

4.3 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung zeigen, konkordant zu anderen Studien, dass es sich bei I-FABP um einen viel versprechenden, frühzeitig reagierenden Marker zur Detektion der Darmischämie handelt. Er ist im Vergleich zu den bisherigen diagnostischen Laborparametern sowohl deutlich sensitiver als auch spezifischer. Da der Zeitpunkt des Therapiebeginns entscheidend ist für Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten, resultiert daraus eine starke Überlegenheit. Diese, in einer Reihe von humanen Beobachtungsstudien und Kleintiermodellen aufgestellte Hypothese konnte in dieser Untersuchung erstmals an einem dem Menschen nahe kommenden Modell mit definierter intestinaler Hypoperfusion verifiziert werden.

Für die weitere Entwicklung des Parameters sind differenzierte Analysen von Kinetik und Abbau des I-FABP in Serum, Urin und Peritonealflüssigkeit wünschenswert. Genauere Kenntnisse über die Korrelation zwischen der Menge betroffenen Gewebes und dem Konzentrationsanstieg wären für klinische Beurteilung der Ergebnisse hilfreich, um unter Umständen frühzeitig auf die Größe des Ischämiegebiets schließen und therapeutische Konsequenzen ableiten zu können. Einen anderen Ansatz muss die Untersuchung des L-FAPB im Zusammenhang mit dem I-FABP darstellen; unter Umständen verbirgt sich in der Kombination beider Marker eine verbesserte Sensitivität für die schnelle Diagnostik der Darmischämie [74]. Auch andere Parameter haben sich in Studien im Bezug auf eine frühzeitige und valide Diagnose von Darmischämien als viel versprechend erwiesen. Diese müssen ebenso wie das I-FABP im Hinblick auf Praktikabilität, Zeitaufwand und Kosten der Bestimmung untersucht und verglichen werden.

Auch wäre noch Klarheit bezüglich der falschpositiven Erhöhung des I-FABP anzustreben, um die Diagnosesicherheit besser beurteilen zu können.

Abschließend ist festzustellen, dass I-FABP unter den beschriebenen experimentellen Bedingungen einer Ischämie durch mesenterialarterielle

Okklusion, im Gegensatz zum Parameter Laktat, das Vorliegen der Perfusionsstörung frühzeitig und sensitiv detektieren kann.

5 Literaturverzeichnis

1. American Gastroenterological Association (2000) A technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterol* 118: 954-968
2. American Gastroenterological Association (2000) Medical Position Statement: Guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 118: 951-953
3. Bass NM, Barker ME, Manning JA, Jones AL, Ockner RJ (1989) *Hepatology* 9: 12-21
4. Beglinger R, Becker M, Eggenberger E, Lombard C (1975) The Goettingen miniature swine as an experimental animal. 1. Review of literature, breeding and handling, cardiovascular parameters. *Res Exp Med* 165(3):251-63.
5. Berchthold R, Bruch HP, Trentz O intestinale Durchblutungsstörungen. In: Urban und Fischer (Hrsg) *Chirurgie* 4. Aufl. S 806-807
6. Betzler M (1998) Chirurgisch-technische Leitlinien bei intestinaler Ischämie. *Der Chirurg* 69(1): 1-7
7. Bohrer SL, Rogers EL, Koehler RC, Traystman RJ (1981) Effect of hypovolemic hypotension and laparotomy on splanchnic and hepatic arterial blood flow in dogs. *Curr Surg* 38(5): 325-8.
8. Boley SJ, Feinstein FR, Sammartano R, Brandt LJ, Sprayregen S (1981) New concepts in the management of emboli of the superior mesenteric artery. *Surg Gynecol Obstet* 153: 561-569
9. Brandt LJ, Boley SJ (2000) AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. 118: 954-68 (951-3)
10. Brecher P, Saouaf R, Sugarman JM, Eisenberg D, LaRosa K (1984) Fatty acid transfer between multilamellar liposomes and fatty acid binding proteins, *J Biol Chem* 259 (21): 13395-13401
11. Breinekova K, Svoboda M, Smutna M, Vorlova L (2006) Markers of acute stress in pigs. *Physiol Res* 22

12. Brown RA, Chiu CJ, Scott HJ, Gurd FN (1970) Ultrastructural changes in the canine ileal mucosal cell after mesenteric arterial occlusion. *Arch Surg* 101(2): 290-7
13. Brunaud L, Antunes L, Collinet-Adler S, Marchal F, Ayav A, Bresler L, Boissel P (2000) Acute mesenteric venous thrombosis: Case for nonoperative Management. *Journal of Vascular Surgery* 34(4): 673-679
14. Büchel H, Guerra A, Stoffel F, Müller W (1993) Mesenterialinfarkt bei akuter Mesenterialvenenthrombose. *Helvetica chirurgica acta* 60(6): 953-956
15. Catala A, Avanzati B (1983) Oleic acid transfer from microsomes to egg lecithin liposomes: participation of fatty acid binding protein, *Lipids* 18 (1): 803-807
16. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Schott HJ, Gurd FN (1970) Intestinal mucosal lesion in low flow states I. A morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 101(4): 478-83
17. Chrostek L, Szmitkowski M, Wierzchowski J (1994) Activity of class I and II alcohol dehydrogenase in the sera of alcoholics. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 32(12):881-4.
18. Clavien PA (1990) Diagnosis and Management of mesenteric infarction. *Br J Surg* 77: 601-603
19. Cronk DR; Houseworth TP, Cuadrado DG, Herbert GS, McNutt PM, Azarow KS (2006) Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. *Curr Surg* 63(5): 3225.
20. Deitch EA (1993) Multiple Organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 218(2): 117-34
21. Deitch EA, Bridges W, Berg R, Specian RD, Granger DN (1990) Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation: the role of neutrophils and hydroxyl radicals. *J Trauma* 30(8): 942-51
22. Dhasmana KM, Prakash O, Saxena PR (1982) Effects of fentanyl, and the antagonism by naloxone, on regional blood flow and

- biochemical variables in conscious rabbits. Arch Int Pharmacodyn Ther 260(1): 115-29.
23. Dodd WJ (1982) The pig model for biochemical research. Fed Proc 41: 247-256
 24. Douglas WR (1972) Of pigs and men and research: a review of applications and analogies of the pig, in human medical research. Space Life Sci 3: 226-234
 25. Edelson MB, Sonnino RE, Bagwell CE, Lieberman JM, Marks WH, Rozycki HJ (1999) Plasma intestinal fatty acid binding protein in neonates with necrotizing enterocolitis: a pilot study. J Pediatr Surg 34(10): 1453-7.
 26. Fink MP (1993) Adequacy of gut oxygenation in endotoxemia and sepsis. Crit Care Med 21: S4-8
 27. Fink MP (2003) Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. Curr Opin Crit Care 9:143-151
 28. Fong YM, Marano MA, Moldawer LL, Wei H, Calvano SE, Kenney JS, Allison AC, Cerami A, Shires GT, Lowry SF (1990) The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. J Clin Invest 85(6): 1896-904
 29. Gerbens F, Oostenrijk DAM, Niewold TA (2001) Intestinal Fatty acid binding protein as an objective diagnostic marker for pig health and welfare. 4th lipid binding protein conference. Maastricht, the Netherlands
 30. Glatz JF, van Nieuwenhoven FA, Luiken JJ, Schaap FG, van der Vusse GJ (1997) Role of membrane associated and cytoplasmatic fatty acid binding proteins in cellular fatty acid metabolism. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 57 (4-5):
 31. Gollin G, Marks WH (1993) Elevation of circulating intestinal fatty acid binding protein in a luminal contents-initiated model of NEC. J Pediatr Surg 28: 367-371

32. Gollin G, Marks C, Marks WH (1993) Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery* 113(5): 545-51
33. Gollin G, Zieg PM, Cohn SM, Lieberman JM, Marks WH (1999) Intestinal mucosal injury in critically ill surgical patients: preliminary observations. *Am Surg* 65(1): 19-21.
34. Granger DN, Rutili G, McCord JM (1981) Superoxide Radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology*, 81(1): 22-9
35. Greten H (2005) Akutes Abdomen In: Greten H (Hrsg) Thieme Innere Medizin , Thieme Verlag Stuttgart, 11. Aufl. S 760
36. Gronert GA (1980) Malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 53(5): 395-423.
37. Gumaste UR, Joshi MM, Mourya DT, Barde PV, Shrivastav GK, Ghole VS (2005) Alcohol dehydrogenase: a potential new marker for diagnosis of intestinal ischemia using rat as a model. *World J Gastroenterol* 14;11(6): 912-6.
38. Guthmann F, Borchers T, Wolfrum C, Wustrack T, Bartholomaeus S, Spener F (2002) Plasma concentration of intestinal- and liver-FABP in neonates suffering from necrotizing enterocolitis and in healthy preterm neonates. *Mol Cell Biochem* 239(1-2): 227-34.
39. Gutierrez G (1991) Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med* 19 (5):619-626
40. Haglund U, Abe T, Ahren C, Braide I, Lundgren O (1976) The intestinal mucosal lesions in shock II. The intestinal mucosal lesions and the cardiovascular derangement following regional shock. *Eur Surg Res* 8(5): 448-60
41. Haglund U, Bergqvist D (1998) Intestinal ischemia – the basics. *Langenbecks archives of surgery* 384(3): 233-238
42. Hallback DA, Jodal M, Lundgren O, (1978) Intestinal counter current. *Gastroenterology* 75(3): 553-4
43. Holmes JH^{4th}, Lieberman JM, Probert CB, Marks WH, Hill ME, Paull DL, Guyton SW, Sacchetti J, Hall RA (2001) Elevated intestinal fatty

- acid binding protein and gastrointestinal complications following cardiopulmonary bypass: a preliminary analysis. *J Surg Res* 100(2): 192-6
44. Jodal M, Lundgren O (1986) Countercurrent mechanisms in the mammalian gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 91(1): 225-41.
 45. Kaikaus RM, Bass NM, Ockner RK (1990) Functions of fatty acid binding protein. *Experientia* 46(6): 617-630
 46. Kanda T, Nakatomi Y, Ishikawa H, Hitomi M, Matsubara Y, Ono T, Muto T (1992) Intestinal fatty acid-binding protein as a sensitive marker of intestinal ischemia. *Dig Dis Sci* 37(9): 1362-7.
 47. Knichwitz G, Kruse C (2006) Gastrointestinale Perfusionsstörungen In: Van Aken HK, Reinhardt K, Zimpfer M, Welte T (Hrsg) *Intensivmedizin, 2. Auflage*, S1283
 48. Knichwitz G, Kruse C, van Aken H (2005) Intestinal malperfusion in critical care patients, *Anaesthesist* 54(1): 41-8. Review. Erratum in: *Anaesthesist*. 2005 Aug;54(8):807.
 49. Knichwitz G, Rotker J, Brussel T, Kuhmann M, Mertes N, Möllhoff T (1996) A new method for continuous intramucosal PCO₂ measurement in the gastrointestinal tract. *Anesth Analg* Jul 83(1): 6-11
 50. Kolkman JJ, Mensink PB (2003) Non-occlusive mesenteric ischemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Jun;17(3):457-73
 51. Kolkman JJ, Mensink PB, van Petersen AS, Huisman AB, Geelkerken RH (2004) Clinical approach to chronic gastrointestinal ischemia: from 'intestinal angina' to the spectrum of chronic splanchnic disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* (241):9-16.
 52. Kolkman JJ, Reeders JW, Geelkerken RH (2000) Gastrointestinal surgery and gastroenterology. VIII. Gastroenterologic aspects of chronic gastrointestinal ischemia. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 22;144(17):792-7.

53. Kraehenbuhl JP, Corbett M (2004) Keeping the gut microflora at bay. *Science* 303: 1624-5
54. Levy M, Fink MP, Marshall JC (2003) for the international sepsis definitions conference, *Crit Care Med* 31: 1250-1256
55. Lieberman JM, Marks WH, Cohn S, Jaicks R, Woode L, Sacchetti J, Fischer B, Moller B, Burns G (1998) Organ failure, infection, and the systemic inflammatory response syndrome are associated with elevated levels of urinary intestinal fatty acid binding protein: study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit. *J Trauma* 45(5): 900-6.
56. Lock G (2002) Acute mesenteric ischemia: classification, evaluation and therapy. *Acta Gastroenterol Belg* 65(4): 220-5
57. Lüllmann H, Mohr K (1999) Spasmolytika In: *Glatte Muskulatur, Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkung verstehen Medikamente gezielt einsetzen*, Georg Thiemeverlag Stuttgart, 14. Aufl S116
58. Lundeen G, Manohar M, Parks C (1983) Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1.0 and 1.5 MAC isoflurane anesthesia with or without 50% nitrous oxide. *Anesth Analg* 62(5): 499-512
59. Lundgren O, Haglund U (1978) The pathophysiology of the intestinal counter current exchanger. *Life Sci* 23(14): 1411-22
60. Lush CW, Kvietys PR (2000) Microvascular Dysfunction in sepsis. *Microcirculation* 7: 83-101
61. Marshall JC, Christou NV, Meakins L (1993) The gastrointestinal tract. The undrained abscess of multiple organ failure. *Ann Surg* 218:111-119
62. Messmer K (1967) Intestinal factors in shock: intestinal circulation. *Langenbecks Arch Chir* 310: 890-909
63. Mishima Y (1988) Acute mesenteric ischemia *Jpn J Surg* 18: 615-619

64. Morris S, Hays W, Enomoto M, Glew R, Feddersen R, Fry D, Morris D (1999) Serum cytosolic beta-glucosidase elevation and early ischemic injury to guinea pig small intestine. *Surgery* 125(2): 202-10.
65. Newman TS, Magnuson TH, Ahrendt SA (1998) The changing face of mesenteric infarction. *Am Surg* 64: 611-616
66. Niewold TA, Meinen M, van der Meulen J (2004) Plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. *ResVetSci* 77(1): 89-91.
67. Niewold TA, van Essen GJ, Nabuurs MJA, Stockhofe Zurwieden N, van der Meulen J (2000) A review of porcine pathophysiology: a different approach to disease. *Veterinary Quarterly* 22: 209-212
68. Noldge GF, Priebe HJ, Kopp KH, Pelchen T, Riegel W, Geiger K (1990) Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. *Anesth Analg* 71(3): 258-67.
69. Ockert D, Bergert H, Konopke R, Saeger HD (2002) Das akute Abdomen. *Der Gynäkologe* 35: 336-39
70. Ockner RK, Manning JA, Kane JP (1982) Fatty Acid Binding Protein. Isolation from the rat liver, characterization and immunochemical quantification. *J Biol Chem* 257: 7872-8
71. Ockner RK, Mannings JA (1974) *J Clin Invest* 54: 326
72. Papa M, Halperin Z, Rubinstein E, Orenstein A, Gafin S, Adar R (1983) The effect of ischemia of the dog's colon transmural migration of bacteria and endotoxin. *J Surg Res* 35 (3): 264-9
73. Parks DA, Williams TK, Beckman JS (1988) Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: A reevaluation. *AM J Physiol* 254: 768-74
74. Pelsers MM, Namiot Z, Kisielewski W, Namiot A, Januszkiewicz M, Hermens WT, Glatz JF (2003) Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin Biochem* 36(7): 529-35.

75. Price HL, Deutsch S, Marshall BE, Stephen GW , Behar MG, Neufeld GR (1966) Hemodynamic and metabolic effects of hemorrhage in men with particular reference to the splanchnic circulation. *Circ Res* 18 (5): 469-74
76. Schmid A (2003) In: Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B (Hrsg), *Chirurgie*, 2.Aufl S 906-910
77. Seltzer JL, Ritter DE, Starsnic MA, Marr AT (1985) The hemodynamic response to traction on the abdominal mesentery. *Anesthesiology* 63(1): 96-9.
78. Sheperd AP, Kiel JW (1992) A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus. *Am J Physiology* 262: 1136-42
79. Short CR, Stith RD (1973) Perinatal development of hepatic microsomal mixed function oxidase activity in swine. *Biochem Pharmacol* 22(11): 1309-19.
80. Sonnino R, Ereso G, Arcuni J, Franson R (2000) Human intestinal fatty acid binding protein in peritoneal fluid is a marker of intestinal ischemia. *Transplant Proc* 32(6):1280.
81. Spiegel HU, Bergermann M, Hauss J, Wendt M, Schonleben K (1986) High-dose piritramide basal anesthesia in experimental anesthesia and surgery. *Anaesthesist* 35(1):36-42.
82. Spiro HM (1993) An internists approach to acute abdominal pain. *Med Clin North Am* 77: 963-972
83. Stallmach A (2003) In: *Vaskuläre Erkrankungen*, Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 6. Aufl S.612
84. Sweetser DA, Heuckeroth RO, Gordon JI (1987) The metabolic significance of mammalian fatty acid binding protein:abundant proteins in search of a function. *Annu Rev Nutr* 7: 337-359
85. Takala J (1996) Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth* 77(1): 50-8
86. Theuer CJ, Wilson MA, Steeb GD, Garrison RN (1993) microvascular vasokonstriction and mucosal hypoperfusion of the rat small intestine during bacteremia. *Circ Shock* 40(1): 61-8

-
87. Thomson IA, Fitch W, Hughes RL, Campbell D, Watson R (1986) Effects of certain i.v. anaesthetics on liver blood flow and hepatic oxygen consumption in the greyhound. *Br J Anaesth* 58(1):69-80.
 88. Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL (1985) Intestinal circulation during inhalation anesthesia. *Anesthesiology* 62(4):462-9.
 89. Vance DE, Vance JE (1985) In: *Biochemistry of lipids and membranes*. P.Elias Menlo Park Benjamin Cummings S. 593
 90. Wendt M, Bickhardt K, Herzog A, Fischer A, Martens H, Richter T (2000) Porcine stress syndrome and PSE meat: clinical symptoms, pathogenesis, etiology and animal rights aspects. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2000 113(5): 173-90.
 91. Yilmaz AT, Arslan M, Demirkilic U, Ozal E, Kuralay E, Bingol H, Oz BS, Tatar H, Ozturk OY (1996) Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac surgery* 10: 763-767

6 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Gegenstromprinzip der Darmzotte	3
Abbildung 2: Darmzottendurchblutung	5
Abbildung 3: Leitlinien der American Gastroenterological Association	9
Abbildung 4: Diagnostischer Algorhythmus zur Differenzierung der Ischämiegenese	19
Abbildung 5: Versuchprotokoll und Messzeitpunkte	28
Abbildung 6: Verlauf der Herzfrequenz	34
Abbildung 7: Verlauf des systolischen Blutdrucks	35
Abbildung 8: Verlauf des diastolischen Blutdrucks	36
Abbildung 9: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks	37
Abbildung 10: Entwicklung des arteriellen partiellen Kohlendioxidanteil	41
Abbildung 11: Entwicklung des arteriellen Laktats	42
Abbildung 12: Entwicklung des arteriellen pH-Werts	43
Abbildung 13: Entwicklung der arteriellen Basenabweichung	44
Abbildung 14: Entwicklung des arteriellen Bicarbonats	45
Abbildung 15: Verlauf des Flusses in der Arteria mesenterica superior	47
Abbildung 16: Entwicklung der arteriellen Werte des Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) in beiden Gruppen	49

7 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Klinische Stadieneinteilung der akuten Ischämie	11
Tabelle 2: Stadieneinteilung der chronischen Ischämie	12
Tabelle 3: medikamentöse Therapie der NOMI	21
Tabelle 4: Zeitplan der Datenerhebung während des Versuchsablaufes	30
Tabelle 5: Hämodynamische Parameter der Gruppe 1	32
Tabelle 6: Hämodynamische Parameter der Gruppe2	33
Tabelle 7: Säure-Base Haushalt und Laktat in der Ischämiegruppe	39
Tabelle 8: Säure-Base Haushalt und Laktat in der Kontrollgruppe	40
Tabelle 9: mesenteriale Perfusion der Ischämiegruppe und der Kontrollgruppe	46
Tabelle 10: Parameter zur Messung einer intestinalen Ischämie der Ischämiegruppe	48
Tabelle 11: Parameter zur Messung einer intestinalen Ischämie der Kontrollgruppe	48

8 Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Hemme
ADH	Alkoholdehydrogenase
AF	Atemfrequenz
AGA	American Gastroenterological Society
AMS	Arteria mesenterica superior
AMV	Atemminutenvolumen
BD	Blutdruck
BE	arterieller Basenüberschuß
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
cAMP	Cyklo Adenosintriphosphat
cbg	zytosolische β -Glucosidase
CCO	Continous Cardiac Output
cGMP	Cyklo Guanosintriphosphat
CK	Kreatinkinase
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
EIA	Enzymeimmunoassay
EKG	Elektrokardiogramm
et	endtidal
HCO ₃	arterielles Bikarbonat
hi-FABP	human intestinal fatty acid binding protein
HZV	Herzzeitvolumen
i	inspiratorisch
IE	Internationale Einheiten
I-FABP	intestinal Fatty Acid-Binding Protein
Iso	Isofluran
KD	Kilodalton
Lac	arterieller Laktat
L-FABP	liver Fatty Acid Binding Protein

MAP	median arterial pressure
mg/h	Milligramm pro Stunde
ml	Milliliter
ml/min	Milliliter pro Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	millimol
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
O ₂	Sauerstoff
p	Partialdruck
paCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
pH	arterieller pH
pH	pourvoir Hydrogene, negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen
pI-FABP	porcine intestinal fatty acid binding protein
RIA	Radioimunoassay
RR	Riva Rocci, Bezeichnung für den Blutdruck
SGPT	Serumglutamat Pyruvat Transaminase
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SMI	Arteria mesenterica inferior
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
usw	und so weiter
VT	Tidalvolumen
z.B.	zum Beispiel
ZVD	Zentralvenöser Druck
α	Alpha
β	Beta
μ m	Mikrometer

9 Lebenslauf

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Gisbert Knichwitz danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für zahlreiche Anregungen für die Fertigstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Claudius Kruse für die Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Experimente, sowie bei der Auswertung der Ergebnisse und der Durchsicht der Niederschrift.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Sonja Horstjan und Frau Anja Jepsen für die gute Zusammenarbeit während der experimentellen Phase der Arbeit.

Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeitern der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung der WWU Münster.

Frau Kornelia Cebulla vom Institut für Anatomie danke ich für ihre große Hilfe bei der Fertigstellung der histologischen Präparate.



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herr

H.-Doz. Pd Dr: med. Gisbert Knichwitz
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin
Westfälische Wilhelms-Universität
Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Dienstgebäude:
Domplatz 1-3
Telefon: (0251) 411-0
Durchwahl: 411-2104
Telefax: 411-2115
Raum: 431
Auskunft erteilt:
Herr Skoff
E-Mail:
Dez50@bezreg-muenster.nrw.de
Aktenzeichen:
50.0835.1.0 (G 22/2004)

19 . April 2004

Tierschutz; Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Ihr Antrag vom 27.02.2004

G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d

Sehr geehrter Herr H.-Doz. Pd Dr: med. Knichwitz,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der zur Zeit gültigen Fassung (BGBl. I S. 1105, 1818) wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung des nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

"Validierung eines Verfahrens zur lokalen Oxygenierung definierter ischämischer Darmabschnitte im finalen Schweinemodell"

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr

H.-Doz. Pd Dr: med. Gisbert Knichwitz
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin

Domagkstr. 3a

48149 Münster

Herr

Univ.-Prof. Dr. med. Hugo Van Aken
Direktor der Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und Operative Intensiv-
medizin

Domagkstr. 3a

48149 Münster

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de
zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525

Konten der Landeskasse Münster:

Deutsche Bundesbank - Filiale Münster - BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520

WestLB AG Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820

ÖPNV ab Hbf: Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz, Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis
Haltestelle Windthorststraße (Haus K), Linie 7 bis Haltestelle Wiener Str. (Haus W).

1/2



Diese Genehmigung gilt bis zum 30.04.2007.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

19 Schweine

Mit dem Versuchsvorhaben darf erst nach Vorliegen dieser Genehmigung begonnen werden.

Sofern der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter wechselt, ist mir dieser Wechsel unverzüglich anzuzeigen.

Diese Genehmigung wird zurückgenommen, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie wird widerrufen, wenn die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht mehr gegeben sind und dem Mangel nicht innerhalb einer von mir zu bestimmenden Frist abgeholfen wird; sie kann widerrufen werden, wenn ihre Bedingungen und Auflagen nicht erfüllt werden oder den Vorschriften des § 9 Abs. 2 TierSchG wiederholt oder grob zuwidergehandelt worden ist.

Ein Antrag auf Verlängerung der Genehmigung ist rechtzeitig vor Ablauf der Frist bei mir zu stellen.

Ich weise darauf hin, dass diese Genehmigung eine evtl. erforderliche Zustimmung nach dem Gentechnikgesetz für Arbeiten mit transgenen Tieren nicht einschließt.

Da das Versuchsvorhaben überwiegend im öffentlichen Interesse erfolgt, wird von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr Abstand genommen.

Rechtsbehelfsbelehrung

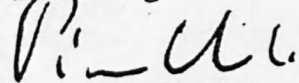
Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

Sollte die Frist durch das Verschulden eines von Ihnen Bevollmächtigten versäumt werden, so würde dessen Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag


Dr. Piontkowski