

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und  
Operative Intensivmedizin  
- Direktor Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken

**Die kontinuierliche intraperitoneale pCO<sub>2</sub>-Messung zur  
frühzeitigen Erfassung von gastrointestinalen  
Perfusionsstörungen**

**Eine experimentelle Studie an Schweinen**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur  
Erlangung des doctor medicinae

Der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhlems-Universität Münster

vorgelegt von

**Frank Otto Schaumann**  
aus Kassel

2003

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. G. Knichwitz

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. A. Semjonow

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Januar 2004

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

### **Zusammenfassung:**

Schaumann, Frank Otto

Die kontinuierliche intraperitoneale pCO<sub>2</sub>-Messung zur frühzeitigen Erfassung von gastrointestinalen Perfusionsstörungen

genehmigt am 25.05.98, Aktenzeichen 23.0835.1.0.G2/98

Durchblutungsstörungen des Magen-Darmtraktes stellen eine mögliche Komplikation bei kritisch kranken Patienten dar und haben einen großen Einfluss auf deren Prognose. So entwickeln 15% aller Intensivpatienten ein Multiorganversagen, in dessen Genese die Translokation von Bakterien aus dem ischämischen Gastrointestinaltrakt eine entscheidende Rolle spielt. Klinische Methoden zur Erfassung regionaler Durchblutungsstörungen des Gastrointestinaltraktes sind zur Zeit nicht etabliert.

Basierend auf der pathophysiologischen Grundlage einer ischämiebedingten Hyperknappie des Gewebes wurde mit der vorliegenden Studie untersucht, ob sich eine pCO<sub>2</sub>-Messung in der freien Bauchhöhle zur frühzeitigen Erfassung von lokalen Perfusionsstörungen des Darms eignet.

Methodik: Hierzu wurde bei 6 Schweinen (54,7±3,7 kg) nach medianer Laparotomie, eine lokale mesenteriale Ischämie induziert. Ein fiberoptischer CO<sub>2</sub>-Sensor wurde in die freie Bauchhöhle zur kontinuierlichen Erfassung des intraperitonealen pCO<sub>2</sub> eingebracht. Ein zweiter fiberoptischer CO<sub>2</sub>-Sensor wurde in dem Darmlumen eines nicht zur Ischämie ausgewählten Ileumabschnittes plaziert. Der piCO<sub>2</sub> im Magen wurde durch das konventionelle Tonocap®-System ermittelt. Nach Bestimmung der Ausgangswerte wurde eine lokale Darmischämie für 180 Minuten induziert, mit anschließender 30 minütiger Reperfusionphase.

Ergebnisse: Wenige Minuten nach Induktion der Ischämie kam es zu einem signifikanten Anstieg des intraperitonealen pCO<sub>2</sub> von 48,9 (45,9-52,1) mmHg (Median, 25-75 Perzentile) auf 94,3<sup>#</sup>(93,4-95,7) (<sup>#</sup>p<0,01 Friedman-Test, Wilcoxon-Analyse). Mit Beginn der Reperfusionphase kam es zu einem Abfall des intraperitonealen pCO<sub>2</sub>. Dieser erreichte jedoch nicht das Niveau der Ausgangswerte. Der gastrale piCO<sub>2</sub> wie auch der piCO<sub>2</sub> im Lumen des nicht ischämischen Ileums zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Schlussfolgerung: Ein in die freie Peritonealhöhle eingebrachter fiberoptischer CO<sub>2</sub>-Sensor ist in der Lage innerhalb weniger Minuten eine lokale intestinale Perfusionsstörung durch einen Anstieg des intraperitonealen pCO<sub>2</sub> zu erfassen. Die deutliche Überlegenheit der intraperitonealen pCO<sub>2</sub> Messung gegenüber der konventionellen gastraltonometrie in der Erfassung lokaler Perfusionsstörungen stellt ein neues Monitoringverfahren für die klinische Praxis in Aussicht.

Dieses Projekt wurde gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG KN 479/1-1

**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	
1.1 <i>Monitoringverfahren in der intensivmedizinischen Praxis</i>	1
1.2 <i>Die zentrale Rolle des Gastrointestinaltraktes als Ischämieorgan</i>	2
1.3 <i>Anatomische Besonderheit der Darmzotte</i>	3
1.4 <i>Die Erfassung gastrointestinaler Perfusionsstörungen</i>	5
1.5 <i>Arbeitshypothese</i>	9
1.6 <i>Ziele dieser Studie</i>	11
<b>2. Methodik</b>	13
2.1 <i>Der fiberoptische CO<sub>2</sub>-Sensor</i>	13
2.2 <i>Versuchsdurchführung</i>	14
2.3 <i>Versuchsprotokoll</i>	15
2.3.1 <i>Hämodynamische Parameter</i>	16
2.3.2 <i>Metabolische Parameter</i>	16
2.3.3 <i>Gastrointestinale Parameter</i>	17
2.4 <i>Histologie</i>	17
2.5 <i>Statistik</i>	18
<b>3. Resultate</b>	19
3.1 <i>Hämodynamische Parameter</i>	19
3.2 <i>Metabolische Parameter</i>	22

3.3	<i>Gastrointestinale Parameter</i>	27
3.4	<i>Histologie</i>	31
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b>	<b>33</b>
4.1	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	34
4.1.1	<i>Hämodynamische Parameter</i>	34
4.1.2	<i>Metabolische Parameter</i>	35
4.1.3	<i>Gastrointestinale Parameter</i>	36
4.1.4	<i>Histologische Ergebnisse</i>	37
4.2	<i>Das experimentelle Modell</i>	38
4.3	<i>Vergleichbare Studien</i>	39
4.4	<i>Fazit und Ausblick</i>	42
	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b>	<b>45</b>

**Anhang:**

*Abbildungs- und Tabellenverzeichnis*

*Abkürzungen*

*Lebenslauf*

*Danksagungen*

*Genehmigung der Bezirksregierung Münster vom 25.05.1998*

## **1. Einleitung**

### **1.1 Monitoringverfahren in der intensivmedizinischen Praxis**

Der Erfolg in der Therapie kritisch kranker Patienten ist stark abhängig von der Möglichkeit, diese mit einem entsprechendem Monitoring zu überwachen. Eine entscheidende Rolle nimmt hierbei die Überwachung der Gewebsperfusion ein. Es gibt bisher in der Praxis kein klinisch einsetzbares Monitoringverfahren, mit dem der Oxygenierungsgrad des Gewebes direkt erfassbar ist. Durch die alleinige Optimierung der in der klinischen Praxis gängigen Messgrößen Blutdruck, Herzzeitvolumen, Diurese, arterieller pH, Laktatspiegel, oder gemischtvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung, konnte keine entscheidende Verbesserung der Morbidität und Mortalität kritisch kranker Intensivpatienten erreicht werden. Die Aussagekraft der globalen Messgrößen Sauerstoffangebot (DO<sub>2</sub>) und Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>) ist limitiert, da nur Aussagen für den Gesamtorganismus möglich sind. Rückschlüsse auf den Oxygenierungsgrad des Gewebes auf lokaler Ebene oder die Versorgung einzelner Organe mit Sauerstoff sind nicht möglich. Eine Aussage darüber, ob der aktuelle *Sauerstoffbedarf* des Gewebes oder einzelner Organsysteme gedeckt wird, kann mittels der globalen Parameter Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch somit nicht getroffen werden.

Die Beobachtungen, dass Patienten die eine Sepsis überlebt haben einen erhöhten Sauerstoffverbrauch aufweisen, führten zu den Überlegungen das Sauerstoffangebot weit über den normalen Bedarf anzuheben. Dieses 1988 von Shoemaker [1] entwickelte Therapiekonzept mit einem Sauerstoffangebot auf „supranormalen“ Niveau konnte aber die Erwartung einer Verbesserung der Mortalitätsrate kritisch kranker Patienten mit Sepsis nicht erfüllen [2]. Ebenso wie die Parameter Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch wird die Bestimmung der Laktatkonzentration im Blut in der klinischen Praxis zur Abschätzung des Oxygenierungsgrades des Gewebes herangezogen. Die durch eine anaerobe Stoffwechsellage bedingte Laktazidose, lässt aber nur Rückschlüsse auf Veränderungen des Organismus auf globaler Ebene zu. Eine Aussage über die Versorgung regionaler Organsysteme mit Sauerstoff ist mit der

Messgröße Laktat nicht möglich. Neuere Konzepte in der Therapie kritisch kranker Patienten versuchen durch Änderung des Monitoring von der globalen zur regionalen Ebene Veränderungen der Gewebsperfusion so frühzeitig zu erfassen, dass therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden können.

## **1.2 Die zentrale Rolle des Gastrointestinaltraktes als Ischämieorgan**

Dem Gastrointestinaltrakt kommt als regionales Organsystem im Rahmen der Überwachung kritisch kranker Patienten eine besondere Rolle zu. Die Mukosa des Gastrointestinaltraktes stellt eine Barriere gegenüber Darmbakterien und Bakterientoxinen dar und verhindert so deren Translokation in den portalen bzw. systemischen Blutkreislauf. Dem Verlust eben dieser Barrierenfunktion der Mukosa wird in der Pathogenese der Sepsis und des „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) eine zentrale Bedeutung beigemessen [3, 4].

Als besonders vulnerabel hat sich der Gastrointestinaltrakt bezüglich Hypoperfusion und Ischämie erwiesen [5]. Diese Vulnerabilität ist bedingt durch eine hohe Stoffwechselaktivität der Mukosazellen, die besondere anatomische Struktur der Darmmukosa mit ihren speziellen Perfusionsbedingungen sowie durch die relativ hohe Dichte an  $\alpha$ -Rezeptoren im Splanchnikusgebiet.

Bereits vor dem Auftreten histologisch erkennbarer Gewebeeränderungen kommt es bei einer Hypoperfusion des Gastrointestinaltraktes zu einer gesteigerten Permeabilität der intestinalen Mukosa [6]. Selbst kurze Phasen der Hypoperfusion nach Trauma, Schock oder Sepsis bedingen Läsionen der Darmmukosa [7]. Sie führen so zu einem Übertritt von Bakterien und Endotoxinen in die intestinalen Lymphbahnen, sowie in die V. portae und den systemischen Blutkreislauf [8, 9]. So konnte radioaktiv markiertes Endotoxin 30 Minuten nach Induktion einer intestinalen Ischämie aus dem Colon im zentralen Blutkreislauf nachgewiesen werden [10]. Bereits wenige Minuten nach Infusion von Endotoxin kommt es zu einer Umverteilung des Blutflusses mit Störungen der mikrovaskulären Perfusion. Die Stimulation von Lebermakrophagen durch Endotoxin führt zur Freisetzung von Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 und

Interleukin-6 und damit zu einer weiteren Störung der mikrovaskulären Perfusion [11]. Eine Gewebischämie der Darmmukosa begünstigt zusätzlich die Bildung hochtoxischer O<sub>2</sub>-Radikale durch das Enzym Xanthinoxidase, das in den Villusspitzen in hoher Konzentration vorkommt. Die gebildeten O<sub>2</sub>-Radikale schädigen die Mukosabarriere und begünstigen so die Translokation von Bakterien und Bakterienbestandteilen aus dem Darmlumen [8, 12].

Durch die relativ hohe Dichte an  $\alpha$ -Rezeptoren in den mesenterialen Gefäßen wird unter septischen Bedingungen bzw. Hämorrhagie im Rahmen der sympathikoadrenergen Gegenregulation, die Durchblutung in Splanchnikusgebiet auf kapillarer Ebene überproportional stark vermindert [13]. Theuer et al. [14] konnten zeigen, dass es trotz Normotension und normalen Herzzeitvolumen (HZV) bei Ratten nach Infusion von E. coli-Bakterien zu einer Vasokonstriktion der Arteriolen und damit zu einer mikrovaskulären Hypoperfusion in der Darmmukosa kommt, obwohl sich der Blutfluss in der A. mesenterica superior nicht verändert hat. Intravital-mikroskopische Untersuchungen während einer E. coli-Sepsis bestätigen diese Befunde [15].

Aber auch eine einfache Reduktion des Gesamtblutvolumen bei Gesunden um 15% führt ohne Veränderung der globalen Kreislaufgrößen Herzzeitvolumen (HZV) und Blutdruck zu einer Minderperfusion im Splanchnikusgebiet um 40 % [16].

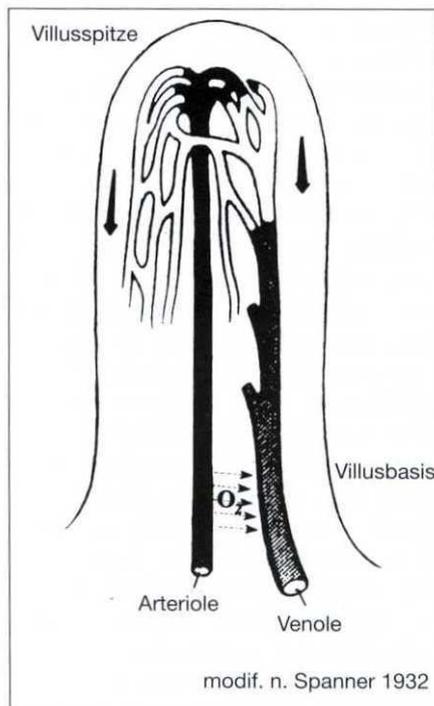
Die Kombination der hohen Dichte an  $\alpha$ -Rezeptoren im Splanchnikusgebiet (reflektorische Vasokonstriktion) mit der hohen Resorptionsleistung der Mukosa und dem damit verbundenen relativ hohen Sauerstoffbedarf, stellt eine Prädisposition für eine hypoxische Schädigung der Mukosa dar.

### **1.3 Anatomische Besonderheit der Darmzotte**

Die anatomische Besonderheit der Blutversorgung der einzelnen Darmzotte durch seine Mikrogefäße trägt zusätzlich zu der hohen Vulnerabilität des Gastrointestinaltraktes bei.

Die Arterie der Darmzotten verläuft *zentral* von der Zottenbasis in die Zottenspitze und teilt sich dort in ein kapilläres Netzwerk auf. Hierbei liegt die Arterie in einem Abstand von nur 20  $\mu$ m von der parallel verlaufenden Vene entfernt, was zur Folge hat, dass ein

vorzeitiger Sauerstoffaustausch im Gegenstromprinzip entlang des Partialdruckunterschiedes der beiden Gefäße zueinander möglich ist (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Das Gegenstromprinzip (Counter-Current-Exchange) der Darmzotte. Die zentrale Arteriole verläuft in einem Abstand von  $20 \mu\text{m}$  zur Venole. Eine vorzeitige Diffusion von  $O_2$  in die Venole ist möglich.

Dieser als „Counter-Current-Exchange-mechanism“ [17-19] bezeichnete Vorgang bewirkt, dass der  $O_2$ -Partialdruck von der Basis zur Zottenspitze hin entsprechend abnimmt. Je länger hierbei die Durchflusszeit des Blutes ist, desto mehr Zeit steht für die vorzeitige Diffusion in die Venen zur Verfügung. Sauerstoff kann somit an der Zottenspitze vorbei in die Vene diffundieren. Es kommt zu einem  $O_2$ -Shunting an der Villusspitze vorbei, mit der Folge einer besonders ausgeprägten Hypoxie der Zottenspitze bei Hypoperfusion. Die durch die Hypoxie bedingten charakteristischen Gewebsschäden sind initial nur an der Zottenspitze und nach länger bestehender Gewebshypoxie auch an der Villusbasis histologisch erkennbar [20, 21].

Eine weitere anatomische Besonderheit ist der rechtwinklige Abgang der Zottenarterie aus dem vorgeschalteten Gefäß. Hieraus resultiert eine physiologische Hämodilution

um bis zu 50%, da die korpuskulären Bestandteile des Blutes aufgrund ihrer Massenträgheit ein anderes Strömungsverhalten als das Plasma selbst aufweisen und somit dem rechtwinkligen Abgang der Zottenarterie nur eingeschränkt folgen können. Das reduzierte Sauerstoffangebot an der Zottenspitze in Verbindung mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf aufgrund der hohen Resorptions- und Regenerationsrate [5, 17], lässt das Gewebe der Darmmukosa bei einem entsprechenden Sauerstoffmangel empfindlicher reagieren.

#### **1.4 Die Erfassung gastrointestinaler Perfusionsstörungen**

Die hohe Vulnerabilität der Darmmukosa mit Verlust der Barrierenfunktion macht deutlich, dass die Erfassung gastrointestinaler Perfusionsstörungen auf regionaler Ebene, im Rahmen des Monitoring kritisch kranker Patienten, von besonderer klinischer Relevanz ist.

Da der Gastrointestinaltrakt unter klinischen Bedingungen einer direkten Perfusionsmessung nicht zugänglich ist, entwickelte Fiddian-Green [22, 23] die gastrale Tonometrie zur indirekten Bestimmung des Kohlendioxidpartialdrucks ( $p\text{CO}_2$ ) im Lumen des Gastrointestinaltraktes. Pathophysiologisch spielen hierbei zwei Mechanismen eine Rolle:

##### 1. Akkumulation des Kohlendioxids ( $\text{CO}_2$ )

Der verminderte Abtransport von  $\text{CO}_2$  durch einen gestörten Blutfluss verursacht eine  $\text{CO}_2$ -Akkumulation im Gewebe. Erst nach Reperfusion kann dieses  $\text{CO}_2$  wieder ausgewaschen und über die Lunge abgeatmet werden.

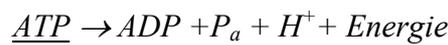
##### 2. $\text{CO}_2$ -Produktion bei anaerober Stoffwechsellage

Innerhalb der anaeroben Energiegewinnung kommt es über zwei Wege zum Anfall von Wasserstoffionen ( $\text{H}^+$ ) [24].

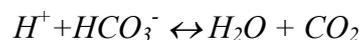
Erstens über die anaerobe Glykolyse durch den Abbau von Glukose zu Milchsäure:



Zweitens über die Adenylat-Kinase-Reaktion, wobei es durch die Umsetzung des ATP zu einem intrazellulären Anfall von Wasserstoffionen kommt, die unter der anaeroben Stoffwechselsituation nicht wieder bei der ATP-Resynthese verbraucht werden:



Der vermehrte Anfall dieser Wasserstoffionen führt nun durch die hypoxische Stoffwechsellaage zu einer vermehrten Produktion von CO<sub>2</sub> durch die Abpufferung der Wasserstoffionen durch Bicarbonat.



Ein Anstieg des gemessenen piCO<sub>2</sub> kann somit indirekt Informationen über eine Störung des Metabolismus oder der Perfusion der gastrointestinalen Mukosa geben. Dieses Verfahren der gastralen Tonometrie hat sich in den letzten Jahren als einziges minimalinvasives Verfahren im gastrointestinalen Monitoring klinisch etabliert. Fiddian-Green betrachtet hierbei nicht den piCO<sub>2</sub> sondern den hieraus errechneten intramukosalen pH-Wert (pHi) als wesentliche Bezugsgröße einer gastrointestinalen Perfusionsstörung. Die Berechnung des intramukosalen pH-Wertes erfolgt nach der Gleichung von Henderson-Hasselbalch.

*Berechnung des pHi nach Henderson-Hasselbalch:*

$$pH_i = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{pi\text{CO}_2}$$

Neben dem piCO<sub>2</sub> ist hierzu auch die Bestimmung der intramukosalen Bikarbonat-Konzentration notwendig, jedoch klinisch nicht durchführbar. Mit der Hypothese, dass die intramukosale Bikarbonat-Konzentration im gastrointestinalen Gewebe der arteriellen Bikarbonat-Konzentration entspricht, empfiehlt Fiddian-Green die cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> über eine zeitgleiche Blutgasanalyse zu bestimmen.

An der gastralen Tonometrie als etabliertem Monitoringsystem für den Gastrointestinaltrakt besteht ein hohes klinisches Interesse. Dieses spiegelt sich in

einigen hundert Veröffentlichungen in der einschlägigen Fachliteratur wieder. Eine Reihe von Studien [25] haben gezeigt, dass die gastrale Tonometrie ein geeignetes klinisches Monitoringverfahren ist. Gutierrez [26] konnte in seiner Studie zeigen, dass bei kritisch kranken Patienten eine Intervention mit Kolloiden und Dobutamin bei einem Absinken des pHi unter 7,35 zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate führte. Methodische Probleme, sowie das Fehlen eindeutiger Werte zur Darstellung einer Ischämie [27] und die damit verbundenen Probleme in der Etablierung von Normalwerten stellen Schwierigkeiten in der klinischen Bewertung des gewonnenen Parameter pHi dar [6, 28].

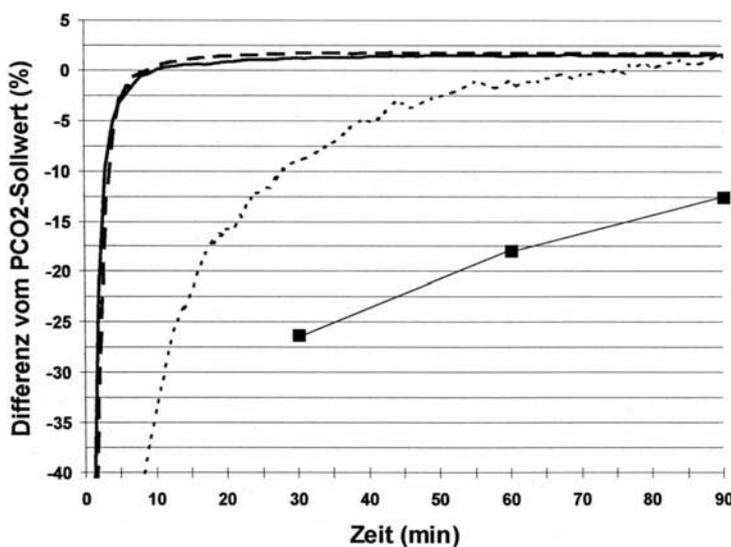
So zeigt die gastrale Tonometrie als ein *diskontinuierliches* und *indirektes* Verfahren zur Bestimmung des pHi insbesondere folgende technische Mängel [29-32]: Bei der Verwendung von ungepufferten wässrigen Tonometerlösungen kommt es zu erheblichen Fehlbestimmungen des pCO<sub>2</sub> [31]. Darüber hinaus wird der errechnete intramukosale pH-Wert (pHi) von verschiedenen Autoren kritisiert [30, 33], da der systemische Parameter arteriellen Bikarbonatkonzentration (cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) in die Berechnung der lokalen Messgröße pHi eingeht. Die Annahme, dass die Konzentration des HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> im systemischem Blutkreislauf immer gleich der in der gastralen Mukosa ist, wird angezweifelt. So konnten Meisner et al.[34] in ihrer experimentellen Studie an Schweinen zeigen, dass der direkt gemessene pCO<sub>2</sub> eine Ischämie der Mukosa im Splanchnikusgebiet unter hämorrhagischem Schock genauer anzeigt als der errechnete Parameter pHi. Meisner und Mitarbeiter kamen zu dem Schluss, dass der Parameter pHi mehr die systemischen Veränderungen anzeigt, wohingegen der direkt gemessene pCO<sub>2</sub> Störungen der regionalen Gewebsperfusion des Magen darstellen kann. Diese Tatsachen haben dazu geführt, dass die gastrale Tonometrie in vielen Intensivstationen nur noch eingeschränkt für ein gastrointestinales Monitoring eingesetzt wird.

Die methodischen Unzulänglichkeiten der gastralen Tonometrie führten zur Entwicklung neuer Konzepte in der Bestimmung des piCO<sub>2</sub>. So entwickelten Salzmann et. al. [35] die „ballonless air tonometry“ zur indirekten Bestimmung des piCO<sub>2</sub> aus einer über eine Magensonde gewonnenen Gasprobe. Die von Guzman u. Kruse entwickelte Methode der „capnometric recirculating gas tonometry“ (CRGT), bestimmt

den  $\text{piCO}_2$  kontinuierlich mittels eines Kapnographen in einem geschlossenen, rezirkulierenden Gasspülsystem unter Verwendung einer nasogastralen Tonometersonde.

In der weiteren Entwicklung wurde der Magen als Messort verlassen und eine Messung des  $\text{pCO}_2$  direkt im Lumen des Dünndarms angestrebt. Walley et al. [33] konnten unter Verwendung der konventionellen Tonometersonde klare Vorteile durch eine Platzierung im Dünndarm gegenüber der gastralen Tonometrie aufzeigen.

Neben den genannten *indirekten* Verfahren, bei denen der  $\text{piCO}_2$  mit Hilfe eines Tonometermediums außerhalb des Gastrointestinaltraktes bestimmt wird, wurde durch die Arbeitsgruppe von Knichwitz [36] an der Universitätsklinik in Münster ein *direktes* Verfahren zur *kontinuierlichen*, intraluminären Bestimmung des  $\text{piCO}_2$  entwickelt.



**Abbildung 2:** methodische  $\text{pCO}_2$ -Abweichungen von einem vorgegebenen  $\text{pCO}_2$ -Wert in Prozent (Mittelwert  $n=12$ ) aus [36]. Die Daten repräsentieren die kontinuierliche  $\text{pCO}_2$ -Messung mit dem fiberoptischen  $\text{CO}_2$ -Sensor in (—) Wasser und wasserdampfgesättigter Luft (---) sowie die konventionelle, diskontinuierliche nasogastrale Tonometersonde nach 30-, 60- und 90 minütiger Äquilibrationszeit (■—■). Zusätzlich wurde eine kontinuierliche Einzelmessung mit dem fiberoptischen  $\text{CO}_2$ -Sensor in der nasogastralen Tonometersonde durchgeführt (---)

Hierbei wird ein nur 0,5 mm starker fiberoptischer CO<sub>2</sub>-Sensor [37] (Abbildung 3) nicht in den Magen, sondern direkt in das Lumen des Darmes eingeführt. Der eingesetzte fiberoptische CO<sub>2</sub>-Sensor [37] ist in der Lage, Veränderungen des pCO<sub>2</sub> schnell und präzise zu erfassen. In in-vitro Validierungsvergleichen konnten Knichwitz et al. [36] zeigen, dass der Paratrend<sup>®</sup>-Sensor einen vorgegebenen pCO<sub>2</sub>-Wert nach 2 Minuten direkt und kontinuierlich genau mit einem Fehlerbereich von  $\pm 3,5\%$  erfassen kann. Die konventionelle Tonometersonde zeigt im Gegensatz dazu nach 30 Minuten als indirektes diskontinuierliches Messverfahren eine Abweichung von größer -25% (Abbildung 2) [36].

Durch dieses Messverfahren ist nach vorheriger Eichung, eine *direkte kontinuierliche* Informationen über den pCO<sub>2</sub>-Wert im Lumen des Gastrointestinaltraktes möglich.



**Abbildung 3:** Originaler Paratrend7<sup>®</sup>-Sensor. Der eigentliche Optochemische Sensor hat einen Durchmesser von 0,5 mm

### 1.5 Arbeitshypothese

Die von Knichwitz et al. [36] entwickelte kontinuierliche intramukosale pCO<sub>2</sub>-Messung mit einem fiberoptischen Sensor bietet klinische Vorteile gegenüber einem diskontinuierlichen Verfahren, da sie mit hoher Präzision bereits kurzfristige piCO<sub>2</sub>-Veränderungen, wie eine regionale CO<sub>2</sub>-Akkumulation als Ausdruck einer lokalen Perfusionsstörung im Gastrointestinaltrakt frühzeitig anzeigt.

Eine intragastrale Platzierung des fiberoptischen CO<sub>2</sub>-Sensors über eine konventionelle Magensonde ist zwar technisch einfach zu realisieren, stellt aber eine suboptimale Position in Bezug auf die Perfusionsstörung des Dünndarms dar, da in dessen Bereich eine Translokation von Bakterien bei Verlust der Barrierenfunktion größtenteils

stattfindet. Ein direktes Monitoring im Bereich des Dünndarms ist somit wünschenswert, aber technisch aufwendig.

Entscheidend jedoch ist, dass der Ort bei einer lokalen Darmischämie dem Kliniker unbekannt ist. Die  $\text{piCO}_2$ -Messung kann aber nur dann richtig messen, wenn sie in dem von der Ischämie betroffenen Darmabschnitt liegt, was in der Praxis nicht sicherzustellen ist.

Die Minderperfusion unter Ischämie führt wie eingangs beschrieben zu einer  $\text{CO}_2$ -Akkumulation im Gewebe und entspricht vereinfacht einem „geschlossenen  $\text{CO}_2$  System“. In einem „offenen  $\text{CO}_2$  System“ mit normaler Perfusion gibt es keine  $\text{CO}_2$ -Akkumulation. Das vermehrt produzierte  $\text{CO}_2$  kann ausgewaschen werden und pulmonal exhalziert werden. Sobald es jedoch zu einer Perfusionsstörung kommt, z.B. durch Ödeme oder ischämische Destruktionen der Darmmukosa, beginnt eine  $\text{CO}_2$ -Akkumulation und damit der Übergang von einem „offenen“ zu einem „geschlossenen  $\text{CO}_2$ -System“.

In der klinischen Praxis ist es jedoch schwierig eindeutig zwischen „offenem“ und „geschlossenem  $\text{CO}_2$  System“ zu unterscheiden. Unabhängig vom Krankheitsbild beginnt eine gastrointestinale Perfusionsstörung zumeist unter den Bedingungen eines offenen  $\text{CO}_2$ -Systems. Abhängig vom Krankheitsbild kommt es dann zu einer zusätzlichen Veränderung im Sinne eines „geschlossenen  $\text{CO}_2$  Systems“, wenn durch eine gestörte kapilläre Funktion eine  $\text{CO}_2$ -Auswaschung nicht mehr garantiert werden kann. Die Erfassung dieses Zeitpunktes ist die entscheidende Zielgröße der kontinuierlichen  $\text{CO}_2$ -Messung:

Das lokale Ereignis einer Darmischämie so frühzeitig zu erfassen, dass eine Destruktion der Mukosa verhindert werden kann. Dieses ist nur durch eine lokale  $\text{pCO}_2$ -Messung möglich. Eine systemische Erfassung der lokalen Ischämie versagt.

Aufgrund der beschriebenen Probleme liegt die Frage nahe, ob eine Platzierung des fiberoptischen  $\text{CO}_2$ -Sensors auch an anderer Stelle eine  $\text{CO}_2$ -Akkumulation als Ausdruck einer Perfusionsstörung frühzeitig erfassen lässt?

Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) ist wie eingangs beschrieben aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften in der Lage leicht durch verschiedene Gewebsschichten zu

diffundieren. Bergofsky [38] und Dawson [39] zeigten schon Mitte der 60iger Jahre, dass sich hierbei ein CO<sub>2</sub>-Gleichgewicht zwischen der Schleimhaut eines visceralen Organs und seinem Lumen einstellt. So ist es möglich den CO<sub>2</sub>-Partialdruck der Mukosa (intramukosaler pCO<sub>2</sub>) eines Hohlorgans indirekt über den CO<sub>2</sub>-Partialdruck im Lumen (intraluminären pCO<sub>2</sub>) des Hohlorgans zu bestimmen [40]. Die gleiche Beziehung gilt auch für die Bauchhöhle. Ein suffizienter CO<sub>2</sub>-Austausch über das gut vaskularisierte Peritoneum mit einer Oberfläche von 2 m<sup>2</sup> ist möglich. Klinische Erfahrungen zeigen, dass während einer Laparoskopie intraperitoneal insuffliertes CO<sub>2</sub> vom Darm und Peritoneum gut resorbiert wird. Im Umkehrschluss kann folgende Hypothese aufgestellt werden:

**Vermehrt im Darm akkumuliertes CO<sub>2</sub> kann als Ausdruck einer verminderten gastrointestinalen Perfusion in der freien Peritonealhöhle durch einen Anstieg des intraperitonealen pCO<sub>2</sub> nachgewiesen werden.**

Die aufgestellte Hypothese wird durch tierexperimentelle Daten unterstützt: Renvall und Niinikoski zeigten nach Induktion einer Darmischämie bei Ratten einen erhöhten pCO<sub>2</sub> in der Bauchhöhle [41]. Diese Hypothese zeigt eine Alternative zur intragastralen und intraluminären Platzierung des CO<sub>2</sub>-Sensors und stellt damit eine Vereinfachung des Monitorings gastrointestinaler Perfusionsstörungen dar. Durch die technisch einfache Kanülierung der Bauchdecke mit einer 20-gauge Kanüle, könnte der nur 0,5 mm starke CO<sub>2</sub>-Sensor steril intraperitoneal eingeführt werden.

### **1.5.1 Ziele dieser Studie:**

Die vorliegende Studie untersucht die frühzeitige Erfassung von lokalen gastrointestinalen Perfusionsstörungen durch eine kontinuierliche pCO<sub>2</sub>-Messung in der Peritonealhöhle. Dabei sollen im einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

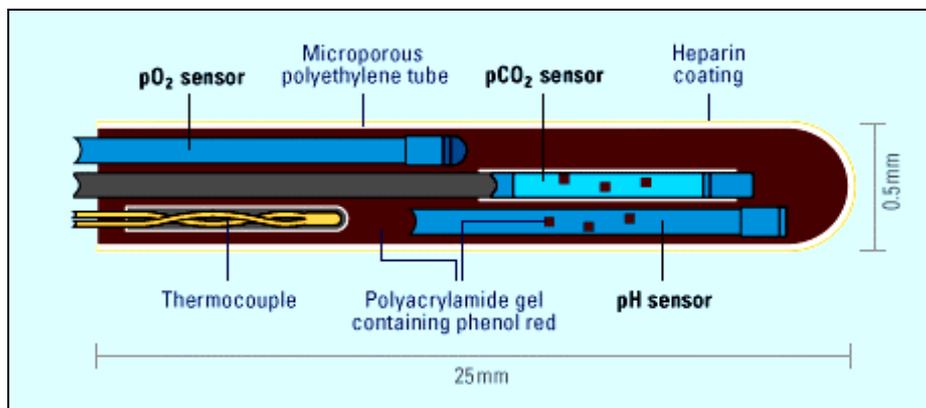
- Ist ein in die freie Peritonealhöhle eingebrachter fiberoptischer CO<sub>2</sub>-Sensor in der Lage frühzeitig eine lokale Perfusionsstörung eines Ileumabschnittes zu erfassen?

- Wie reliabel misst der intraperitoneal eingebrachte fiberoptische CO<sub>2</sub>-Sensor im Vergleich zu der klinisch etablierten tonometrischen pCO<sub>2</sub>-Messung im Magen (Tonocap®-System)?
- Welche Veränderungen des pCO<sub>2</sub> lassen sich im Lumen eines nicht von der Ischämie betroffenen Ileumabschnittes mit Hilfe des gleichen fiberoptischen Sensors nachweisen?

## 2. Methodik

### 2.1 Der fiberoptische CO<sub>2</sub>-Sensor

Der in dieser Studie eingesetzte fiberoptische CO<sub>2</sub>-Sensor Paratrend 7® wurde ursprünglich zur kontinuierlichen Blutgasanalyse (BGA) entwickelt. Der Sensor besteht aus zwei modifizierten fiberoptischen Sensoren zur pCO<sub>2</sub>- und pH-Bestimmung, einer miniaturisierten Clark-Elektrode zur pO<sub>2</sub>-Bestimmung sowie einem Temperatur-Sensor (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** schematischer Aufbau des Paratrend 7® Multiparameter Sensor

Alle vier sensorischen Elemente sind in der Optode mit einer Dicke von nur 0,5 mm untergebracht. Vor der Inbetriebnahme erfolgt eine automatische Kalibrierung mit 3 Testgasen (CO<sub>2</sub>: 3; 5 und 10 Vol%).

Für die pCO<sub>2</sub>-Messung im Paratrend 7®-Sensor wird ein grünes Lichtsignal über eine 60 cm lange Glasfaser in ein phenolrot gefärbtes Acrylamidgel, das sich am Ende der Glasfaserspitze in der Optode (Optochemischer Sensor) befindet, geleitet. Dieses Acrylamidgel ist in einer Bicarbonat-Puffer-Lösung fixiert und mit einer für Ionen undurchlässigen, aber für CO<sub>2</sub>-permeablen Membran umgeben. Diffundiert nun CO<sub>2</sub> durch das Acrylamidgel, so verändert sich der pH-Wert und damit das

Absorptionsspektrum des Phenolrots. Das grüne Lichtsignal wird so abhängig von dem pH-Wert unterschiedlich stark absorbiert und gibt so direkte Information über den pCO<sub>2</sub>-Wert.

## **2.2 Versuchsdurchführung**

Diese Studie wurde nach Genehmigung durch den Regierungspräsidenten in Münster vom 25.05.1998 Aktenzeichen: 23.0835.1.0.(G2/98) gemäß § 8 des Tierschutzgesetzes durchgeführt.

Hierzu wurden 6 weibliche Schweine deutscher Landrasse ( $54,7 \pm 3,7$  kg) einer 48 stündigen Nahrungskarenz bei freiem Zugang zu Wasser ausgesetzt. Nach intramuskulärer Prämedikation (3 mg/kg Azaperon, 5 mg/kg Ketamin, 0,02 mg/kg Atropin) wurde die Narkose mit 5-6 mg/kg Thiopental induziert. Danach wurden die Schweine in Rückenlage fixiert, orotracheal intubiert und über ein Beatmungsgerät AV-1 (Dräger, Lübeck, Deutschland) mit einem Sauerstoffgehalt der Einatemluft (FiO<sub>2</sub>) von 0,35 sowie einem Atemminutenvolumen 10 ml/kg/min und einer Atemfrequenz von 10-12 /min mechanisch normoventiliert (paCO<sub>2</sub>  $40,0 \pm 3,0$  mmHg). Die Anästhesie erfolgte über die gesamte Versuchsdauer kontinuierlich mit einer Inhalationsnarkose durch Halothan ( $1,5 \pm 0,5$  Vol %) ohne Zusatz von Lachgas (N<sub>2</sub>O).

Die Kontrolle der hämodynamischen Parameter erfolgte durch EKG, einer direkten Blutdruckmessung in der Aorta abdominalis sowie einem Termodilutionskatheter der über die rechte Vena jugularis platziert wurde.

Nach medianer Laparotomie wurde, ausgehend vom Caecum, 2,75 m des terminalen Ileum zur Induktion einer lokalen mesenterialen Ischämie abgemessen. Um den versorgenden Ast der Arteria und Vena mesenterica dieses Ileumabschnittes wurde ein Tourniquet angelegt. Dieser wurde durch einen PVC-Schlauch nach extraperitoneal abgeleitet, so dass nach Verschluss der Bauchdecke die Perfusion des abgemessenen Ileumabschnittes von außen komplett unterbunden werden konnte. Das Darmlumen wurde nicht unterbunden, so dass sich Darmgase frei bewegen konnten.

Einen Meter oralwärts des zur Ischämie ausgewählten Ileumabschnittes wurde der Darm mit einer 18 Gauge Kanüle punktiert. Hierüber wurde ein fiberoptischer CO<sub>2</sub>-Sensor (Paratrend 7®, Biomedical Sensors, High Wycombe, Großbritannien) in das Lumen zur kontinuierlichen intramucosalen pCO<sub>2</sub>-Messung (piCO<sub>2</sub>-ileum) eingeführt.

Zur kontinuierlichen Erfassung des intraperitonealen pCO<sub>2</sub> (i.p.-pCO<sub>2</sub>) und pH (i.p.-pH) der Bauchhöhle wurde ein weiterer fiberoptischer CO<sub>2</sub>-Sensor (Paratrend 7®, Biomedical Sensors, High Wycombe, Großbritannien) frei auf dem Darm liegend in das apikale cavum peritonei eingebracht.

Orogastral wurde ein 14 F Tonometrikatheter (TRIP®, Tonometrics, Datex-Ohmeda Division Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finnland) platziert, dessen gastrale Lage manuell kontrolliert wurde. Der Tonometrikatheter wurde mit einem Tonocap® System (Tonometrics, Datex-Ohmeda Division Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finnland) verbunden, um den gastralen intramucosalen pCO<sub>2</sub> (piCO<sub>2</sub>-gastr) nach dem Prinzip der Gas-Tonometrie zu bestimmen.

Abschließend wurde die Bauchdecke durch separate Nähte von Peritoneum, Muskulatur und Haut vollständig verschlossen. Während der gesamten Versuchsdauer wurde eine Körperkerntemperatur der Versuchstiere von 38° C ± 1° C aufrechterhalten.

### **2.3 Versuchsprotokoll**

Vor Bestimmung der Baseline-Parameter wurde zur Stabilisierung der Messwerte eine 60 minütige Erholungsphase im Anschluss an die Präparation eingehalten. Nach Durchführung der Baseline-Messungen wurde in dem ausgewählten Ileumabschnitt eine Ischämie induziert. Hierzu wurden durch vorsichtiges Ziehen am äußeren Anteil des Tournique die zuvor freipräparierten Mesenterialgefäße des entsprechenden Ileumabschnittes so komprimiert, dass daraus eine vollständige Okklusion resultierte.

Die hämodynamischen, intraperitonealen und intramucosalen Parameter wurden alle 10 Sekunden automatisch erfasst und aufgezeichnet (Hewlett Packard Computer Systems, Palo Alto, USA). Die metabolischen Parameter wurden alle 30 Minuten bestimmt.

Die Ischämie des ausgewählten Darmabschnittes wurde für 180 Minuten aufrechterhalten. Anschließend wurden die komprimierten Mesenterialgefäße entlastet und das Ileum für 30 Minuten reperfundierte.

### **2.3.1 Hämodynamische Parameter**

Die Parameter Herzfrequenz (HF), systemischer arterieller Mitteldruck (MAP), zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonalarterieller Druck (PAP) (Hewlett Packard GmbH, Böblingen, Germany) und das Herzzeitvolumen (HZV) nach der Thermodilutionstechnik (Continous Cardiac Output Catheter, Baxter International Corporation, Irvine USA) wurden alle 10 Sekunden automatisch erfasst und aufgezeichnet (Hewlett Packard Computer Systems, Palo Alto, USA). Der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP) wurde diskontinuierlich gemessen.

### **2.3.2 Metabolische Parameter**

Die metabolischen Parameter (pH, pCO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>) wurden aus Blutproben der Aorta abdominalis (art) und Arteria pulmonalis (ven) über einen Blutgasanalysator (ABL 520, Radiometer Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark) ermittelt. Das Sauerstoffangebot (DO<sub>2</sub>) und der Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>) wurden nach folgenden Formeln errechnet:  $DO_2 = CI \times CaO_2$  (ml/min/m<sup>2</sup>),  $VO_2 = CI \times (CaO_2 - CvO_2)^*$  (ml/min/m<sup>2</sup>). Die Serumlaktatkonzentration wurde photometrisch mit einem enzymatischen Farbstest (Lact®, MPR 1 Laktat, Boehringer Mannheim, Mannheim, Deutschland) aus Blutproben der Aorta abdominalis bestimmt.

Die Bicarbonatkonzentration (cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) wurde nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung berechnet:

$$cHCO_3^- = 0,0304 \times pCO_2 \times 10^{(pH-6.1)}$$

\* Cardiac Index: Herzzeitvolumen (HZV) bezogen auf Körperoberfläche (KOF), CI = HZV/KOF (l/min/m<sup>2</sup>); CaO<sub>2</sub> = arterieller O<sub>2</sub>-Gehalt; CvO<sub>2</sub> = gemischt-venöser Sauerstoffgehalt

### **2.3.3 Gastrointestinale Parameter**

Der intraperitoneale  $p\text{CO}_2$ - (i.p.- $p\text{CO}_2$ ) und pH- (i.p.-pH) wurde kontinuierlich mit dem fiberoptischen  $\text{CO}_2$ - und pH-Sensor (Paratrend 7®, Biomedical Sensors, High Wycombe, Großbritannien) in der Peritonealhöhle bestimmt.

Der intramukosale  $p\text{CO}_2$ -Wert ( $pi\text{CO}_2$ -ileum) wurde ebenfalls kontinuierlich über einen zweiten fiberoptischen  $\text{CO}_2$ -Sensor (Paratrend 7®, Biomedical Sensors, High Wycombe, Großbritannien) ermittelt.

Parallel hierzu wurde der gastrale intramukosale  $p\text{CO}_2$  ( $pi\text{CO}_2$ -gastral) nach dem Prinzip der Gas-Tonometrie periodisch in einem Zeitintervall von 10 Minuten erfasst.

Analog zu den hämodynamischen Parametern wurden die gastrointestinalen Parameter (i.p.- $p\text{CO}_2$ ), (i.p.-pH), und ( $pi\text{CO}_2$ -ileum) alle 10 Sekunden online aufgezeichnet.

## **2.4 Histologie**

Im Anschluss an die Reperfusionphase wurde eine erneute Laparotomie durchgeführt, der Gastrointestinaltrakt inspiziert und Gewebeproben für die histologischen Untersuchungen aus den ischämischen und nicht-ischämischen Darmabschnitten entnommen.

Die Gewebeprobe aus dem ischämischen Segment wurde ca. 1,4 m vom Caecum ausgehend in der Mitte des betroffenen Bereichs entnommen. Die Probe der nicht-ischämischen Region wurde 1 m proximal vom ischämischen Segment, ca. 3,75 m proximal des Caecums exzediert.

Die Gewebeproben wurden sofort nach Entnahme in Formalin (Formalin 10%, Merck, Darmstadt, Deutschland) fixiert. Die histologische Aufarbeitung und Färbung aller Gewebeproben erfolgte im Anschluss an die Experimentalphase durch die Tierexperimentelle Einrichtung der Westfälischen Wilhelms Universität Münster.

Für die mikroskopische Beurteilung wurden alle Gewebeproben einer Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung und einer Trichromfärbung nach Masson-Goldner unterzogen.

Die Gewebsveränderungen der einzelnen Proben wurden in Anlehnung an die Klassifikation von Chiu [21] und Haglund [42] in einem neu definierten Graduierungssystem (Tabelle 1) erfasst.

Grad der Schädigung	Mukosaveränderung	
	Epithel	Lamina propria
0	- keine Veränderung	- keine Veränderung
1	- keine Veränderung	- vereinzelte Blutungen
2	-Epithelabschilferungen	- vereinzelte Blutungen
3	- entblößte Zotten	- Blutungen
4	- entblößte Zotten	- Ulzerationen, Nekrosen

**Tabelle 1:** Graduierung histologischer Veränderungen an der Darmmukosa modifiziert nach Chiu und Haglund

## 2.5 Statistik

Aus den Parametern wurde der Median und 25-75 Perzentile berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Friedman-Test mit einer nachfolgenden Wilcoxon-Analyse unter Verwendung einer Bonferroni Angleichung. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde gegenüber der Baseline-Messung mit  $p < 0,01$  festgelegt.

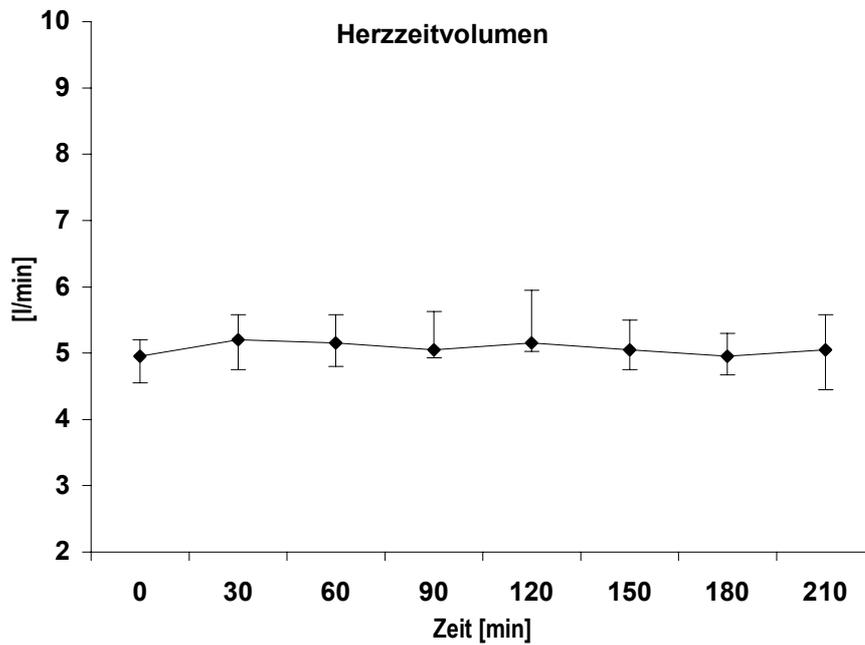
### 3. Resultate

#### 3.1 Hämodynamische Parameter

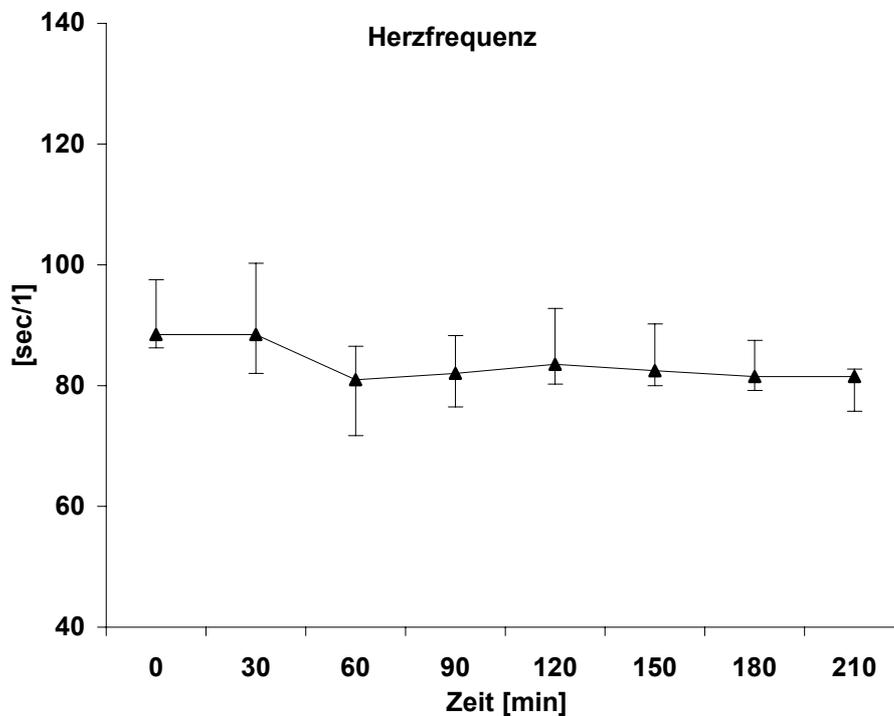
Die hämodynamischen Parameter Herzfrequenz (HF), systemarterieller Mitteldruck (MAP), zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonal-arterieller Druck (PAP) und das Herzzeitvolumen (HZV) zeigten keine signifikanten Veränderungen über die gesamte Experimentdauer. Die Daten sind in Tabelle 2 und den Abbildungen 5-9 als Median mit entsprechenden 0,25-0,75 Perzentilen dargestellt.

	Baseline	Lokale Darmischämie						Reperfusion
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	210 min
HF	88,5	88,5	81,0	82,0	83,5	82,5	81,5	81,5
min <sup>-1</sup>	79,5-90,8	76,8-95,0	75,5-90,3	75,8-87,5	74,3-86,8	74,8-85,0	75,5-83,8	80,3-87,3
MAP	62,17	65,17	61,5	57,33	56,67	58,0	59,17	56,67
mmHg	56,7-68,4	62,7-69,7	56,8-68,9	54,5-67,7	54,2-64,2	55,6-61,7	58,8-61,6	54,3-59,6
ZVD	6,00	6,00	6,00	6,00	7,00	7,00	7,00	6,50
mmHg	5,25-6,75	6,00-7,50	6,00-7,50	6,00-6,75	6,25-7,00	6,25-7,75	5,50-7,75	5,25-7,00
HZV	4,95	5,20	5,15	5,05	5,15	5,05	4,95	5,05
l/min	4,70-5,35	4,83-5,65	4,73-5,5	4,48-5,18	4,35-5,28	4,60-5,35	4,60-5,23	4,53-5,65
PAP	17,17	17,17	16,67	17,50	16,83	16,00	16,17	15,50
mmHg	15,00-17,33	15,2-17,9	14,2-16,9	14,9-18,8	15,2-17,5	15,4-17,8	15,8-17,8	13,8-17,1

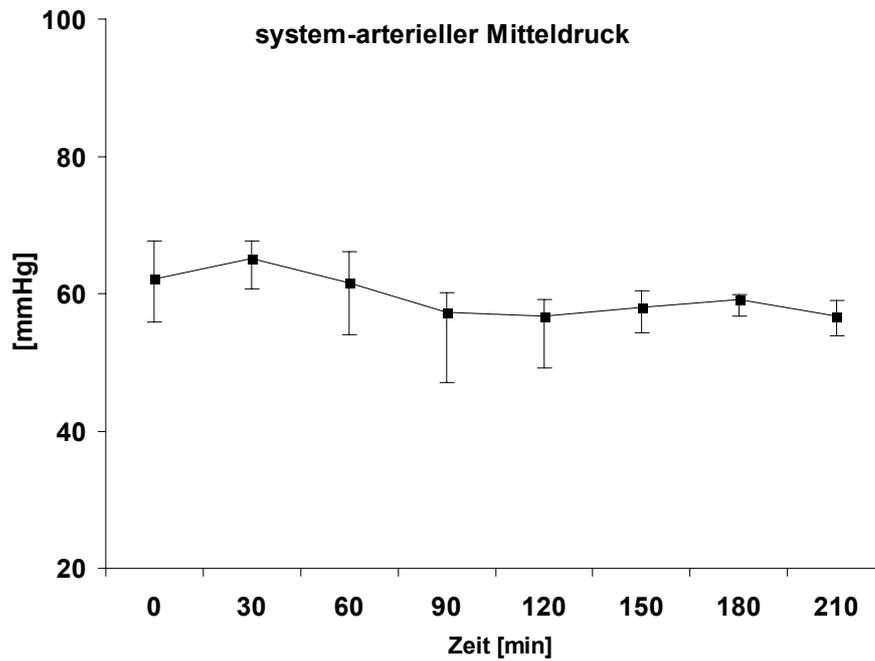
**Tabelle 2:** Hämodynamische Parameter: Herzfrequenz (HF), systemart. Mitteldruck (MAP), zentralvenöser Druck (ZVD), Herzzeitvolumen (HZV), pulmonalarterieller Druck (PAP), (n = 6, Median, 0,25-0,75 Perzentile, # p < 0.01)



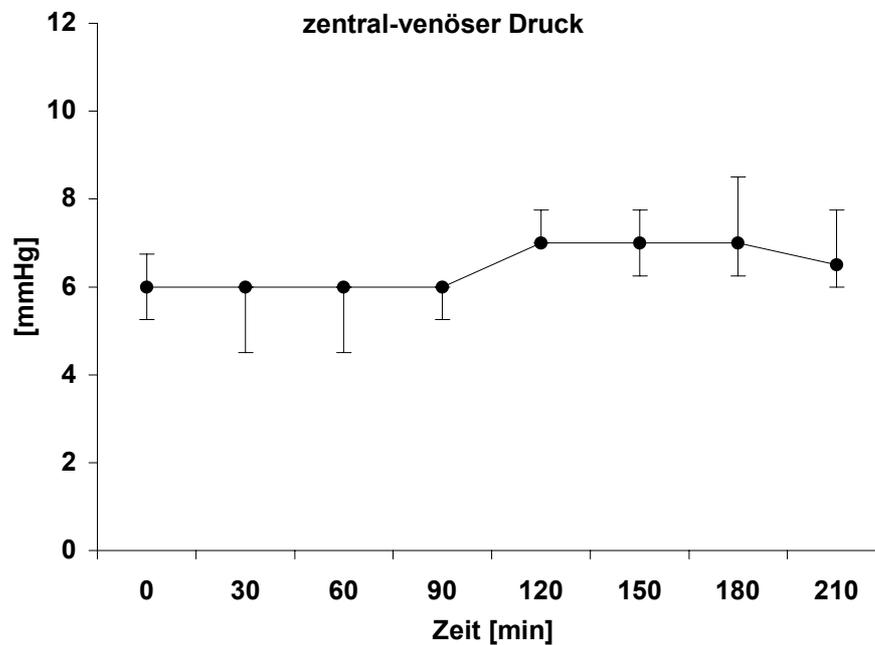
**Abbildung 5:** Herzzeitvolumen (HZV) gemessen mit Termodilutionskatheter während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionphase (210 min); (n = 6, Median, 0,25-0,75 Perzentile)



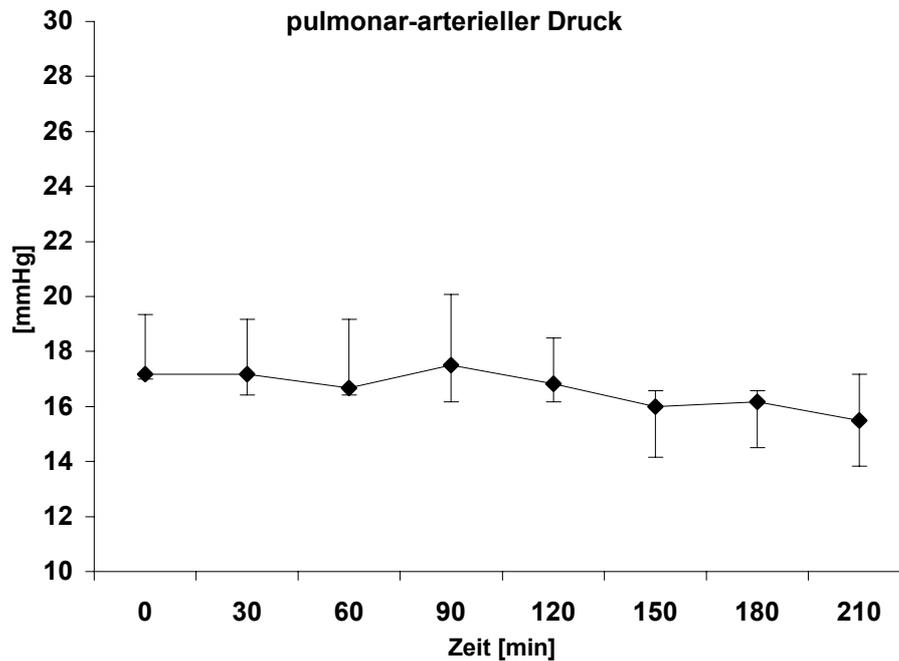
**Abbildung 6:** Herzfrequenz (HF) während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionphase (210 min); (n = 6, Median, 0,25-0,75 Perzentile)



**Abbildung 7:** system-arterieller Mitteldruck (MAP) während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionphase (210 min); (n = 6, Median, 0,25-0,75 Percentile)



**Abbildung 8:** zentral-venöser Druck (ZVD) gemessen mit Termodilutionskatheter während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperusionsphase (210 min); (n = 6, Median, 0,25-0,75 Percentile)



**Abbildung 9:** pulmonal-arterieller Druck (PAP) gemessen mit Termodilutionskatheter während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionphase (210 min) ( $n = 6$ , Median, 0,25-0,75 Perzentile)

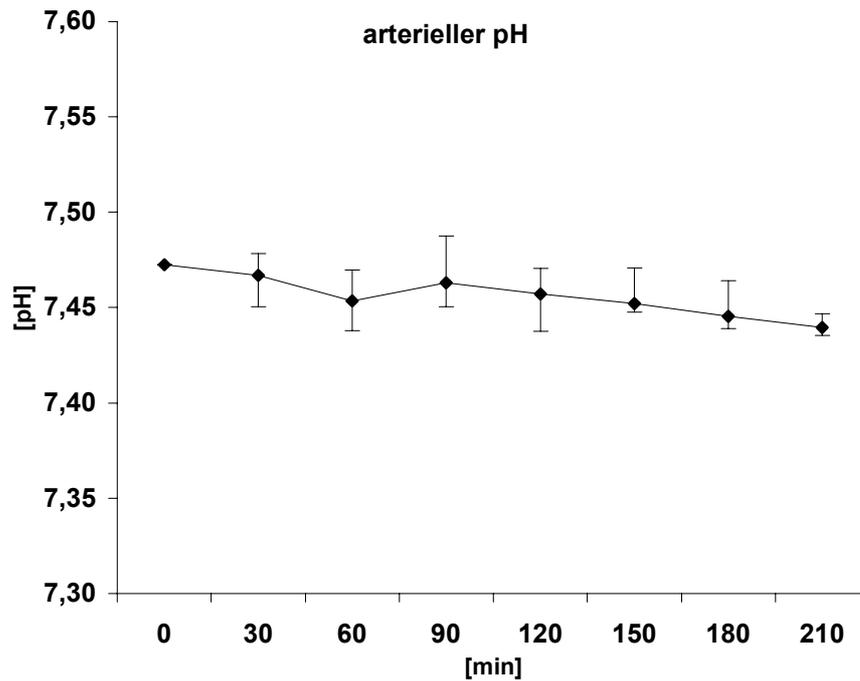
### 3.2 Metabolische Parameter

Die metabolischen Parameter arterieller pH-Wert (art. pH), arterieller Kohlendioxid-Partialdruck ( $p\text{CO}_2$ ), Bicarbonatkonzentration ( $\text{cHCO}_3^-$ ), Serumlaktatkonzentration (Laktat), sowie die Parameter Sauerstoffangebot ( $\text{DO}_2$ ) und Sauerstoffverbrauch ( $\text{VO}_2$ ) zeigten während der lokalen Darmischämie und der anschließenden Reperfusionphase ebenfalls keine signifikanten Veränderungen gegenüber der Baseline-Messung.

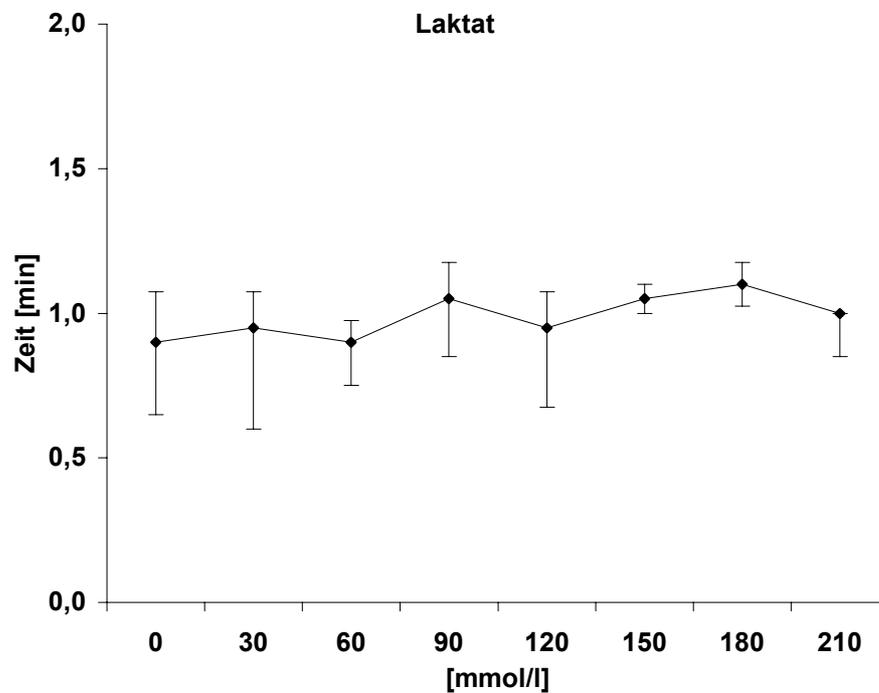
Die Daten sind in Tabelle 3 und den Abbildungen 10-15 als Median mit 0,25-0,75 Perzentile dargestellt.

	Baseline	Lokale Darmischämie						Reper- fusion
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	210min
art pH	7.47 7.44-7.48	7.47 7.45-7.49	7.45 7.44-7.49	7.46 7.45-7.48	7.46 7.45-7.48	7.45 7.45-7.48	7.45 7.44-7.46	7.44 7.43-7.47
art pCO <sub>2</sub> mmHg	38.3 37.6-40.1	38.6 37.1-39.4	38.5 37.8-42.8	38.6 38.0-41.6	38.4 38.4-41.5	39.0 38.7-41.6	39,7 39.5-41.6	40.1 38.9-42.0
art cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mmol/l	27.9 27.0-28.5	27.6 26.9-28.7	27.6 27.3-28.4	27.3 26.9-27.9	27.0 26.8-28.1	27.2 26.9-28.1	27.0 26.7-27.9	26.7 26.6-27.1
Laktat mmol/l	0.9 0.6-1.1	1.0 0.9-1.4	0.9 0.9-1.3	1.1 1.0-1.4	1.0 0.9-1.4	1.1 1.0-1.3	1.1 1.1-1.3	1.0 1.0-1.4
VO <sub>2</sub> ml/min	193 150-213	196 171-236	201 186-234	184 162-231	196 180-232	207 199-235	193 186-217	214 202-225
DO <sub>2</sub> ml/min	689 606-764	631 568-785	666 571-730	662 569-700	623 557-718	635 651-711	625 564-675	649 595-757

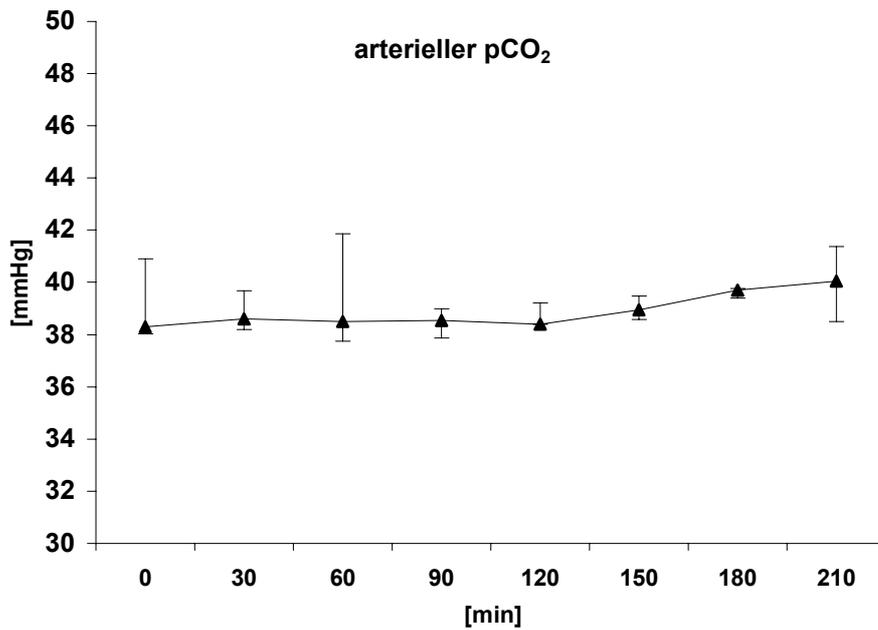
**Tabelle 3:** Parameter des Säure-Basen-Haushaltes, Sauerstoffangebot (DO<sub>2</sub>), Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>) und Laktatkonzentration während Baseline, lokaler Darmischämie und Reperusionsphase (n = 6, Median, 25-75 Perzentile, # p < 0.01). art = arteriell, cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = Bicarbonatkonzentration. Zur Umrechnung von Torr in kPa müssen die Werte mit 0.1333 multipliziert werden



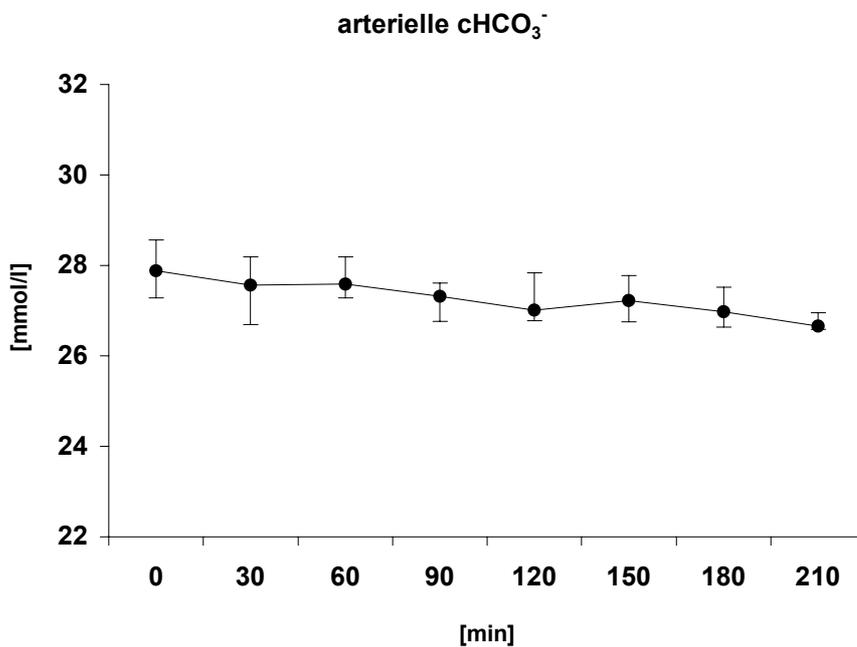
**Abbildung 10:** arterieller pH während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionphase (210 min); (n = 6, Median, 0,25-0,75 Percentile)



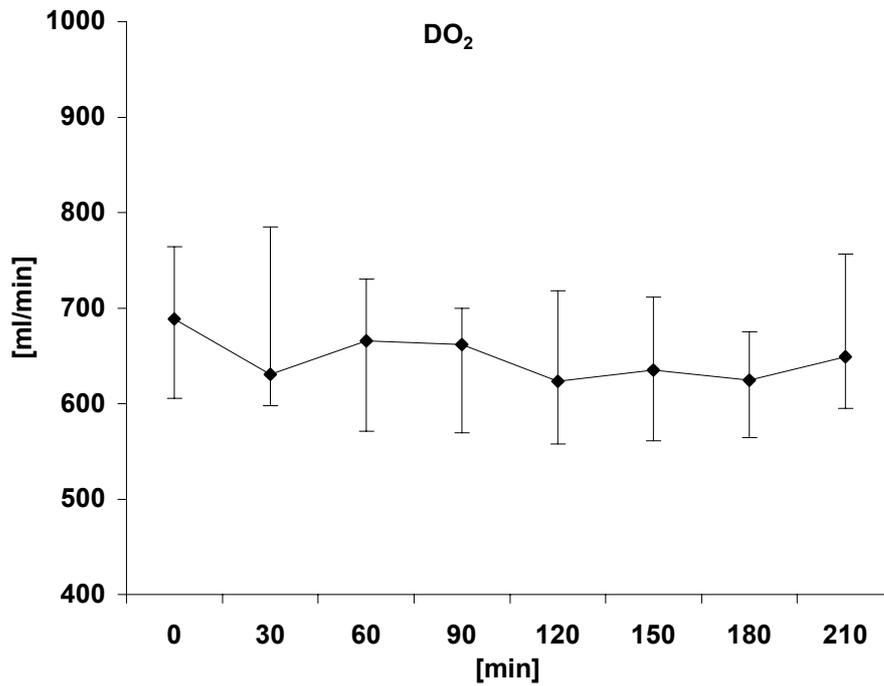
**Abbildung 11:** Laktatkonzentration während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionphase (210 min); (n = 6, Median, 0,25-0,75 Percentile)



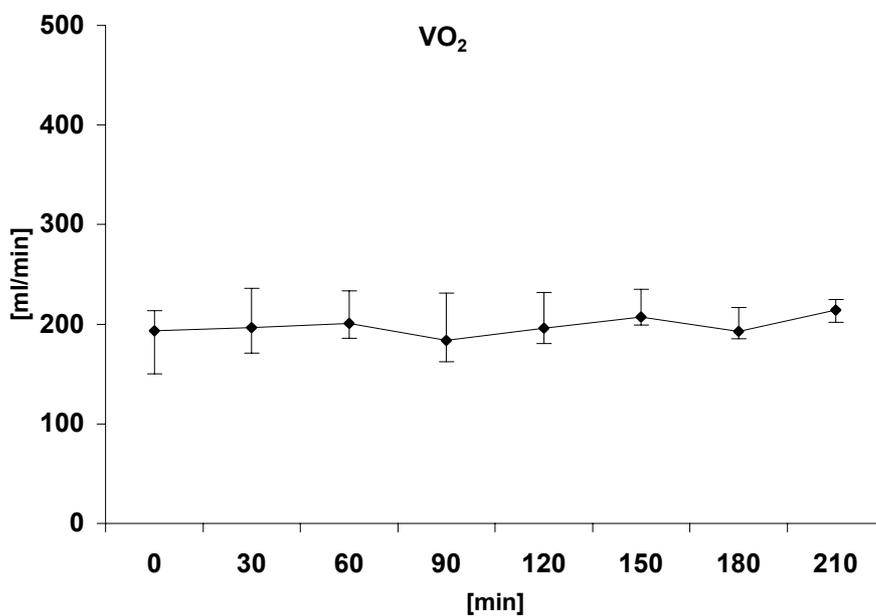
**Abbildung 12:** arterieller pCO<sub>2</sub> während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionsphase (210 min); (n = 6, Median, 0,25-0,75 Percentile)



**Abbildung 13:** arterielle Bicarbonatkonzentration während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionsphase (210 min); (n = 6, Median, 0,25-0,75 Percentile)



**Abbildung 14:** O<sub>2</sub>-Angebot (DO<sub>2</sub>) während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionphase (210 min); (n = 6, Median, 0,25-0,75 Percentile)



**Abbildung 15:** Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>) während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionphase (210 min); (n = 6, Median, 0,25-0,75 Percentile)

### 3.3 Gastrointestinale Parameter

Bei den gastrointestinalen Parametern zeigte der intramukosale pCO<sub>2</sub> (piCO<sub>2</sub>-Ileum) ebenso wie der gastrale intramukosale pCO<sub>2</sub> (piCO<sub>2</sub>-gastral) keine signifikanten Veränderungen zu den Ausgangswerten der Baseline-Bestimmung.

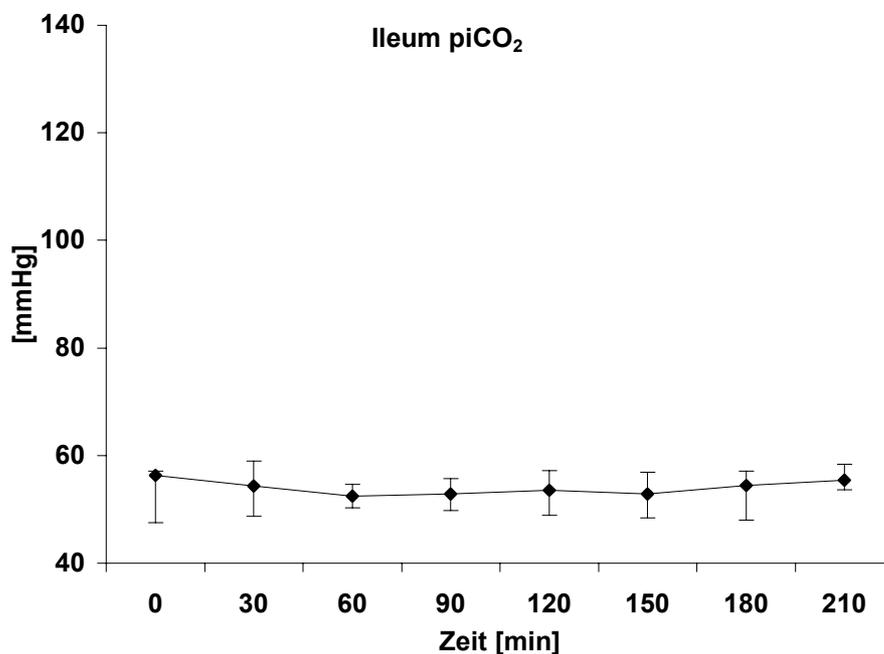
Die Daten sind in Tabelle 4 und Abbildung 16 (piCO<sub>2</sub>-Ileum) und Abbildung 17 (piCO<sub>2</sub>-gastral) dargestellt.

	Baseline	Lokale Darmischämie						Reperfusion
	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	210 min
<i>i.p.-pCO<sub>2</sub></i> mmHg	48.9 45,9-52,1	94.3 # 93,4-95,7	95.8 # 94,2-104,3	96.8 # 88,1-107,0	105.5 # 95,7-112,0	112.5 # 90,4-119,8	110.5 # 101,8-121,0	61.8 # 52,9-75,5
<i>piCO<sub>2</sub></i> <i>Ileum</i> mmHg	56.4 47,6-57,3	54.3 48,7-59,0	52.5 50,3-54,6	52.9 49,8-55,8	53.6 48,9-57,2	52.9 48,4-56,9	54.4 48,1-57,1	55.5 53,7-4
<i>piCO<sub>2</sub></i> <i>gastral</i> mmHg	49.0 48,0-51,5	53.5 50,8-54,0	53.5 52,0-55,0	54.0 52,5-54,8	53.0 52,0-54,0	53.5 53,0-54,0	54.0 52,5-56,3	55.0 53,3-58,3
<i>i.p.-pH</i>	7.40 7,35-7,44	7.10 # 7,02-7,16	7.05 # 6,95-7,12	7.02 # 6,98-7,12	7.02 # 6,99-7,10	7.04 # 6,97-7,11	6.99 # 6,95-7,08	7.26 # 7,19-7,31

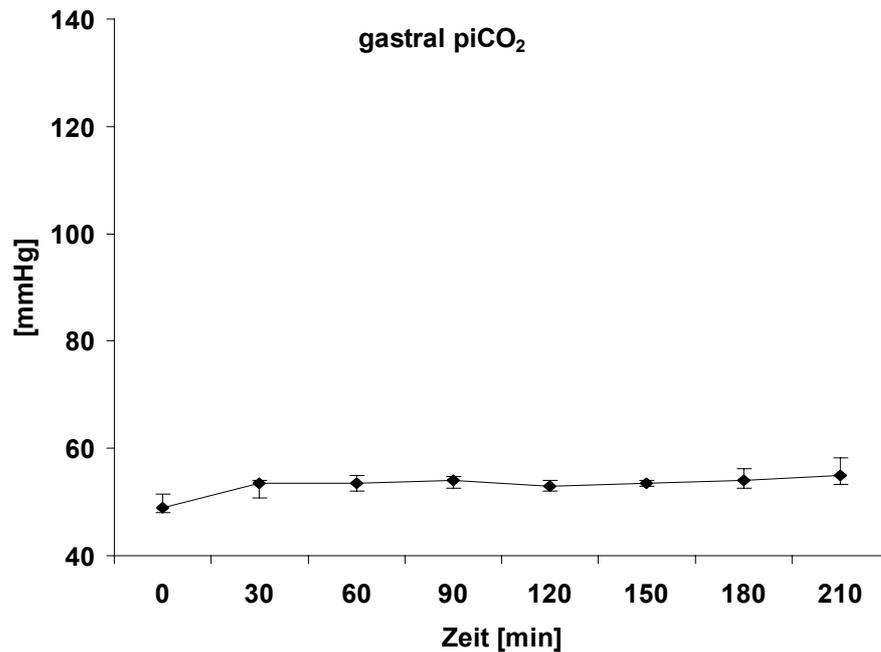
**Tabelle 4:** Gastrointestinale Parameter: intragastrales pCO<sub>2</sub> (piCO<sub>2</sub>-gastral), intramukosaler pCO<sub>2</sub> Ileum (piCO<sub>2</sub>-Ileum), pCO<sub>2</sub> und pH in der Peritonealhöhle (i.p.-pCO<sub>2</sub> und i.p.-pH) während Baseline, lokaler Darmischämie und Reperusionsphase (n = 6, Median, 25-75 Perzentile, # p < 0.01). Zur Umrechnung von Torr in kPa müssen die Werte mit 0.1333 multipliziert werden

Der in der freien Bauchhöhle kontinuierlich gemessene intraperitoneale  $pCO_2$  (i.p.- $pCO_2$ ) veränderte sich innerhalb weniger Minuten (Median 2,2 min) nach Ischämieinduktion und stieg über die gesamte Ischämiephase weiter an (Tabelle 4; Abbildung 18). Dieser Anstieg des intraperitonealen  $pCO_2$  (i.p.- $pCO_2$ ) war für alle Versuchstiere signifikant (Abbildung 19). Mit Beginn der Reperfusion des ischämischen Darmabschnittes zeigte sich ein signifikantes Absinken des erhöhten intraperitonealen  $pCO_2$ , dieser erreichte jedoch nach der 30 minütigen Reperusionsphase nicht das Ausgangsniveau der Baseline-Messung.

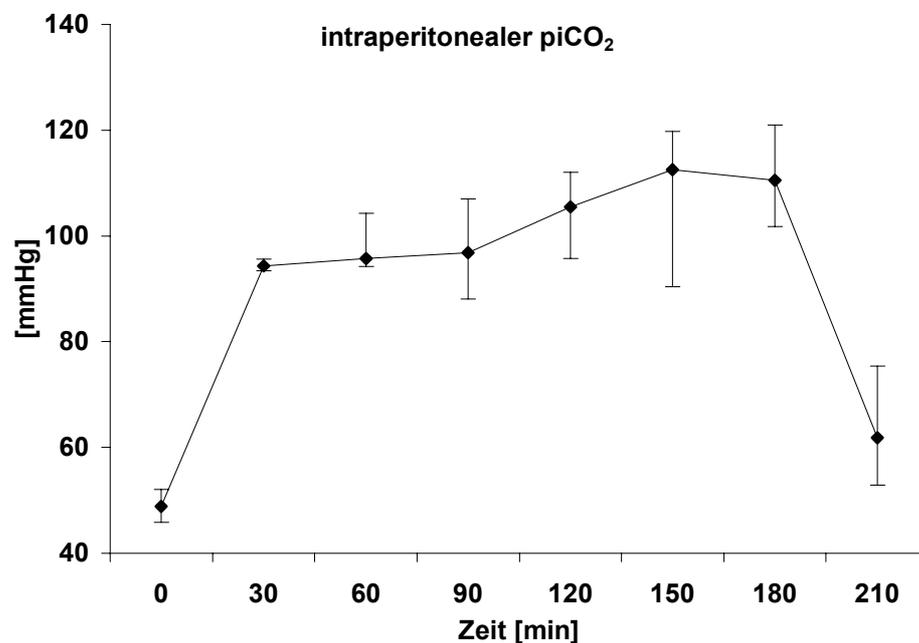
Parallel zu den Veränderungen des intraperitonealen  $pCO_2$  kam es mit Beginn der Ischämie zu einem Abfall des intraperitonealen pH-Wertes (i.p.-pH) und in der Reperfusion zu einen Wiederanstieg des pH-Wertes in der freien Bauchhöhle (Abbildung 20)



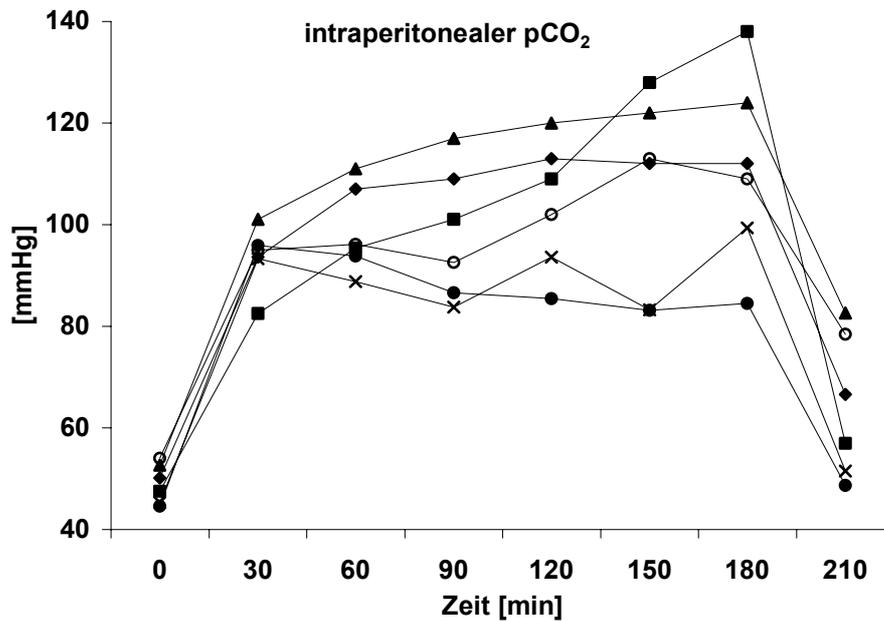
**Abbildung 16:** intramukosaler  $pCO_2$  Ileum ( $piCO_2$ -Ileum) gemessen mit fiberoptischen  $CO_2$ -Sensor im nicht ischämischen Ileum während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperusionsphase (210 min); (n = 6, Median, 25-75 Percentile,).



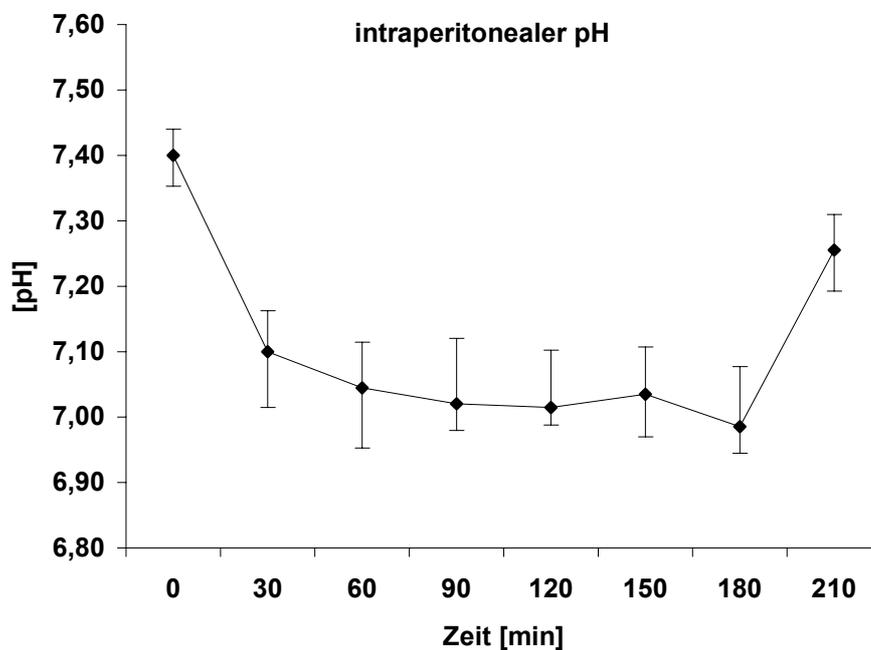
**Abbildung 17:** gastraler intramucosaler pCO<sub>2</sub> (piCO<sub>2</sub>-gastral) gemessen mit Tonocap®-System mittels Lufttonometrie während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-120 min) und Reperfusionsphase (210 min); (n = 6, Median, 25-75 Percentile)



**Abbildung 18:** intraperitonealer pCO<sub>2</sub> (i.p.-pCO<sub>2</sub>) in der freien Bauchhöhle kontinuierlich mit fiberoptischen CO<sub>2</sub>-Sensor gemessen, während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionsphase (210 min); (n = 6, Median, 25-75 Percentile, # p < 0.01).



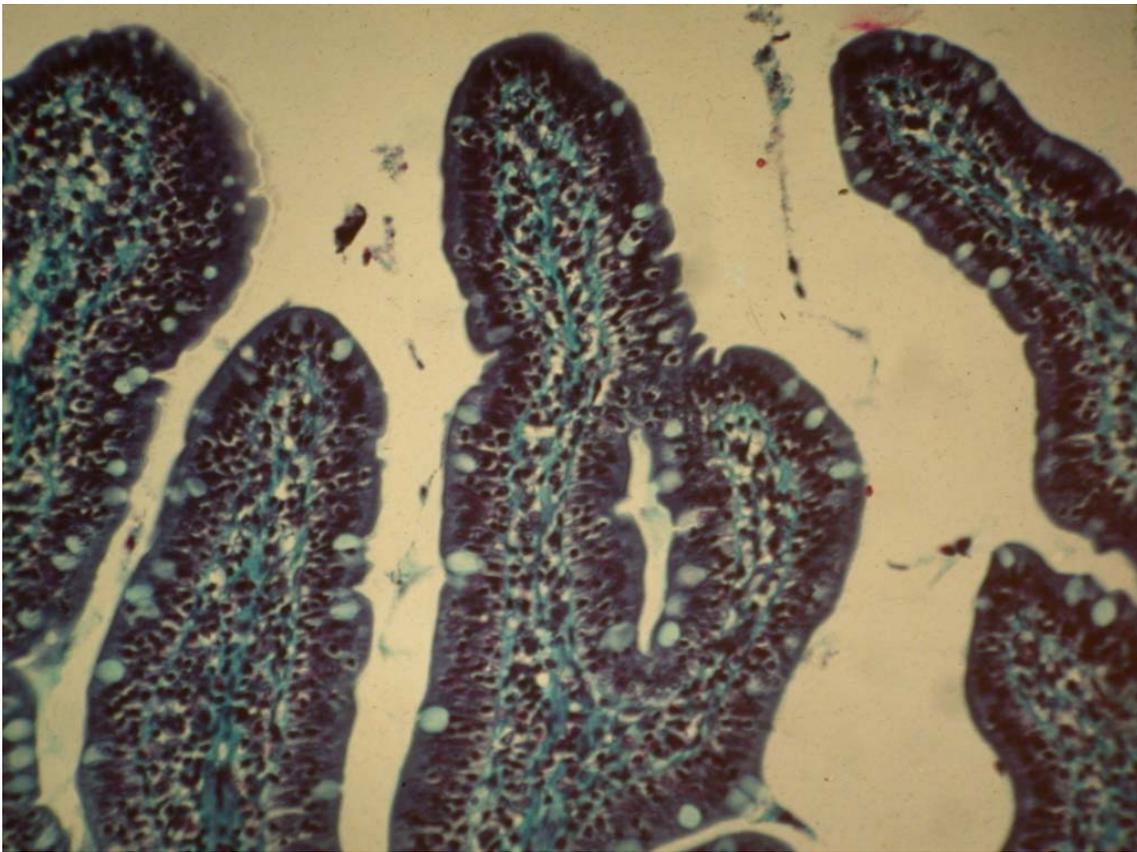
**Abbildung 19:** intraperitonealer pCO<sub>2</sub> (i.p.-pCO<sub>2</sub>) der einzelnen Versuchstiere (n = 6) in der freien Bauchhöhle kontinuierlich mit fiberoptischen CO<sub>2</sub>-Sensor gemessen, während Baseline (0 min), lokaler Darmischämie (30-180 min) und Reperfusionphase (210 min)



**Abbildung 20:** intraperitonealer pH-Wert (i.p.-pH) in der freien Bauchhöhle kontinuierlich mit fiberoptischen CO<sub>2</sub>-Sensor gemessen, während Baseline, lokaler Darmischämie und Reperusionsphase (n = 6, Median, 25-75 Percentile, # p < 0.01).

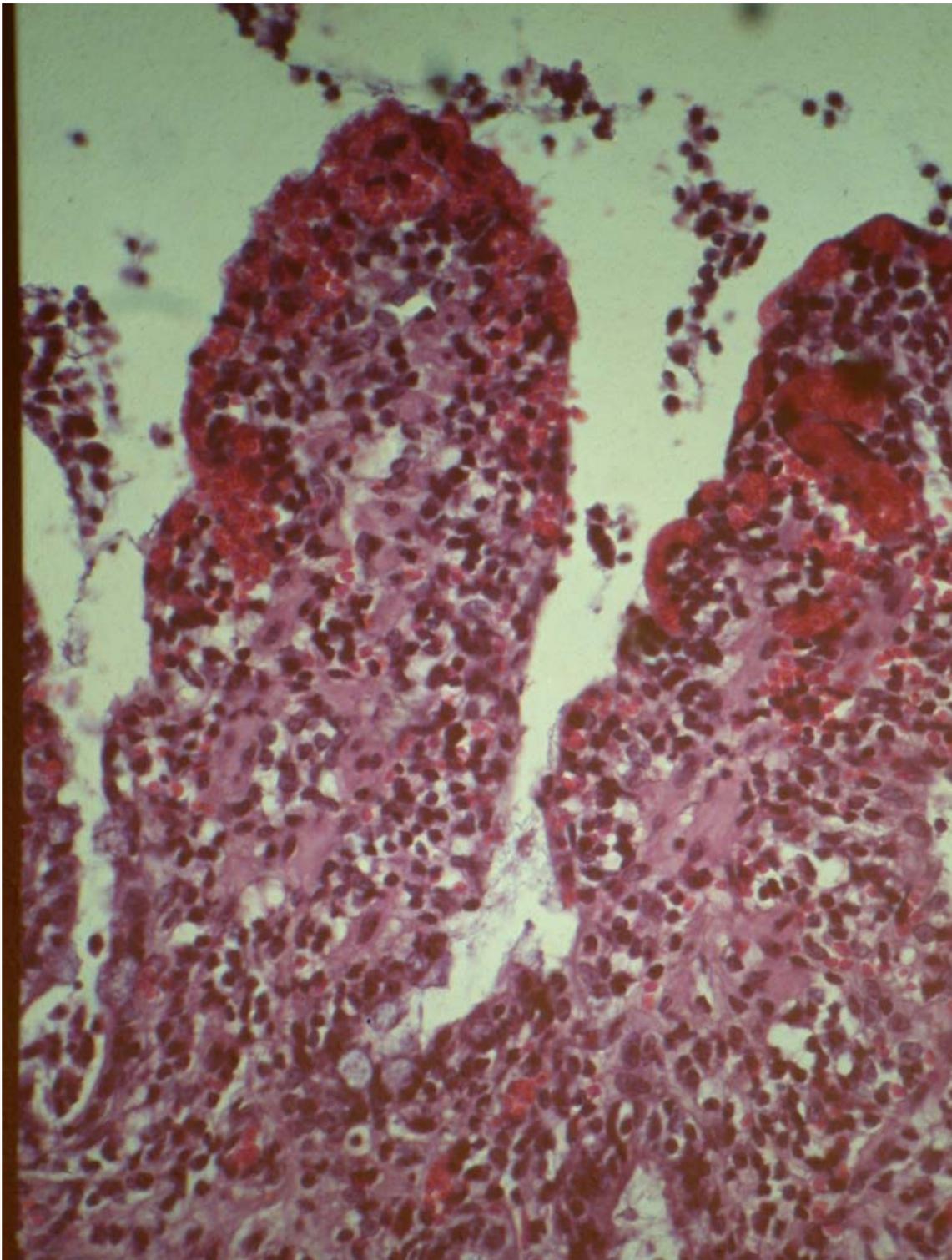
### 3.4 Histologie

Die histologische Beurteilung der entnommenen Gewebeproben zeigte deutliche Unterschiede für den ischämischen und nicht-ischämischen Ileumabschnitt. Die Gewebeproben aus dem ischämischen Bereich zeigten im histologischen Bild Epithelabschilferungen und freigelegte Zotten bei jedem der Versuchstiere. Dieses stellt eine Schädigung Grad 3 in der modifizierten Graduierung histologischer Veränderungen an der Darmmukosa nach Chiu [21] und Haglund [42] dar (siehe Abbildung 22).



**Abbildung 21:** Zotte Ileum, Normaler hochprismatischer Epithelsaum, Vergrößerung 150x, Masson-Goldner-Färbung (Zellkern - schwarz; Zytoplasma - rot, Kollagen - grün)

Im Gegensatz dazu zeigten alle Gewebeproben aus dem nicht-ischämischen Bereich des Ileums in der lichtmikroskopischen Beurteilung der HE-Färbung und Trichromfärbung nach Masson-Goldner keine Gewebsveränderungen (siehe Abbildung 21).



**Abbildung 22:** Zotte Ileum, Epitheldesquamation mit entblößten Zotten bei Ischämie. Vergrößerung 150x, HE-Färbung

#### 4. Diskussion

Durchblutungsstörungen des Gastrointestinaltraktes sind eine mögliche Komplikation bei kritisch kranken Patienten und haben einen großen Einfluss auf deren Überlebenschancen. So entwickeln 15% aller Patienten auf einer Intensivstation ein Multiorganversagen, an dem 50 % verstarben [43]. In der Genese des Multiorganversagens spielt der Gastrointestinaltrakt eine entscheidende Rolle [44-46], da der ischämische Darm seine Barrierenfunktion verliert und eine Translokation von Darmbakterien ermöglicht [47, 48].

Störungen in der Perfusion von Organsystemen lassen sich indirekt über die Bestimmung von metabolischen Parametern erfassen. Hypoxische und ischämische Veränderungen in einem Perfusionsgebiet lassen sich neben einer Abnahme des pH-Wertes und einer Laktazidose auch durch Hyperkapnie des Gewebes mit einem Anstieg des  $p\text{CO}_2$  nachweisen.

Pathophysiologisch spielen zwei Mechanismen eine Rolle:

Eine gestörte Perfusion hat eine verminderten Abtransport des  $\text{CO}_2$  zu Folge und führt so zu einer Akkumulation des  $\text{CO}_2$  im betroffenen Gewebe. Erst durch eine Reperfusion wird dieses  $\text{CO}_2$  wieder ausgewaschen und über die Lunge exhalieren werden.

Unter hypoxischen Bedingungen findet die Energiegewinnung unter anaerober Stoffwechsellage statt: Die anaerobe Glykolyse führt neben der Produktion von Laktat zu einem vermehrten Anfall von Wasserstoffionen ( $\text{H}^+$ ), die durch Abpufferung mit Bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) zu einer vermehrten Produktion von  $\text{CO}_2$  führen. Eine gestörte ATP-Resynthese, ebenfalls Folge der hypoxischen Stoffwechsellage, führt durch Nichtverbrauch von Wasserstoffionen ( $\text{H}^+$ ) zu einer Azidose, mit deren Abpufferung es gleichermaßen zum Ansteigen des  $\text{CO}_2$  kommt.

Aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften diffundiert das  $\text{CO}_2$  frei durch das Gewebe. Eine schnelle Diffusion von  $\text{CO}_2$  aus der Mukosa von Hohlorganen in deren Lumen ist dadurch ohne Schwierigkeit möglich. So konnten schon Mitte der 60er Jahre

Bergofsky [38] und Dawson [39] darstellen, dass sich ein CO<sub>2</sub>-Gleichgewicht zwischen der Schleimhaut eines visceralen Organs und seinem Lumen einstellt. Eine Akkumulation von CO<sub>2</sub> im Lumen eines Hohlorgans kann somit als Ausdruck einer lokalen Perfusionsstörung interpretiert werden.

Im Falle einer *regionalen* gastrointestinalen Ischämie diffundiert das produzierte CO<sub>2</sub> auch in die Peritonealhöhle. Dieser Vorgang ist abhängig von der CO<sub>2</sub>-Produktion des ischämischen Darmabschnittes und der Absorptionskapazität des Peritoneums. Die Messung des pCO<sub>2</sub> in der Peritonealhöhle wurde schon 1975 von Renvall und Niinikoski [41] als Parameter zur Darstellung von Veränderungen des Interstitium verwendet. In ihrer tierexperimentellen Studie führte eine induzierte fortschreitende Peritonitis zu einem Ansteigen des intraperitonealen pCO<sub>2</sub>.

In der klinischen Praxis ist das ischämische Areal eines Organsystems oft unbekannt und in Bezug auf den Gastrointestinaltrakt auch nicht direkt zugänglich. Distal gelegene Areale des Gastrointestinaltraktes sind über das Lumen nicht erreichbar. Die Peritonealhöhle ist einfach erreichbar und der nur 0,5 mm dicke fiberoptische Sensor kann durch eine kleine Inzision der Bauchdecke, platziert werden.

Mit dieser Arbeit sollte die fiberoptische Messung des pCO<sub>2</sub> in der Peritonealhöhle als ein neues Monitoringverfahren zur Erfassung von gastrointestinalen CO<sub>2</sub> Akkumulationen im Rahmen einer lokalen Perfusionsstörung des Darmes untersucht werden.

## **4.1 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.1.1 Hämodynamische Parameter**

Die Okklusion des Tournique zur Induktion der mesenterialen Ischämie hatte keinen Einfluss auf die hämodynamischen Parameter. Die Messwerte zeigen, dass das verwendete Tiermodell zu keinem stressbedingtem Anstieg von Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck und Herzzeitvolumen führte.

#### 4.1.2 *Metabolische Parameter*

Die in der Intensivüberwachung üblichen metabolischen Parameter (pH, pCO<sub>2</sub>, cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Laktat, DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>) lieferten *nicht* die nötigen Informationen um die bestehende *regionale* gastrointestinale Ischämie zu erfassen.

Die durch die lokale Ischämie induzierte anaerobe Stoffwechsellage führt zwangsläufig im betroffenen Darmabschnitt zu einer Erhöhung des Laktatspiegels [49]. In vorausgegangenen Studien konnte sofort nach Induktion einer mesenterialen Ischämie ein Laktat-Anstieg in der V. mesenterica superior nachgewiesen werden. In der V. hepatica und im arteriellem Blut jedoch konnte kein signifikanter Anstieg der Laktatkonzentration erfasst werden, obwohl der Darm durch die Ischämie irreversibel geschädigt wurde [50].

Die lokale Darmischämie ohne Blutfluß in diesem Modell hat das Laktat nicht in den Systemkreislauf gespült, sodass keine systemarteriellen Laktatanstiege messbar waren. Kommt es dennoch zu einem vermehrten Laktatanfall aus dem Gastrointestinaltrakt, so wäre die Leber in der Lage ihre Verwertungskapazität für Laktat auf maximal 500 mmol pro Stunde zu erhöhen. Die so um das 10fach gesteigerte Laktat-Clearance hätte demnach auch verhindert, dass es im systemischen Blutkreislauf zu messbaren Laktatanstiegen kommt. Die hohe Stoffwechsellkapazität der Leber für die Umsetzung des Laktats verhindert so, dass eine regionale gastrointestinale Perfusionsstörung, mit dem in der Intensivüberwachung gängigen Parameter der arteriellen Laktatkonzentration, frühzeitig erfasst werden kann.

Die durch die Ischämie bedingte anaerobe Stoffwechsellage führt neben der Bildung von Laktat gleichzeitig zum Anfall von sauren Valenzen (H<sup>+</sup>). Diese Wasserstoffionen werden jedoch bei der Metabolisierung des Laktats in der Leber äquimolar verbraucht, sodass es in der Netto-Bilanz zu keiner pH-Wert Verschiebung im Systemkreislauf kommt.

Es wird deutlich das trotz nachgewiesener lokaler hypoxischer Schädigung, die in der klinischen Praxis verfügbaren systemischen Parameter, wie pH, pCO<sub>2</sub> oder Laktat nicht in der Lage sind, einen frühzeitigen Hinweis auf die Darmschädigung zu geben. Im

Umkehrschluss schließen somit normwertige, arterielle und gemischtvenöse Analyseergebnisse eine lokale mesenteriale Ischämie *nicht* aus.

#### **4.1.3 Gastrointestinale Parameter**

Im Gegensatz zu den systemischen metabolischen Parametern veränderte sich der in der freien Bauchhöhle kontinuierlich gemessene intraperitoneale  $p\text{CO}_2$  (i.p.- $p\text{CO}_2$ ) innerhalb weniger Minuten (Median 2,2 min) nach Ischämieinduktion und stieg über die gesamte Ischämiephase weiter an.

Der Anstieg des intraperitonealen  $p\text{CO}_2$  (i.p.- $p\text{CO}_2$ ) war für alle Versuchstiere signifikant. Mit Beginn der Reperfusion des ischämischen Darmabschnittes zeigte sich ein signifikantes Absinken des erhöhten intraperitonealen  $p\text{CO}_2$ , dieser erreichte jedoch nach der 30 minütigen Reperusionsphase nicht das Ausgangsniveau der Baseline-Messung.

Parallel zu den Veränderungen des intraperitonealen  $p\text{CO}_2$  kam es mit Beginn der Ischämie zu einem Abfall des intraperitonealen pH-Wertes (i.p.-pH) und in der Reperfusion zu einem Wiederanstieg des pH-Wertes in der freien Bauchhöhle. Ob der Anstieg des intraperitonealen pH-Wertes durch die Diffusion des im ischämischen Darmabschnitt entstandenen  $\text{CO}_2$  in die Peritonealhöhle resultiert, kann nicht abschließend geklärt werden. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass eine pH-Wert-Bestimmung, im Gegensatz zur  $p\text{CO}_2$ -Messung, immer nur das lokale Milieu des Messortes widerspiegelt.

Die Bestimmung des  $\text{piCO}_2$  im Magen mit dem in der klinischen Praxis etablierten Tonocap-System® und über den zweiten fiberoptischen Sensor im oberen nicht-ischämischen Ileum zeigten keine signifikanten Veränderungen während der Ischämiephase. Es konnte gezeigt werden, dass lokale Veränderungen der Perfusionsbedingungen eines isolierten Teiles des Ileums zu keiner  $\text{CO}_2$ -Akkumulationen im Magen und dem proximalen Ileum führen.

Die intraluminale  $\text{piCO}_2$ -Messung im Dünndarm liefert gegenüber der gastralen Tonometrie zuverlässigere Messwerte [33, 50]. Durch die Ergebnisse dieser Studie wird

aber deutlich, dass ein im Lumen des Dünndarms eingebrachter  $p\text{CO}_2$ -Sensor eine regionale Perfusionsstörung und den daraus resultierenden Anstieg des  $pi\text{CO}_2$  auch nur dann erfassen kann, wenn er sich direkt in dem von der Ischämie betroffenen Areal befindet.

Hintergrund für dieses Phänomen könnte die intakte Blutversorgung des nicht-ischämischen Darmabschnittes und die damit verbundene hohe Transportkapazität für  $\text{CO}_2$  sein. Das in der Peritonealhöhle akkumulierte  $\text{CO}_2$  ist zwar in der Lage in die Serosa und Muskularis des nicht ischämischen Darmes zu diffundieren, wird aber sofort durch den intakten Blutfluß des gut vaskularisierten Darms an der Mukosa vorbei ausgewaschen. Es kommt so nur zu einer geringen  $\text{CO}_2$ -Diffusion aus der Peritonealhöhle in die Mukosa des perfundierten Darmabschnittes und damit in das im Inneren befindliche Lumen.

Ein  $pi\text{CO}_2$ -Anstieg kann also nur in dem Organabschnitt *intraluminär* gemessen werden, wo er durch eine  $\text{CO}_2$ -Akkumulation als Folge einer regionalen Durchblutungsstörung auch entsteht.

Infolgedessen ist erklärlich, dass die in den Magen eingebrachte Tonometersonde ebenfalls nicht in der Lage war die induzierte *regionale* Ischämie nachzuweisen. Rückschlüsse auf eine *regionale* Perfusionsänderung im Darm sind, wie durch die vorliegende Studie belegt, durch eine gastrale Tonometrie damit gänzlich unmöglich.

#### **4.1.4 Histologische Ergebnisse**

Der Anstieg des intraperitonealen  $p\text{CO}_2$ , der wenige Minuten nach Induktion der Ischämie zu sehen ist, geht mit einer Destruktion der mukosalen Barriere einher. Bei jedem der Versuchstiere konnte in der histologischen Untersuchung eine ischämie-typische Zerstörung der Mukosa in dem von der Ischämie betroffenen Ileumabschnitts nachgewiesen werden. Die im histologischen Bild gezeigten Veränderungen (Epithelabschilferungen und freigelegte Zotten) werden auch von anderen Autoren nach Ischämie beschrieben [21, 51]. Die spezielle Gefäßanatomie der Darmmukosa insbesondere der als "Counter-Current-Exchange" bezeichnete Mechanismus spielt in der ischämiebedingten Zottendestruktion eine entscheidende Rolle [17, 52].

O<sub>2</sub> ist aufgrund der Gefäßversorgung der Zotte in der Lage, an der Zottenspitze vorbei in die Vene zu diffundieren. Abhängig vom Ausmaß der Blutflussreduktion und der Dauer der Ischämie kommt es zu einer zunehmenden kapillären Schwellung und Destruktion der Zotten beginnend an der Zottenspitze [17], in deren Folge eine Translokation von Darmbakterien möglich wird.

Die Gewebeproben aus den nicht-ischämischen Bereichen zeigten in der histologischen Beurteilung bei allen Versuchstieren durchgängig keine Veränderungen. Eine Traumatisierung durch die verwendete Präparationstechnik konnte so ausgeschlossen werden.

#### **4.2 Das experimentelle Modell**

Die Unterbindung des arteriellen *und* venösen Blutflusses des isolierten Darmabschnittes blockiert jeglichen vaskulären CO<sub>2</sub> Transport und damit eine mögliche Umverteilung des akkumulierten Kohlendioxids durch eine kollaterale Gefäßversorgung.

Diese Technik bietet experimentellen Vorteile: So ist eine schnelle und einfache Präparation mit einer minimalen Traumatisierung des Gewebes möglich. Durch die Änderung der Perfusionsbedingungen einzelner ausgewählter Darmabschnitte kann gezielt eine *lokale* Ischämie ausgelöst werden. In vorausgehenden Experimenten konnte von Knichwitz et al. gezeigt werden, dass vergleichbare hoch signifikante Anstiege des piCO<sub>2</sub> durch eine alleinige Reduktion der *arteriellen* Perfusion um 70 % ohne eine Veränderung des venösen Blutflusses indizierbar sind [50]. Auch Rozenfeld zeigte nach progressiver Hypoperfusion vergleichbar hohe mukosale pCO<sub>2</sub>-Anstiege von 127 mmHg [53].

Andererseits ist der in dieser Studie intraperitoneal eingesetzte fiberoptische CO<sub>2</sub>-Sensor [37] in der Lage, Veränderungen des pCO<sub>2</sub> schnell und präzise zu erfassen. In in-vitro Validierungsvergleichen konnten Knichwitz et al. [36] zeigen, dass der Paratrend<sup>®</sup>-Sensor einen vorgegebenen pCO<sub>2</sub>-Wert nach 2 *Minuten* direkt und kontinuierlich genau mit einem Fehlerbereich von ± 3,5% erfassen kann. Die

konventionelle Tonometersonde zeigt im Gegensatz dazu nach *30 Minuten* als indirektes diskontinuierliches Messverfahren eine Abweichung von größer -25% [36].

Um Artefakte in den erhobenen Messwerten möglichst gering zu halten, wurde die Induktion der Ischämie *nach* dem Verschließen der Bauchdecke von außen eingeleitet. Zusammen mit der sich an die Präparation anschließenden Erholungsphase, trugen diese Maßnahmen zu einer Stabilisierung der Messwerte bei.

Auf die Anwesenheit einer Kontrollgruppe in dieser Studie wurde nach Rücksprache mit der regionalen Tierschutzkommission verzichtet. Das verwendete Tiermodell wurde gewählt, um eine möglichst geringe Zahl von Versuchstieren einsetzen zu können. Durch die in das Studiendesign aufgenommene Reperfusionphase im Anschluss an die Ischämiephase konnte gezeigt werden, dass die verwendete Präparationstechnik praktisch keinen Einfluss auf die erhobenen Messwerte hat: Es kam zu einem signifikanten Abfall des  $p\text{CO}_2$  in der Peritonealhöhle im Anschluss an die Reperfusionphase. Die Messwerte erreichten jedoch nach 30 min Reperfusion nicht das Ausgangsniveau der Baseline-Messung (48,9 mmHg / 61,8 mmHg). Diese erhöhten Werte sind durch die histologisch gesicherten ischämiebedingten kapillaren Destruktionen und der damit verbundenen eingeschränkten  $\text{CO}_2$ -Auswaschung aus dem betroffenen Darmabschnitt erklärbar.

### **4.3 Vergleichbare Studien**

Koga [54] veröffentlichte eine Studie an Schweinen bei der intraperitoneale  $p\text{CO}_2$  mittels Tonometersonde bestimmt wurde. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, in der eine Ischämie des Gastrointestinaltraktes durch eine Änderung des *regionalen* Blutflusses induziert wurde, hat Koga [54] eine *globale* Hypoperfusion bzw. einen septischen Schock zur Induktion einer *systemischen* Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff eingesetzt.

Diese globalen Perfusionsstörungen bewirken eine  $\text{CO}_2$ -Akkumulation in allen Geweben des Organismus. Die gemessenen Veränderungen des  $p\text{CO}_2$  im Colon und der Peritonealhöhle sind in dem verwendeten Versuchsmodell somit nur Ausdruck der

*systemischen* Ischämie in den regionalen Organsystemen. Die differenzierte Erfassung einer *lokalen* Perfusionsänderung im Gastrointestinaltrakt ist mit dem von Koga [54] verwendeten Versuchsmodell nicht möglich.

Unabhängig davon konnte Koga [54] zeigen, dass eine intraperitoneale Messung des pCO<sub>2</sub> eine höhere Sensitivität in der Erfassung der induzierten globalen Perfusionsänderungen im Vergleich zu einer intraluminären Platzierung der Tonocap®-Sonde im Sigmoid hatte.

Darüber hinaus kam auch Koga zu dem Ergebnis, dass eine Messung in der Peritonealhöhle entscheidende Vorteile gegenüber der Messung im Colon und Magen hat. Eine Beeinflussung der Messergebnisse, wie sie durch den Metabolismus der Bakterienflora im Lumen des Colon beschrieben wurde [55] ist ausgeschlossen. Die für die gastrale Tonometrie umstrittene Empfehlung eine antacide Behandlung mit H<sub>2</sub>-Blockern durchzuführen [56], wird durch die intraperitoneale Messung des pCO<sub>2</sub> überflüssig.

In der Studie von Koga [54] wurde aber auch deutlich, dass das verwendete Tonocap®-System aufgrund seiner eingeschränkten Messkapazität (112 mmHg) nicht in der Lage ist kritisch hohe pCO<sub>2</sub>-Werte von 127 mmHg, wie sie durch Rozenfeld [53] unter anaeroben Bedingungen im Lumen des Colon und in der vorliegenden Studie innerhalb der Peritonealhöhle (120 mmHg) gemessen wurden, zu erfassen. Die Messgrenze des Tonocap®-Systems wird so schon vor dem Beginn einer kritischen intestinalen Ischämie erreicht.

In einer neueren Studie mit verändertem Studiendesign induzierte Koga [57] eine *regionale* Ischämie bei Schweinen durch eine Okklusion verschiedener mesenterialer Gefäße. Aufeinanderfolgend wurden die A. colica, die A. mesenterica superior und die A. mesenterica inferior für 20 Minuten verschlossen.

Koga et al. konnten in ihrem modifiziertem Studien-Design, wie in der vorliegenden Studie, ebenfalls demonstrieren, dass eine intraperitoneale Messung des pCO<sub>2</sub> eine *lokale* Ischämie im Bereich des Dünndarms nach Verschließen der Arteria mesenterica superior erfassen kann.

Die Hypothese, dass die an drei verschiedenen Orten (epigastrische Region, im Bereich des Dünndarms, und in der Nähe des Sigmoids) in der Peritonealhöhle eingebrachten Tonometersonden unabhängig von der Lokalisation der Aterienokklusion, aufgrund der hohen Diffusionskapazität des CO<sub>2</sub> und der engen Nachbarschaft der Organe zueinander, die gleichen Veränderungen zeigen, konnte nicht bestätigt werden. Die Lokalisation selbst und die mögliche kollaterale Blutversorgung der benachbarten Organe sind denkbare Erklärungen dafür.

Wie in der vorliegenden Studie war auch bei der Untersuchung von Koga [57] weder die arterielle noch die hepatisch-venöse Laktatkonzentration in der Lage die lokale Ischämie mit der gleichen Effektivität wie eine intraperitoneale Messung des pCO<sub>2</sub> zu erfassen. Lediglich in der Reperusionsphase der A. mesenterica superior konnten signifikante Anstiege der hepatisch-venösen Laktatkonzentration gemessen werden. Die parallel im Lumen des Colon durch eine konventionelle Tonometersonde gemessenen pCO<sub>2</sub>-Werte zeigten eine höhere Streubreite und korrelierten nicht mit den in der Peritonealhöhle registrierten Messwerten. Eine parallele Plazierung der gastralen Tonometrie wurde von Koga [57] nicht durchgeführt.

Die Untersuchungen von Koga et al. [54, 57] bestätigen die deutliche Überlegenheit der in der vorliegenden Studie eingesetzten intraperitonealen pCO<sub>2</sub>-Messungen in der Erfassung von *regionalen* Perfusionsstörungen im Vergleich zu anderen Messorten. Unabhängig davon bleiben aber die bekannten systemimmanenten Nachteile der von Koga zur Bestimmung des intraperitonealen pCO<sub>2</sub> verwendeten konventionellen Tonometrie als diskontinuierliches indirektes Messsystem bestehen.

Da das in der Peritonealhöhle akkumulierte CO<sub>2</sub> erst durch die Wand der Tonometersonde diffundieren muss, kommt es zu langen Äquibrierungszeiten zwischen umgebendem Medium und dem Inneren der Sonde. Um diese Äquibrierungszeiten zu verkürzen, ist der Einsatz von unterschiedlichen Korrekturfaktoren, je nach verwendeten Tonometermedium (NaCl oder Luft), notwendig [36, 58]. Die Messergebnisse stehen so prinzipiell nur diskontinuierlich in Zeitintervallen von 10-60 Minuten zur Verfügung. In der Vergangenheit konnte von verschiedenen Autoren [29-32, 59] gezeigt werden, dass die von Koga [57] verwendete

pCO<sub>2</sub>-Bestimmung mit ungepufferten NaCl-Lösung über einen Blutgasanalysator zu gravierenden Fehlbestimmungen führen kann. So differiert der gemessene pCO<sub>2</sub>-Wert je nach Typ des verwendeten Blutgasanalysators mit einem Fehler von bis zu 57,5% [31].

Durch den Einsatz von phosphatgepufferten Lösungen bei der konventionellen Tonometrie konnte Knichwitz [30] die CO<sub>2</sub>-Messgeauigkeit bei verschiedenen Blutgasanalysatoren deutlich verbessern. Koga verzichtete in seiner Studie auf eine Pufferung der verwendeten Tonometerlösungen. Die geringe Löslichkeit von CO<sub>2</sub> in wässrigen Lösungen führt außerdem zu Problemen bei nicht sachgerechter Handhabung von Sonde und Probe.

Die beschriebenen methodischen Fehlerquellen der konventionellen Tonometersonde sind bei der in der vorliegenden Studie verwendeten kontinuierlichen direkten pCO<sub>2</sub>-Messung durch einen fiberoptischen Sensor ausgeschlossen. Die messtechnische Überlegenheit des Paratrend<sup>®</sup>-Sensors in der Erfassung vorgegebener CO<sub>2</sub>-Werte wurde schon unter Punkt 4.3 verdeutlicht.

Für die klinische Anwendung ist es überdies von Bedeutung, dass die in beiden Studien von Koga verwendete Tonometersonde in seinen Abmessungen den in der vorliegenden Studie verwendeten fiberoptischen Sensor mit seinem Durchmesser von nur 0,5 mm weit übertrifft und infolgedessen eine minimal invasive Platzierung durch die Bauchdecke unter klinischen Bedingungen schwierig ist.

#### **4.4 Fazit und Ausblick**

Aus den Ergebnissen der Studie wird deutlich, dass die fiberoptische Messung des pCO<sub>2</sub> in der Peritonealhöhle ein geeignetes Werkzeug zur Erfassung von *lokalen* gastrointestinalen CO<sub>2</sub>-Akkumulationen ist. Demzufolge ist eine *frühzeitige* Erfassung *lokaler* Perfusionsstörungen des Darms bei nicht systemischen Ereignissen möglich. Die deutliche Überlegenheit der intraperitonealen pCO<sub>2</sub>-Messung gegenüber der klinisch etablierten gastraln Tonometrie und der intraluminären pCO<sub>2</sub>-Messung in der *frühzeitigen* Erfassung *lokaler* Perfusionsänderungen eines isolierten Darmabschnittes

konnte dargestellt werden. Die Vorteile der intraperitonealen Lokalisation des Sensors wird auch durch andere Autoren belegt [57].

In Gegensatz zum intraperitonealen  $p\text{CO}_2$ , konnten die induzierten lokalen Perfusionsänderungen, mit den in der intensivmedizinischen Überwachung üblichen systemischen Hypoxiemarker wie pH-Wert oder der Laktatkonzentration, nicht erfasst werden.

Das lokale Ereignis einer Darmischämie kann somit nur lokal erfasst werden. Systemische Parameter versagen da das Organ nicht mehr durchblutet wird und so die Stoffwechsellendprodukte ( $\text{CO}_2$ , Laktat) nicht im Blutkreislauf erscheinen. Solange die Leber in ihrer Funktion nicht eingeschränkt ist werden zudem das durch die anaerobe Stoffwechsellage im Darm produzierte Laktat und  $\text{H}^+$  durch die Leber weggefiltert.

Die vorliegende Studie konnte entscheidenden Vorteile der intraperitonealen  $p\text{CO}_2$ -Messung gegenüber der konventionellen Platzierung des Tonocap®-Systems im Magen aufzeigen. Es bestehen jedoch Einschränkungen in der klinischen Beurteilbarkeit. Eine Aussage über die Sensitivität des Sensor in Abhängigkeit von Abstand und Größe des ischämischen Darmabschnittes muss in nachfolgenden Studien geklärt werden. Die Lokalisation des  $\text{CO}_2$ -Sensors und damit der Abstand von Meßort zum ischämischen Darmsegment ist ein möglicher wichtiger Einflussfaktor. Koga et al. [57] haben hier erste Ergebnisse geliefert, die eine weitere Abklärung erfordern.

Auch die Auswirkungen anderer Faktoren, die die Messung des intraperitonealen  $p\text{CO}_2$  beeinflussen können, wie das Vorhandensein von Aszites und eine mögliche Dislokation des Sensors durch eine gesteigerte Darmperistaltik, sind zur Zeit nicht

isolierten bzw. begleitenden Pankreatitis als möglicher Produzent eines signifikanten Anteils von  $\text{CO}_2$  in der Peritonealhöhle bei bestehender intestinaler Ischämie unbekannt.

Trotz der eindeutigen Ergebnisse dieser Studie bleibt zu bedenken, dass die direkte Übertragbarkeit der Daten auf die klinische Situation nur mit Einschränkungen möglich ist. Weiterführende in-vivo Untersuchungen am Menschen sind notwendig um den Einsatz dieses neuen Monitoringverfahrens in die klinische Praxis zu ermöglichen.

Die Verwendung des intraperitonealen CO<sub>2</sub> Sensors im Rahmen der Chirurgie ist ebenfalls denkbar: intraoperativ bzw. über eine Zieldrainage platziert, könnte der fiberoptische Sensor zur Anastomosenüberwachung bei kritischen Anastomosen eingesetzt werden. Ein direktes minimal invasives postoperatives Monitoring wäre so möglich. Dieser Einsatz bedarf jedoch auch der weiteren Abklärung.

Unabhängig von den aufgeführten Einschränkungen, stellt die deutliche Überlegenheit der intraperitonealen pCO<sub>2</sub>-Messung gegenüber der konventionellen gastraln Tonometrie in der Erfassung lokaler Perfusionsstörungen ein neues Monitoringverfahren für die klinische Praxis bei der Behandlung von kritisch kranken Patienten in Aussicht.

---

**Literaturverzeichnis**

1. Shoemaker, W.C., *et al.*, *Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients*. Chest, 1988. **94**(6): p. 1176-86.
2. Heyland, D.K., *et al.*, *Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence*. Crit Care Med, 1996. **24**(3): p. 517-24.
3. Marshall, J.C., N.V. Christou, and J.L. Meakins, *The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure*. Ann Surg, 1993. **218**(2): p. 111-9.
4. Deitch, E.A., *Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy*. Ann Surg, 1992. **216**(2): p. 117-34.
5. Takala, J., *Determinants of splanchnic blood flow*. Br J Anaesth, 1996. **77**(1): p. 50-8.
6. Antonsson, J.B., *et al.*, *Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs*. Am J Physiol, 1990. **259**(4 Pt 1): p. G519-23.
7. Haglund, U., *et al.*, *The intestinal mucosal lesions in shock. II. The relationship between the mucosal lesions and the cardiovascular derangement following regional shock*. Eur Surg Res, 1976. **8**(5): p. 448-60.
8. Deitch, E.A., *et al.*, *Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation: the role of neutrophils and hydroxyl radicals*. J Trauma, 1990. **30**(8): p. 942-51; discussion 951-2.
9. Fink, M.P., *Adequacy of gut oxygenation in endotoxemia and sepsis*. Crit Care Med, 1993. **21**(2 Suppl): p. S4-8.
10. Papa, M., *et al.*, *The effect of ischemia of the dog's colon on transmural migration of bacteria and endotoxin*. J Surg Res, 1983. **35**(3): p. 264-9.

11. Fong, Y.M., *et al.*, *The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans*. J Clin Invest, 1990. **85**(6): p. 1896-904.
12. Granger, D.N., G. Rutili, and J.M. McCord, *Superoxide radicals in feline intestinal ischemia*. Gastroenterology, 1981. **81**(1): p. 22-9.
13. Messmer, K., [163. *Intestinal factors in shock: intestinal circulation*]. Langenbecks Arch Chir, 1967. **319**: p. 890-909.
14. Theuer, C.J., *et al.*, *Microvascular vasoconstriction and mucosal hypoperfusion of the rat small intestine during bacteremia*. Circ Shock, 1993. **40**(1): p. 61-8.
15. Whitworth, P.W., *et al.*, *Hypoperfusion of the intestinal microcirculation without decreased cardiac output during live Escherichia coli sepsis in rats*. Circ Shock, 1989. **27**(2): p. 111-22.
16. Price, H.L., *et al.*, *Hemodynamic and metabolic effects of hemorrhage in man, with particular reference to the splanchnic circulation*. Circ Res, 1966. **18**(5): p. 469-74.
17. Lundgren, O. and U. Haglund, *The pathophysiology of the intestinal countercurrent exchanger*. Life Sci, 1978. **23**(14): p. 1411-22.
18. Hallback, D.A., M. Jodal, and O. Lundgren, *Intestinal countercurrent*. Gastroenterology, 1978. **75**(3): p. 553-4.
19. Shepherd, A.P. and J.W. Kiel, *A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus*. Am J Physiol, 1992. **262**(4 Pt 2): p. H1136-42.
20. Brown, R.A., *et al.*, *Ultrastructural changes in the canine ileal mucosal cell after mesenteric arterial occlusion*. Arch Surg, 1970. **101**(2): p. 290-7.
21. Chiu, C.J., *et al.*, *Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal*. Arch Surg, 1970. **101**(4): p. 478-83.

22. Fiddian-Green, R.G., *et al.*, *Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration*. *Gastroenterology*, 1983. **85**(3): p. 613-20.
23. Fiddian-Green, R.G., G. Pittenger, and W.M. Whitehouse, Jr., *Back-diffusion of CO<sub>2</sub> and its influence on the intramural pH in gastric mucosa*. *J Surg Res*, 1982. **33**(1): p. 39-48.
24. Gutierrez, G., *Cellular energy metabolism during hypoxia*. *Crit Care Med*, 1991. **19**(5): p. 619-26.
25. Gutierrez, G., *et al.*, *Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients*. *Lancet*, 1992. **339**(8787): p. 195-9.
26. Gutierrez, G., *et al.*, *Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. **150**(2): p. 324-9.
27. Groeneveld, A.B. and J.J. Kolkman, *Splanchnic tonometry: a review of physiology, methodology, and clinical applications*. *J Crit Care*, 1994. **9**(3): p. 198-210.
28. Boyd, O., *et al.*, *Comparison of clinical information gained from routine blood-gas analysis and from gastric tonometry for intramural pH*. *Lancet*, 1993. **341**(8838): p. 142-6.
29. Riddington, D., *et al.*, *Potential hazards in estimation of gastric intramucosal pH*. *Lancet*, 1992. **340**(8818): p. 547.
30. Knichwitz, G., *et al.*, *Gastric tonometry: precision and reliability are improved by a phosphate buffered solution*. *Crit Care Med*, 1996. **24**(3): p. 512-6.
31. Knichwitz, G., N. Mertes, and M. Kuhmann, *Improved PCO<sub>2</sub> measurement in six standard blood gas analysers using a phosphate-buffered solution for gastric tonometry*. *Anaesthesia*, 1995. **50**(6): p. 532-4.

- 
32. Takala, J., *et al.*, *Saline PCO<sub>2</sub> is an important source of error in the assessment of gastric intramucosal pH*. Crit Care Med, 1994. **22**(11): p. 1877-9.
  33. Walley, K.R., *et al.*, *Small bowel tonometry is more accurate than gastric tonometry in detecting gut ischemia*. J Appl Physiol, 1998. **85**(5): p. 1770-7.
  34. Meisner, F.G., *et al.*, *Changes in p(i)CO<sub>2</sub> reflect splanchnic mucosal ischaemia more reliably than changes in pH(i) during haemorrhagic shock*. Langenbecks Arch Surg, 2001. **386**(5): p. 333-8.
  35. Salzman, A.L., *et al.*, *Intraluminal "balloonless" air tonometry: a new method for determination of gastrointestinal mucosal carbon dioxide tension*. Crit Care Med, 1994. **22**(1): p. 126-34.
  36. Knichwitz, G., *et al.*, *A new method for continuous intramucosal PCO<sub>2</sub> measurement in the gastrointestinal tract*. Anesth Analg, 1996. **83**(1): p. 6-11.
  37. Venkatesh, B., T.H. Clutton Brock, and S.P. Hendry, *A multiparameter sensor for continuous intra-arterial blood gas monitoring: a prospective evaluation*. Crit Care Med, 1994. **22**(4): p. 588-94.
  38. Bergofsky, E., *Determination of tissue O<sub>2</sub> tension by hollow visceral tonometer: effect of breathing enriched O<sub>2</sub> mixtures*. J.Clin. Invest., 1964. **43**: p. 192 - 200.
  39. Dawson, A.M., D. Trenchard, and A. Guz, *Small bowel tonometry: assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man*. Nature, 1965. **206**(987): p. 943-4.
  40. Cunningham, J.A., *et al.*, *Extraluminal and intraluminal PCO<sub>2</sub> levels in the ischemic intestines of rats*. Curr Surg, 1987. **44**(3): p. 229-32.
  41. Renvall, S. and J. Niinikoski, *Intraperitoneal oxygen and carbon dioxide tensions in experimental adhesion disease and peritonitis*. Am J Surg, 1975. **130**(3): p. 286-92.

42. Haglund, U., *et al.*, *Mucosal lesions in the human small intestine in shock*. Gut, 1975. **16**(12): p. 979-84.
43. Haglund, U. and R.G. Fiddian-Green, *Assessment of adequate tissue oxygenation in shock and critical illness: oxygen transport in sepsis, Bermuda, April 1 + 2, 1989*. Intensive Care Med, 1989. **15**(7): p. 475-7.
44. Antonsson, J.B. and R.G. Fiddian-Green, *The role of the gut in shock and multiple system organ failure*. Eur J Surg, 1991. **157**(1): p. 3-12.
45. Deitch, E.A., *The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure*. Arch Surg, 1990. **125**(3): p. 403-4.
46. Fiddian-Green, R.G., *Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill*. Ann R Coll Surg Engl, 1988. **70**(3): p. 128-34.
47. Bounous, G., *Acute necrosis of the intestinal mucosa*. Gastroenterology, 1982. **82**(6): p. 1457-67.
48. Baron, P., *et al.*, *Gut failure and translocation following burn and sepsis*. J Surg Res, 1994. **57**(1): p. 197-204.
49. Raza, O. and R. Schlichtig, *Metabolic component of intestinal PCO<sub>2</sub> during dysoxia*. J Appl Physiol, 2000. **89**(6): p. 2422-2429.
50. Knichwitz, G., *et al.*, *Continuous intramucosal PCO<sub>2</sub> measurement allows the early detection of intestinal malperfusion*. Crit Care Med, 1998. **26**(9): p. 1550-7.
51. Park, P.O., *et al.*, *The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion*. Surgery, 1990. **107**(5): p. 574-80.
52. Lundgren, O., *Autoregulation of intestinal blood flow: physiology and pathophysiology*. J Hypertens Suppl, 1989. **7**(4): p. S79-84.

53. Rozenfeld, R.A., *et al.*, *Methods for detecting local intestinal ischemic anaerobic metabolic acidosis by PCO<sub>2</sub>*. J Appl Physiol, 1996. **81**(4): p. 1834-42.
54. Koga, I., *et al.*, *Intraperitoneal and sigmoid colon tonometry in porcine hypoperfusion and endotoxin shock models*. Acta Anaesthesiol Scand, 1999. **43**(7): p. 702-7.
55. Rasmussen, H., *et al.*, *Gas supersaturation in the cecal wall of mice due to bacterial CO<sub>2</sub> production*. J Appl Physiol, 1999. **86**(4): p. 1311-8.
56. Heard, S.O., *et al.*, *Gastric tonometry in healthy volunteers: effect of ranitidine on calculated intramural pH*. Crit Care Med, 1991. **19**(2): p. 271-4.
57. Koga, I., *et al.*, *Intraperitoneal tonometry for detection of regional enteric ischaemia*. Acta Anaesthesiol Scand, 2000. **44**(8): p. 985-90.
58. Brown, S.D. and G. Gutierrez, *Does gastric tonometry work? Yes*. Crit Care Clin, 1996. **12**(3): p. 569-85.
59. Riddington, D., *et al.*, *Measuring carbon dioxide tension in saline and alternative solutions: quantification of bias and precision in two blood gas analyzers*. Crit Care Med, 1994. **22**(1): p. 96-100.

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>Abbildung 1:</b> Das Gegenstromprinzip (Counter-Current-Exchange)	4
<b>Abbildung 2:</b> methodische $p\text{CO}_2$ -Abweichungen	8
<b>Abbildung 3:</b> originaler Paratrend 7®-Sensor	9
<b>Abbildung 4:</b> schematischer Aufbau des Paratrend 7® Sensors	13
<b>Abbildung 5:</b> Herzzeitvolumen (HZV)	20
<b>Abbildung 6:</b> Herzfrequenz (HF)	20
<b>Abbildung 7:</b> systemisch-arterieller Mitteldruck (MAP)	21
<b>Abbildung 8:</b> zentral-venöser Druck (ZVD)	21
<b>Abbildung 9:</b> pulmonal-arterieller Druck (PAP)	22
<b>Abbildung 10:</b> arterieller pH	24
<b>Abbildung 11:</b> Laktatkonzentration	24
<b>Abbildung 12:</b> arterieller $p\text{CO}_2$	25
<b>Abbildung 13:</b> arterielle Bicarbonatkonzentration	25
<b>Abbildung 14:</b> Sauerstoffangebot ( $\text{DO}_2$ )	26
<b>Abbildung 15:</b> Sauerstoffverbrauch ( $\text{VO}_2$ )	26

---

	<b>Seite</b>
<b>Abbildung 16:</b> <i>intramukosaler pCO<sub>2</sub> Ileum (piCO<sub>2</sub>-Ileum)</i>	28
<b>Abbildung 17:</b> <i>gastraler intramucosaler pCO<sub>2</sub> (piCO<sub>2</sub>-gastral)</i>	29
<b>Abbildung 18:</b> <i>intraperitonealer pCO<sub>2</sub> (i.p.-pCO<sub>2</sub>)</i>	29
<b>Abbildung 19:</b> <i>intraperitonealer pCO<sub>2</sub> (i.p.-pCO<sub>2</sub>) der einzelnen Tiere</i>	30
<b>Abbildung 20:</b> <i>intraperitonealer pH-Wert (i.p.-pH)</i>	30
<b>Abbildung 21:</b> <i>Histologie ischämische Darmzotten</i>	31
<b>Abbildung 22:</b> <i>Histologie normale Darmzotten</i>	32
 <b>Tabellenverzeichnis</b>	
<b>Tabelle 1:</b> <i>Graduierung histologischer Veränderungen an der Darmmukosa</i>	18
<b>Tabelle 2:</b> <i>Hämodynamische Parameter</i>	19
<b>Tabelle 3:</b> <i>Parameter des Säure-Basen-Haushaltes</i>	23
<b>Tabelle 4:</b> <i>Gastrointestinale Parameter</i>	27

Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$	Alpha
A.	Arteria
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
art	arteriell, Arteria abdominalis
art $\text{cHCO}_3^-$	arterielle Bicarbonatkonzentration in mmol/l
art $\text{pCO}_2$	arterieller Kohlendioxidpartialdruck in mmHg
art pH	arterieller pH
ATP	Adenosintriphosphat
BGA	Blutgasanalyse
BP	systemischer arterieller Blutdruck
$\text{CaO}_2$	arterieller Sauerstoffgehalt in ml/100ml
$\text{cHCO}_3^-$	Bicarbonatkonzentration
CI	Cardiac Index in l/min/m <sup>2</sup>
$\text{CO}_2$	Kohlendioxid
$\text{CvO}_2$	gemischt-venöser Sauerstoffgehalt
$\text{DO}_2$	Sauerstoffangebot
EKG	Elektrokardiogramm
$\text{FiO}_2$	Sauerstoffgehalt der Einatemungsluft
gastr	gastral
$\text{H}^+$	Wasserstoffionen
$\text{H}_2\text{CO}_3$	Kohlensäure
$\text{HCO}_3^-$	Bicarbonat
HE	Hämatoxilin-Eosin-Färbung
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
i.p.- $\text{pCO}_2$	intraperitonealer $\text{pCO}_2$
i.p.-pH	intraperitonealer pH

<i>KÖF</i>	<i>Körperoberfläche</i>
<i>MAP</i>	<i>systemisch-arterieller Mitteldruck in mmHg</i>
<i>mmHg</i>	<i>Millimeter Quecksilbersäule</i>
<i>NO<sub>2</sub></i>	<i>Lachgas</i>
<i>O<sub>2</sub></i>	<i>Sauerstoff</i>
<i>p</i>	<i>Signifikanzniveau</i>
<i>P<sub>a</sub></i>	<i>Phosphat, anorganisch</i>
<i>paCO<sub>2</sub></i>	<i>arterieller pCO<sub>2</sub> in mmHg</i>
<i>PAP</i>	<i>pulmonararterieller Druck in mmHg</i>
<i>pCO<sub>2</sub></i>	<i>Kohlendioxidpartialdruck in mmHg</i>
<i>PCWP</i>	<i>pulmonaekapillärer Verschlussdruck in mmHg</i>
<i>pH</i>	<i>Pouvoir hydrogene, negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration</i>
<i>pHi</i>	<i>intramukosaler pH</i>
<i>piCO<sub>2</sub></i>	<i>intramukosaler pCO<sub>2</sub> in mmHg</i>
<i>pO<sub>2</sub></i>	<i>Sauerstoffpartialdruck in mmHg</i>
<i>r<sup>2</sup></i>	<i>Bestimmtheitsmass</i>
<i>SIRS</i>	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	<i>Tumornekrosefaktor-<math>\alpha</math></i>
<i>VO<sub>2</sub></i>	<i>Sauerstoffaufnahme</i>
<i>Vol %</i>	<i>Gaskonzentration in Volumenprozent</i>
<i>ZVD</i>	<i>zentralvenöser Druck in mmHg</i>

---

<u>Persönliche Daten</u>	<i>Frank Otto Schaumann Geboren: 27. April 1965 in Kassel Familienstand: ledig Eltern: Werner Schaumann, Erna Schaumann, geborene Lindemann</i>
<u>Schulbesuch</u>	<i>1971 bis 1981 mit dem Abschluss der Fachoberschulreife</i>
<u>Berufsausbildung</u>	<i>1981 bis 1985 ASTA-WERKE-AG zum Biologielaboranten</i>
<u>Berufserfahrung</u>	<i>Februar bis Mai 1985 als Biologielaborant, Abteilung Forschung-Chemie-Organisch-Biotechnologie der DEGUSSA-AG in Halle (Westf.)</i>
<u>Zivildienst</u>	<i>Juni 1985 bis Januar 1987 Zentrallabor der Städt. Kliniken Bielefeld-Mitte</i>
<u>Berufserfahrung</u>	<i>Februar 1987 bis Januar 1991 als Biologielaborant, Toxikologisches Institut ASTA-PHARMA-AG Bielefeld Von August 1988 an labortechnische Leitung des klinisch-chemischen Labors</i>
<u>Hochschulreife</u>	<i>Februar 1991 bis Juni 1993 Westfalenkolleg Bielefeld mit dem Abschluss der allgemeinen Hochschulreife</i>
<u>Studium</u>	<i>Oktober 1993 bis Mai 2000 Studium der Humanmedizin an der WWU Münster: April 1996 Ärztliche Vorprüfung April 1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung April 1999 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Mai 2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</i>
<u>Praktisches Jahr</u>	<i>April 1999 bis März 2000 Städt. Kliniken Bielefeld, Wahlfach Anästhesiologie</i>
<u>AIP</u>	<i>September 2000 bis März 2001 Dezernat für Toxikologie und Umweltmedizin, Landesinstitutes für den öffentlichen Gesundheitsdienst NRW (Lögd) April 2001 bis Februar 2002 Arbeitsbereich Sportmedizin, Universität Bielefeld</i>
<u>Approbation</u>	<i>Approbation als Arzt am 1. März 2002</i>
<u>ärztliche Tätigkeiten</u>	<i>März bis Oktober 2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter Arbeitsbereich Sportmedizin der Universität Bielefeld Seit November 2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter Fraunhofer Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (ITEM), Hannover</i>

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Gisbert Knichwitz für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die uneingeschränkte Unterstützung bei meiner Promotionsarbeit danken.

Der Degussa AG danke ich für die finanzielle Unterstützung durch das Promotionsstipendium der Hermann-Schlosser-Stiftung. Dank auch an Frau Hadersbeck für die herzliche Betreuung.

Dieses Projekt wurde gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft ( DFG KN 479/1-1)



## Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster, 48128 Münster

### Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn  
Dr. med. G. Knichwitz  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und operative Intensivmedizin  
Westf. Wilhelms-Universität Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33

Dienstgebäude  
Domplatz 1-3  
Telefon: (0251) 411-0  
Durchwahl: -2110  
Zimmer: 431  
Frau Möllers  
  
Aktenzeichen  
23.0835.1.0 (G 2/98)

25. Mai 1998

48129 Münster

Betr.: Tierschutz;

hier: Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren;

Bezug: Ihr Antrag vom 02.12.1997 - hier eingegangen am 07.01.1998 -

### Genehmigungsbescheid:

Sehr geehrter Herr Dr. Knichwitz,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der Neufassung vom 17. Februar 1993 (BGBl. I S. 254) in geltender Fassung wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

**"Validierung einer intraperitonealen pCO<sub>2</sub>-Messung beim Schwein"**

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr  
Dr. med. Gisbert Knichwitz  
Klinik und Poliklinik für  
Anästhesiologie und operative  
Intensivmedizin  
Albert-Schweitzer-Str. 33  
48129 Münster

Herr  
Priv. Doz. Dr. med. Thomas Brüssel  
Klinik und Poliklinik für  
Anästhesiologie und operative  
Intensivmedizin  
Albert-Schweitzer-Str. 33  
48129 Münster

Diese Genehmigung gilt bis zum **31.03.1999**.

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

e-mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de ● X-400: C=de, A=dbp, P=dvs-nrw, O=bezreg-muenster, S=poststelle ● Telefax (0251) 411-2525

Konten der Regierungshauptkasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40 001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61 820

Öffentliche Verkehrsmittel - Buslinien 1, 5, 6, 17 bis Haltestelle Prinzinalmarkt und 2, 10, 11, 14, 21, 64 bis Domplatz

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

10 Schweine.

**Auflagen:**

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.

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.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



(Dr. Piontkowski)