Einflüsse von Desfluran versus Isofluran zur Anästhesie auf die intestinale Gewebeoxygenierung bei kontinuitätserhaltenden kolorektalen Eingriffen

> Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

> > vorgelegt von Sabine Folz, geb. Roth aus Lich

> > > Gießen 2004

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. G. Hempelmann des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. h. c. G. Hempelmann

Gutachter: Prof. Dr. W. Padberg

Tag der Disputation:25.04.2005

### Einflüsse von Desfluran versus Isofluran zur Anästhesie auf die intestinale Gewebeoxygenierung bei kontinuitätserhaltenden kolorektalen Eingriffen

von

Sabine Folz



Marburg 2005

## Wissenschaft in Dissertationen

Band 784

Zugl.: Univ. Gießen, Diss. 2005

<sup>©</sup>Verlag Görich & Weiershäuser Deutschhausstr. 42, 35037 Marburg; Fax: 06421-614198; verlag@gwv-marburg.de

Herstellung: Görich & Weiershäuser Marburg 05/2005

ISBN 3-89703-639-8

Meinem Mann Benedikt, unseren Kindern Vincent und Henriette sowie meinen Eltern in Liebe gewidmet. "Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis' niedergelegt sind, eingehalten."

# Inhaltsverzeichnis

1	EINL	EITUNG	1
	1.1 HIN	TERGRUND DER STUDIE	1
	1.2 For	RMULIERUNG DER FRAGESTELLUNG	4
2	PATI	ENTEN, MATERIAL UND METHODIK	5
	2.1 STU	JDIENDESIGN UND STUDIENPROTOKOLL	5
	2.1.1	Synopsis des Studienprotokolls	7
	2.1.2	Einschlusskriterien	8
	2.1.3	Ausschlusskriterien	8
	2.1.4	Randomisierung und "Intention-to-Treat"	9
	2.2 AN	ÄSTHESIE	10
	2.2.1	Prämedikation	10
	2.2.2	Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie	10
	2.2.3	Narkosegerät	11
	2.2.4	Infusionstherapie	12
	2.2.5	Zusätzliche Pharmakotherapie während der Anästhesie	12
	2.3 Per	RIOPERATIVES MONITORING	12
	2.3.1	Standardmonitoring	12
	2.3.2	Arterieller Blutdruck	13
	2.3.3	Blutgasanalysen	13
	2.4 Sti	JDIENSPEZIFISCHE MESSPARAMETER	15
	2.4.1	Hämodynamik mit dem Pulmonaliskatheter	15
	2.4.2	Gastrale Tonometrie	19
	2.4.3	Gewebeoberflächen-p $O_2$ auf dem Dickdarm	24
	2.5 Sta	ATISTIK UND GRAFISCHE ERGEBNISDARSTELLUNG	30
3	ERG	EBNISSE	32
	3.1 DEI	MOGRAPHISCHE UND PERIOPERATIVE DATEN	32
	3.2 GL	OBALE HÄMODYNAMISCHE PARAMETER	34
	3.3 GL	OBALE OXYGENIERUNGSPARAMETER	36
	3.4 GA	STRALE TONOMETRIE	37

	3.5 GEWEBE	$OBERFLÄCHEN-PO_2 AUF DEM DICKDARM$	39
	3.6 AUFTRE	TEN VON ANASTOMOSENINSUFFIZIENZEN	40
4	DISKUSS	ION	41
	4.1 ENTWIC	KLUNG VOLATILER ANÄSTHETIKA	41
	4.2 Ратнор	HYSIOLOGISCHER ASPEKT DER INTESTINALEN GEWEBEPERFUSION	43
	4.3 DISKUSS	SION DER METHODIK	46
	4.3.1 Hä	modynamik mit dem Pulmonaliskatheter	47
	4.3.2 Ga	strale Tonometrie	53
	4.3.3 Ge	webeoberflächen-p ${\sf O}_2$ auf dem Dickdarm	64
	4.4 DISKUSS	SION DER ERGEBNISSE	69
	4.5 SCHLUS	SFOLGERUNG	78
5	7119AMM		70
J	ZUSAWIW		
6	SUMMAR	Y	81
5 6 7	SUMMAR	Y	81 83
5 6 7	SUMMAR ANHANG 7.1 ABKÜRZ	Y	81 83 83
6 7	SUMMAR ANHANG 7.1 ABKÜRZ 7.2 EIGENSO	Y UNGSVERZEICHNIS CHAFTEN VON DESFLURAN UND ISOFLURAN	
6 7	SUMMAR ANHANG 7.1 ABKÜRZ 7.2 EIGENSO 7.3 KORREK	Y UNGSVERZEICHNIS. CHAFTEN VON DESFLURAN UND ISOFLURAN TURFAKTOREN DER GASTRALEN TONOMETRIE	
6 7	SUMMAR ANHANG 7.1 ABKÜRZ 7.2 EIGENSO 7.3 KORREK 7.4 VERÖFF	Y UNGSVERZEICHNIS. CHAFTEN VON DESFLURAN UND ISOFLURAN. TURFAKTOREN DER GASTRALEN TONOMETRIE ENTLICHUNGEN	
6 7 8	SUMMAR ANHANG 7.1 ABKÜRZ 7.2 EIGENSO 7.3 KORREK 7.4 VERÖFF LITERAT	Y UNGSVERZEICHNIS. CHAFTEN VON DESFLURAN UND ISOFLURAN. TURFAKTOREN DER GASTRALEN TONOMETRIE ENTLICHUNGEN URVERZEICHNIS	
6 7 8 9	SUMMAR ANHANG 7.1 ABKÜRZ 7.2 EIGENSO 7.3 KORREK 7.4 VERÖFF LITERATI DANKSA	Y UNGSVERZEICHNIS CHAFTEN VON DESFLURAN UND ISOFLURAN TURFAKTOREN DER GASTRALEN TONOMETRIE ENTLICHUNGEN URVERZEICHNIS	

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund der Studie

Die Anastomose nimmt bei kolorektalen Resektionen eine zentrale Stellung ein. Wundheilungsstörungen begünstigen das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen, Peritonitiden und Fistelungen [2,63]. Die Anastomoseninsuffizienz stellt eine der schwerwiegendsten Komplikationen der Viszeralchirurgie dar. Sie hat sich vor allem Β. nach großen Operationen wie Z. Ösophagusresektion, Gastrektomie, Duodenopankreatektomie und Kolonresektion als entscheidend für die postoperative Letalität erwiesen [91]. Eine adäquate Gewebeperfusion und -oxygenierung gilt als grundlegende Voraussetzung für den Ablauf einer ungestörten Wundheilung. Kommt es jedoch im Bereich der intestinalen Gewebeoxygenierung zu einer lokalen Störung, so kann dies neben allgemeinen Risikofaktoren, wie hohem Lebensalter, konsumierenden Systemerkrankungen oder Eiweißmangel, zu einer Steigerung der Inzidenz einer Anastomoseninsuffizienz beitragen [2,63]. Trotz optimaler perioperativer Vorgehensweise wird die Gesamtinzidenz der Anastomoseninsuffizienz bei linksseitiger Kolon- und Rektumchirurgie in der Literatur mit 9 % angegeben [4,113,123]. Beim Auftreten einer Nahtinsuffizienz ist mit einer beachtlichen Steigerung der Letalität zu rechnen [2].

Im Hinblick auf die regionale Blutversorgung bezeichnet man häufig Mesenterial-, Pankreas-, Milzund Lebergefäße aufgrund ihrer Innervation durch die sympathischen vasokonstriktorischen Nn. splanchnici zusammenfassend als Splanchnikusgebiet. Der Magen-Darm-Trakt ist ein wichtiges "Schockorgan": Durch vasomotorisch ausgelöste Kapazitätsänderungen können aus dem Splanchnikusgebiet kurzfristig große Teile des Blutvolumens in das übrige Gefäßsystem abgegeben werden [67]. Der Organismus ist so in der Lage, beispielsweise auf eine Hypovolämie sofort in Form einer unspezifischen systemische Ausschüttung Stressantwort zu reagieren. Durch endogener Vasokonstriktoren und Reduktion des gastrointestinalen Blutflusses kann eine ausreichende Durchblutung lebenswichtiger innerer Organe wie Gehirn, Herz und Lunge kurzfristig sichergestellt und aufrechterhalten werden [114]. Eine

Minderperfusion Gastrointestinaltrakt im führt dazu, dass der Gewebesauerstoffbedarf nicht mehr gedeckt werden kann. Der einsetzende anaerobe Metabolismus verursacht eine Gewebeazidose. In Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer der Hypoperfusion kann eine Schädigung der Schleimhaut resultieren, in deren Folge es durch Verlust der Mukosabarriere zu einer Ulzeration, einer Toxinfreisetzung aus Bakterien oder aber zur bakteriellen Translokation mit nachfolgender Bakteriämie kommen kann [40]. Bei großen abdominellen Eingriffen ist weiterhin eine lokale Ausschüttung vasoaktiver Substanzen beschrieben worden, die über eine Beeinträchtigung der regionalen Perfusion des Magen-Darm-Traktes letztendlich ebenfalls zu einer Gewebehypoxie gastrointestinaler Organe führen mag [14,80].

Für die Entstehung der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS), der Sepsis und des Multiorgan-Dysfunktionssyndroms (MODS) wird ebenfalls eine protrahierte Gewebehypoxie als ein Kofaktor angenommen [94]. Der Magen-Darm-Trakt nimmt vor diesem Kontext eine zentrale Stellung ein [81,110,121]. Minderperfusionen des Splanchnikusgebietes sind bei kritisch kranken Patienten häufig anzutreffen und können Vorboten eines drohenden Multiorganversagens sein. Diese Beobachtung führte zur Entwicklung der Tonometrie des Magens, einem Verfahren zur Erfassung der regionalen Gewebeoxygenierung im Bereich der gastrointestinalen Mukosa [53]. Experimentelle Studien konnten mit der Bestimmung eines fallenden intramukosalen pH-Wertes (pHi) die Wertigkeit der Magentonometrie zur Erfassung einer Hypoxie auf regionaler Ebene des Gastrointestinaltraktes, wie sie unter globaler Hypoxie, Hypovolämie und Sepsis auftreten kann, belegen [36]. Eine persistierende Hypoperfusion mit Erhöhung des regionalen intramukosalen pCO<sub>2</sub> (piCO<sub>2</sub>) und Abfall des pHi geht mit einer erhöhten Mortalität einher [54]. Wichtig erscheint an dieser Stelle der epidemiologische Aspekt, dem zufolge ein MODS die häufigste Todesursache auf Intensivstationen darstellt. Etwa 15 % aller Intensivpatienten entwickeln ein MODS, und 80 % aller Todesfälle auf Intensivstationen stehen mit einem MODS in Zusammenhang [92]. Es wird vermutet, dass eine unerkannte regionale Hypoperfusion des Splanchnikusgebietes während der perioperativen Phase zu einer beachtlichen Steigerung der Morbidität und Mortalität nach großen elektiven Eingriffen beiträgt [68,121]. Hierdurch wird die Bedeutung eines optimalen Regimes zur Allgemeinanästhesie herausgestellt.

#### Einleitung

Desfluran und Isofluran gehören zur Stoffgruppe der volatilen Anästhetika, die aufgrund ihrer Molekülstruktur auch als halogenierte Inhalationsanästhetika bezeichnet werden. Desfluran, ein 1995 in den deutschen Markt eingeführtes Inhalationsanästhetikum, ist ein Strukturderivat des Isoflurans. Chemisch handelt es sich ebenfalls um einen halogenierten Ethylmethylether, bei dem jedoch ein Chloratom des Isoflurans durch ein Fluoratom ersetzt wurde, so dass Desfluran ausschließlich fluoriert ist. Dieser strukturelle Unterschied verleiht Desfluran einige vorteilhafte Eigenschaften (s. Anhang), von denen an dieser Stelle nur beispielhaft die minimale Metabolisierungsrate [144] sowie die unter allen volatilen Anästhetika geringste Blut- und Gewebelöslichkeit [33,173] genannt seien. Desfluran gestattet hierdurch eine äußerst rasche Anpassung der Narkosetiefe bzw. sehr kurze Aufwachzeiten [138]. Die volatilen Anästhetika unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf die viszerale Hämodynamik und Oxygenierung [95,105,158,165]. Hinsichtlich kardiovaskulärer Eigenschaften ist Desfluran im Wesentlichen vergleichbar mit Isofluran [95,109,166]. Im Gegensatz zu den gut untersuchten und beschriebenen globalen kardiovaskulären Eigenschaften von Desfluran sind nur wenige Informationen über die Einflüsse dieses Anästhetikums auf die viszerale Hämodynamik und Oxygenierung verfügbar.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluation der Einflüsse von Desfluran zur Allgemeinanästhesie auf die intestinale Gewebeoxygenierung im Bereich einer Enteroanastomose bei elektiven kolorektalen Eingriffen. Isofluran wurde aufgrund der weit verbreiteten klinischen Anwendung und Akzeptanz als aktive Kontrollsubstanz gewählt [164]. Zielvariable der Studie war der auf der Dickdarmserosa gemessene lokale Gewebesauerstoffpartialdruck (ptiO<sub>2</sub>) als Maß für die intestinale lokale Gewebeoxygenierung. Dieser lokale Wert ist im Gegensatz zu globalen Parametern des Organismus am ehesten repräsentativ für die Mikrozirkulation [69]. Der ptiO<sub>2</sub> reflektiert den Nettoeffekt einer Bilanz aus Sauerstoffangebot und -verbrauch auf lokaler mikrozirkulatorischer Ebene. Zeitgleich mit der Bestimmung des ptiO<sub>2</sub> wurden mit Hilfe eines Pulmonalarterienkatheters (PAK) hämodynamische kardiozirkulatorische und sauerstofftransportbezogene kardiorespiratorische Parameter erfasst, wodurch eine indirekte Beurteilung des kardiovaskulären Systems und der Gewebeoxygenierung auf globaler makrozirkulatorischer Ebene möglich war. Weiterhin wurden die Daten der gastralen Tonometrie erhoben, um so eine Aussage

über die regionale Perfusion im Splanchnikusgebiet treffen zu können [36]. Die besagten Untersuchungen sollten jeweils zeitgleich zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten T1 und T2 erfolgen: Zu T1 war der Darm für die Messung vorbereitet, die Integrität aber unversehrt erhalten, während > 60 Minuten später, zu T2, die Resektion des Darmes mit Anastomosenanlage bereits erfolgt war.

## **1.2 Formulierung der Fragestellung**

- Bestehen Unterschiede (Gruppeneffekt) zwischen den beiden Therapiegruppen in Bezug auf magentonometrisch erhobene Parameter der regionalen Gewebeperfusion des Splanchnikusbereiches?
- Bestehen Unterschiede (Gruppeneffekt) zwischen den beiden Therapiegruppen in Bezug auf die intestinale Gewebeoxygenierung- erhoben in Form des ptiO<sub>2</sub> (Zielvariable) der Dickdarmserosa?
- Besteht, bei gegebener Therapieform, eine zeitliche Abhängigkeit (Zeiteffekt) zwischen Zeitpunkt T1 und T2 in Bezug auf sämtlichen zuvor genannten Parameter (globale Hämodynamik und Oxygenierung, gastrale Tonometrie, Bestimmung des ptiO<sub>2</sub>?

# 2 Patienten, Material und Methodik

## 2.1 Studiendesign und Studienprotokoll

Bei der durchgeführten Untersuchung handelte es sich um eine offene, prospektive, aktiv kontrollierte, randomisierte klinische Studie, die den Grundsätzen und Standards für "Gute klinische Praxis" (GCP) einer Arzneimittelprüfung der Phase IV genügte. Die Studie war zuvor von der hiesigen Ethikkommission genehmigt worden.

Im Zeitraum von 1995 bis 1998 konnten 44 Patienten des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen, die sich einer elektiven, nichtentzündlich bedingten, kontinuitätserhaltenden, chirurgischen Kolonresektion unterziehen mussten, am Tag vor der Operation in die Studie eingeschlossen werden. Voraussetzung für den Studieneinschluss stellten die unterzeichnete Patienteneinverständniserklärung und die Überprüfung aller im Studienprotokoll festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien dar. Jeder Patient erhielt eine genaue ärztliche Aufklärung sowie eine schriftliche Information zu Zielen und Ablauf der Studie.

Im Sinne einer Prüfung der Ausschlusskriterien erfolgte bei allen Patienten die Registrierung und Auswertung eines 12-Kanal-EKG, die Bestimmung von Kreatinin, Gesamtbilirubin, Transaminasen, y-GT und alkalischer Phosphatase aus der Serumfraktion periphervenös entnommenen Blutes nach Standardlaborverfahren und eine umfassende Erhebung der Anamnese mit Dokumentation des körperlichen Untersuchungsbefundes. Die Bestimmung der Serumelektrolyte Natrium und Kalium, des kleinen Blutbildes und der plasmatischen Gerinnung mit Analyse von Thromboplastinzeit, Thrombinzeit und partieller Thromboplastinzeit gehörte ohnehin zum anästhesiologischen präoperativen Standard vor ausgedehnten Laparotomien. Sämtliche Maßnahmen und erhobenen Daten vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses an mussten lückenlos und minutiös in einem 24 Seiten umfassenden Dokumentationsbogen, dem so genannten "CRF" (Case Report Form), dokumentiert werden. Etwaige präoperativ routinemäßig durchgeführte Maßnahmen, wie beispielsweise die präoperative Nahrungskarenz, orthograde Darmspülungen u. ä. blieben durch das Studienprotokoll unbeeinflusst.

Bei der vorliegenden Arbeit sollten die "Einflüsse von Desfluran versus Isofluran zur Anästhesie auf die intestinale Gewebeoxygenierung bei kontinuitätserhaltenden kolorektalen Eingriffen" im Bereich einer Enteroanastomose untersucht werden. Zu diesem Zweck sah das Studienprotokoll den Vergleich von Parametern der Kreislauffunktion und Gewebeoxygenierung auf lokaler mikrozirkulatorischer, globaler makrozirkulatorischer Ebene zwischen regionaler und zwei balancierter Allgemeinanästhesie Patientengruppen in vor. Die Gruppen unterschieden sich nur durch die zuvor mittels Randomisierung getroffene Wahl des volatilen Anästhetikums (Desfluran in der Studiengruppe, Isofluran in der Kontrollgruppe). Gemäß den Einschlusskriterien unterzogen sich alle Patienten einer kontinuitätserhaltenden Kolonresektion, in deren Verlauf eine funktionelle End-zu-End-Anastomose durch den Einsatz des Staplers PROXIMATE ILS<sup>®</sup> (Ethicon, Norderstedt) geschaffen wurde.

Um optimale und vergleichbare Bedingungen für alle Messungen zu gewährleisten, lagen die Patienten horizontal auf dem Rücken. Eine etwaige Beeinflussung von hämodynamischen Parametern durch den Beatmungszyklus sollte durch die einheitliche Erfassung dieser Werte in der Exspirationsphase ausgeschlossen werden. Alle für invasive Druckmessungen verwandten Druckwandler (Transducer) Umgebungsdruck genullt und auf halbem sagittalen waren gegen Thoraxdurchmesser fixiert. Die Messungen sämtlicher Parameter erfolgten unter Steady State Bedingungen sowie unter Abwesenheit jeglicher Manipulationen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten T1 und T2. Für die Definition dieser zeitliche Messzeitpunkte war ihre Relation zur Anastomosenkonstruktion maßgebend. Zum Zeitpunkt T1 (vor der Durchführung der Resektion, am unversehrten Darm) war die chirurgische Exploration des Abdomens abgeschlossen und die Serosa für die anstehenden ptiO<sub>2</sub>-Messungen, gemäß der im entsprechenden Unterkapitel beschriebenen Methodik, vorbereitet. Der Messzeitpunkt T2 war ein Zeitpunkt nach Resektion und Anastomosenkonstruktion. Der genaue zeitliche Abstand der beiden Zeitpunkte zur Resektion war nicht entscheidend. In Anbetracht der nicht unerheblichen Äguilibrierungszeiten für die gastrale Tonometrie mussten allerdings mindestens 60 Minuten zwischen beiden Messzeitpunkten liegen. Aus Gründen der Vergleichbarkeit war für die ptiO<sub>2</sub>-Messung zu fordern, dass die Bestimmung zu beiden Zeitpunkten exakt an

derselben Position stattzufinden hatte, wobei hierfür die Position des antimesenterialen Randes am oralen Schenkel der Anastomose nach Resektion bestimmend war.

2.1.1	Synopsis	des	Studienprotokolls
-------	----------	-----	-------------------

	Zeit		
	Studien-Einschluss (Vortag)	T1	T2
Einverständniserklärung	$\checkmark$		
Anamnese	✓		
Blutwerte	✓		
12-Kanal-EKG	✓		
Ein-/ Ausschlusskriterien	✓		
Hämodynamik		1	1
Gastrale Tonometrie		1	√
Messung des ptiO <sub>2</sub>		1	1



## 2.1.2 Einschlusskriterien

- Eingriffsart: Elektive, kontinuitätserhaltende kolorektale Resektion mit einer geplanten Dauer von mindestens 60 Minuten
- ASA-Risikogruppe II oder III
- Alter: ≥ 18 Jahre
- Geschlecht: männlich oder weiblich
- Unterschriebene Patienteneinverständniserklärung

## 2.1.3 Ausschlusskriterien

- Gleichzeitige Eingriffe am Zentralen Nervensystem und/ oder Thorax
- Eingriffe aufgrund akut entzündlicher Abdominalprozesse
- Arterielle Verschlusskrankheit und Viszeralarterieninsuffizienz
- Eingriffe bei Stillenden, Schwangeren oder bei Patientinnen im gebärfähigen Alter ohne adäquate Kontrazeption
- Anämie mit einem Hämatokrit kleiner 25 %
- Anamnestische Hinweise auf das Vorliegen einer Malignen Hyperthermie
- Extreme Adipositas oder Kachexie mit einer maximalen Abweichung von ≥ 30 % vom "Normalgewicht" in Bezugnahme auf Richtwerte des *"Table Of Desireable Weights, Metropolitan Life Insurance, 1983"*
- Fieber
- Allergie auf Opiate
- Allergie auf Anästhetika
- Instabile Angina pectoris und/ oder Myokardinfarkt und/ oder Anlage eines aortokoronaren Bypasses innerhalb der letzten sechs Monate
- Akute ischämiebedingte EKG-Veränderungen
- Allgemeinanästhesie innerhalb einer Woche vor Studienbeginn
- Anamnese eines Alkohol- und/ oder Drogenabusus
- Teilnahme an einer weiteren Studie innerhalb des vergangenen Monats
- Signifikant eingeschränkte Nierenfunktion oder Leberfunktion
- Mehrfache Teilnahme des selben Patienten an der vorliegenden Studie
- Geistige Behinderung

### 2.1.4 Randomisierung und "Intention-to-Treat"

Es war geplant, 50 Patienten im Rahmen dieser Studie zu untersuchen, von denen 25 mit Desfluran (Studiengruppe) und 25 mit Isofluran (Kontrollgruppe) unter einer balancierten Allgemeinanästhesie behandelt werden sollten. Die Randomisierung zur Gewährleistung von Strukturgleichheit beider Gruppen erfolgte durch eine extern und unabhängig erstellte, versiegelte Liste, und zwar nach dem Einschluss des Patienten in die Studie- im Op-Bereich, unmittelbar vor Einleitung der Anästhesie. Die Randomisierungsliste enthielt für alle Patienten in Form eines verschlossenen Briefumschlages eine zufällige, computergenerierte Zuordnung ihrer chronologischen Patientennummer zu einer der beiden Therapieformen. Vor dem Öffnen der Umschläge war es erforderlich, diesen mit dem Datum des Untersuchungstages und den Initialen des Patientennamens zu kennzeichnen. Somit sollten im Studienverlauf jeweils 25 Zuordnungen auf die Desflurangruppe und die übrigen 25 auf die Isoflurangruppe entfallen.

Nach dem "Intention-to-Treat-Prinzip", einem wichtigen methodischen Instrument der Gewährleistung Vergleichbarkeit Arzneimittelprüfung zur der zweier Therapiegruppen, wurde vor Beginn der Untersuchungen festgelegt, dass alle Patienten nach Erhalt der randomisierten Studienmedikation in die Auswertung mit einzubeziehen waren, unabhängig von etwaigen Probleme oder Therapieabbrüchen, gleich welchen Ursprungs. Nach erfolgter Randomisierung, jedoch vor Anwendung der zugeordneten Medikation kam es bei dieser Studie zu insgesamt sechs "dropouts": Bei drei Patienten wurde erst kurz vor Einleitung der Anästhesie bekannt, dass sich das Operationsregime durch eine nunmehr geplante Anus-praeter-Anlage zu Ungunsten eines intestinalen Kontinuitätserhaltes geändert hatte. Bei weiteren drei Patienten traten kurz vor Einleitung der Anästhesie technische Probleme auf, die eine ordnungsgemäße Einhaltung des Studienprotokolls nicht gestattet hätten: Konkret handelte es sich in diesen Fällen bei einem Patienten um eine wiederholt fehlgeschlagene damit unmögliche Platzierung des und korrekte LICOX<sup>®</sup>-Pulmonaliskatheters. Bei zwei Patienten traten bei der Gewebeoberflächensonde nicht behebbare Fehlermeldungen während des Kalibrationsprozesses auf, die einen ordnungsgemäßen Einsatz der Sonde nicht zuließen. Da diese Patienten zwar nach Randomisierung, jedoch vor Anwendung der jeweils zugedachten Medikation dem studientherapeutischen Konzept entzogen

wurden, fand keine Auswertung ihrer Daten statt. Aus diesem Grund wurden insgesamt 20 Patienten mit Desfluran und 24 Patienten mit Isofluran anästhesiert.

## 2.2 Anästhesie

Bei der durchgeführten Anästhesie handelte es sich um eine balancierte Allgemeinanästhesie, wie sie in der üblichen klinischen Routine für Eingriffe unterschiedlichster Art durchgeführt wird. Außer der durch die jeweilige Gruppenzugehörigkeit bedingten Wahl des volatilen Anästhetikums (Desfluran bzw. Isofluran) waren Prämedikation, Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie für alle untersuchten Patienten identisch. Am Ende des operativen Eingriffes, mit der letzten Hautnaht, wurde die Zufuhr von Lachgas und Inhalationsanästhetikum unterbrochen und mit 100 % Sauerstoff beatmet. Da bei einem Großteil der Patienten aufgrund der Länge und des Ausmaßes des chirurgischen Eingriffes eine milde Hypothermie bestand, wurden ausnahmslos alle Patienten im Anschluss an den Eingriff zur weiteren postoperativen Überwachung analgosediert, intubiert und beatmet auf die anästhesiologisch betreute operative Intensivstation verlegt. Die Extubation aller untersuchten Patienten erfolgte nach Erreichen der Normothermie noch am selben Tag.

### 2.2.1 Prämedikation

Eine bestehende Dauermedikation des Patienten blieb unbeeinflusst durch das Studienmanagement. Alle Patienten blieben nach Maßgabe der chirurgischen Vorbereitung, jedoch mindestens sechs Stunden vor Einleitung der Anästhesie, nüchtern. Die Prämedikation erfolgte mit 3,75 bis 7,5 mg Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>, Roche) per os, jeweils 30 Minuten vor Narkoseeinleitung.

### 2.2.2 Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie

Zur intravenösen Einleitung der balancierten Allgemeinanästhesie erhielten alle Patienten nach einer Präoxygenierung mit 100 % Sauerstoff bis zu 5  $\mu$ g  $\star$  kg <sup>-1</sup> KG Fentanyl (Fentanyl<sup>®</sup>-Janssen, Janssen-Cilag), 1 bis 2 mg Vecuroniumbromid (Norcuron<sup>®</sup>, Organon Teknika) als Primingdosis für die Muskelrelaxation sowie 5 bis 7 mg  $\star$  kg <sup>-1</sup> KG Thiopental-Natrium (Trapanal<sup>®</sup>, Byk Gulden) in einer Dosierung nach Wirkung bis zum Erlöschen des Lidreflexes. Um eine vollständige Muskelrelaxation zur orotrachealen Intubation zu erzielen, wurde bei suffizienter Maskenbeatmung Vecuroniumbromid (Norcuron<sup>®</sup>, Organon Teknika) in einer Dosierung von 0,1 mg  $\cdot$  kg <sup>-1</sup> KG verabreicht. Die Patienten wurden mit einem PEEP von 5 cm H<sub>2</sub>O, einem I:E-Verhältnis von 1:2 und unter Verwendung eines Lachgas-Sauerstoff-Gemisches mit einer F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> von 0,35 kontrolliert beatmet. Ziel der Beatmung war die Wahrung einer Normokapnie mit einer F<sub>e</sub>CO<sub>2</sub> von 35 bis 40 mmHg. Dem Frischgasgemisch wurde entweder Desfluran in einer Dosierung von 0,5 bis 18,0 Vol.- % oder Isofluran in einer Dosierung von 0,2 bis 5,0 Vol.- % beigemischt. Vecuroniumbromid durfte repetitiv in Dosen von 0,02 bis 0,03 mg \* kg<sup>-1</sup> KG in Intervallen von 45 bis 60 Minuten gegeben werden. Die Narkoseführung sah laut Studienprotokoll eine Steuerung der Narkosetiefe primär über Veränderungen der Konzentration des volatilen Anästhetikums vor, wobei stabile hämodynamische Kreislaufverhältnisse vorliegen sollten. Erst bei Zeichen einer zu flachen Anästhesie, die nicht durch eine Modifikation der inspiratorischen Anästhetikakonzentration reversibel waren, sollte Fentanyl in Repetitionsdosen von bis zu 1  $\mu$ g  $\star$  kg <sup>-1</sup> KG appliziert werden.

#### 2.2.3 Narkosegerät

Desfluran erforderte aufgrund seines niedrigen Siedepunktes ein spezielles Verdampfersystem. Als Verdampfer für Desfluran wurde der Devapor<sup>®</sup> (Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck) verwendet. Isofluran wurde über den Vapor<sup>®</sup> (Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck) appliziert. Als Narkoserespirator kam das Gerät Cato<sup>®</sup> (Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck) zum Einsatz, das die Verwendung beider Narkosegasverdampfer gestattete. Es wurde mit einem Frischgasfluss von 3 I/min gearbeitet. Das Gas- und Atemwegsmonitoring mit in- und exspiratorischer Messung von Kohlendioxid, Lachgas und dem verwendeten volatilen Anästhetikum im Nebenstromprinzip erfolgte, wie auch die Bestimmung der Beatmungsvolumina und –drücke, automatisch durch das im Narkosearbeitsplatz integrierte Modul PM8050cd<sup>®</sup> (Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck), welches sich der Infrarotabsorptionsmethode zur Bestimmung von Kohlendioxid- und Narkosegaskonzentration bediente. Die Sauerstoffkonzentration wurde mit Hilfe einer Brennstoffzelle mit schneller Ansprechzeit bestimmt.

## 2.2.4 Infusionstherapie

Zur suffizienten Vorbeugung der Entstehung hypovolämer Kreislaufzustände wurde mit der Infusionstherapie unmittelbar nach dem Einschleusen des Patienten in den Op-Bereich, vor Einleitung der Anästhesie begonnen. Eine periphere Vene wurde mit einer großlumigen Verweilkanüle Viggo<sup>®</sup> 2,0 (B|Braun, Melsungen) punktiert, um eine Vollelektrolytlösung Ringerlösung Fresenius<sup>®</sup> (Fresenius, Bad Homburg) so zu infundieren, dass bei der nachfolgenden Einleitung der Anästhesie bereits mindestens 0,5 ml  $\cdot$  kg <sup>-1</sup> KG für jede Stunde präoperativ bestehender Nüchternheit substituiert worden waren. Während der gesamten Studiendauer wurde die Flüssigkeitssubstitution durch Ringerlösung bilanz- und bedarfsadaptiert unter Aufrechterhaltung eines konstanten pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP), als Maß der linksventrikulären Vorlast, fortgesetzt. Bei Bedarf wurde diese Volumentherapie durch Hydroxyethylstärkelösung HAES-steril<sup>®</sup> 10 % (Fresenius, Bad Homburg) ergänzt. Ab einem Hämoglobinwert von < 9 g/dl wurde mit der Verabreichung von Erythrozytenkonzentrate begonnen.

### 2.2.5 Zusätzliche Pharmakotherapie während der Anästhesie

Das Studienprotokoll sah keinerlei Einschränkungen bei der Anwendung weiterer notwendiger Pharmaka vor. Kreislaufsituationen außerhalb eines 20 %-Intervalls zum Ausgangswert vor Narkoseeinleitung wurden jeweils als tachykard, bradykard, hyperton bzw. hypoton definiert. Sofern diese Kreislaufzustände nicht durch eine inadäquate Narkosetiefe bedingt waren, deren Modifikation initial allein durch Konzentrationsänderungen des volatilen Anästhetikums zu erfolgen hätten, konnten jederzeit entsprechend indizierte Pharmaka verabreicht werden. Weiterhin erhielt jeder Patient perioperativ eine Antibiotikaprophylaxe in Form einer einmaligen intravenösen Gabe von 4 g Mezlocillin (Baypen<sup>®</sup>, Bayer Vital, Leverkusen) und 500 mg Metronidazol (Clont<sup>®</sup>, Bayer Vital, Leverkusen).

## 2.3 Perioperatives Monitoring

## 2.3.1 Standardmonitoring

Gemäß den "Richtlinien zur Qualitätssicherung in der Anästhesiologie" der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und des

Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten (BDA) von 1995 erfolgte ein Standardmonitoring, wozu der Einsatz eines Narkosegerätes, eines EKG-Monitors, der noninvasiven Blutdruckmessung, der Pulsoxymetrie, der Kapnometrie und der Narkosegasmessung gehörte. Dieses Monitoring wurde um die für Eingriffe dieser Art ohnehin übliche invasive arterielle Blutdruckmessung sowie die Anlage eines zentralen Venenkatheters erweitert, wobei in der vorliegenden Studie die zentralvenöse Katheterisierung auf die Anlage eines Pulmonaliskatheters (PAK) ausgedehnt wurde.

#### 2.3.2 Arterieller Blutdruck

Vor Einleitung der Anästhesie wurde der systolische und diastolische arterielle Blutdruck indirekt oszillometrisch durch eine Manschette mit elastischem Manometer gemessen. Nach Einleitung der Anästhesie erfolgte eine direkte invasive Messung des arteriellen Blutdrucks. Hierzu wurde die A. radialis durch eine Verweilkanüle Viggo<sup>®</sup> 1,2 (B|Braun, Melsungen) punktiert und diese über eine kurze starre Zuleitung mit einem Druckwandler Combitrans<sup>®</sup> (B|Braun, Melsungen) verbunden. Die Druckwerte wurden mit der Überwachungseinheit Sirecust<sup>®</sup> 1280 (Siemens, Erlangen) angezeigt. Die Berechnung des arteriellen Mitteldruckes, als der treibenden Kraft der Blutströmung, erfolgte bei beiden Verfahren automatisch durch das verwendete Gerät. Dies geschah bei der oszillometrischen Methode mit der Näherungsformel MAP = DAP +  $\frac{1}{3} \cdot (SAP - DAP)$  für herzferne Arterien und bei der invasiven Methode durch Planimetrie der Fläche unter der Druckpulskurve.

Um eine optimale invasive Messung des arteriellen Blutdruckes und der Hämodynamik zu gewährleisten, wurden alle verwendeten Druckwandler vor ihrem Einsatz auf Höhe des halben sagittalen Thoraxdurchmessers befestigt und gegen den Umgebungsluftdruck geeicht (Nullabgleich).

#### 2.3.3 Blutgasanalysen

Für die Blutgasanalysen wurden jeweils sofort nach Erhebung der hämodynamischen Parameter simultan arterielle und gemischtvenöse Blutproben (A. radialis, A. pulmonalis) in heparinisierte Zwei-Milliliter-Einwegspritzen Injekt Luer Solo<sup>®</sup> (B|Braun, Melsungen) abgezogen. Die Aspiration des gemischtvenösen Blutes erfolgte langsam, um in der Pulmonalarterie eine Vermischung des gemischtvenösen Blutes mit dem kapillarisierten Blut zu vermeiden. Vor der eigentlichen Blutentnahme

wurden 3 ml des Aspirats verworfen, damit Verdünnungsartefakte durch im Katheter vorhandene Spülflüssigkeit sicher ausgeschlossen werden konnten. Die Blutgasanalysen erfolgten, wie auch die piCO<sub>2</sub>-Bestimmung im Rahmen der gastralen Tonometrie, ohne zeitlichen Verzug, unmittelbar nach anaerober Entnahmetechnik, automatisch am NOVA STAT profile 5<sup>®</sup> Analysator (NOVA biomedical GmbH, Rödermark), dem folgende Messprinzipien zugrunde lagen:

Der Kohlendioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>) wurde potentiometrisch mit einer gaspermeablen modifizierten pH-Elektrode gemessen. Die zugrunde liegende chemische Reaktion war die in wässriger Lösung ablaufende Dissoziation des Kohlendioxids:  $CO_2 + H_2O \iff H_2CO_3 \iff H^+ + HCO_3^-$ . Die dabei entstehend Wasserstoffionen wurden mit einer pH-Elektrode gemessen, wobei ihre Konzentration direkt proportional dem zu bestimmenden pCO<sub>2</sub> war.

Der Partialdruck des Sauerstoffs (pO<sub>2</sub>) wurde mit dem polarographischen Verfahren amperometrisch gemessen. Zwischen Messkathode und Referenzanode wurde eine konstante Polarisationsspannung aufgebaut. Nachdem der Sauerstoff durch eine gaspermeable Kunststoffmembran diffundiert war, wurde er an der dahinter gelegenen Kathode durch die Aufnahme von vier Elektronen je Sauerstoffmolekül reduziert. Dieser Verbrauch der Elektronen und die daraus resultierende Ladungsverschiebung in dem geschlossenen Stromkreis wurden mit einem Amperemeter gemessen und waren direkt proportional dem pO<sub>2</sub>.

Der berechnete Hämoglobinwert (Hb) basierte auf dem gemessenen Hämatokritwert, wobei hierfür angenommen wurde, dass der Hämoglobingehalt näherungsweise einem Drittel des Hämatokrits entsprach. Die Hämatokritbestimmung (Hk) erfolgte konduktometrisch: Hierfür maß die entsprechende Elektrode des Analyseautomaten den elektrischen Widerstand der gesamten Blutprobe und berechnete, unter Berücksichtigung der Beeinflussung des Widerstandes durch das Plasma, anhand der Natriumkonzentration [Na<sup>+</sup>] den Hämatokrit als Differenz zu 100 %. Für das beschriebene Messverfahren war die Bestimmung der Natriumkonzentration erforderlich. Diese wurde durch eine ionenselektive Elektrode potentiometrisch gemessen.

Die aktuelle Bicarbonatkonzentration [HCO<sub>3</sub>-] wurde durch Anwendung der HENDERSON-HASSELBALCHschen Gleichung auf das Gleichgewicht der Kohlensäuredissoziation in wässriger Lösung errechnet, wobei hierzu die bekannten

Werte des zuvor gemessenen pH und  $pCO_2$  in die Berechnung mit einbezogen wurden.

Die Berechnung der Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>) basierte auf deren Definition: Sie ist der Teil des Hämoglobins, der als Oxyhämoglobin in der Lage ist, Sauerstoff zu binden. Die komplizierte Berechnungsformel basierte neben der o. g. Definition auf dem sigmoidalen Verlauf der Sauerstoffbindungskurve unter Normalbedingungen.

## 2.4 Studienspezifische Messparameter

## 2.4.1 Hämodynamik mit dem Pulmonaliskatheter

Zum Zwecke eines erweiterten intraoperativen hämodynamischen Monitorings nach Einleitung der Allgemeinanästhesie erhielten alle Patienten einen (Swan-Ganz<sup>®</sup>-Thermodilutionskatheter Pulmonalarterienkatheter 93A-831-7.5F. Baxter Healthcare Corporation, Edwards Critical-Care Division, Irvine, USA, Vertrieb durch Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim). Dieser wurde durch ein perkutanes Einführungsbesteck (SCC-451B-8F Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) in Seldinger-Technik über die V. jugularis interna eingeführt und in die korrekte Position eingeschwemmt.

Im Rahmen des Monitorings von globaler Hämodynamik und Gewebeoxygenierung erfolgte die Messung bzw. Berechnung der folgenden Parameter: Temperatur, Herzfrequenz (HR), Herzindex (CI), mittlerer arterieller Druck (MAP), mittlerer pulmonalarterieller Druckes (MPAP), zentralvenöser Druck (CVP), pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP), peripherer Gefäßwiderstands-Index (SVRI), pulmonaler Gefäßwiderstands-Index (PVRI). Unter Einbeziehung der Ergebnisse arterieller bzw. gemischtvenöser Blutgasanalysen wurden der Sauerstoffangebot-Index (syn. Sauerstofftransport-Index) (DO<sub>2</sub>I), der Sauerstoffverbrauch-Index (VO<sub>2</sub>I) und die Sauerstoffextraktion (O<sub>2</sub>ER) gemessen. Aufgrund der Atemabhängigkeit erfolgten zur Vereinheitlichung sämtliche Druckmessungen endexspiratorisch.

### 2.4.1.1 Zentralvenöser Druck (CVP)

Der mit "Proximal Injectate" blau gekennzeichnete Anschluss mit dem dazugehörigen Lumen mündete mit einer Öffnung 25 bis 30 cm proximal der Katheterspitze. Die Öffnung befand sich auf Höhe des Überganges von V. cava superior in den rechten Vorhof. Über diesen Katheterschenkel erfolgte neben der Messung des CVP auch die Injektion der kalten Lösungen zur Bestimmung des Herzzeitvolumens durch die Thermodilutionsmethode.

#### 2.4.1.2 Mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP)

Die Öffnung der distalen Katheterspitze, die sich nach dem Einschwemmvorgang bestimmungsgemäß in der A. pulmonalis befand, war über den gelben Schenkel mit der Aufschrift "PA Distal" zugänglich. Eine dort angebrachte Druckmessung lieferte den mittleren Pulmonalarteriendruck (MPAP). Die für die gemischtvenösen Blutgasanalysen nötigen Blutproben wurden über diesen Schenkel aus der Pulmonalarterie entnommen.

#### 2.4.1.3 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP)

Unmittelbar proximal der Katheterspitze des Pulmonaliskatheters befand sich ein kleiner Latexballon, der über eine rot markierte Zuleitung mit Luft zu füllen war. Beim Messvorgang des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (Wedge-Druck) wurde dieser Ballon mit ca. 1 bis 1,5 ml Luft vorsichtig dilatiert, wobei der Katheter dann nach einigen Herzaktionen mit dem Blutstrom in die so genannte Wedge-Position, jene Position in einem peripheren Pulmonalarterienast, die einen weiteren Blutfluss durch den okkludierenden Ballon verhinderte, eingeschwemmt wurde. Distal der Katheterspitze entstand so eine statische Flüssigkeitssäule, die gewissermaßen eine Verlängerung des Katheters auf die venöse Seite des Lungenkreislaufs darstellte. Nach dem physikalischen Prinzip der miteinander kommunizierenden Röhren maßen der mit Flüssigkeit gefüllte Katheter, verlängert durch die statische Blutsäule, den Druck distal der statischen Blutsäule, d. h. in den Lungenvenen. Da zwischen den Lungenvenen und dem linken Vorhof unter physiologischen Bedingungen praktisch kein Druckgradient anzunehmen ist, entspricht der PCWP in etwa dem linken Vorhofdruck. Beim Herzgesunden stellt dieser Druck am Ende der Diastole, bei geöffneter Mitralklappe, den Druck im linken Ventrikel (LVEDP) dar, der als Maß für die linksventrikuläre Vorlast anzusehen ist.

#### 2.4.1.4 Herzzeitvolumen (HZV)

Die Thermistorelektrode zur Registrierung der Bluttemperatur liegt bei dem verwendeten Pulmonaliskatheter ca. 5 bis 6 cm proximal der Katheterspitze. Sie war

über eine im Katheter gelegene Sonde mit der Thermistorelektrodenverbindung konnektiert. Dieser Stecker wurde mit dem Herzzeitvolumencomputer Explorer™ verbunden. Das Herzzeitvolumen wurde mit Hilfe der Thermodilutionsmethode bestimmt, einer Modifikation der Indikatorverdünnungsmethode, bei der ein Kältebolus als Indikator dient. Zur Messung wurde ein bekanntes Volumen (10 ml) eisgekühlter physiologischer Kochsalzlösung, deren genaue Temperatur während der raschen, gleichmäßigen Injektion über die proximale Injektatöffnung des PAK registriert wurde, in das rechte Atrium injiziert. Von hier aus vermischte sich das Injektat mit dem Blut, um mit diesem durch den rechten Ventrikel zur Pulmonalarterie transportiert zu werden. Der Kältebolus kühlte im Verlauf des Mischvorganges das umgebende Blut im rechten Ventrikel bis zum Erreichen eines Temperaturgleichgewichts ab. Der Thermistor am distalen Ende des Katheters bestand aus einem Sintermetall. dessen elektrischer Widerstand bei Temperaturanstieg abfiel. Über einen Temperaturbereich von 2 bis 3 °C verhielt sich die Widerstandsveränderung linear zur Temperaturänderung. Hierdurch erfolgte neben der Registrierung der Absoluttemperatur auch die Bestimmung der Temperaturabnahme über das Zeitintervall beim Einströmen in die Pulmonalarterie. Bei der grafischen Darstellung des zeitbedingten Abfalls der Bluttemperatur (entspricht der Indikatorkonzentration) und nachfolgender Integration der dieser Kurve zugrunde liegenden Funktion verhielt sich die resultierende Fläche unter der Zeit-Temperatur-Kurve antiproportional zur Strömungsrate (Masse pro Zeiteinheit), die Herzzeitvolumen (Liter pro Minute) entsprach. niedrigem dem Bei Herzzeitvolumen ist der Temperaturabfall größer und dauert länger als bei hohem Herzzeitvolumen. Ein niedriges Herzzeitvolumen hat eine größere Spitzenamplitude und größere Temperaturveränderungen über die Zeit zur Folge, woraus deutlich wird, dass die Fläche unter der Kurve bei niedrigem Herzzeitvolumen größer ist als bei einem hohen Herzzeitvolumen.

#### 2.4.1.5 Explorer<sup>™</sup>-System

Das Explorer<sup>™</sup>-Multiparameter-Hämodynamik-Überwachungssystem (Baxter Healthcare Corporation, Edwards Critical-Care Division, Irvine, USA) ist ein Messgerät mit integriertem Computer, das zur intermittierenden Messung des Herzzeitvolumens eingesetzt wurde. Das Explorer<sup>™</sup>-System stellte hierbei den zeitlichen Verlauf der Bluttemperaturabnahme in Kurvenform dar und integrierte die

Daten Hilfe einer modifizierten Stewart-Hamilton-Indikatorverdünnungsmit Gleichung. Die Fläche unter der Thermodilutionskurve wurde so berechnet und in numerischer Form dargestellt. Ein erforderlicher Korrekturfaktor bei der Berechnung mit dieser Gleichung stellte eine Funktion der Katheterabmessung, des Innenvolumens und der Injektattemperatur dar. Die Kalkulation konnte daher automatisch durch die Messung des Systems und anhand des eingegebenen Kathetermodells Injektatvolumens erfolgen. Die Registrierung und der Injektattemperatur fand am Verbindungselement zwischen der den Kältebolus enthaltenden Spritze und dem Anschluss des proximalen Katheterlumens durch eine am Explorer<sup>™</sup>-System angeschlossene Durchfluss-Injektattemperatursonde statt. Diese Sonde war bereits in dem verwendeten CO-Set®+ Modell 93-600 (Baxter Healthcare Corporation, Edwards Critical-Care Division, Irvine, USA), einem geschlossenen Injektatsystem für Kältemessungen, integriert. Um plausible und reproduzierbare Werte des HZV zu messen, wurden entsprechend der Gebrauchsanleitung des Explorer<sup>™</sup>-Systems pro Messzeitpunkt jeweils eine Serie von 5 Messung in kurzem zeitlichem Abstand voneinander durchgeführt. Messungen mit Warnmeldungen des Systems, beispielsweise wegen artifiziellen Kurvenverlaufs, wurden wiederholt. Anschließend erfolgte eine Mittelwertbildung, wobei immer der erste Messwert ausgeschlossen wurde. Darüber hinaus war das System in der Lage, weitere abgeleitete Hämodynamik- und Oxygenierungsparameter zu berechnen. Dies erfolgte unter Verwendung von Standardformeln und manueller Eingabe erforderlicher Werte der arteriellen bzw. gemischtvenösen Blutgasanalyse, der Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffs (FiO<sub>2</sub>), des barometrischen Luftdrucks (p<sub>bar</sub>) sowie der Körpergröße und des Körpergewichts.

Die für die Angabe der hämodynamischen Größen in Form von Indizes notwendige Berechnung der Körperoberfläche erfolgte ebenfalls automatisch durch das Explorer™-System nach der Näherungsformel von DuBois.

Parameter	Formel	Einheit
CI	HZV/KO	(l/min/m <sup>2</sup> )
SVRI	80·(MAP-CVP)/CI	(dyn·sec/cm <sup>5</sup> ⋅m <sup>2</sup> )
PVRI	80·(MPAP-PCWP)/CI	(dyn·sec/cm <sup>5</sup> ·m <sup>2</sup> )
CaO <sub>2</sub>	0,0138·Hb·SaO <sub>2</sub> +0,0031·paO <sub>2</sub>	(ml/dl)
$C\overline{v}O_2$	$0,0138 \cdot Hb \cdot S\overline{v}O_2 + 0,0031 \cdot p\overline{v}O_2$	(ml/dl)
DO <sub>2</sub> I	CaO <sub>2</sub> ·Cl·10	(ml/min/m <sup>2</sup> )
VO <sub>2</sub> I	$(CaO_2 - C\overline{v}O_2) CI \cdot 10$	(ml/min/m <sup>2</sup> )
O <sub>2</sub> ER	(CaO <sub>2</sub> -CvO <sub>2</sub> )/CaO <sub>2</sub> ·100	(%)

Tab. 2-1: Verwendete Standardformeln des Explorer<sup>TM</sup>-Systems zur Berechnung von Parametern der Hämodynamik und Oxygenierung (CI: Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, KO: Körperoberfläche, SVRI: peripherer Gefäßwiderstands-Index, MAP: mittlerer arterieller Druck, CVP: zentralvenöser Druck, PVRI: pulmonaler Gefäßwiderstands-Index, MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck, CaO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffgehalt, Hb: Gesamthämoglobin, SaO<sub>2</sub>: arterielle Sauerstoffsättigung, paO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $C\overline{v}O_2$ : gemischtvenöser Sauerstoffgehalt,  $S\overline{v}O_2$ : gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, p $\overline{v}O_2$ : gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck,  $DO_2$ I: Sauerstoffangebot-Index (syn. Sauerstofftransport-Index),  $VO_2$ I: Sauerstoffverbrauch-Index,  $O_2$ ER: Sauerstoffextraktion.

### 2.4.2 Gastrale Tonometrie

Das Standardmonitoring wurde um ein 16 French Magentonometer TRIP® NGS-Katheter (Tonometrics, Inc., Worcester, USA, Vertrieb durch Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) erweitert. Es handelte sich hierbei um eine belüftete Magensonde in Verbindung mit einem Tonometer aus Polyvinylchlorid. Der Katheter bestand neben dem Tonometerlumen aus zwei weiteren separaten Lumina zum Absaugen bzw. Belüften des Magens. Ein proximal gelegener Dreiwegehahn am Tonometer regulierte den Zugang zu einem distal gelegenen Silikonballon, dessen Mitte sich ungefähr 11,4 cm proximal der distalen Spitze des Katheters befand. Vor der nasogastralen Platzierung des Katheters mit kollabiertem Silikonballon, die in Analogie zu der einer konventionellen Magensonde erfolgte, wurde durch wiederholtes Spülen und Aspirieren des Tonometerlumens mit physiologischer Kochsalzlösung die Entfernung sämtlicher Luft sichergestellt, da sie zur Verfälschung von Messwerten geführt hätte. Die korrekte Lage der Sonde im Magen des Patienten wurde auskultatorisch und anhand der Einführmarken am Katheter überprüft. Sobald der Magen durch die chirurgische Exploration zugänglich war, erfolgte ggf. eine manuelle Korrektur der Position.



Abb. 2-1: TRIP<sup>®</sup> NGS-Katheter und dessen Lage im Magen des Patienten.

Der TRIP<sup>®</sup> NGS-Katheter diente der indirekten Erhebung von Messparametern der regionalen Gewebeperfusion und -oxygenierung im Splanchnikusgebiet durch die Bestimmung des intramukosalen pHi-Wertes der Magenschleimhaut bei 37 °C nach der Methode von FIDDIAN-GREEN et al. [37]. Für diese Berechnung wurde die HENDERSON-HASSELBALCHSche Gleichung für das Dissoziationsgleichgewicht der Kohlensäure (pKs-Wert von 6,1) im Plasma bei 37 °C herangezogen [54]. Hierzu bestimmte man den intramukosalen pCO<sub>2</sub> (piCO<sub>2</sub>), indem in einer mit dem intraluminalen pCO<sub>2</sub> des Magens, im Tonometerballon äquilibrierten Lösung, der dort vorherrschende pCO<sub>2</sub> gemessen wurde. Aufgrund einer zeitlichen Abhängigkeit der Äquilibration und der durch den Blutgasanalysator bedingten systematischen Unterschätzung des gemessenen pCO<sub>2</sub> mußte dieser pCO<sub>2</sub> der Tonometerprobe anschließend mit einem eigens hierfür, zuvor in vitro ermittelten, substanz- und gerätespezifischen Korrekturfaktor (s. unten) multipliziert werden. Als Ergebnis erhielt man den piCO<sub>2</sub>, einen auf Steady State Bedingungen (vollständige Äquilibrierung bei Wasserdampfsättigung und 37 °C) korrigierten und damit vergleichbaren Wert. Durch Messung der Bicarbonatkonzentration [HCO<sub>3</sub>] einer simultan entnommenen arteriellen Blutprobe konnte der pHi unter Verwendung des Löslichkeitskoeffizienten des Kohlendioxids in Plasma von 0,03 bei 37 °C berechnet werden.

 $piCO_2 = pCO_{2(Tonometerprobe)} \cdot K$ 

Gleichung 2-1: Gleichung zur Bestimmung des auf Steady State Bedingungen korrigierten, intraluminal gemessenen intramukosalen  $piCO_2$  ( $piCO_2$ : intramukosaler  $pCO_2$ ,  $pCO_{2(Tonometerprobe)}$ : in der Probe gemessener  $pCO_2$ , K: in vitro ermittelter Korrekturfaktor).

$$pHi = 6,1 + log_{10} \left[ \frac{[HCO_3^{-}]}{piCO_2 \times 0,03} \right]$$

Gleichung 2-2: HENDERSON-HASSELBALCHSche Gleichung für die Berechnung des pHi nach der Methode von FIDDIAN-GREEN [37] (pHi: intramukosaler pH-Wert,  $[HCO_3]$ : aktuelle, arterielle Bicarbonatkonzentration, piCO<sub>2</sub>: intramukosaler pCO<sub>2</sub>).

Entgegen den Angaben des Herstellers, jedoch gemäß den Angaben früherer Untersuchungen [74,97,149,150], wählte man zur Füllung des Tonometerlumens anstelle von physiologischer Kochsalzlösung eine speziell für diese Untersuchung hergestellte Phosphatpufferlösung mit einem pH-Wert von 6,0. Jegliche zu einer Verfälschung der Messwerte führende Luftkontamination musste vermieden werden. Es wurden exakt 2,5 ml dieser Lösung verwandt, um diese dann im Mittel mindestens 60 Minuten mit dem intraluminalen pCO<sub>2</sub> des Magenlumens zu inkubieren. Die Dokumentation der genauen Inkubationszeit war für die korrekte Wahl des substanzspezifischen Korrekturfaktors notwendig. Mit der Verwendung von Phosphatpuffer anstelle von herkömmlicher 0,9 %iger Kochsalzlösung wurde die Stabilität des Kohlendioxids in einer Lösung und damit die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der erzielten Messwerte erhöht [74]. Bei der anaeroben Probenentnahme nach Ablauf der Äguilibrierungszeit war der erste Milliliter des Aspirats zu verwerfen, da dieser Anteil Beimischung von nichtäquilibrierter Kochsalzlösung aus der Tonometerzuleitung enthalten hätte. Die Messung des pCO<sub>2</sub> erfolgte unmittelbar, ohne zeitlichen Verzug in den verbleibenden 1,5 ml der Tonometerprobe simultan mit der Bestimmung der arteriellen [HCO<sub>3</sub>] am NOVA STAT profile 5<sup>®</sup> Analysator (NOVA biomedical GmbH, Rödermark).

Bei Ergebnisdarstellung der Tonometrie im Rahmen der vorliegenden Untersuchung fanden neben dem pi $CO_2$  und dem pHi auch die berechnete arterio-intramukosale  $CO_2$ -Differenz (aiDCO\_2, syn.  $CO_2$ -Gap oder  $CO_2$ -Lücke) Berücksichtigung. Die aiDCO\_2 wurde durch Subtraktion des pa $CO_2$  der aktuellen arteriellen Blutgasanalyse von dem pi $CO_2$  gebildet.

$$aiDCO_2 = piCO_2 - paCO_2$$

Gleichung 2-3: Gleichung zur Berechnung der aiDCO<sub>2</sub> (aiDCO<sub>2</sub>: arterio-intramukosale CO<sub>2</sub>-Differenz, piCO<sub>2</sub>: intramukosaler pCO<sub>2</sub>, paCO<sub>2</sub>: arterieller pCO<sub>2</sub>).

#### 2.4.2.1 Herstellung des Phosphatpuffergemisches

Für die gastrale Tonometrie kam im Rahmen der vorliegenden Untersuchung eine Phosphatpufferlösung (pH 6) zum Einsatz. Zur Herstellung eines beliebigen Puffergemisches bildet die HENDERSON-HASSELBALCH Gleichung für das Dissoziationsgleichgewicht eines korrespondierenden Säure-Basen-Paares die theoretische Grundlage. Der Phosphatpuffer setzte sich aus den Säureanionen  $H_2PO_4^{-7}/HPO_4^{2-}$  (Dihydrogen-/ Hydrogenphosphat) mit einem pKs-Wert von 7,21 für das Dihydrogenphosphat zusammen.

$$pH = pKs + log_{10} \begin{bmatrix} HPO_{4^{2^{-}}} \\ H_2PO_{4^{-}} \end{bmatrix}$$

Gleichung 2-4: HENDERSON-HASSELBALCH Gleichung für das Dissoziationsgleichgewicht von  $H_2PO_4^{-7}$   $HPO_4^{-2}$ .

Gemäß der Beschreibung früherer Untersuchungen [74,149,150] sollten 44 mmol Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (M = 137,99 g/mol) und 6 mmol di-Natriumhydrogenphosphat-Heptahydrat Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (M = 268,07 g/mol) in physiologischer Kochsalzlösung verwendet werden. Stöchiometrischen Rechnungen folgend, mischte man hierzu 6,0716 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (Bestellnummer 106349, MERCK, Darmstadt) mit 1,6084 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (Bestellnummer 106574, MERCK, Darmstadt) und füllte dann mit einer physiologischen Kochsalzlösung auf einen Liter Gesamtvolumen.

#### 2.4.2.2 In vitro Kalibration des NOVA STAT profile 5<sup>®</sup>

Aufgrund der Verwendung von Phosphatlösung, deren Äquilibration aufgrund einer höheren Bindungskapazität für Kohlendioxid einer anderen Kinetik folgte als Kochsalzlösung, waren die vom Hersteller der TRIP<sup>®</sup> NGS-Katheter angegebenen "Korrekturfaktoren für inkomplette Äquilibration" ungültig. Im Vorfeld der Untersuchungen wurde aus diesem Grund eine in vitro Kalibration des verwendeten  $5^{\mathbb{R}}$ STAT profile mit Blutgasanalysators NOVA der verwendeten Phosphatpufferlösung durchgeführt. Im Nebeneffekt sollte durch diese Maßnahme, gemäß der Literatur, zusätzlich die systematische Bestimmung falsch niedriger pCO<sub>2</sub>-Werte in der Tonometerprobe durch das verwendete Blutgasanalysegerät minimiert werden. Bei dieser Kalibration wurde ein realer Messvorgang simuliert, Phosphatpufferlösung indem man experimentell eine mit gefüllte Magentonometersonde definierten Kohlendioxidpartialdrücken, die im zu erwartenden Messbereich in Höhe von 5 %, 6 % bzw. 7 % lagen, bei wasserdampfgesättigter Umgebung und 37 °C, auf jeder Konzentrationsstufe jeweils 30 min, 60 min bzw. 90 min, entsprechend dem Äguilibrierungszeitintervall, aussetzte. Nach Ablauf der experimentell vorgegebenen Äguilibrationszeit wurde entsprechend den in vivo Bedingungen eine unmittelbare anaerober Messung des pCO<sub>2</sub> in der Tonometerprobe am NOVA STAT profile 5<sup>®</sup> vorgenommen. Um den Korrekturfaktor zu ermitteln, musste man diesen experimentell bestimmten pCO<sub>2(exp.)</sub> mit dem nach abgeschlossener Äguilibration theoretisch zu erwartenden pCO<sub>2(theor)</sub> auf den einzelnen Konzentrationsstufen in Relation setzen und bei gegebener Zeit mitteln. Der pCO<sub>2(theor.)</sub> errechnete sich nach dem Dalton-Gesetz aus dem Produkt der Gasfraktion des Kohlendioxids und der Differenz zwischen barometrischem Luftdruck und Partialdruck des Wasserdampfes. Anschließend wurden die ermittelten Korrekturfaktoren gegen ihre zugehörigen Äquilibrierungszeiten zweidimensional aufgetragen, um durch exponentielle Regression auf Äguilibrierungszeiten zwischen den fixen Zeiten extrapolieren zu können. (Eine Tabelle mit einer Gegenüberstellung der Korrekturfaktoren für Phosphatpuffer und Kochsalzlösung befindet sich im Anhang).

$$pCO_{2(theor.)} = (p_{bar} - p_{H2O}) \cdot F_{CO2}$$

Gleichung 2-5: Dalton-Gesetz zur rechnerischen Bestimmung des theoretisch zu erwartenden pCO<sub>2(theor.)</sub> nach [74] (p<sub>bar</sub>: barometrischer Luftdruck, p<sub>H2O</sub>: Wasserdampfdruck bei 100 % Sättigung und 37 °C, entspricht 47 mmHg,  $F_{CO2}$ : Gasfraktion des Kohlendioxid).

$$K = \frac{pCO_{2(theor.)}}{pCO_{2(exp.)}}$$

Gleichung 2-6: Berechnung des Korrekturfaktors für inkomplette Äquilibration einer Phosphatpufferlösung.

### 2.4.3 Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub> auf dem Dickdarm

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde zur Bestimmung der intestinalen Gewebeoxygenierung auf mikrozirkulatorischer Ebene mit dem LICOX<sup>®</sup>-System der Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub> (ptiO<sub>2</sub>) auf der antimesenterialen Serosaseite des Dickdarmes polarographisch bestimmt. Diese Messungen konnten zur Vermeidung von Messartefakten erst nach chirurgischer Präparation im Rahmen des geplanten operativen Eingriffs stattfinden, da die Organoberfläche frei von Fett- und Bindegewebe sein musste. Anschließend wurde der Messort mit reichlich körperwarmer, steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült, um diesen von Blutund Geweberückstände nach der Präparation, zu befreien. Die Sonde wurde während der Messungen antimesenterial, immer exakt am selben Ort platziert. Der genaue Messort wurde so ausgewählt, dass er nach der Resektion am oralen Enteroanastomose Für die Schenkel der lag. Messungen wurde die polarographische Sonde dann, lediglich mit dem aus dem Eigengewicht resultierenden Druck, auf den Darm aufgelegt. Bei optimalem Gewebekontakt durch die Sondenmessfläche sollte so eine Kompression des Gewebes sicher ausgeschlossen werden. Anschließend wurde die Sonde in dieser Position belassen bis sich ein konstanter ptiO<sub>2</sub>-Wert eingestellt hatte, bei welchem dann von Steady State Bedingungen ausgegangen werden konnte.

#### 2.4.3.1 Messprinzip der Polarographie

Die Grundlage der polarographischen Bestimmung des ptiO<sub>2</sub> die war elektrochemische Reduktion des molekularen Sauerstoffs über instabile Intermediarprodukte (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) zum Hydroxidion (OH<sup>-</sup>) in wassriger neutraler bis alkalischer Elektrolytlösung. Hierzu wurde zwischen der kathodisch geschalteten Platinelektrode und der sauerstoffindifferenten, schwer polarisierbaren Ag/AgClin Milieu Chloridionenaktivität Anode einem konstanter eine sog. Polarisationsspannung von 400 bis 850 mV angelegt. Durch diese Spannung wurde die kathodische Reduktion von Sauerstoff aufrechterhalten, wobei pro Molekül Sauerstoff jeweils vier Elektronen "verbraucht" wurden. An der Kathode fand ein kontinuierlicher Verbrauch von Sauerstoff statt, der per diffusionem an die Platinoberfläche nachgeliefert wurde. Der resultierende Diffusionsstrom wurde umso größer, je mehr Sauerstoffmoleküle von der Elektrode reduziert wurden. Bei

Erhöhung der Polarisationsspannung, stieg der Diffusionsstrom solange proportional an, bis die komplette Elektrodenoberfläche durch den eintreffenden Sauerstoff "belegt" und somit die Elektrode mit dem Reduktionsprozess ausgelastet war. Die Stromstärke wurde dann nur noch durch die Menge des nachdiffundierenden Sauerstoffs bestimmt. Auch bei einer Erhöhung der Spannung konnte die Stromstärke nicht weiter ansteigen, da man sich im Bereich des sog. Grenzstroms, auch Diffusionsstrom bezeichnet, befand. Dieser nahm proportional mit dem Sauerstoffgehalt der zu analysierenden Lösung zu. Der amperometrisch gemessene Strom im polarographischen Messkreis war zum pO<sub>2</sub> im Messmedium linear proportional, wenn zwischen der Kathode und dem Messmedium eine Sauerstoff-Diffusionsmembran angeordnet war, deren Diffusionsleitfähigkeit weit unter der Sauerstoffdiffusionsleitfähigeit des Messmediums lag [131]

 $O_2 + 2 H_2 O + 2 e^- \rightarrow H_2 O_2 + 2 OH^ H_2 O_2 + 2 e^- \rightarrow 2 OH^-$ 

Gleichung 2-7: Polarographischer Kathodenprozess im neutralen oder alkalischen Milieu.

#### 2.4.3.2 Platin-Mehrdrahtoberflächen-Elektrode vom CLARK Typ

LICOX<sup>®</sup>-Die bei vorliegenden Untersuchung verwendete der Gewebeoberflächensonde (GMS, Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf) war eine polarographische Platin-Mehrdrahtoberflächen-Elektrode (Pt-MDO) vom CLARK Typ, die dem Prototyp einer Pt-MDO nach KESSLER und LÜBBERS [70,88] mit "Acht-Draht-Technik" [19] prinzipiell entsprach. Genau wie die ursprüngliche Pt-MDO, bestand die LICOX<sup>®</sup> Sonde aus acht sauerstoffsensitiven Pt-Mikroelektroden mit einem jeweiligen Durchmesser von 15 µm. Im Gegensatz zum ursprünglichen Prototyp nach KESSLER und LÜBBERS [70,88] waren die acht der LICOX<sup>®</sup>-MDO Elektroden zusammengeschaltet und lieferten keine Einzelmesswerte. Durch die Zusammenschaltung der acht Elektroden wurde der aktuelle lokale Mittelwert des ptiO<sub>2</sub> zugänglich, der eine repräsentative Beschreibung des dem Gewebe zur Verfügung stehenden pO<sub>2</sub>-Angebotes darstellte.

Die Mikroelektroden waren ringförmig auf einer Fläche von 3 mm im Durchmesser angeordnet und in einen Glaskörper mit Schliffüberzug eingeschmolzen. Der Glaskörper mit einem Durchmesser von 5 mm bildete zusammen mit der

dazugehörigen konzentrischen, leicht vertieft angeordneten, ringförmigen polarographischen Silberanode die sensitive Messfläche der Sonde. Diese hatte einen Durchmesser von 7,5 mm. Der 2,3 g schwere Messkopf bestand aus isolierenden, keramisch gefüllten Epoxidharzen. Er war zylindrisch aufgebaut, maß 15 mm im Durchmesser und hatte eine Höhe von 11 mm. Der Messkopf, wie auch das sich anschließende 1,20 m lange Kabel, waren absolut inert und wasserdicht.

Vor jedem neuen Einsatz musste die trockene, zuvor gassterilisierte Sonde aktiviert und anschließend einer Zwei-Punkt-Kalibration unterzogen werden: Zur Aktivierung wurde die Messfläche mit einer 25 µm starken PTFE-Membran (Teflon) mittels einer LICOX<sup>®</sup>-Membranbespannkassette (GMS, Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf) straff bezogen. Die Membran umschloss luftblasenfrei den kapillären Elektrolytspalt, der einen Tropfen einer gepufferten Kaliumchloridlösung des aufgetragenen LICOX<sup>®</sup>gesättigten zuvor Sondenbetriebselektrolyts (GMS, Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf) enthielt.

Zwei-Punkt-Kalibration wurde Die zwei definierten Sauerstoffdrücken an durchgeführt. Zuerst wurde die "Empfindlichkeit" der Sonde bei Raumluft kalibriert: Teil O<sub>2</sub>-sensitive Hierfür wurde der der Messsonde einer feuchten, wasserdampfgesättigten Umgebung Kalibrationskammer im Inneren einer ausgesetzt, die mit der Raumluft und der Umgebungstemperatur im Gleichgewicht stand. Nach etwa 30 Minuten (sog. "Einlaufzeit der Polarographie") blieb der Sondenstrom konstant, und es gemessene erfolgte die Kalibration der Sondenempfindlichkeit per Knopfdruck am LICOX<sup>®</sup> pO<sub>2</sub>-Computer-Messkanal. Anschließend wurde die Messfläche einer O2-freien Umgebung ausgesetzt, indem die gesamte Messfläche mit einem Tropfen einer sterilen LICOX® Nullpunktlösung (GMS, Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf) bedeckt wurde. Diese wässrige Lösung vermochte aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung (100 g Aqua bidestillata, 0,26 g Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> Borax, 1,63 g Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> Natriumsulfit), Sauerstoff zu absorbieren, wodurch laut Hersteller ein pO<sub>2</sub> von unter 0,1 mmHg innerhalb der Lösung herrschte. Nach etwa 10 Minuten hatte sich unter diesen Bedingungen ein stabil niedriger Sondenstromwert eingestellt, so dass der Nullpunkt per Knopfdruck am LICOX<sup>®</sup> pO<sub>2</sub>-Computer-Messkanal kalibriert werden

konnte. Die LICOX<sup>®</sup> Nullpunktlösung wurde vollständig mit einem feuchten Tupfer entfernt, jetzt war die aktivierte, kalibrierte Sonde zur Messung bereit.

Da der  $pO_2$ -abhängige Stromanteil des polarographischen Sondenstroms stark von der Temperatur abhängig war, musste auch die Temperaturdifferenz zwischen Kalibrationsumgebung und Gewebeoberfläche bei der Berechnung des  $ptiO_2$  berücksichtigt werden: Zur kontinuierlichen Kompensation der Gewebetemperaturabhängigkeit war zusätzlich ein Ni/NiCr-Thermoelement mit einer Messgenauigkeit von ± 0,1 °C im Messkopf hinter der Messfläche integriert.





Abb. 2-2 (links): Schematische Darstellung einer Elektrode vom CLARK Typ im polarographischen Stromkreis, modifiziert nach dem Gerätehandbuch des LICOX<sup>®</sup>-Systems (GMS, Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf) (1: Diffusionsmembran, 2: Edelmetallkathode, 3: Kathodenisolation, 4: Silberanode, 5: Elektrodenkammer, "current": Amperemeter, "700 mV": Spannungsquelle). Abb. 2-3 (rechts): Schematische Darstellung des Messkopfes der LICOX<sup>®</sup> Gewebeoberflächensonde vor der Membranisierung im Maßstab von ca. 2:1, modifiziert nach dem Gerätehandbuch des LICOX<sup>®</sup>-Systems (GMS, Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf) (1: Sensitive Messfläche; 2: Silberanodenring, 3: PTFE-Membran, 4: Membrankassetten-Ring).

	-		
Empfindlichkeit ∆I/∆pO₂			
- Einzelkathode	4,5·10 <sup>-12</sup> A/mmHg pO <sub>2</sub>		
<ul> <li>Sonde, gesamt</li> </ul>	3,6·10 <sup>-11</sup> A/mmHg pO₂		
<ul> <li>Drift der pO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit</li> </ul>	< 10 %/24h		
Temperaturkoeffizient der Empfindlichkeit	2,4 - 2,5 %/ °C		
Nullpunktstrom, Sonde gesamt	< 3·10 <sup>-11</sup> A		
Querempfindlichkeit	Halothan, unempfindlich gegen pH-Wert, Lachgas, Enfluran, Isofluran		
Rühreffekt	< 4 %		
Ansprechzeit auf pO <sub>2</sub> -Änderungen (T <sub>90</sub> )	< 20s		
Einzugsbereich der pO <sub>2</sub> -Messung	Ca. 2.10 <sup>-11</sup> Liter		

Technische Daten der LICOX<sup>®</sup> Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub>-Sonde

Tab. 2-2: Technische Daten der  $LICOX^{\mbox{\tiny B}}$  Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub>-Sonde bei 20 °C, 680 mV Polarisationsspannung, mit 25 µm Teflon-Membran im eingelaufenen Zustand.

#### 2.4.3.3 Messung mit dem LICOX<sup>®</sup>-System

LICOX® Das verwendete System (GMS, Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf) zur polarographischen pO2-Messung war modular aus einzelnen Komponenten aufgebaut. Es bestand aus dem LICOX<sup>®</sup> pO<sub>2</sub>-Computer-Messkanal (GMS, Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf), an den die oben beschriebene LICOX<sup>®</sup> Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub>-Sonde (GMS, Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf) sowie Notebookcomputer mit der entsprechenden LICOX<sup>®</sup>-Software (GMS, ein Gesellschaft für Medizinische Sondentechnik mbH, Kiel-Mielkendorf) angeschlossen war.

Im LICOX<sup>®</sup> pO<sub>2</sub>-Computer befanden sich ein Pico-Amperemeter zur Messung des polarographischen Sondenstromes, ein Voltmeter zur Messung der Thermospannung für Temperaturbestimmungen mit dem Thermoelement der Messsonde, ein Polarisationsspannungsgeber im Bereich von 480 bis 800 mV (hier:
680 mV). Die Einstellung des LICOX<sup>®</sup> pO<sub>2</sub>-Computer-Messkanals auf die spezifischen Betriebsparameter erfolgte automatisch durch die Sondenerkennung.

Im LICOX<sup>®</sup> pO<sub>2</sub>-Computer-Messkanal wurde die Kalibrationsrechnung zur Berechnung des aktuellen ptiO<sub>2</sub> und die Temperaturbestimmung in einem Zwei-Sekunden-Zeittakt permanent aktualisiert, um auch schnelle Veränderungen zuverlässig erfassen zu können. Zur Durchführung der Kalibrationsrechnungen mussten der aktuelle barometrische Luftdruck (PB, in mmHg), der Temperaturkoeffizient des pO<sub>2</sub>-abhängigen Stromanteils der Sonde von 245 (TS, in %/ °C·10<sup>2</sup>) sowie der Sauerstoffgehalt der Raumluft (O %) von 209‰ als Konstanten eingegeben werden. Der Wasserdampfsättigungsdruck (PW, in mmHg) wurde von dem LICOX<sup>®</sup> pO<sub>2</sub>-Computer-Messkanal im Bereich von 15 bis 40 °C mit einer Genauigkeit von ± 0,1 mmHg mit einem Polynom berechnet.

Die dem LICOX<sup>®</sup> pO<sub>2</sub>-Computer-Messkanal zugrunde liegende Formel zur mathematische Berechnungen des  $ptiO_2$  berücksichtigte folgende methodische Prämissen: Der pO<sub>2</sub>-abhängigen Sondenstromanteil veränderte sich einerseits proportional mit dem  $ptiO_2$  und folgte andererseits bei konstantem  $ptiO_2$  mit steigender Temperatur einer Exponentialfunktion:

$$ptiO_{2} = \frac{(I - I_{k}N_{2}) \cdot e^{TK \cdot TS \cdot 0.01} \cdot p_{k}O_{2}}{(I_{k}O_{2} - I_{k}N_{2}) \cdot e^{TG \cdot TS \cdot 0.01}}$$
$$p_{k}O_{2} = (PB - PW) \cdot O\% \cdot 0.01$$

Gleichung 2-8: Formel zur Berechnung des ptiO<sub>2</sub> (I: aktueller Sondenstrom auf der Gewebeoberfläche incl. des nicht-pO<sub>2</sub>-abhängigen Sondenstromanteil, I<sub>k</sub>N<sub>2</sub>: nicht-pO<sub>2</sub>-abhängiger Sondenstromanteil, d.h. Strom während der Nullpunktkalibration in sauerstofffreier Umgebung, I<sub>k</sub>O<sub>2</sub>: Strom in der Kalibrationskammer während der Empfindlichkeitskalibration in wasserdampfgesättigter Umgebungsluft, p<sub>k</sub>O<sub>2</sub>: pO<sub>2</sub> in der Kalibrationskammer, TK: Kalibrationstemperatur, TG: Gewebetemperatur) (TS, TG, O %, PB, PW, siehe Erläuterung im Text!).

Bei der LICOX<sup>®</sup>-Methode wurden ptiO<sub>2</sub>-**Mittelwerte** aus den Messungen der acht Einzelelektroden der Pt-MDO gebildet. Der so bestimmte ptiO<sub>2</sub> war ein exakt gemessener, eindeutig interpretierbarer Absolutwert mit einem aussagekräftigen Nullpunkt. Bei der graphischen Darstellung durch die Software des LICOX<sup>®</sup>-Systems wurden die gemessenen ptiO<sub>2</sub>-Mittelwerte und die dazugehörigen Gewebetemperaturen auf der Ordinate gegen die Zeit aufgetragen. Die Bestimmung eines aktuellen ptiO<sub>2</sub>-Mittelwertes nahm bis zur Konstanz des ptiO<sub>2</sub>- bzw. der parallel bestimmten Gewebetemperatur ca. drei Minuten in Anspruch.

## 2.5 Statistik und grafische Ergebnisdarstellung

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte tabellarisch mit den Darstellungen des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung, des Standardfehlers des Mittelwertes, des Minimums und Maximums sowie eines Konfidenzintervalls für den Mittelwert. Als alternative Lage- und Streuungsmaße waren der Median (50 %-Quartil) und der Range, d.h. das Intervall des 25 %- und 75 %-Quartils, angegeben. Kategoriale Parameter wurden in Kontingenztafeln dargestellt.

Die Fragestellung nach Unterschieden zwischen den beiden Therapiegruppen Isofluran und Desfluran zu einem gegebenem Messzeitpunkt wurde bei metrisch skalierten Parametern und vorliegender Normalverteilung der Daten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben überprüft. Alternativ wurde der nichtparametrische MANN-WHITNEY-U-Test für unabhängige Stichproben verwandt. Die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung erfolgte mit dem SHAPIRO-WILK-Test [27].

Die Fragestellung nach Veränderungen bei metrisch skalierten Parametern im zeitlichen Verlauf, d. h. Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten T1 und T2, wurde im Fall normalverteilter Daten durch eine Messwiederholungsanalyse überprüft [140]. Synonym wird für diesen Begriff von anderen Autoren der Begriff einer "zweifaktoriellen Varianzanalyse für wiederholte Messungen auf einem Faktor" (two-way ANOVA, with repeated measures on one factor) verwandt [140]. Alternativ wurde der nichtparametrische WILCOXON-Test für verbundene Stichproben angewandt [27].

Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest auf Zusammenhänge untersucht. Waren die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests nicht gegeben, so wurde der exakte Test nach FISHER verwandt [27,124]. Für die Anwendung des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest sollten höchstens 20 % der Zellen der Kontingenztafeln für die erwarteten Häufigkeiten einen Wert kleiner als fünf aufweisen [124].

Das Signifikanzniveau dieser Studie lag bei p = 0,05. Die Auswertung erfolgte computergestützt mit dem Programm  $SPSS^{@}$  für Windows Version 11.0.1.

Zur Veranschaulichung der Datenverteilungen der Ergebnisse für den ptiO<sub>2</sub> als Zielvariable und für die gastralen Tonometrie wurden neben der deskriptiven tabellarischen Darstellung zusätzlich grafische Darstellungsweisen in Form von "Boxplots" gewählt (syn. "Box-and-whiskers-Plot" nach TUKEY). Die Höhe einer Box gab den zentralen Bereich an, in dem sich etwa 50 % aller Daten befanden. Innerhalb der Box wurde der Median  $(x_{0.5})$  der Verteilung als waagrechter Balken abgetragen. Die Berechnung der oberen ( $h_U$ ) und unteren ( $h_L$ ) Begrenzung (engl. "hinges") der Box wich etwas von den in den Ergebnistabellen angegebenen klassischen Quartile  $x_{0,25}$  und  $x_{0,75}$  ab, so dass galt:  $x_{0,25} \le h_L \le x_{0,5}$  und  $x_{0,5} \le h_U \le$ x<sub>0.75</sub>. In Anlehnung an ein statistisches Lehrbuch wurden die obere und untere Boxenbegrenzung mit den 25 %- bzw. 75 %-Quartilen (x<sub>0.25</sub> bzw. x<sub>0.75</sub>) bei nur marginalem Unterschied der Werte gleichgesetzt. Oberhalb und unterhalb der Box wurden senkrechte Striche ("whiskers") bis zu den größten bzw. kleinsten Werten gezogen, die "keine Ausreißer" waren. Als Ausreißer wurden Daten definiert, die mehr als das Anderthalbfache der Boxenhöhe vom Rand der Box entfernt waren. Diese Daten wurden dann in Form eines Kreises (O) dargestellt. Die Längen der Whiskers reichten so in etwa vom 5 %- bis 10 %-Quantil bis zum 90 %- bis 95 %-Quantil.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Demographische und perioperative Daten

	Desflu	ıran (n = 20)	lsoflu		
Parameter	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> X <sub>0,5</sub> X <sub>0,75</sub> (Min - Max)	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> X <sub>0,5</sub> X <sub>0,75</sub> (Min - Max)	р
<b>Alter</b>	67 ± 11	59 67 73	63 ± 15	53 67 74	0,654
(Jahre)	(2)	(50 - 85)	(3)	(31 - 92)	
Gewicht	69 ± 11	63 69 75	72 ± 15	62 71 81	0,494
(kg)	(2)	(50 - 100)	(3)	(46 - 98)	
<b>Größe</b>	168 ± 8	164 168 174	166 ± 10	160 165 172	0,422
(cm)	(2)	(156 - 183)	(2)	(144 - 183)	
Körperoberfläche	1,78 ± 0,17	1,66 1,77 1,86	1,79 ± 0,21	1,66 1,75 1,95	0,860
(m²)	(0,04)	(1,50 - 2,22)	(0,04)	(1,37 - 2,16)	
<b>Op - Dauer</b>	185 ± 67	145 181 216	191 ± 64	143 165 232	0,804
(min)	(15)	(85 - 327)	(13)	(110 - 381)	
<b>Anästhesiedauer</b>	281 ± 79	226 290 322	307 ± 82	264 297 346	0,358
(min)	(18)	(145 - 450)	(17)	(170 - 518)	
Kristalloide	3600±1300	3000 3400 4000	3600±1600	2900 3300 4000	0,692
(ml)	(300)	(1500 - 8100)	(300)	(1500 - 10200)	
Kolloide	400 ± 380	0 500 500	580 ± 420	430 500 1000	0,150
(ml)	(90)	(0 - 1000)	(90)	(0 - 1500)	
Erythrozyten- konzentrate (ml)	180 ± 420 (90)	0 0 300 (0 - 1800)	240 ± 320 (70)	0 0 380 (0 - 1200)	0,250
Fentanyl	0,54 ± 0,24	0,50 0,50 0,70	0,62 ± 0,33	0,34 0,60 0,90	0,528
(mg)	(0,05)	(0,10 - 1,00)	(0,07)	(0,20 - 1,40)	
MAC-Stunden	3,2 ± 1,13	2,41 2,79 3,88	2,69 ± 1,04	1,94 2,6 3,14	0,900
(h)	(0,25)	(1,52 - 5,65)	(0,21)	(1,29 - 5,41)	

Tab. 3-1: Quantitative biometrische Daten (n: Anzahl, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SEM: Standardfehler des Mittelwertes, Min: Minimum, Max: Maximum,  $X_{0,25}$ : 25 %-Quartil,  $X_{0,5}$ : Median, 50 %-Quartil,  $X_{0,75}$ : 75 %-Quartil, MAC-Stunden: Gesamtdosis des Anästhetikums).

	Desf	luran	Isofi	uran	Ges		
	n	%	n	%	n	%	
Eingriff							р
Poktum	8	50,0 %	8	50,0 %	16	100 %	
Reklum	40,0 %		33,3 %		36,4 %		
Colon sigmoideum oder	7	41,2 %	10	58,8 %	17	100 %	0 970
Colon descendens	35,0 %		41,7 %		38,6 %		0,079
Colon ascendens oder Colon	5	45,5 %	6	54,5 %	11	100 %	
transversum	25,0 %		25,0 %		25,0 %		
	100 %		100 %		100 %		
ASA			-		-		р
2	1	14,3 %	6	85,7 %	7	100 %	
Z	5,0 %		25,0 %		15,9 %		0.071
2	19	51,4 %	18	48,6 %	37	100 %	0,071
5	95,0 %		75,0 %		84,1 %		
	100 %		100 %		100 %		
Geschlecht							р
ma ära vali ala	13	54,2 %	11	45,8 %	24	100 %	
manniich	65,0 %		45,8 %		54,5 %		0.004
weiblich	7	35,0 %	13	65,0 %	20	100 %	0,204
weiblich	35,0 %		54,2 %		45,5 %		
	100 %		100 %		100 %		

Tab. 3-2: Kategoriale qualitative biometrische Daten (Kontingenztafel) (ASA: Risikogruppeneinteilung nach der American Society of Anesthesiologists).

Es ergaben sich statistisch im Mittel keine signifikanten Abhängigkeiten (p > 0,05) zwischen den beiden Therapiegruppen (Desfluran und Isofluran) in Bezug auf die biometrischen, perioperativen und eingriffsbezogenen Daten: Alter, Gewicht, Größe und Körperoberfläche, Op- und Anästhesiedauer, perioperative Volumentherapie mit Kristalloiden, Kolloiden bzw. Erythrozytenkonzentraten, supplementierende Opioidgaben, applizierte Gesamtmenge des volatilen Anästhetikums, Eingriffsart, ASA-Klassifikation und Geschlecht waren vergleichbar (vgl. Tabelle 3-1 und 3-2).

# 3.2 Globale hämodynamische Parameter

		Desflu	uran (n = 20)	Isofl		
Parameter	Т	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> X <sub>0,5</sub> X <sub>0,75</sub> (Min - Max)	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> X <sub>0,5</sub> X <sub>0,75</sub> (Min - Max)	р
HR	1	75 ± 17 (4)	62 79 85 (46 - 109)	73 ± 16 (3)	64 71 82 (45 - 114)	0,579
(min <sup>-1</sup> )	2	82 ± 20 (4)	64 88 100 (50 - 109)	71 ± 15 (3)	61 66 79 (52 - 103)	0,075
	p‡		0,051			
СІ	1	2,83 ± 0,70 (0,16)	2,30 2,88 3,35 (1,51 - 4,31)	3,05±1,02 (0,21)	2,34 2,8 3,84 (1,58 - 5,33)	0,588
(l•min⁻¹•m⁻²)	2	2,86 ± 0,94 (0,21)	2,20 2,55 3,72 (1,39 - 4,39)	2,93±0,91 (0,19)	2,29 2,75 3,5 (1,60 - 5,01)	0,786
	p <sup>‡</sup>		0,601		0,251	
МАР	1	83 ± 17 (4)	74 81 88 (57 - 132)	91 ± 12 (2)	84 91 99 (67 - 114)	0,034
(mmHg)	2	81 ± 11 (3)	72 82 91 (60 - 101)	88 ± 16 (3)	74 88 98 (64 - 129)	0,171
	p‡		0,658			
МРАР	1	22 ± 5 (1)	20 20 26 (15 - 30)	22 ± 7 (1)	18 20 25 (13 - 41)	0,406
(mmHg)	2	22 ± 4 (1)	19 23 25 (17 - 30)	23 ± 5 (1)	18 23 26 (15 - 34)	0,840
	p‡		0,983			
CVP	1	10 ± 3 (1)	7 10 11 (5 - 16)	10 ± 5 (1)	7 11 14 (3 - 21)	0,840
(mmHg)	2	8 ± 3 (1)	6 8 10 (3 - 17)	9 ± 4 (1)	7 9 12 (3 - 17)	0,394
	p‡		0,101			
PCWP	1	13 ± 4 (1)	11 12 16 (6 - 21)	13 ± 6 (1)	9 12 17 (5 - 22)	0,915
(mmHg)	2	12 ± 3 (1)	10 11 14 (5 - 20)	12 ± 4 (1)	9 11 15 (5 - 20)	0,696
	p‡		0,405		0,368	
SVRI	1	2295±1208 (270)	1530 2035 2652 (1074 - 6623)	2363±894 (182)	1758 2165 2850 (1051 - 4706)	0,540
(dyn•s•cm⁻⁵•m²)	2	2311 ± 990 (221)	1522 2259 2981 (1039 - 4892)	2374±933 (190)	1690 2271 2830 (1022 - 4680)	0,777
	p‡		0,502		0,638	

		Desfluran (n = 20)				lsofluran (n = 24)				
Parameter	т	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> (M	X <sub>0,5</sub> in - Ma	X <sub>0,75</sub> ax)	MW ± SD (SEM)	Х <sub>0,25</sub> (М	Х <sub>0,5</sub> in - Ма	X <sub>0,75</sub> ax)	р
<b>PVRI</b> (dyn∙s∙cm <sup>-5</sup> •m <sup>2</sup> )	1	288 ± 110 (25)	194 (10	267 60 - 53	352 30)	241 ± 118 (24)	160 (8	193 30 - 44	347 3)	0,128
	2	325 ± 161 (36)	215 (10	267 06 - 68	444 32)	308 ± 124 (25)	196 (1	340 14 - 50	416 8)	0,671
	p <sup>‡</sup>		0,313				0,011			

Tab. 3-3: Hämodynamische Parameter (HR: Herzfrequenz, CI: Herzindex, MAP: mittlerer arterieller Druck, MPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, CVP: zentralvenöser Druck, PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck, SVRI: peripherer Gefäßwiderstands-Index, PVRI: pulmonaler Gefäßwiderstands-Index, T: Messzeitpunkte 1 und 2, p: Irrtumswahrscheinlichkeit für Desfluran versus Isofluran ("Gruppeneffekt"), p<sup>‡</sup>: Irrtumswahrscheinlichkeit für T1 versus T2 ("Zeiteffekt")).

In Tabelle 3-3 sind die Ergebnisse der gemessenen und berechneten globalen hämodynamischen Parameter der untersuchten Patienten beider Therapiegruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten T1 (am unversehrten Darm, vor der Anastomose) und T2 (im Nahtbereich, nach der Anastomose) dargestellt. Abgesehen von zwei Ausnahmen unterschieden sich diese Ergebnisse statistisch im Mittel nichtweder zu gegebenem Zeitpunkt (T1 oder T2) zwischen den Gruppen ("Gruppeneffekt") noch innerhalb einer Therapiegruppe im zeitlichen Verlauf ("Zeiteffekt"), da sowohl p als auch  $p^{\ddagger} > 0,05$  waren. Lediglich in Bezug auf den MAP und den PVRI ließen sich signifikante Unterschiede aufzeigen: Der MAP der Isoflurangruppe lag mit 91 ± 12 mmHg zum Zeitpunkt T1 statistisch signifikant (p = 0,034) höher als die Vergleichswerte der Desflurangruppe mit 83 ± 17 mmHg zum gleichen Zeitpunkt. Beim Vergleich der Mittelwerte des MAP im zeitlichen Verlauf innerhalb einer Therapiegruppe fällt auf, dass diese sich zwar kaum von ihren Ausgangswerten unterschieden und im statistischen Mittel identisch waren, wobei der MAP in der Isoflurangruppe aber auf einem geringfügig höheren Niveau lag. Der PVRI stieg in beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf leicht an, wobei dieser Anstieg in der Isoflurangruppe mit 241  $\pm$  118 dyn•s•cm<sup>-5</sup>•m<sup>2</sup> zum Zeitpunkt T1 und 308  $\pm$  124 dvn•s•cm<sup>-5</sup>•m<sup>2</sup> zum Zeitpunkt T2 statistische Signifikanz (p<sup>‡</sup> = 0,011) erreichte. Die Mittelwerte des PVRI unterschieden sich aber insgesamt betrachtet sowohl zwischen den Gruppen als auch im zeitlichen Verlauf nur geringfügig.

		Desfl	uran (n = 20)	lsoflu			
Parameter	т	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> X <sub>0,5</sub> X <sub>0,75</sub> (Min - Max)	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> X <sub>0,5</sub> X <sub>0,75</sub> (Min - Max)	р	
paO₂/FiO₂	1	432 ± 113 (25)	383 451 503 (159 - 653)	411 ± 84 (17)	350 423 457 (227 - 583)	0,346	
(mmHg)	2	437 ± 90	393 437 498	432 ± 95	382 441 511	0 953	
	-	(20)	(230 - 565)	(19)	(226 - 583)	0,000	
	p <sup>‡</sup>		0,658		0,259		
DO₂I	1	454 ± 121 (27)	361 431 500 (291 - 711)	459 ± 167 (34)	334 394 575 (228 - 748)	0,850	
(ml∙min <sup>-1</sup> •m <sup>-2</sup> )	S	440 ± 145	314 379 593	439 ± 142	319 433 564	0 001	
	2	(33)	(265 - 692)	(29)	(208 - 693)	0,981	
	p <sup>‡</sup>		0,411				
VO₂l	1	79 ± 16 (3)	69 76 89 (58 - 126)	78 ± 20 (4)	64 76 93 (38 - 109)	0,741	
(ml•min <sup>-1</sup> •m <sup>-2</sup> )	2	73 ± 12	64 70 81	78 ± 20	65 77 91	0,437	
		(3)	(54 - 95)	(4)	(43 - 125)		
	p‡		0,179		0,570		
O₂ER	1	18 ± 3 (1)	16 18 21 (12 - 25)	18 ± 5 (1)	15 17 19 (10 - 31)	0,654	
(%)	2	18 ± 5 (1)	13 18 21 (10 - 29)	19 ± 5 (1)	15 18 21 (11 - 30)	0,621	
	p‡		0,904		0,140		
		34,8 ± 0,8	34,5 35 35,4	35,0 ± 0,6	34,7 35,1 35,4	0.474	
Temperatur	1	(0,2)	(32,4 - 35,9)	(0,1)	(34,0 - 36,5)	0,471	
(°C)	2	34,6 ± 0,9	34,1 34,9 35,3	34,7 ± 0,5	34,5 34,8 35,1	0 777	
	2	(0,2)	(32,0 - 35,9)	(0,1)	(33,7 - 35,6)	0,777	
	p <sup>‡</sup>		0,012				

## 3.3 Globale Oxygenierungsparameter

Tab. 3-4: Oxygenierungsparameter ( $paO_2/FiO_2$ : Oxygenierungsindex "Horvitz-Koeffizient",  $DO_2$ I: Sauerstoffangebot-Index,  $VO_2$ I: Sauerstoffverbrauch-Index,  $O_2$ ER: Sauerstoffextraktion, Temperatur: Körperkerntemperatur, T: Messzeitpunkte, p, p<sup>‡</sup>: Wahrscheinlichkeiten für Gruppen- u. Zeiteffekt).

Die in Tabelle 3-4 aufgelisteten globalen Oxygenierungsparameter waren zwischen den Gruppen und im zeitlichen Verlauf vergleichbar, es ergaben sich weder Zeitnoch Gruppeneffekte, da p und p<sup>‡</sup> > 0,05 waren. Die Temperatur nahm in beiden Gruppen signifikant im Vergleich zum Vorwert ab (p<sup>‡</sup> = 0,012 für Desfluran, p<sup>‡</sup> < 0,010 für Isofluran): In der Desflurangruppe fiel die Temperatur von 34,8 ± 0,8 °C (T1) auf 34,6 ± 0,9 °C (T2), in der Isoflurangruppe von 35,0 ± 0,6 °C (T1) auf 34,7 ± 0,5 °C (T2).

		Desfluran (n = 20)				lsofluran (n = 24)				
Parameter	т	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> (M	X₀,₅ in - Ma	X <sub>0,75</sub> ax)	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> (M	Х <sub>0,5</sub> in - Ма	X <sub>0,75</sub> ax)	р
piCO₂	1	35,4 ± 5,9 (1,3)	32,5 (20	35,8 ),1 - 45	38,9 5,5)	34,8 ± 5,4 (1,1)	31,6 (18	35,2 ,4 - 46	37,3 5,1)	0,646
(mmHg)	2	36,0 ± 6,7 (1,5)	32,6 (19	36,0 ),1 - 52	38,4 2,8)	34,8 ± 6,5 (1,3)	31,2 (18	33,4 ,3 - 48	40,3 (,1)	0,409
	p <sup>‡</sup>		0,940				0,263			
рНі	1	7,40 ± 0,09 (0,02)	7,35 (7,2	7,40 26 - 7,	7,45 66)	7,39±0,09 (0,02)	7,36 (7,2	7,39 24 - 7,	7,42 72)	0,604
(1)	2	7,37 ± 0,10 (0,02)	7,30 (7,2	7,33 20 - 7,	7,46 58)	7,39±0,08 (0,02)	7,33 (7,2	7,39 27 - 7,0	7,42 66)	0,724
	p‡		0,067			0,987				
[HCO₃ <sup>-</sup> ]	1	21,2 ± 2,1 (0,5)	19,7 (16	21,3 6,9 - 24	22,4 4,4)	20,3 ± 1,8 (0,4)	19,0 (17	20,3 ,3 - 23	21,6 ,6)	0,150
(mmol/l)	2	19,9 ± 2,2 (0,5)	18,0 (16	19,8 6,9 - 24	21,7 I,1)	20,0 ± 2,2 (0,5)	18,9 (16	19,9 ,1 - 25	21,3 5,5)	0,759
	p <sup>‡</sup>		< 0,01				0,322			
aiDCO <sub>2</sub>	1	- 0,2 ± 5,3 (1,2)	- 2,0 (- 1	0,5  5,0 - 7	3,2 7,2)	1,8 ± 4,9 (1,0)	0,5 (- 12	1,7 2,1 - 12	4,0 2,4)	0,172
(mmHg)	2	0,4 ± 6,4 (1,4)	- 3,1 (- 1;	0,65 3,9 - 1	5,6 1,9)	0,8 ± 4,4 (0,9)	- 2,2 (- 6	0,3 ,5 - 12	2,6 2,4)	0,832
	p <sup>‡</sup>		0,970			0,168				

## 3.4 Gastrale Tonometrie

Tab. 3-5: Gastrale Tonometrie (piCO<sub>2</sub>: intramukosaler CO<sub>2</sub>-Partialdruck unter Steady State Bedingungen, pHi: intramukosaler pH-Wert, [HCO<sub>3</sub>]: aktuelle arterielle Bicarbonatkonzentration, aiDCO<sub>2</sub>: arterio-intramukosale CO<sub>2</sub>-Partialdruckdifferenz, CO<sub>2</sub>-Lücke (engl. "gap"), T: Messzeitpunkte, p bzw. p<sup>‡</sup>: Irrtumswahrscheinlichkeiten für den Gruppen- bzw. Zeiteffekt).

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die in Tabelle 3-5 aufgeführten Parameter der gastralen Tonometrie, weder zwischen den Gruppen (p > 0,05) noch im zeitlichen Verlauf (p<sup>‡</sup> > 0,05). Die [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] war in beiden Gruppen zu beiden Zeitpunkten in etwa identisch. Im zeitlichen Verlauf zeigte sie in beiden Gruppen eine geringfügige Abnahme, die für die Desflurangruppe mit 21,2 ± 2,1 mmol/l (T1) und 19,9 ± 2,2 mmol/l (T2) statistische Signifikanz erreichte (p<sup>‡</sup> < 0,01). Die Werte für den piCO<sub>2</sub> und die aiDCO<sub>2</sub> schwankten stark um den Mittelwert.



Abb. 3-1: Grafische Darstellung der Ergebnisse der gastralen Tonometrie in Form von Boxplots (n: Anzahl, piCO<sub>2</sub>: intramukosaler CO<sub>2</sub>-Partialdruck unter Steady State Bedingungen, pHi: intramukosaler pH-Wert, [HCO<sub>3</sub>]: aktuelle arterielle Bicarbonatkonzentration, aiDCO<sub>2</sub>: arterio-intramukosale CO<sub>2</sub>-Partialdruckdifferenz, CO<sub>2</sub>-Lücke (engl. "gap"), (1), (2): Messzeitpunkte T1 und T2, #: signifikante Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten ("Zeiteffekt"),  $\bigcirc$ : "Ausreißer").

		Desfl	uran (n = 20	)	Isoflu	uran (n = 24)		
Parameter	т	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> X <sub>0,5</sub> (Min - M	X <sub>0,75</sub> lax)	MW ± SD (SEM)	X <sub>0,25</sub> X <sub>0,5</sub> (Min - Ma	X <sub>0,75</sub> ax)	р
ptiO₂	1	59,0±22,6 (5,1)	38,9 51 (31,4 - 9	84,3 6,3)	57,9±19,6 (4,0)	45,8 52,6 (20,1 - 10	66,9 2,8)	0,777
(mmHg)	2	55,3±16,8 (3,8)	43,6 50,4 (31,0 - 9	67,4 2,3)	70,5±21,1 (4,3)	59,1 70,5 (35,9 - 1	81,0 13)	0,021
	p‡		0,313			0,013		
MAC	1	1,6 ± 0,6 (0,1)	1,4 1,6 (0 - 2,5	1,8 5)	1,4 ± 0,5 (0,1)	1,0 1,6 (0,6 - 2,	1,8 2)	0,483
(1)	2	1,6 ± 0,6 (0,1)	1,4 1,8 (0 - 2,9	1,8 9)	1,4 ± 0,7 (0,15)	1,0 1,3 (0,6 - 3,	1,9 2)	0,205
	p‡	0,811				0,825		

## 3.5 Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub> auf dem Dickdarm

Tab. 3-6: Zielvariable: Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub> auf dem Dickdarm (ptiO<sub>2</sub>: gemessenes regionales Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub>, MAC: Betrag der minimalen alveolären Konzentration, Quotient aus der gemessenen endexspiratorischen Konzentration des volatilen Anästhetikums (Vol.- %)/MAC<sub>50</sub> (Vol.-%) mit 60- 70 % N<sub>2</sub>O, T: Messzeitpunkte, p bzw. p<sup>‡</sup>: Irrtumswahrscheinlichkeiten für den Gruppenbzw. Zeiteffekt).

In Tabelle 3-6 sind die Ergebnisse für den ptiO<sub>2</sub> als eigentlicher Zielvariablen der vorliegenden Untersuchung zum Zeitpunkt T1 und T2 dargestellt. Der ptiO<sub>2</sub> des unversehrten Dickdarmes war unter Steady State Bedingungen einer Laparotomie (T1) bei beiden untersuchten Anästhetika im statistischen Mittel mit 59,0 ± 22,6 mmHg für Desfluran und 57,9 ± 19,6 mmHg für Isofluran in etwa identisch. Nach Resektion des Kolons lag der ptiO<sub>2</sub> (T2) der Isoflurangruppe mit 70,5 ± 21,1 mmHg signifikant sowohl über den Ausgangswerten (p<sup>‡</sup> = 0,013) als auch über dem der Desflurangruppe mit 55,3 ± 16,8 mmHg (p = 0,021) zu diesem Zeitpunkt (T2). Der ptiO<sub>2</sub> der Desflurangruppe zu T2 unterschied sich somit kaum von dem ursprünglichen Wert zu T1. Aus Tabelle 3-6 geht ebenfalls hervor, dass die jeweils vorherrschenden Beträge der minimalen alveolären Konzentration (MAC) des volatilen Anästhetikums sowohl zwischen den Gruppen als auch im zeitlichen Verlauf keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. In der Desflurangruppe lag die MAC mit 1,6 ± 0,6 (T1) und 1,6 ± 0,6 (T2) auf einem etwas höheren Niveau als in der Isoflurangruppe mit 1,4 ± 0,5 (T1) und 1,4 ± 0,7 (T2)



Abb. 3-2: Grafische Darstellung des regionalen Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub> auf der Dickdarmserosa in Form eines Boxplots (n: Anzahl, ptiO<sub>2</sub>: Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub>, (1), (2): Messzeitpunkte T1 und T2, #: signifikante Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten ("Zeiteffekt"), \*: signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen ("Gruppeneffekt"),  $\bigcirc$ : "Ausreißer").

#### 3.6 Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen

Bei zwei Patienten der Desflurangruppe (Patient 10, Patient 13) trat im Verlauf der postoperativen Phase eine schwere Anastomoseninsuffizienz mit Peritonitis auf, die weitere operative Maßnahmen erforderte. Bei beiden Patienten war eine Rektumresektion durchgeführt worden. Alle weiteren Patienten durchliefen eine komplikationslose postoperative Phase mit unkomplizierter Wundheilung auf. Bei der Betrachtung der Rohdaten wiesen diese Patienten zum Zeitpunkt T1 einen ptiO<sub>2</sub> von 62,0 mmHg bzw. 52,0 mmHg und zum Zeitpunkt T2, im Bereich der Anastomose, von 31,0 mmHg bzw. 48,0 mmHg.

## 4 Diskussion

## 4.1 Entwicklung volatiler Anästhetika

Inhalationsanästhetika sind über die Atemwege applizierbare, lipidlösliche Pharmaka, die im zentralen Nervensystem reversibel Bewusstsein und Empfindung ausschalten. Zu den Inhalationsanästhetika zählen die gasförmigen Substanzen Lachgas und Xenon sowie die Stoffgruppe der volatilen Anästhetika, von denen derzeit Halothan, Enfluran, Isofluran, Desfluran und Sevofluran klinisch verwendet werden. Wegen ihrer Molekülstruktur werden die volatilen Anästhetika auch als halogenierte Inhalationsanästhetika bezeichnet. Von der chemischen Struktur gehört Halothan zur Gruppe der Halogenalkane, die übrigen Substanzen zu den Halogenethern.

Ein "optimales" Inhalationsanästhetikum zeichnet sich durch folgende Faktoren aus: Fehlende Explosions- und Brandgefahr, Lagerungsstabilität, angenehmer Geruch, fehlende Schleimhautreizung, gute Steuerbarkeit der Anästhesietiefe, große therapeutische Breite, fehlende Biotransformationsprodukte, chemisch inertes Verhalten gegenüber dem Absorberkalk, fehlende unerwünschte Wirkungen, Reversibilität der Ausfallserscheinungen nach der Anästhesie sowie analgetische, sedierende und muskelrelaxierende Potenz [59]. Alle heute verwendeten Inhalationsanästhetika erfüllen die genannten Kriterien nur teilweise.

Die geschichtlichen Anfänge in der Entwicklung der Inhalationsanästhesie liegen über 200 Jahre zurück: Seit Beginn des 19. Jahrhunderts hatten Äther (syn. Diethylether) und Lachgas vor allem in Nordamerika als Quellen der Belustigung bei Zirkusveranstaltungen Europäische Varieté und gedient. Wissenschaftler. angefangen mit Sir HUMPHRY DAVY im Jahre 1800, hatten theoretisch schon die Möglichkeit erwogen, diese Gase als Anästhetika zu verwenden. Im Jahre 1844 begann der Zahnarzt HORACE WELLS aus Connecticut, seine Patienten mit Lachgas erfolgreich zu betäuben. WILLIAM THOMAS GREEN MORTON, ebenfalls Zahnarzt, lernte WELLS' Vorgehen kennen und experimentierte weiter. Wichtiger Meilenstein war die erste öffentliche Äthernarkose durch WILLIAM THOMAS GREEN MORTON am Massachusetts General Hospital in Boston am 16. Oktober 1846. Dieser so genannte "Äthertag von Boston" wird auch als Beginn der Geschichte der modernen Anästhesie angesehen [142], obwohl aber tatsächlich CRAWFORD WILLIAMSON LONG

aus Danswille in Georgia der Erste in der Anwendung der Gasanästhesie war. Er hatte bereits 1842 die Äthernarkose angewendet, seine Entdeckung aber erst 1849 publiziert, so dass sie für die Einführung der Anästhesie in die ärztliche Praxis belanglos war. 1847 wurde durch Sir JAMES YOUNG SIMPSON das von JUSTUS VON LIEBIG in Gießen 1832 erstmals hergestellte Chloroform als Anästhetikum eingeführt.

Das in der vorliegenden Untersuchung verwendete Desfluran ist neben Sevofluran eines der beiden neuesten klinisch gebräuchlichen volatilen Anästhetika. Es unterscheidet sich in einigen wesentlichen Eigenschaften von den "älteren" Substanzen Halothan, Enfluran und Isofluran. Halothan wurde 1956 in die klinische Praxis eingeführt. Gegenüber dem bis dahin verwendeten Diethylether ("Äther") erwiesen sich der angenehmere Geruch und die fehlende Explosivität bei hoher anästhetischer Potenz als vorteilhaft. Nachteilig fielen die myokardiale Katecholaminsensibilisierung sowie die Hepatotoxizität auf. Auf der Suche nach weiteren Anästhetika mit möglichst günstiger Risiko-Nutzen-Relation wurden zwischen 1959 und 1966 im Rahmen eines umfangreichen Forschungsprogramms bei Ohio Medical Products von R. C. TERRELL und Mitarbeitern mehr als 700 chemische Verbindungen synthetisiert. Die 347. und die 469. Substanz dieser Serie waren die mit Chlor oder Fluor halogenierte Ethylmethylether Enfluran und Isofluran [164], wobei Enfluran seit 1966 und Isofluran seit 1981 klinisch erfolgreich eingesetzt wurden [164]. Die klinische Zulassung der 653. Verbindung der Serie ("I-653": syn. Desfluran), ein ausschließlich durch Fluor substituierter Ethylmethylether, wurde wegen eines potentiell explosiven Schritts in der Synthese und Schwierigkeiten bei der Verdampfer-Technologie zunächst nicht weiter verfolgt. Im Rahmen der Entwicklung kurz wirksamer Inhalationsanästhetika wurde die Forschung später fortgesetzt. 1988 begannen erste Studien am Menschen mit dieser Substanz, die heute als Desfluran bekannt ist [65] und seit 1992 in den USA bzw. 1995 in Deutschland zugelassen ist.

Desfluran weist gegenüber den anderen gebräuchlichen potenten volatilen Anästhetika einige sehr vorteilhafte Eigenschaften auf: Es besitzt im Hinblick auf eine Organtoxizität die niedrigste Biotransformationsrate und weiterhin den kleinsten Blut/ Gas-Verteilungskoeffizienten mit resultierender geringster Blutlöslichkeit [173], wodurch sich schnelles An- und Abfluten und die damit verbundene gute Steuerbarkeit der Anästhesietiefe sowie verkürzte Aufwachzeiten herleiten lassen

[138]. Allerdings zeigt Desfluran die niedrigste anästhetische Potenz. Diese spiegelt sich in der Fettlöslichkeit wider, wobei für beide Parameter ein linearer Zusammenhang besteht. Der MAC-Wert für Desfluran beträgt mit 6,0 Vol.- % bei Patienten mittleren Alters das Fünffache des MAC-Wertes von Isofluran (1,2 Vol.- %) [115].

Zwar spielt die Umweltbelastung durch Inhalationsanästhetika im Spektrum aller umweltbelastenden Faktoren eine untergeordnete Rolle. Den volatilen Anästhetika als teilhalogenierte Fluorchlorkohlenwasserstoffe wird aber entgegen früherer Ansichten ein kurzfristig ozonzerstörendes Potential zugeschrieben [139]. Diese Substanzen werden in der Europäischen Union bis zum Jahr 2015 vollständig verboten sein. Desfluran und Sevofluran werden von diesem Verbot voraussichtlich nicht betroffen sein, da sie kein ozonschädigendes Potential aufweisen. Isofluran und Enfluran haben nur ein marginales, Halothan hingegen ein hohes ozonschädigendes Potential [82]. Die Unterschiede im Schädigungspotential werden dadurch erklärt, dass es sich bei Sevofluran und Desfluran um ausschließlich fluorierte Verbindungen handelt, während Isofluran bzw. Enfluran neben Fluor jeweils auch ein Chloratom und Halothan sogar ein Bromatom im Molekül enthält [65].

# 4.2 Pathophysiologischer Aspekt der intestinalen Gewebeperfusion

Sepsis und der 1991 von der Consensus Conference des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (ACCP/ SCCM) geprägte Begriff SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom) beschreiben ein äußerst komplexes Krankheitsbild. Sie bezeichnen beide eine systemische Entzündungsreaktion des Organismus, wobei die Sepsis per definitionem infektiösen Ursprungs, SIRS hingegen unabhängig von der Ätiologie ist. Sepsis und SIRS können sich im Rahmen von unterschiedlichsten Grunderkrankungen und Störungen der körperlichen Integrität entwickeln. Ihr gemeinsames morphologisches Korrelat liegt in einer schweren Gewebeschädigung. Sowohl Sepsis als auch SIRS sind durch die Koinzidenz von mindestens zwei der nachfolgenden Symptome charakterisiert: Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C, Herzfrequenz > 90 /min, Hyperventilation mit  $paCO_2 < 32 \text{ mmHg oder Atemfrequenz} > 20 /min, Leukozytenzahl > 12000 /µl oder <$  4000 /µl oder > 10 % Stabkernige. Die Pathogenese des SIRS ist ein komplexes multifaktorielles Geschehen. Der Organismus reagiert initial auf unterschiedliche schädigende Noxen mit einer Entzündung und dem Ziel, die Homöostase des Körpers aufrechtzuerhalten. In der Folge bleibt die Inflammation, je nach Schwere der Schädigung und Disposition des Individuums, entweder lokal begrenzt oder löst eine systemische inflammatorische Reaktion mit Unfähigkeit des Organismus zur lokalen Begrenzung des Prozesses aus.

Sepsis und SIRS können bei entsprechender Ausprägung sekundär zu einem MODS (Multiorgan-Dysfunktionssyndrom, älterer Terminus: Multiorganversagen, MOV) führen, einem erstmals in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts beschrieben Syndrom [154]. Die primäre Entstehung eines MODS ohne den Zwischenschritt über SIRS und Sepsis ist ebenfalls denkbar [1]. Eine Gewebehypoxie ist vermutlich fundamentaler Bestandteil des Pathomechanismus, wobei der Stellenwert der Gewebehypoxie in der Literatur teilweise kontrovers beurteilt wird [94].

Die arterielle Versorgung des Magen-Darm-Traktes erfolgt aus dem Truncus coeliacus (700 ml/min), der Arteria mesenterica superior (700 ml/min) und aus der Arteria mesenterica inferior (400 ml/min). Unter physiologischen Ruhebedingungen erhält die Hepatosplanchnikusregion annähernd 20 bis 30 % des Herzzeitvolumens und trägt mit 20 bis 35 % zum globalen Sauerstoffverbrauch bei, weshalb unter normalen Bedingungen die Sauerstoffextraktion in dieser Region tendenziell größer ist als im Gesamtorganismus [145]. Prinzipiell können bei der Regulation der Perfusion des Splanchnikusgebietes intrinsische von extrinsischen Faktoren unterschieden werden [46,145]. Die intrinsische Kontrolle besteht aus lokalen, metabolischen Bedürfnissen angepassten, vasodilatierenden Reaktionen und aus lokalen, myogenen, vasokonstringierenden Reaktionen. Die genaue Ursache für die intrinsische metabolische Vasodilatation ist nicht genau bekannt. Es wird jedoch neben Stoffwechselendprodukten auch die Höhe des lokalen Gewebe-pO2 diskutiert [46,145]. Insgesamt ist die Autoregulation des intestinalen Blutflusses deutlich schwächer ausgeprägt, als beispielsweise die der Niere [46]. Bei der extrinsischen Kontrolle unterscheidet man  $\alpha$ -agonistische Vasokonstriktionen von  $\beta$ -agonistische Vasodilatationen durch das autonome Nervensystem, vasodilatierende Reflexe und Reaktionen auf Veränderungen im systemischen Blutfluss [145].

Aus dem Gefäßbett des Splanchnikusgebietes können kurzfristig durch selektive Vasokonstriktion über die zuvor beschriebenen Kontrollmechanismen größere Blutmengen rekrutiert werden [64,116]. Eine derartige Zentralisation im Rahmen eines Schockes jedweder Genese trägt zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Makrozirkulation mit ausreichender Durchblutung lebenswichtiger Organe wie Herz und Gehirn maßgeblich bei. Selbst eine transiente Hypovolämie bei ansonsten gesunden Probanden vermag eine protrahierte splanchnische Vasokonstriktion hervorzurufen, die auch nach Normalisierung der Volumenverhältnisse weiterhin bestehen bleiben kann [32]. Aus einem persistierenden Schockgeschehen resultiert eine Dysbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch in deren Folge es über eine unzureichende Gewebeperfusion und ohne adäguate Therapie zu einem MODS kommen kann [38]. Infolge der beschriebenen selektiven Vasokonstriktion führt z. B. ein systemischer Blutverlust von 15 % zu einer Perfusionsminderung des Splanchnikusgebietes von über 40 %- ohne gleichzeitige Alteration globaler hämodynamischer Parameter, wie Herzfrequenz, Blutdruck und Herzzeitvolumen [56,114]. Konsequenz der intestinalen Minderperfusion sind Funktionsstörungen von Magen, Dünndarm, Dickdarm, Leber, Gallenblase und Pankreas [116] bis hin zur Beeinträchtigung der intestinalen Zellintegrität. Auf diese Art verursachte Darmwandschädigungen betreffen, durch die Anatomie bedingt, vorwiegend die besonders vulnerable Mukosa [129]. Es kommt zum Verlust der schützenden mukosalen Barrierenfunktion [96] mit pathologisch gesteigerter Permeabilität und Translokation von Bakterien und Endotoxin [23,24,81,155]. In der Folge resultiert eine immunologische Reaktion, vermittelt über eine Vielzahl von humoralen Mediatoren, die letztendlich zur Funktionsstörung eines oder mehrerer Organe führen kann [120]. Der beschriebene Translokationsvorgang kann zum einen infektiöse Ursache der Entwicklung eines MODS sein, zum anderen aber auch als Symptom Darmbeteiligung eines MODS verstanden werden. der Der Gastrointestinaltrakt stellt über die bakterielle Translokation Ursache und zugleich "Motor" des Multiorganversagens [17] dar. Bei Intensivpatienten konnte gezeigt werden, dass Bakteriämien ein Risikofaktor für die Entstehung eines MODS sind: Bei 60 % dieser Patienten ließen sich Enterobacterspezies in der Blutkultur nachweisen [156]. Auch der Nachweis von Endotoxin im Blut erhöht das Risiko, ein MODS zu entwickeln um das Zehnfache [22]. Wichtig erscheint folgender epidemiologische Aspekt: MODS ist die häufigste Todesursache auf Intensivstationen, ca. 15 % aller

Intensivpatienten entwickeln ein MODS und 80 % aller Todesfälle auf Intensivstationen stehen mit einem MODS in Zusammenhang [92].

#### 4.3 Diskussion der Methodik

Eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff bildet die Grundlage jeglicher Lebensvorgänge aller höher entwickelten Lebewesen. Es konnte für Hochrisikopatienten während großer elektiver Eingriffe gezeigt werden, dass eine Maximierung des globalen Sauerstoffangebotes in der perioperativen Phase zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität führt, da die Prävalenz für klinische und infektiöse Komplikationen sowie schwerwiegendere Organdysfunktionen gesenkt werden konnte [85].

Seit PFLÜGER (EDUARD F. PFLÜGER, deutscher Physiologe, Bonn, 1829 bis 1910) ist bekannt, dass die physiologische Aufgabe des kardiozirkulatorischen Systems in der zellulären Sauerstoffversorgung und dem Abtransport der entsprechenden Stoffwechselprodukte liegt. Die den Zellen zur Verfügung stehende Sauerstoffmenge wird von der Größe des konvektiven Sauerstofftransports durch das Blut sowie dem Ausmaß der Diffusion zwischen dem Kapillarblut und den zu versorgenden Geweben bestimmt [50]. Die zelluläre Sauerstoffversorgung hängt dabei im Wesentlichen von folgenden Determinanten ab: (1.) Dem globalen Sauerstofftransport/ –angebot (DO<sub>2</sub>), (2.) Der regionalen Verteilung des Herzzeitvolumens auf die einzelnen Organsysteme, (3.) Der Qualität des Gasaustausches auf Gewebeebene, die wiederum von der Integrität der Mikrozirkulation und der Sauerstoffaffinität abhängt.

Eine Optimierung der globalen Sauerstofftransportkapazität ist zwar eine notwendige Bedingung, aber keine Garantie für eine suffiziente Sauerstoffversorgung der Zelle [102]. Wesentliche Determinanten- gerade der zellulären Sauerstoffversorgung- sind unter klinischen Bedingungen nur schwer oder gar nicht erfassbar. So sind globale Überwachungsparameter des kardiorespiratorischen Systems, wie etwa arterielle Blutgasanalysen, arterieller Blutdruck, Herzfrequenz etc. zwar relativ einfach zu erheben, jedoch wenig aussagekräftig in Bezug auf die Mikrozirkulation einzelner Gewebe. Die zelluläre Versorgung der verschiedenen Organsysteme hängt weiterhin vom aktuellen metabolischen Bedarf des Gesamtorganismus bzw. dem des jeweiligen organspezifischen Zellverbandes ab.

Vor dem Hintergrund dieser Problematik kann man folgende Anforderungen an ein Monitoringverfahren formulieren: (1.) Erkennen der Störung auf Organ- bzw. zellulärer Ebene, (2.) Lokalisierung der Ursache für die Störung: global, regional oder mikrozirkulatorisch, (3.) Erfassung der Effektivität von therapeutischen Maßnahmen.

Obwohl einzelne Monitoringverfahren eine Erfassung der regionalen Gewebesauerstoffversorgung erlauben, stehen im klinischen Alltag noch keine ausreichenden Messmöglichkeiten zur Verfügung, weshalb man sich mit globalen Parametern begnügen muss [172].

Die vorgelegte Arbeit befasste sich mit der Problematik der regionalen Gewebeoxygenierung und –perfusion im Splanchnikusbereich und deren zentraler Rolle im Hinblick auf die Entstehung von Sepsis, SIRS und MODS, weshalb versucht wurde, mit der Auswahl der erhobenen Parameter und der Methodik ihrer Bestimmung, dieser Problematik Sorge zu tragen.

#### 4.3.1 Hämodynamik mit dem Pulmonaliskatheter

Es ist schwierig, die Güte der Gewebeoxygenierung unter klinischen Bedingungen zu erfassen, sie kann aber durch indirekte Indikatoren zumindest abgeschätzt werden. Mit Hilfe eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mit dem Pulmonaliskatheter können das Sauerstoffangebot (DO2), der Sauerstoffverbrauch (VO<sub>2</sub>), die globale Sauerstoffextraktionsrate (O<sub>2</sub>ER) sowie die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ( $\overline{SvO}_2$ ) gemessen oder berechnet werden. Diese globalen sauerstofftransportbezogenen Parameter liefern allgemeine Informationen über die Sauerstoffversorgung des Gesamtorganismus, treffen jedoch keine Aussage über die Sauerstoffversorgung einzelner Gewebe [137].

Für die Abschätzung der Gewebeoxygenierung reicht allerdings nicht die alleinige Bestimmung des Herzzeitvolumens aus. Vielmehr ist es erforderlich, gerade unter den Beeinflussung, beispielsweise durch Bedingungen einer eine Inhalationsanästhesie oder eine Katecholamintherapie, aktuelle metabolische Bedürfnisse zu berücksichtigen, was mit der Bestimmung des Gesamtsauerstoffverbrauchs (VO<sub>2</sub>) zum einen, aber auch der gemischtvenösen Sättigung  $(SvO_2)$ , des Sauerstoffangebots  $(DO_2)$  und der Sauerstoffextraktionsrate (O<sub>2</sub>ER) zum anderen möglich ist [128].

HEMPELMANN und BOLDT [62] konstatieren für die  $S\overline{v}O_2$ , einer Größe, die seit langem als Indikator einer adäquaten Gewebeoxygenierung galt [79], dass bei kritisch kranken Patienten die Verlaufsüberwachung dieses Wertes in Verbindung mit anderen Parametern des Routinemonitorings sehr hilfreich sein kann.

Die Überwachung globaler hämodynamischer Parameter und sauerstofftransportbezogener Variablen ist allerdings nicht in der Lage, eine Gewebehypoxie in einzelnen Teilkreisläufen hinreichend sicher zu detektieren [94]. Derselben Ansicht sind RUFFOLO und HEADLEY [122], indem sie in ihre kürzlich erschienen Übersichtsarbeit sämtliche globalen Indizes als inadäquat zur Beschreibung des aktuellen regionalen Gewebeperfusionsstatus eines Patienten bezeichnen. Die Autoren favorisieren stattdessen eher die nachfolgend diskutierte gastrale Tonometrie als noninvasives Verfahren.

Mit der von CONNORS et al. [20] 1996 veröffentlichten Untersuchung entflammte in der jüngeren Vergangenheit eine Kontroverse um die Wertigkeit des Pulmonalarterienkatheters (PAK), z. B. in Bezug auf die Darstellung der Gewebeoxygenierung und den damit verbundenen Risiken: Zur Messung des Herzzeitvolumens, einer zentralen Größe für Berechnungen sämtlicher Parameter der globalen Hämodynamik und Oxygenierung, wurde eine, im Vergleich zur konventionellen Thermodilutionsmethode mit dem PAK, relativ neue noninvasive Methode evaluiert, die auf der so genannten "partiellen CO<sub>2</sub>-Rückatmungstechnik" beruht. BINDER und Mitarbeiter [8] sehen in dieser Technik eine einfache, valide Alternative im Vergleich zur konventionellen Thermodilutionsmessung. Sie sprechen der Anwendung dieser Methodik bei analgosedierten und kontrolliert beatmeten Patienten, besonders im Hinblick auf Kostenreduktion und Sicherheit, ihre Empfehlung aus [8]. Auch SAKKA und Mitarbeiter [125] sehen aus Gründen der nicht unerheblichen Invasivität und der Verfügbarkeit alternativer Techniken in der alleinigen Messung des Herzzeitvolumens keine Indikation zur Anlage eines Pulmonalarterienkatheters. Allerdings merken NEUHÄUSER und Mitarbeiter [103] in einer kürzlich erschienen Veröffentlichung die fehlende Verlässlichkeit dieser noninvasiven Methode an, besonders in Situationen relativer Kreislaufinstabilität, wie z. B. nach Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass.

Für die Bestimmung des VO<sub>2</sub> und weiteren Parametern der globalen Oxygenierung ist die Entnahme gemischtvenösen Blutes erforderlich, was eine Katheterisierung der A. pulmonalis unumgänglich macht.

#### 4.3.1.1 Herzzeitvolumen

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV, syn. cardiac output CO) nimmt eine zentrale Stellung bei der Berechnung hämodynamischer und sauerstofftransportbezogener Parameter ein, da dieser Parameter in die Berechnung sämtlicher abgeleiteter Parameter eingeht. Die Standardmethode zur Bestimmung des HZV unter klinischen Bedingungen ist das Thermodilutionsverfahren. Das Thermodilutionsverfahren bietet eine Reihe Vorteile [167]: (1.) Die rasche Elimination der Kälte vermindert Auswirkungen der Rezirkulation und ermöglicht die wiederholte Anwendung der Methode innerhalb kurzer Zeitintervalle, (2.) Es ist keine Blutentnahme zur Bestimmung notwendig, (3.) Der Indikator ist sicher, (4.) Blut und Indikator vermischen sich schnell.

Der computergestützten Bestimmung des HZV mit dem Explorer™-System liegt die Stuart-Hamilton-Gleichung für die Indikatorverdünnungsmethode zugrunde [43]:

$$CO = \frac{K \cdot C_T \cdot 60 \cdot V_i \cdot (T_B - T_i)}{\int_0^{\Gamma} \Delta T_B(t) dt + C}$$

Gleichung 4-1: Stuart-Hamilton-Gleichung für die Indikatorverdünnungsmethode [43].

Aus der Gleichung gehen sämtliche Variablen hervor, die potentielle Fehlerquellen bei der Bestimmung des HZV darstellen: Hierzu gehören die Art des Injektats (K), das Injektatvolumen (V<sub>i</sub>), die Temperatur des Patientenbluts (T<sub>B</sub>) und des Injektates (T<sub>i</sub>), die Wiedererwärmung des Injektates (C<sub>T</sub>) sowie Vermischung, Injektionstechnik und Thermistorfaktoren ( $\int_0^{\Gamma} \Delta TB(t)dt$ ). Spontane Schwankungen des HZV von bis zu 10 % gelten als klinisch nicht signifikant und sind bei der Thermodilutionsmethode zu akzeptieren [127], wobei das Handbuch des Explorer<sup>TM</sup>-Systems sogar 15 % angibt.

Die genaue Temperaturbestimmung ist grundlegende Voraussetzung für die Präzision der Methode. Sie wird einerseits im Blut über einen distal gelegenen Thermistor und andererseits im Injektat durch eine Temperatursonde unmittelbar am Injektionsort direkt gemessen. Bei einer manuellen Eingabe hingegen wäre bei einer Abweichung von nur ± 1 °C von der realen Temperatur und einer Körpertemperatur von 37 °C, mit einem Fehler von 2,7 % bei eisgekühlter Lösung bzw. von 77 % im Falle eines Injektates mit Raumtemperatur zu rechnen [83]. Der Einfluss der Injektattemperatur verringert sich, wenn auf ein ausreichend hohes Injektatvolumen gewählt wird. Kommt ein Volumen von 10 ml mit Raumtemperatur zum Einsatz, so ist die Reproduzierbarkeit mit der von eisgekühlter Lösung vergleichbar [112]. Das die Temperaturänderung anzeigende Signal ist bei eisgekühlter Lösung bis zu dreimal größer, als bei solcher mit Raumtemperatur, weshalb sich der Einsatz letzterer nicht bei Patienten mit zu vermutenden signifikanten, atmungsbedingten Schwankungen der Pulmonalarterientemperatur empfiehlt [83]. Während eines Atmungszyklus sowohl unter Spontanatmung als auch unter maschineller Ventilation treten Temperaturschwankungen im Blut der Pulmonalarterie von bis zu 0,11 °C auf [83], die auf eine Oberflächenkühlung des rechten Ventrikels und der großen Gefäße durch die überlappende Lunge zurückzuführen sein könnten [35]. Derartig Einflüsse durch Temperaturschwankungen lassen sich durch einen endexspiratorischen Messzeitpunkt eliminieren [141]. Messung am Ende des Exspiriums können allerdings zu Überschätzungen des tatsächlichen HZV führen, da das HZV atmungsabhängig bis zu 25 % schwanken kann [163].

Bei der vorgelegten Untersuchung erfolgten zwar alle Messungen endexspiratorisch, da aber ein Gruppenvergleich zwischen Desfluran und Isofluran im zeitlichen Verlauf und nicht die Erhebung von Absolutwerten Ziel der Arbeit war, können hier keine Gründe für unterschiedliche Ergebnisse gesucht werden.

Optische Kontrollen der Temperaturkurven können helfen, weitere potentielle Fehlerquellen zu vermeiden. Bei inadäquater Temperaturdifferenz von < 10 °C, zu kleinem Injektatvolumen oder Thermistordislokationen nach distal bzw. proximal entstehen Temperaturkurven mit sehr niedriger Amplitude [83]. Irreguläre Kurven resultieren darüber hinaus bei Kontakt des Thermistors mit der Gefäßwand sowie bei starker Variabilität von Herzfrequenz, Atmung oder Blutdruck [83].

Weiterhin gilt, dass die Streuung der Messwerte des HZV umso größer wird, je kleiner das verwendete Injektatvolumen ist, wobei bei einem Volumen von 10 ml die Abweichungen am geringsten ausfallen [112]. In Übereinstimmung mit großen Teilen der Literatur verwendeten auch wir dieses Volumen.

(K) ist eine Konstante für die Art des Injektates. Sie ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen dem Produkt aus Dichte und spezifischer Wärmekapazität des verwendeten Injektates sowie dem Produkt aus Dichte und spezifischer Wärmekapazität des Blutes. Bei der vorliegenden Untersuchung wurde physiologische Kochsalzlösung verwendet, bei der sich laut Gerätehandbuch eine Konstante von 1,10 ergibt.

Der Korrekturfaktor ( $C_T$ ) ist eine empirisch, über die Verhältnisbildung der Temperaturdifferenzen zwischen Blut und dem im rechten Atrium ankommenden Injektat einerseits sowie zwischen Blut und Injektat andererseits ermittelte Größe. Dieser Faktor ist eine Funktion der Katheterabmessungen, des Innenvolumens und der Injektattemperatur. Die Temperatur der in den Blutstrom eintretenden gekühlten Flüssigkeit ist nicht dieselbe wie die Injektattemperatur, da sich ein Flüssigkeitsrest im Katheterlumen befindet. Der resultierende Temperaturanstieg des Injektates im Kathetertotraum wird durch ( $C_T$ ) korrigiert. Durch den Flüssigkeitsrest resultiert weiterhin eine geringfügige Erhöhung des Injektatvolumens (Vi).

Weiterhin kann eine Bolusinjektion zeitlich niemals punktuell erfolgen, sondern benötigt ein gewisses Zeitintervall. Unerwünschte Rezirkulationseffekte entstehen durch Aufnahme und anschließende Wiederabgabe des Indikators Kälte durch den Katheter. Der Computer des Explorer™-Systems integriert aus diesem Grund die in den ersten 5 bis 15 Sekunden registrierte Temperaturabnahme nicht in die Fläche unter der Kurve. Die Aufnahme und Wiederabgabe von Kälte an die Gefäßwand ist eine weitere unerwünschte Rezirkulationsquelle. Es wird daher empfohlen, zwischen zwei Messungen einen Zeitabstand von mindestens 90 Sekunden einzuhalten, da sich während dieser Zeit wieder eine konstante Körpertemperatur einstellt. Das Explorer™-System zeigt im Allgemeinen das Ende eines derartigen Nullliniendriftes an. Die besondere Bedeutung einer korrekten Katheterposition mit visueller Kontrolle der Thermodilutionskurve wird nochmals unterstrichen, da Untersuchungen die Existenz einer Temperaturdifferenz zwischen dem Zentralstrom des Blutes und der Strömung am Gefäßrand bestätigen [171]. Das Computersystem unterstützt die visuelle Kontrolle mit der Anzeige von Fehlermeldungen und Warnhinweisen ("Errors" und "Alerts"), was bei dieser Untersuchung berücksichtigt werde.

Die Integralfunktion im Divisor der Stuart-Hamilton-Gleichung ( $\int_0^{\Gamma} \Delta TB(t)dt$ ) gibt die Fläche unter der Zeit-Temperatur-Thermodilutionskurve vom Zeitpunkt (0) bis zum

variablen Endpunkt ( $\Gamma$ ) der Datenerfassung an, wobei ( $\Gamma$ ) vom Kurvenabfall abhängig ist. Hinzu kommt eine Summand (C), der die Fläche unter der Thermodilutionskurve zwischen dem Zeitpunkt ( $\Gamma$ ) und dem absoluten Ende der Kurve beschreibt. Die Berechung von (C) beruht auf dem Abfall der Thermodilutionskurve, nach deren oberen Wendepunkt bis zu dem Wert ( $\Gamma$ ), der durch eine Exponentialfunktion beschrieben wird.

#### 4.3.1.2 Pulmonalisdrücke und pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Bei geblocktem Wedgeballon des PAK kann man über die resultierende statische Blutsäule distal der Katheterspitze den Druck im linken Vorhof (LAP) messen. Da der linksatriale Druck unter physiologischen Bedingungen dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) entspricht, kann pulmonalkapilläre der PCWP) als Verschlussdruck (Wedge-Druck, Maß des linksventrikulären Füllungsdruckes gelten und reflektiert somit die linksventrikuläre Vorlast.

Die meisten Katheter gelangen nach dem Einschwemmvorgang in die korrekte Position im rechten Unter- oder Mittellappen. Der Messzeitpunkt innerhalb des Atmungszyklus ist bei kontrollierter Beatmung von untergeordneter Bedeutung, da der Pleuradruck weniger Schwankungen unterworfen ist und somit auch weniger Änderungen des PCWP hervorruft [18]. Der gemessene PCWP gibt den pulmonalvenösen Druck nur dann richtig wieder, wenn dieser größer ist als der alveoläre Druck, was aber für die unteren Lungenbereiche ("Zone 3" nach WEST) zutrifft. Ungenauigkeiten könne bei hohem PEEP oder Hypovolämie entstehen [107], was bei der präsentierten Studie mit einem PEEP von 5 cm H<sub>2</sub>O und einem ausgeglichenen Volumenstatus bereits vor Einleitung der Anästhesie berücksichtigt wurde.

Bei Mitralinsuffizienz können hohe v-Wellen in der Kurve des zentralen Venendruckes auftreten, die nicht mit der Druckkurve der Arteria pulmonalis verwechselt werden dürfen. Liegt der linksatriale Vorhofdruck über 25 mmHg, so ist die Korrelation mit dem PCWP weniger gut.

Zusammenfassend müssen folgende Fehlermöglichkeiten beim Messen des PCWP und dessen Interpretation berücksichtigt werden: (1.) Der PCWP liegt höher als der LAP bzw. LVEDP bei Mitralstenose, erhöhtem PEEP und bei sehr selten vorkommenden Vorhoftumoren. (2.) Der PCWP liegt niedriger als der LAP bzw.

LVEDP bei einem LVEDP größer als 25 mmHg, z. B. bei einer ausgeprägten Compliancestörung mit steifem Ventrikel aufgrund chronischer Herzinsuffizienz und bei vorzeitigem Mitralklappenschluss beispielsweise im Rahmen einer Aorteninsuffizienz. Bei den mit dem vorliegenden Studienprotokoll untersuchten Patienten waren allerdings aufgrund der Ausschlusskriterien schwerwiegende Herzerkrankungen nicht anzutreffen.

#### 4.3.2 Gastrale Tonometrie

Die gastrointestinale Tonometrie ist ein minimalinvasives, in der klinischen Routine verfügbares Verfahren, um eine durch Hypovolämie, Hypoxie oder Sepsis bedingte, reduzierte Mukosaperfusion mit anaeroben Metabolismus im Splanchnikusgebiet aufzudecken [100,101]. Die metabolisch bedingte Kohlendioxidfreisetzung aus der Magenmukosa dient dabei der Abschätzung der regionalen Gewebeoxygenierung im Splanchnikusgebiet. Selektive Vasokonstriktionen in diesem Bereich, beispielsweise während Schockzuständen unterschiedlicher Genese, lassen die intestinale Perfusion eher als in anderen Organen sinken [67], wodurch in der Folge eine Gewebehypoxie im Bereich intestinaler Organe induziert werden kann [80]. In den superfiziellen Schichten der Mukosa trifft man auf ein aus Arteriolen und Venolen bestehendes Gegenstromprinzip, das einerseits physiologisch die resorptive Kapazität des Gastrointestinaltraktes erhöht, aber andererseits auch die Anfälligkeit gegenüber reduziertem Sauerstofftransport aufgrund von Shunteffekten steigert [135]. Die genannten Gründe führen dazu, dass der Magen-Darm-Trakt unter den Bedingungen einer Hypoxie vulnerabler ist als andere Gewebe [49]. Die Tonometrie vermag eine Minderperfusion und die daraus resultierende Minderoxygenierung im Splanchnikusgebiet relativ unabhängig von Parametern der globalen Hämodynamik und Oxygenierung zu erkennen [49]. Diese Fähigkeit beruht im Wesentlichen auf der oben beschriebenen besonderen Gefäßarchitektur des Gastrointestinaltraktes mit frühzeitiger Reaktion der intestinalen Perfusion. Durch die Entwicklung der gastrointestinalen Tonometrie für das klinische Monitoring ist ein wichtiger Schritt in Richtung einer verbesserten Überwachungsmöglichkeit vollzogen worden, da etwaige Störungen frühzeitiger, sensitiver, direkt auf Organebene erfasst werden können.

Die methodischen Grundlagen der heutigen Tonometrie reichen bis in das Jahr 1926 zurück, als die Diffusion von CO<sub>2</sub> aus regionalen Blutgefäßen in das intestinale Lumen nachgewiesen werden konnte: BODA [9] nutzte dieses Phänomen im Jahr 1959 erstmalig klinisch, um den arteriellen pCO<sub>2</sub> von beatmeten, an Poliomyelitis erkrankten Kindern abzuschätzen. Er beobachtete darüber hinaus, dass die so gemessenen Werte im Schockzustand "unplausibel" hoch waren [9]. Im Jahr 1964 zeigte BERGOFSKY [7], dass Hohlorgane, wie die Harn- oder Gallenblase, als interne Tonometer fungieren können. Seit den frühen achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde dieses Konzept weiterentwickelt, um mit der klinischen Einführung eines speziellen gastrointestinalen Katheters durch FIDDIAN-GREEN im Jahr 1983 für den Nutzen als Monitoring in der Intensivtherapie zusehends neu entdeckt zu werden [26,37,39,42,54,93]. In den folgenden Jahren erfolgte die Validierung am Tier und am Menschen, um seit 1990 als etablierte, minimalinvasive Methodik zur Detektion gastrointestinaler Perfusionsstörungen zu gelten [72].

Die ursprüngliche Methode nach FIDDIAN-GREEN [37], auf deren Prinzip auch die erzielten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beruhen, mit dem Konzept der pHi-Bestimmung, basiert auf den fundamentalen physikochemischen Eigenschaften des Kohlendioxids. Es wird ein für Kohlendioxid semipermeabler Silikonballon eines speziellen Tonometerkatheters luftblasenfrei mit einem flüssigen Trägermedium (ursprünglich Kochsalzlösung) befüllt und dieses mit dem gastralen, intraluminalen, aus den oberflächlichen Mukosazellen stammenden piCO<sub>2</sub> äquilibriert. Anschließend erfolgt die Messung des  $pCO_2$ in der Tonometerprobe mit einem Standardblutgasanalysegerät für die Berechnung des intramukosalen pHi [37]. Damit die reflektiert gastrointestinale Tonometrie die Balance zwischen Kohlendioxidabtransport durch Perfusion und Kohlendioxidentstehung durch Metabolismus [130].

Die Theorie der pHi-Berechnung FIDDIAN-GREENS [37,39] basiert auf zwei fundamentalen Annahmen [150]: (1.) Die Bicarbonatkonzentration [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] der Mukosazellen entspricht der des arteriellen Blutes, (2.) Unter den Bedingungen einer ausreichend langen Äquilibrierungszeit gleichen sich der interessierende intramukosale und der in der Tonometerprobe messbare intraluminale Partialdruck des Kohlendioxids einander an, was eine schnelle Diffusion aus der Mukosa in das Lumen des Magens voraussetzt [39]. Mit diesen beiden Annahmen wird für die

Berechnung des рНi die HENDERSON-HASSELBALCH Gleichung für das Dissoziationsgleichgewicht der Kohlensäure herangezogen. Ein Abfall des abgeschätzten pHi auf Werte unter 7,32 sei Indikator inadäguater als Gewebeperfusion anzunehmen [37].

Experimentelle Studien haben demonstriert, dass der rechnerisch aus dem piCO<sub>2</sub> ermittelte pHi gut mit dem direkt gemessenen pH der Mukosa korreliert [51]. Frühe klinische Untersuchungen nach der Wiederentdeckung der Methodik lassen erkennen, dass besonders häufig ein niedriger pHi nach großen operativen Eingriffen an Hochrisikopatienten anzutreffen ist [37,39]. DOGLIO et al. [26] wiesen durch eine Studie an 80 Patienten die Wertigkeit des pHi als spezifischer prädiktiver Wert für die Mortalität bei Intensivpatienten nach. GUTIERREZ und Mitarbeiter [54] konnten mit einer multizentrischen Studie zeigen, dass durch eine Therapie mit gezielter Vermeidung bzw. Behandlung einer gastralen Mukosaazidose, die Prognose von solchen Patienten verbessert wurde, die bei Beginn ihrer Intensivtherapie noch einen normalen pHi aufwiesen. In derselben Studie misslang aber der Nachweis des Nutzens einer gezielten Behandlung bereits initial erniedrigter pHi-Werte. MYTHEN et al. [101] folgerten aus den Ergebnissen von GUTIERREZ et al. [54] den großen Vorteil des Einsatzes der Tonometrie bei großen, elektiven operativen Eingriffen, da so pimärprophylaktisch der Entstehung pathologischer pHi-Werte vorgebeugt werden könne. Im Vergleich zu Parametern des globalen Sauerstofftransportes ist der pHi bezüglich seines prädiktiven Wertes für die Vorhersage der Prognose und Komplikationen, wie beispielsweise dem Multiorganversagen, den erstgenannten Werten überlegen [94].

Trotz der verheißungsvollen frühen Studien sah sich die gastrointestinale Tonometrie Anfang von an kontroversen Diskussion gegenüber gestellt [5,72,77,118,130,146,147]: Aufgrund von technischen Problemen bei der Zuverlässigkeit der Bestimmung des pCO<sub>2</sub> in Kochsalzlösung mit einem Blutgasanalysator [118,146], fraglicher Interpretationen erhöhter Werte des piCO<sub>2</sub> im Kontext grundlegender pathophysiologischer Betrachtungen [5,130,147], Zweifel an der Validität der pHi-Berechnung wegen Störanfälligkeit, uneinheitlicher Terminologie und fehlender Normwerte [72,77] ist der Nutzen der Methode und die Wertigkeit erzielter Ergebnisse mehrfach in Frage gestellt worden.

In der Literatur wird häufig FIDDIAN-GREENS These [37,39] der Gleichsetzung von arterieller und intramukosaler [HCO<sub>3</sub>] zur Berechnung des pHi als problematisch angesehen. Die Kombination eines regionalen Parameters (piCO<sub>2</sub>) mit einem systemischen Wert (arterielle [HCO3]) für die pHi-Berechnung sei fragwürdig [49,101]. So führe die alkalische Schutzschicht der Magenmukosa dazu, dass dort eine höhere [HCO<sub>3</sub>] anzutreffen sei als im arteriellen Blut [25] und sich beide Bicarbonatkonzentrationen aus diesem Grunde unabhängig von einander verändern [147]. Die Annahme unterschiedlicher Bicarbonatkonzentrationen sei, gerade unter den Bedingungen einer schlechten Perfusion, nicht zu vernachlässigen, da so unweigerlich eine Fehleinschätzung des pHi resultieren würde [25]. BENJAMIN und Mitarbeiter [5] zeigten, dass die Verabreichung von Natriumbicarbonat an Patienten, die an einer intestinalen Ischämie litten, zu einer Erhöhung des pHi führte, obwohl die ischämische Situation unverändert persistierte. Aus Untersuchungen an Tieren geht hervor, dass unter einer Vielzahl von Bedingungen der intraluminale, tonometrisch gemessene  $pCO_2$ nicht den tatsächlich vorherrschenden intramukosalen piCO<sub>2</sub> widerspiegelt, da sich beide Parameter zwar gleichförmig verändern, jedoch durch eine unterschiedliche Kinetik beschrieben werden. Dies führt zu einer langsameren Veränderung des intraluminal gemessenen pCO<sub>2</sub> [104]. Damit scheint auch die zweite These FIDDIAN-GREENS [37,39], die Gleichsetzung von intraluminal gemessenen pCO<sub>2</sub> mit dem piCO<sub>2</sub> zur Kalkulation des pHi, nicht uneingeschränkt plausibel zu sein. Die Fragwürdigkeit einer pHi-Berechnung [49] wird noch dadurch unterstrichen, dass der berechnete Wert deutlich mit dem systemischen Säure-Basen-Status korreliert und somit durch eine gewöhnliche Blutgasanalyse vorhersagbar zu sein scheint [11]. KOLKMAN et al. [77] fordern vor diesem Hintergrund sogar die Abschaffung des pHi als Parameter zur Beschreibung der Splanchnikusperfusion.

Stattdessen wird die Empfehlung der Bestimmung verlässlicherer Parameter laut: Ziel der Tonometrie bleibt in jedem Fall die Messung des intramukosalen bzw. intraluminalen piCO<sub>2</sub> [174], da sich hypoxische und ischämische Veränderungen in einem Perfusionsgebiet indirekt über verschiedene metabolische Parameter wie eben auch den pCO<sub>2</sub> erfassen lassen [72]. Für die Interpretation der intramukosalen pCO<sub>2</sub>-Messung mit den Parametern piCO<sub>2</sub> und pHi ist eine Betrachtungsweise mit

Differenzierung von "offenem" und "geschlossenem CO<sub>2</sub>-System" sehr hilfreich und von großer Bedeutung.

KNICHWITZ [72] liefert mit seinem Editorial zu diesem Thema einen guten Überblick: Pathophysiologisch lässt sich ein piCO<sub>2</sub>-Anstieg über zwei Mechanismen erklären: (1.) Eine lokale CO<sub>2</sub>-Akkumulation durch verminderte Auswaschung aufgrund eines gestörten Blutflusses und (2.) eine CO<sub>2</sub>-Produktion bei anaerobem Metabolismus durch Abpufferung entstehender saurer Valenzen durch das Bicarbonatsystem. Beide Mechanismen können nebeneinander vorliegen, allerdings in unterschiedlicher Gewichtung, wobei nur die lokale CO<sub>2</sub>-Akkumulation Grundlage der regionalen piCO<sub>2</sub>-Messung sein kann. Von grundlegender Bedeutung ist auch die Art der gastrointestinalen Perfusionsstörung, wobei isolierte lokale Ischämien von global bedingten gastrointestinalen Hypoxien unterschieden werden. Eine isolierte lokale Ischämie der Darmmukosa mit anaerober CO<sub>2</sub>-Produktion, ohne gleichzeitige Auswaschung des CO<sub>2</sub>, entspricht einem "geschlossenen System". Im Gegensatz dazu kommt es bei einem "offenen System" aufgrund einer globalen Hypoxie zwar ebenfalls zu einer verstärkten CO<sub>2</sub>-Produktion im anaeroben Metabolismus, jedoch ohne begleitende Störung der Auswaschung. In der klinischen Praxis kann man nicht eindeutig zwischen "offenem" und "geschlossenem CO<sub>2</sub>-System" unterscheiden. Häufig beginnt eine gastrointestinale Perfusionsstörung, unabhängig vom Krankheitsbild, unter den Bedingungen eines "offenen Systems", um in der Folge krankheitsabhängig zusätzliche Veränderungen im Sinne eines "geschlossenen Systems" zu erfahren, bis die CO<sub>2</sub>-Auswaschung nicht mehr gewährleistet werden kann. Die Erfassung dieses Zeitpunktes ist nach KNICHWITZ [72] die entscheidende Zielgröße einer piCO<sub>2</sub>-Messung, wobei für eine klinische Bewertung, neben der Berechnung des strittigen Parameters pHi, immer die zeitgleiche Bestimmung und Angabe des piCO<sub>2</sub> und der arteriellen [HCO<sub>3</sub>] berücksichtigt werden müssen. KNICHWITZ [72] kritisiert daher bei zahlreichen früheren Publikationen zu diesem Thema, neben der ungenauen Technik der konventionellen Tonometrie zur pHi-Bestimmung, vor allem aber die fehlenden Angaben von arteriellem [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] und piCO<sub>2</sub> neben einer Berechnung des pHi.

Ein Anstieg des piCO<sub>2</sub> reflektiert, wie oben erläutert, die Imbalance zwischen Gewebeperfusion einerseits und Metabolismus andererseits, allerdings kann der piCO<sub>2</sub> niemals unabhängig vom ventilatorisch bedingten arteriellen paCO<sub>2</sub> sein [174].

Anstelle einer Berechnung des pHi wird deshalb die Angabe der arteriointramukosalen CO<sub>2</sub>-Partialdruck-Differenz aiDCO<sub>2</sub> als eigentliche diagnostische Größe für die Aufdeckung einer mukosalen Hypoperfusion mit Ischämie favorisiert [77,175]. Vor diesem Hintergrund sei die aiDCO<sub>2</sub> der spezifischere Parameter, zumal der gemessene piCO<sub>2</sub> ohne vorherige fragwürdige mathematische Modifikation direkt in die Berechnung der aiDCO<sub>2</sub> eingeht [101]. Die aiDCO<sub>2</sub> korreliert mit dem errechneten pHi, jedoch nicht, wie früher für den pHi kritisiert, mit dem systemischen Säure-Basen-Status [117]. Die Überlegenheit einer Bestimmung der aiDCO<sub>2</sub> gegenüber der pHi-Berechnung als Indikator einer adäquaten Perfusion ist bereits früh in einigen tierexperimentellen Untersuchungen bestätigt worden [25,104,147].

Im Zuge der Validierung der tonometrischen Methode und des spezifischeren Parameters aiDCO<sub>2</sub> zeigten HAMILTON-DAVIES et al. [56] in einer Studie an 6 gesunden Probanden, dass bei Induktion einer akuten Hypovolämie mit einem Blutverlust von 25 % des Gesamtvolumens über einen Zeitraum von 60 min die aiDCO<sub>2</sub> als erster Parameter anstieg, gefolgt von einem Abfall des pHi. Weder Blutdruck, Laktatspiegel, Base-Excess noch Herzfrequenz zeigten hierbei Veränderungen. Zu einem etwas anderen Ergebnis kamen DURANTEAU et al. [29] in ihrer Untersuchung an jungen Probanden, die an der unteren Körperhälfte einem negativen Druck ausgesetzt wurden, welcher bei - 30 mmHg eine akute bis 800 ml Die Hypovolämie von 600 simulierte. Bestimmuna der Magenmukosadurchblutung erfolgte bei diesem Experiment allerdings mit der Laser-Doppler-Flowmetrie. Es kam bereits ab einem Druck von – 10 mmHg zu einem Abfall des Herzzeitvolumens mit einem Anstieg der Herzfrequenz. Eine verminderte Mukosadurchblutung war erst ab einem Druck von – 30 mmHg erkennbar. Die Autoren erklärten ihr Ergebnis mit einem lokalen vaskulären Mechanismus, der die Splanchnikusperfusion bei leichtem Sympathikotonus aufrechterhält. Ein weiterer Erklärungsansatz dürfte in der unterschiedlichen Methodik zur Bestimmung der gastrointestinalen Perfusion zu suchen sein.

Die tonometrische bestimmbare CO<sub>2</sub>-Akkumulation ist nicht allein durch die Perfusion, sondern bekanntermaßen auch durch die Oxygenierung und deren Güte bestimmt. BRINKMANN und Mitarbeiter [13] kritisieren eine schlechte bzw. unzureichende Korrelation der intestinalen Tonometrie mit den Werten einer direkt gemessenen Splanchnikusperfusion. Sie sehen die Erklärung im Charakter der

gastrointestinalen Tonometrie, einem Indikator, der integrativ regionale Perfusion, Oxygenierung und zelluläre Energiestoffwechselbilanz in sich vereinigt. Eine Arbeitsgruppe um TAKALA [160] bestätigten die Unabhängigkeit der Ergebnisse der gastrointestinalen Tonometrie von Parametern des regionalen Blutflusses und des globalen Sauerstofftransportes. ELIZALDE et al. [34] konnten wiederum einen Zusammenhang zwischen tonometrisch erhobenen Werten einer intramukosalen Azidose und der Laser-Doppler-Flussmessung zur Darstellung der Mukosaperfusion bei 17 kontrolliert beatmeten, hämodynamisch stabilen Patienten herstellen.

HAMILTON und MYTHEN [57] fordern in einer Übersichtsarbeit neben der Validierung zusätzliche Studien für den zur Darstellung der gastrointestinalen Minderperfusion favorisierten Parameter aiDCO<sub>2</sub>, um die Ergebnisse früherer Outcomestudien für den pHi auch für den spezifischeren Parameter aiDCO<sub>2</sub> bestätigen zu können. Erst kürzlich erbrachten KAVARANA et al. [68] mit einer Studien bei elektiven kardiochirurgischen Eingriffen den Nachweis einer größeren aiDCO<sub>2</sub> bei Patienten mit ungünstigem postoperativen Verlauf. Die Autoren sehen darin den Hinweis darauf, dass ein reduzierter regionaler Blutfluss für die Pathogenese der postoperativen Morbidität relevant ist [68]. LEVY und Mitarbeiter [84] bezeichnen die aiDCO<sub>2</sub> als Mortalitätsmarker bei beatmeten Intensivpatienten. BENNETT-GUERRERO et al. [6] weisen für elektive Eingriffe mittleren Risikos nach, dass eine einzige Messung des pHi wie auch der aiDCO<sub>2</sub>, erhoben mit den Mitteln der konventionellen gastralen Flüssigkeitstonometrie, ausreichend scheint, um eine prädiktive Aussage über einen prolongierten postoperativen Aufenthalt treffen zu können.

Nach ZANDER [174] sei durch die Angabe der aiDCO<sub>2</sub> als diagnostischen Parameter zur Darstellung der lokalen Perfusion eines jeweiligen intestinalen Abschnittes die bis zu diesem Zeitpunkt strittige Frage nach einheitlichen Normwerten für die Tonometrie geklärt: Im Tierversuch konnte mehrfach die Gültigkeit eines Normwertes von 10 mmHg für die arterio-venösen CO<sub>2</sub>-Partialdruck-Differenz (avDCO<sub>2</sub>) nachgewiesen werden, auch bei Variation des arteriellen paCO<sub>2</sub>. Für den Normwert der aiDCO<sub>2</sub> sei zu erwarten, dass er dem der avDCO<sub>2</sub> des betreffenden Darmabschnittes entspricht [175] und damit ebenso mit 10 mmHg anzunehmen sei [174]. In einem aktuellen intensivmedizinischen Lehrbuch ist mittlerweile ebenfalls ein Normwert von 10 mmHg für die aiDCO<sub>2</sub> zu finden, allerdings findet man dort auch nach wie vor Normwerte für den pHi mit > 7,32 sowie den piCO<sub>2</sub> mit < 50 mmHg [47].

Die Empfehlung einer tonometrischen Bestimmung des piCO<sub>2</sub> bzw. daraus abgeleitet die Berechnung der aiDCO<sub>2</sub> als eigenständige, verlässlichere Variablen setzt allerdings die technische Genauigkeit der Bestimmung voraus und birgt erneut potentielle Fehlerguellen [150]. RIDDINGTON und Mitarbeiter [118,119] waren die ersten, die der Verwendung von Kochsalzlösung zur Tonometrie sowie deren Messung in einem Blutgasanalysator zur pCO<sub>2</sub>-Bestimmung ein hohes Fehlerpotential zuschrieben. Alle marktüblichen Blutgasanalysatoren liefern bei der mit isotoner Kochsalzlösung eine beträchtliche systematische Tonometrie Unterschätzung des tatsächlichen piCO<sub>2</sub> [74], wobei auch das für die vorliegende Untersuchung verwendete Gerät NOVA STAT<sup>®</sup> mit einem Fehler von bis zu 57,5 % [74] als gänzlich inakzeptabel bezeichnet wird [150]. Stattdessen existieren Empfehlungen zur Verwendung von gepufferter Lösung als Trägersubstanz für die Tonometrie, da so die Stabilität von Kohlendioxid in der Tonometerflüssigkeit und damit die Präzision der Messung erhöht werden kann [74,118,119,146,150]. Der Einsatz von Phosphatpuffer als Tonometermedium hat zwar zu einer entscheidenden Verbesserung der Präzision geführt, jedoch bleiben weitere methodische Fehlerquellen, wie die Handhabung der Sonde und der Probe, lange Äquilibrierungszeiten sowie Äquilibrierungsfehler bestehen [72].

Um die systematische Fehleinschätzung durch den verwendeten Blutgasanalysator zu eliminieren, wird gefordert, vorab eine Kalibration des Gerätes mit der verwendeten Tonometerflüssigkeit durchzuführen [74]. Bei dem Kalibrationsprozess sollen dieselben Äquilibrierungszeit wie unter realen Messbedingungen zum Einsatz kommen [74]. Eine vollständige Äquilibrierung der Phosphatlösung benötigt annähernd 90 Minuten [150]. Da vollständige Äquilibrierungen, gerade unter klinischen Bedingungen, häufig wenig praktikabel sind, werden vom Hersteller der Tonometerkatheter für Kochsalzlösung spezifische "Korrekturfaktoren für inkomplette Äquilibrierung" zur Verfügung gestellt. Diese besitzen für die Phosphatlösung aufgrund einer unterschiedlichen Äquilibrierungskinetik [150] keine Gültigkeit. Eine Kalibration des Blutgasanalysators mit dem verwendeten Phosphatpuffer liefert daher gleichzeitig auch die substanzspezifischen Korrekturfaktoren für inkomplette Äquilibrierung [74].

Die technischen Probleme der konventionellen Methode der gastralen Tonometrie führten seit 1994 zur Entwicklung neuerer Techniken zur piCO<sub>2</sub>-Bestimmung. Die

Einführung der Lufttonometrie in die klinische Praxis stellte einen großen technischen Fortschritt der Methodik für die tägliche klinische Praxis dar [60,150]. Da sich CO<sub>2</sub> sehr viel schneller in Gas als in Flüssigkeit äquilibriert, wurden verschiedene Methoden entwickelt, bei denen Luft als Tonometriemedium zur Äquilibrierung mit dem intraluminalen CO<sub>2</sub> diente. Grundsätzlich werden bei diesen neuen, kontinuierlichen, automatisierten piCO<sub>2</sub>-Messmethoden direkte und indirekte Techniken unterschieden [72]. SALZMANN und Mitarbeiter [126] entwickelten die "ballonless air tonometry" zur indirekten intraluminalen Bestimmung des piCO<sub>2</sub> in einer aus dem Magen abgesaugten Luftprobe und zogen sogar eine gänzliche Aufgabe der Flüssigkeitstonometrie in Betracht. GUZMAN und KRUSE [55] inaugurierten die "kapnometrische Methode der rezirkulierenden Gastonometrie" zur Messung des intraluminalen Kohlendioxids im "Hauptstrom" über eine konventionelle nasogastrale Tonometersonde und ein geschlossenes Gasspülsystem. Mit der rezirkulierenden Gastonometrie sind kontinuierliche, nahezu "online" Registrierung selbst kleinster Veränderungen des piCO<sub>2</sub> möglich [72,75]. Auf einem ähnlichen Prinzip beruht auch das einzige, kommerziell seit 1996 verfügbare Tonocap<sup>®</sup>-System (Datex-Engstrom Division, Helsinki, Finnland), das eine deutliche Verbesserung der Präzision bietet [72]. Dabei wird Luft automatisiert in den distal gelegenen semipermeablen Silikonballon der nasogastralen Tonometersonde insuffliert und nach der Äquilibrierungszeit wieder abgesaugt, um anschließend kapnografisch im "Nebenstrom" den piCO<sub>2</sub> zu bestimmen. Durch das Tonocap<sup>®</sup>-System können, mit hinreichender Genauigkeit für den Einsatz in der Klinik, Änderungen innerhalb von etwa 10 Minuten dargestellt werden [77,101], wodurch eine schneller Detektion von Veränderungen des intraluminalen piCO2 möglich sind [101]. Die direkte, fiberoptische piCO<sub>2</sub>-Messung als weiteres alternatives Verfahren ist darüber hinaus in der Lage, nach nur 9 Minuten einen vorgegebenen pCO2-Wert im in vitro Validierungsvergleich und im Tierversuch kontinuierlich genau mit einem Fehlerbereich von ± 3,5 % zu erfassen [72]. Im Gegensatz dazu zeigt eine konventionelle Tonometersonde nach 90 Minuten noch eine negative Abweichung von bis zu 12,5 % [72]. Kontinuierliche piCO<sub>2</sub>-Messungen bieten grundsätzlich deutliche Vorteile klinisch gegenüber dem hier verwendeten manuellen. diskontinuierlichen Verfahren [148], da sie automatisch arbeiten und bereits kurzfristige piCO<sub>2</sub>-Veränderungen erfassen und damit frühzeitig auf mögliche gastrointestinale Perfusionsstörungen hinweisen [55,75].

Da die ursprüngliche Methode der Tonometrie mittlerweile als obsolet angesehen wird [174] und heute durch die automatisierte Lufttonometrie mit dem Tonocap<sup>®</sup> ersetzt worden ist [28], sollte erwähnt werden, dass die Ergebnisse, die in der Vergangenheit mit Hilfe flüssiger Medien zur Tonometrie gewonnen wurden, wie auch die der vorliegenden Studie, ihren klinischen Stellenwert behalten [159]: Mit der konventionellen Methode ist bereits in früheren Studien eine enge Korrelation zwischen der Prognose des Patienten und dem Parameter pHi aufgezeigt worden [26,54]. Es gilt weiterhin als unumstritten, dass mit der gastrointestinalen Tonometrie ein zwar wenig spezifischer jedoch dafür umso sensitiver Prädiktor für die Prognose kritisch kranker Patienten zur Verfügung steht [57].

Mit dem Beginn der praktischen Untersuchungen zu der vorliegenden Dissertation im Jahr 1995 waren die beschriebenen technischen Neuerungen der Tonometriemethodik mit dem kommerziell mittlerweile recht verbreiteten Gerät Tonocap<sup>®</sup> noch nicht verfügbar, so dass auf die konventionelle diskontinuierliche Methodik zurückgegriffen werden musste. Es wurde aber versucht, durch den Einsatz von Phosphatpuffer anstelle von Kochsalzlösung und vorheriger Kalibration des NOVA STAT<sup>®</sup>, der geschilderten methodischen Problematik mit systematischer Unterschätzung des tatsächlichen intramukosalen piCO<sub>2</sub> gerecht zu werden. Weiterhin wurde mit 60 Minuten eine verhältnismäßig lange Äquilibrationszeit gewählt, um dadurch eine "beinahe" komplette Äquilibrationszeit zu gewährleisten und den Einfluss einer Ungenauigkeit des Korrekturfaktors zu minimieren. Inkubationszeiten im Bereich der "kompletten Äquilibration" von ≥ 90 Minuten waren allerdings im Rahmen des Studienprotokolls nicht praktikabel. Kritisch anzumerken ist, dass das hier verwendete konventionelle Verfahren nur sehr ungenaue Ergebnisse liefert. die aufgrund des verhältnismäßig langen Äquilibrierungszeitraumes nur einen Durchschnitt des piCO<sub>2</sub> über die Länge dieses Zeitraumes darstellen können. Damit bleiben möglicherweise elementare und kurzfristige piCO<sub>2</sub>-Veränderungen verborgen [72,101]. Ebenso sollte weniger den Einzelwerten als vielmehr deren Veränderung über die Zeit Beachtung geschenkt werden [72].

Bei den Ergebnisdarstellung der vorliegenden Arbeit wurden KNICHWITZ' Erörterungen [72] zur pathophysiologischen Interpretation der Parameter pHi und piCO<sub>2</sub> und deren Angabe gemeinsam mit der arterieller [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] und der aiDCO<sub>2</sub>

berücksichtigt. Die große Mehrheit der in der Literatur angegebenen Tonometrieergebnisse beruht auf der Darstellung in Form des pHi [101], so dass bei der vorgelegten Studie nicht auf die Angabe dieses Parameters verzichtet werden sollte, obwohl einige Autoren bereits die Abschaffung des strittigen Parameters pHi empfohlen haben [77]. Ebenso wird die aiDCO<sub>2</sub> als eigentliche diagnostische Größe für die Aufdeckung einer mukosalen Hypoperfusion mit Ischämie anstelle der Berechnung des pHi in diversen Veröffentlichungen favorisiert [77,97,175]. Daher soll auch nicht auf die Angabe dieses Parameters verzichtet werden, was bei der Ergebnisdarstellung beachtet wird.

Es muss bei der Bewertung der in diesem Fall mit Hilfe der gastralen Tonometrie erzielten Ergebnisse berücksichtigt werden, dass der gemessene piCO<sub>2</sub> nur qualitative Rückschlüsse auf die Perfusion des Magens- d. h. dem Ort, an welchem das Tonometer platziert worden ist- zulässt [72,73]. Dieser Wert kann nicht als repräsentativ für andere mesenteriale Stromgebiete angesehen werden [94]. Damit ist es fraglich, ob regionale intestinale Perfusionsstörungen überhaupt frühzeitig durch die Magentonometrie erfasst werden können, oder ob tonometrische Veränderungen erst zu einem Zeitpunkt auftreten, an dem bereits systemische Veränderungen eingetreten sind [73]. In einer erst kürzlich veröffentlichten tierexperimentellen Studie über die Heterogenität des regionalen Blutflusses und metabolische Veränderungen im Splanchnikusbereich bei letalem Endotoxinschock bestätigen TENHUNEN et al. [151] diese Erkenntnis. Es existiere eine Schwelle der gestörten Perfusion, an welcher es zu einem überproportionalen piCO<sub>2</sub>-Anstieg mit zunehmender CO<sub>2</sub>-Produktion komme und die erreicht sei, sobald der gastrointestinale Blutfluss unter 50 % seines Normalwertes falle [76].

Durch die Reaktion von Magensäure mit Bicarbonat resultiert die gastrale Bildung von Kohlendioxid, was in der Folge zu einer erheblichen Zunahme des luminalen pCO<sub>2</sub> und damit zur tonometrischen Messung falsch hoher piCO<sub>2</sub>-Werte führen würde. Das Bicarbonat stammt entweder aus der alkalischen Schutzschicht des Magens oder aus Darminhalt durch Reflux. Aus diesem Grund sei eine ausreichende medikamentöse Blockade der Säureproduktion zu fordern [77,78,174]. PARVIAINEN und Mitarbeiter [111] untersuchten zu diesem Thema 12 gesunde Probanden und stellten dabei fest, dass weder eine Absaugung des Magensaftes noch die Gabe des Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten Ranitidin die Zuverlässigkeit der pHi-Bestimmung

beeinflusste. Unter Ranitidingabe wurde aber eine "Modifikation" der Normalwerte registriert, so dass diese pHi-Werte höher lagen als die Vergleichswerte, bei denen auf eine Säureblockade verzichtet wurde [111]. VAISANEN et al. [161] demonstrierten im Rahmen einer ähnlichen Fragestellung placebokontrolliert, dass weder Dobutamin noch Ranitidin oder die Kombination aus beiden Pharmaka einen Einfluss auf die tonometrische Bestimmung der aiDCO<sub>2</sub> hat. Sie untersuchten, für Ranitidin doppelblind, 64 hämodynamisch stabile kardiochirurgischen Patienten in den ersten fünf postoperativen Stunden und kamen zu dem Ergebnis, dass keine routinemäßige Gabe von Histamin-2-Rezeptor-Antagonist zur gastralen Tonometrie zu empfehlen sei [161]. In der Literatur sind zu der Problematik des Magensaftes bei der Tonometrie keine einheitlichen Empfehlungen zu entnehmen, weshalb auf eine medikamentöse Säureblockade in dieser Studie verzichtet wurde.

#### 4.3.3 Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub> auf dem Dickdarm

Die Polarographie ist ein quantitatives Analyseverfahren, das auf JAROSLAV HEYROVSKÝ zurückgeht. Er entdeckte 1922 in Prag die analytische Bedeutung dieses Prinzips und baute 1924 mit SHIKATA ein automatisches Analysengerät, das er "Polarograph" nannte und seitdem namensgebend für die besagte Methode wurde.

Mit polarographischen Verfahren sind direkte dem Messungen des Gewebesauerstoffpartialdruckes ptiO<sub>2</sub> in oberflächennahen Zellen mit Hilfe von kleinen Platin-Mehrdrahtoberflächenelektroden (Pt-MDO), die unmittelbar auf das Gewebe aufgesetzt werden, möglich, ohne zu traumatisieren oder gleichzeitig die Mikrozirkulation zu stören [21]. Es handelt sich hierbei um eine gut etablierte Methode [21,69], die lokale Störung zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch auf mikrozirkulatorischer Ebene direkt anzuzeigen vermag, da der ptiO<sub>2</sub> unter Steady State Bedingungen den Nettoeffekt aus nutritivem Blutfluss als Sauerstoffangebot und Gewebesauerstoffverbrauch reflektiert [106]. Er ist somit eine empfindliche Messgröße für das funktionelle System, bestehend aus Atmung, Makro- und Mikrohämodynamik und Zellmetabolismus, dessen Kontrolle sich ansonsten zumeist auf hämodynamische und laborchemische Untersuchungsverfahren beschränkt.

DAVIES und BRINK setzten erstmals eine Edelmetallelektrode (z. B. Platin, Pt) zur Gewebe-pO<sub>2</sub>-Messung ein. Das CLARKsche Prinzip mit der Trennung von Messmedium und Elektroden durch eine sauerstoffpermeable, für Ionen
undurchlässige Membran, wobei sich Mess- und Bezugselektrode im selben Elektrolytraum befinden, ermöglichte die Weiterentwicklung und Verbreitung der polarographischen Methode [19]: Der Messstromkreis befindet sich im Inneren des Sensors, weshalb sich CLARK-Typ-Elektroden als nur gering störanfällig und zumeist methodisch unproblematisch herausstellten [21,69].

Ende der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde die Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub>-Messtechnik am Max-Planck-Institut für Systemphysiologie in Dortmund entwickelt [70,88]. Im Jahr 1966 konzipierten KESSLER und LÜBBERS die Platin-Mehrdrahtoberflächen-Elektrode (Pt-MDO) mit "Acht-Draht-Technik" [70,88], bei der es sich um eine Elektrode vom CLARK Typ [19] handelte. LÜBBERS und Mitarbeiter inaugurierten die Messung der Verteilung der Sauerstoffpartialdrücke im Gewebe zur Beschreibung der Mikrozirkulation [89]. Es lassen sich nach KESSLER [69] Störungen Mikrozirkulation eines Gewebes der durch Veränderungen der Sauerstoffpartialdruckverteilung in den Kapillaren, in den Extrazellulärräumen und in den Zellen selbst erkennen. Durch die Entwicklung der Pt-MDO war es möglich, den ptiO<sub>2</sub> im Gewebe atraumatisch, direkt von der Organoberfläche aus in vivo zu bestimmen. Damit war im Gegensatz zu Nadelelektroden eine schonendere Messtechnik der Sauerstoffpartialdruckverteilung im Gewebe möglich. Die Pt-MDO wurde dann in den folgenden Jahren vielfach tierexperimentell an diversen inneren Organen, Gehirngewebe sowie peripheren Geweben validiert und genutzt. Seit Mitte der 70er Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde die Methode in chirurgischen Universitätskliniken auch für klinisch-wissenschaftliche Untersuchungen an Patienten eingesetzt.

Die direkte Messung des lokalen ptiO<sub>2</sub> mittels der Pt-MDO ist somit eine seit langem bewährte und anerkannte Methode, deren Zuverlässigkeit in zahlreichen klinischen und experimentellen Studien aufgezeigt wurde [69]. Mit der Messung der Sauerstoffpartialdruckverteilung einer Gewebeoberfläche ist somit ein wichtiger Parameter zur Abschätzung der Mikrozirkulation zugängig [70,88].

Eine suffiziente Sauerstoffversorgung auf zellulärer Ebene des Gewebes resultiert aus einer ausgeglichenen Bilanz zwischen lokalem Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch. Der lokale ptiO<sub>2</sub> eines Gewebes steht am Ende einer Sauerstofftransportkette, die die Sauerstoffaufnahme in der Lunge, den konvektiven Transport durch das Blut mit reversibler chemischer Bindung der Sauerstoffmoleküle

an das Hämoglobin und deren Abgabe und Verteilung in der terminalen Strombahn der Kapillaren durch Diffusion umfasst. Die treibende Kraft der Diffusion ist das vorherrschende Sauerstoffpartialdruckgefälle zwischen Kapillarblut und den Zellen eines peripheren Gewebes, wobei die Größe der Austauschfläche, die Länge der Diffusionsstrecke und die Größe des Diffusionswiderstandes ebenso für die Sauerstoffabgabe entscheidend sind. Diese Abhängigkeit der Diffusion wird durch das 1. Ficksche Diffusionsgesetz beschrieben:

#### $\dot{M} = K \cdot F \cdot d^{-1} \cdot \Delta P$

Gleichung 4-2: 1. FICKsches Diffusionsgesetz (M: Diffusionsstrom, K: KROGHscher Diffusionskoeffizient, F: Austauschfläche, d: Länge der Diffusionstrecke,  $\Delta P$ : Partialdruckgefälle).

Konvektion Diffusion und erzeugen im Gewebe eine dreidimensionale Sauerstoffpartialdruckverteilung. Mit Hilfe der Diffusionsgesetzmäßigkeiten und Zusammenfassung aller diffusionsbestimmender Parameter in eine vereinfachende Modellvorstellung vom Versorgungsbereich einer einzelnen Kapillare ist es möglich, die Partialdrücke der Atemgase im Gewebe mathematisch zu berechnen. So beschrieb KROGH bereits 1918/1919 den Versorgungsbereich einer einzelnen Kapillare als Zylinder, dessen Achse das versorgende Gefäß bildet. Dieser GEWEBEZYLINDER nach KROGH stellt das bekannteste und am häufigsten verwandte Strukturmodell dar [50].



Abb. 4-1: KROGHscher Zylinder nach [50], Schematische Darstellung der O<sub>2</sub>-Partialdruckverteilung im Versorgungszylinder einer Kapillare nach KROGH ( $R_1$ : Kapillarradius,  $R_2$ : Zylinderradius).

Der Zylinder besteht aus einer Vielzahl von parallel angeordneten Schnittflächen, die in ihrer Gesamtheit in Abbildung 4-1 hellgrau dargestellt sind. Für jeden einzelnen Punkt dieser Schichten kann man nach den Gesetzen der Diffusionstheorie den Sauerstoffpartialdruck berechnen. Man erhält die Sauerstoffdruckflächen in ihrer räumlichen Ausdehnung, wie sie im unteren Teil von Abbildung 4-1 zu erkennen sind. Es wird ersichtlich, dass bei der Sauerstoffversorgung eines Gewebes ein Sauerstoffdruckfeld entsteht. In jedem einzelnen Punkt dieses Feldes ist der Sauerstoffpartialdruck Ausdruck lokoregionäre ein der Bilanz zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch. Ein einzelner lokaler pO<sub>2</sub>-Wert kann daher zur Charakterisierung der Sauerstoffversorgung eines Organs nicht genügen, sondern erst ein dreidimensionales Sauerstoffdruckfeld.

Aus den zuvor genannten Gründen wird der substanzielle Charakter einer direkten Messung des lokalen ptiO<sub>2</sub>-Mittelwertes deutlich: Einerseits stellt der ptiO<sub>2</sub> die direkte gemessene treibende Kraft des zellulären Sauerstoffangebotes dar, welche für jedes Gewebe spezifisch ist. Andererseits wird der ptiO<sub>2</sub>, der sich ebenfalls innerhalb kürzester Zeit unter dynamischen Bedingungen verändern kann, durch eine Vielzahl unterschiedlichste Parameter in komplexer Weise beeinflusst, wie z. B. Gewebeblutfluss, Mikrozirkulationsmuster, Vasomotion, Kapillarisierung, Rheologie, lokaler Metabolismus, Säure-Basen-Status etc. Somit ist eine Schätzung oder eine indirekte Berechnung durch andere klinischen Parameter unter in vivo Bedingungen kaum möglich.

Die bei der vorgelegten Untersuchung verwendete und beschriebene LICOX<sup>®</sup>-MDO unterscheidet sich durch die Zusammenschaltung der acht Mikroelektroden von ihrem Prototyp nach KESSLER und LÜBBERS [70,88]. Wie schon bei der ursprünglichen Konstruktion hier mikrozirkulatorische werden auch Alterationen durch Gewebekompression und thermische Effekte weitestgehend vermieden. Darüber hinaus besitzt diese Sonde eine große räumliche Auflösung bei vergleichsweise minimalem Sauerstoffeigenverbrauch. Die LICOX<sup>®</sup>-MDO ermöglicht durch ihre Bauweise die direkte, reproduzierbare Bestimmung des realen lokalen Gewebe-pO<sub>2</sub>. Mit dem LICOX<sup>®</sup>-Konzept kann daher auf die ursprüngliche, sehr aufwendige statistische Auswertungsweise in Form eines Histogramms zur Darstellung des örtlichen Gewebe-pO<sub>2</sub> verzichtet werden.

Die Histogrammauswertung zur Darstellung des örtlichen Gewebeoberflächen-pO<sub>2</sub> und Beurteilung der Gewebeoxygenierung geht auf D. W. LÜBBERS, M. KESSLER und K. KUNZE zurück [69,89]: Sie wurde bei der Entwicklung der polarographischen Methode zur Erfassung der Gewebeoxygenierung erforderlich, da aufgrund der Heterogenität des Gewebe-pO2 mindestens 100 oder mehr pO2-Einzelmesswerte [41,69,105] von unterschiedlichen Orten nötig waren, um der für jedes Organ typischen dreidimensionalen Heterogenität des Sauerstoffdruckfeldes gerecht zu werden. Zur Histogrammdarstellung wurden die pO2-Einzelmesswerte ihrer Höhe nach klassifiziert und die daraus resultierenden relativen Häufigkeiten einer jeden pO<sub>2</sub>-Klasse anschließend grafisch dargestellt. Die pO<sub>2</sub>-Klassen wurden dabei auf der Abszisse und die relativen Häufigkeit ihrer Beobachtung auf der Ordinate abgetragen [69]. fand hierbei unter physiologischen Bedingungen Man annähernd glockenförmige pO<sub>2</sub>-Verteilungen, die von arteriellen pO<sub>2</sub>-Werten bis hin zu Werten um 1 mmHg, dem sog. "kritischen Sauerstoffpartialdruck der Mitochondrien" [50], reichten [69]. Zwar ist die Erfassung vieler Messwerte seit der Entwicklung der MDO gewebeschonend und in akzeptabler Zeit möglich, diese ist aber mit der Unsicherheit der statistischen Extrapolation behaftet.

Methodenkritisch muss man allerdings erwähnen, dass mit der GewebeoberflächenpO<sub>2</sub>-Messung nicht notwendigerweise jede Veränderung oder Störung der Gewebeoxygenierung eines Organes erfasst werden kann [44]. So kritisierte FLECKENSTEIN [41] die pO<sub>2</sub>-Oberflächensonden zur Messung auf freigelegten Organoberflächen wegen ihrer nur geringen "Eindringtiefe". Vielmehr favorisierte er für seine Untersuchungen am Skelettmuskel von Leberzirrhotikern feine Nadelelektroden als Einstichsonden, um auch in der Tiefe von Geweben Messungen durchführen zu können und so der Inhomogenität der lokalen pO<sub>2</sub>-Verteilung gerecht zu werden. Die Anwendung von Nadelelektroden zur ptiO<sub>2</sub>-Messung im Bereich des Darms von Patienten kann aufgrund der Kontaminationsgefahr nicht in Frage kommen, so dass ausschließlich die Organoberflächen-pO<sub>2</sub>-Messung zum Einsatz kam.

MYTHEN et al. [101] sahen sowohl mit der Gewebe-pO<sub>2</sub>-Messung als auch mit der Laser-Doppler-Flowmetrie eine Möglichkeit der Beschreibung des lokalen Sauerstoffangebotes, jedoch gäben diese Ergebnisse keine Garantie einer adäquaten Sauerstoffutilisation. Die zuvor diskutierte Methodik der gastrointestinalen

Tonometrie, mit der Berücksichtigung der metabolischen Komponente, sei das einzige Monitoring, das diesem Zweck dienen könne [101].

#### 4.4 Diskussion der Ergebnisse

polarographische Messung des Gewebe-pO<sub>2</sub> (ptiO<sub>2</sub>), der eigentlichen Die Zielvariable der präsentierten Untersuchung, ergab ein sehr interessantes Ergebnis: Der ptiO<sub>2</sub> der Serosa des unversehrten Dickdarmes unter Steady State Bedingungen einer Laparotomie (T1) war bei beiden untersuchten Anästhetika im statistischen Mittel identisch. Nach Durchführung einer kontinuitätserhaltenden Resektion des Kolons mit Anlage einer funktionellen End-zu-End-Anastomose lag der unter Steady State Bedingungen gemessene ptiO<sub>2</sub> (T2) der Isoflurangruppe im Mittel signifikant (p < 0,05) über den Ausgangswerten, wohingegen sich der ptiO<sub>2</sub> der Desflurangruppe nicht von dem ursprünglichen Ausgangswert vor Resektion unterschied. Die klinische Interpretation des ptiO<sub>2</sub> liefert die eigentliche Kernaussage der Studie: Unter Steady State Bedingungen einer ausgedehnten Laparotomie im Rahmen eines kolorektalen Eingriffes in balancierter Allgemeinanästhesie ist die intestinale Gewebeoxygenierung, gemessen am ptiO<sub>2</sub>, sowohl unter Desfluran als auch unter Isofluran in gleichem Maße gewährleistet. Nach Resektion eines Kolonabschnittes und nachfolgender Anastomosierung scheinen möglicherweise die Patienten von der Wahl des Isoflurans anstelle von Desfluran zu profitieren, da unter Isofluran die Gewebeoxygenierung im Nahtbereich der kolorektalen Anastomose über dem Ausgangswert des unversehrten Darmes liegt. Wird hingegen Desfluran verwendet, bleibt nach Anastomosierung die für Isofluran beobachtete Verbesserung der Gewebeoxygenierung aus, da der ptiO<sub>2</sub> im Anastomosenbereich lediglich die Höhe der Ausgangswerte vor Resektion erreicht.

Alle gebräuchlichen Inhalationsanästhetika reduzieren dosisabhängig den Blutfluss im Splanchnikusbereich [143]. Inhalationsanästhetika beeinflussen weiterhin wie auch Katecholamine konzentrationsdosisabhängig das bzw. sowohl Herzminutenvolumen als auch den Sauerstoffverbrauch Die [128]. Gewebeoxygenierung unterliegt physiologisch einer ausgeprägten metabolischen Regulation, die die Durchblutung dem aktuellen Sauerstoffbedarf anpasst [128]. Die Interpretation des ptiO<sub>2</sub> kann nur vor dem Kontext der globalen Hämodynamik und Oxygenierung erfolgen.

Die hämodynamischen und sauerstofftransportbezogenen Daten waren im Wesentlichen sowohl zwischen den beiden Gruppen als auch im zeitlichen Verlauf vergleichbar. Lediglich in Bezug auf den MAP und den PVRI ließen sich zwar signifikante, jedoch klinisch unwesentliche Unterschiede aufzeigen:

So lag der MAP in der Isoflurangruppe zum Zeitpunkt T1 über dem der Desflurangruppe (p < 0,05). Beim Vergleich der Mittelwerte des MAP fiel auf, dass diese sich in beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf kaum von ihren Ausgangswerten unterschieden, wobei der MAP in der Isoflurangruppe aber auf einem geringfügig höheren Niveau lag. Möglicherweise war für diesen leichten Gruppenunterschied in Bezug auf den MAP die geringfügig unterschiedlichen Anästhetikakonzentrationen mitverantwortlich: So herrschten in der Desflurangruppe zu T1 und T2 im Mittel 1,6 MAC, während in der Isoflurangruppe zu beiden Zeitpunkten lediglich 1,4 MAC vorlagen- ein Unterschied, der bei Betrachtung des jeweiligen Medians sogar noch deutlicher wird.

Der PVRI stieg in beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf leicht an, wobei dieser Anstieg in der Isoflurangruppe statistische Signifikanz (p < 0,05) erreichte. Die Mittelwerte des PVRI unterschieden sich insgesamt sowohl zwischen den Gruppen als auch im zeitlichen Verlauf nur geringfügig. Der aufgezeigte signifikante Unterschied in Bezug auf den MAP und den PVRI besitzt keine klinische Relevanz.

Die für die globale Hämodynamik und Oxygenierung erzielten Ergebnisse stimmen im Wesentlichen mit der Literatur überein: WARLTIER et al. [166] bescheinigten Desfluran Kreislaufwirkungen, die denen des Isoflurans entsprachen. Beide Substanzen gewähren eine vergleichbar gute hämodynamische Stabilität [45]. In üblicher Dosierung wird der MAP vor allem durch die Abnahme des systemisch vaskulären Widerstandes gesenkt. WEISKOPF et al. [168] zeigten dies für Desfluran an 12 Probanden und merkten darüber hinaus an, dass das Herzminutenvolumen unverändert bliebe, trotz der zunehmenden Vorlast, abnehmenden Nachlast und steigenden Herzfrequenz. Die Autoren sahen darin einen Hinweis auf eine verminderte myokardiale Kontraktilität [168], die aber möglicherweise unter Desfluran weniger stark ausgeprägt wäre als unter Isofluran und Halothan [168]. THOMSON et al. [153] zeigten an 41 Patienten, dass der Blutdruck unter Desfluran besser kontrolliert werden konnte, was neben der verbesserten Steuerbarkeit der Anästhesie und verkürzten Aufwachzeiten im Vergleich zu Isofluran durch die

äußerst geringen Blut- und Gewebelöslichkeitskoeffizienten von Desfluran erreicht worden wäre. SCHEEREN [128] bescheinigte Desfluran und Isofluran bei Hunden, neben allen weiteren klinisch gebräuchlichen Inhalationsanästhetika, den Erhalt der metabolischen Kreislaufregulation bis zu einer Konzentration von 2 MAC.

Die polarographische Messung des lokalen Gewebesauerstoffpartialdruck (ptiO<sub>2</sub>) eines Organs mit einer CLARK-Elektrode ist ein etabliertes Verfahren [21,69,69]. Die CLARK-Elektrode sowie ihre Verwendung im LICOX<sup>®</sup> Messgerät [15,97,98] hatte sich experimentell bereits bei einer Vielzahl von Organen bewährt und wurde in der Vergangenheit ebenfalls für Messungen am menschlichen Darm eingesetzt [97-99]. Im Tierversuch wurde die Gewebeoberflächenmessung des ptiO<sub>2</sub> genutzt, um die Lebensfähigkeit von Dünndarm- und Dickdarmanastomosen zu überprüfen [86,134]. Der lokale ptiO<sub>2</sub> spiegelt im Nettoeffekt die Interaktion aus lokaler, mikrozirkulatorischer Distribution des Sauerstoffangebotes und dem aktuellen Sauerstoffbedarf des Gewebes wider [15,105,106].

DWORKIN et al. [30] unterstrichen mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie im Rahmen einer wissenschaftlichen Fragestellung bei 26 Patienten, die sich einer kontinuitätserhaltenden Rektum- oder Sigmaresektionen unterziehen mussten, die Bedeutung eines adäquaten Blutflusses zur Vermeidung einer Anastomoseninsuffizienz lokaler ischämischer Genese. Die Korrelation des intestinalen ptiO<sub>2</sub> mit der regionalen Gewebeperfusion, unter den Voraussetzungen eines konstanten Sauerstoffverbrauches, konnte schon früher nachgewiesen werden [90,134]. SCHÜCK et al. [132] demonstrierten mit Untersuchungen kolorektaler Anastomosen von 30 Patienten, dass die Messung des oberflächlichen ptiO<sub>2</sub> der Erfassung des regionalen Sauerstoffangebotes diente, und dass ein ptiO<sub>2</sub> über 22 mmHg bei diesen Patienten niemals mit einer Anastomoseninsuffizienz assoziiert war. In einer tierexperimentellen Arbeit bei Hasen über die Korrelation der Heilung von Kolonanastomosen mit dem perianastomotisch gemessenen ptiO<sub>2</sub> wiesen SHANDALL et al. [134] anhand hochsignifikanter Ergebnisse eine Anastomoseninsuffizienzrate von 10 % bei einem ptiO<sub>2</sub> größer 55 mmHg und eine Rate von 100 % bei einem ptiO<sub>2</sub> kleiner 25 mmHg nach. In diesem Experiment lagen darüber hinaus die ptiO<sub>2</sub>-Basiswerte des unversehrten tierischen Kolons niedriger als die des Dünndarmes [134]. In einer erst kürzlich veröffentlichten experimentellen Studie lieferten TENHUNEN et al. [151] bei Schweinen im letalem Endotoxinschock ein

in diesem Zusammenhang ähnliches Ergebnis: Die Autoren wiesen unter den o. g. Bedingungen die unterschiedliche Verteilung des regionalen Blutflusses und metabolischer Veränderungen im Splanchnikusgebiet nach [151]: Sowohl bei histologischen Untersuchungen des Splanchnikusgewebes als auch im Rahmen des lokalen metabolischen Monitorings zeigten sich ischämische Alterationen vorrangig im Bereich des Kolons, jedoch weniger im Bereich des Jejunums [151]. Damit lassen sich Hinweise auf eine möglicherweise generell größere Empfindlichkeit des Kolons unter den Bedingungen eines reduzierten Blutflusses, im Vergleich zu anderen Regionen des Splanchnikusgebietes, ableiten. Die beschriebenen Erkenntnisse früherer Studien unterstreichen, gerade bei Risikopatienten, die Bedeutung einer Evaluierung der Einflüsse auf die intestinale Gewebeoxygenierung und deren Optimierung bei großen kolonresezierenden Eingriffen.

Eine Anastomoseninsuffizienz trat in der vorliegenden Studie in zwei Fällen auf, wobei beide Patienten der Desflurangruppe angehörten und sich einer Rektumresektion unterzogen hatten. Bei den beiden betroffenen Patienten lag der Absolutwert des ptiO<sub>2</sub> im Anastomosenbereich zum Zeitpunkt T2 mit 31 mmHg bzw. 48 mmHg zwar über dem von SCHÜCK et al. [132] genannten kritischen Grenzwert. Auffällig war aber der zeitliche Verlauf der Einzelwerte des ptiO<sub>2</sub> beider Patienten: Blieben der ptiO<sub>2</sub> in der Desflurangruppe im statistischen Mittel unverändert im Vergleich zu ihren Ausgangswerten vor Anastomosenanlage, so fiel er bei den Patienten mit der Anastomoseninsuffizienz im Anschluss an die Anastomose ab, zum einen von 62 mmHg (T1) auf 31 mmHg (T2), zum anderen von 52 mmHg (T1) auf 48 mmHg (T2). Weiterhin fallen in den Rohdaten des einen Patienten eine sehr hohe MAC zu beiden Messzeitpunkten auf: So herrschten zu T1 2,5 MAC und zu T2 2,9 MAC Desfluran vor, allerdings entsprach die MAC des anderen betroffenen Patienten dem statistischen Gruppenmittel und veränderte sich auch nicht über die Zeit.

ARMBRUSTER et al. [3] untersuchten den Einfluss von zwei unterschiedlichen Desflurankonzentrationen auf die Hämodynamik und die Oxygenierung im Splanchnikusbereich von Schweinen unter einer Flunitrazepam-Ketamin-Vecuronium-Basisanästhesie. Die Gruppe berichtete von einer Abnahme des Blutflusses im Bereich der Vena portae sowie der Arteria mesenterica superior, bereits ab einer Desflurankonzentration von 0,5 MAC, die aber nur zu einer mäßigen Alteration des oberflächlichen ptiO<sub>2</sub> der Leber und des Dünndarmes geführt hatte [3].

Ab 1 MAC Desfluran wurde der Blutfluss der Arteria hepatica beeinträchtigt [3]. Die Wissenschaftler [3] betonten daher die potentielle Gefahr einer Desfluranapplikation bei Patienten mit präexistenter Einschränkung der intestinale Perfusion und Oxygenierung bei der Koinzidenz von Hypotensionen. In einer früheren Studie derselben Arbeitsgruppe beschrieb Nöldge [105] erst ab 1 MAC Isofluran einen geminderten oberflächlichen ptiO<sub>2</sub> der Leber und des Dünndarmes bei Schweinen. In die dieser Untersuchung verglich Autorin Isofluran mit äquipotenten Enflurankonzentrationen und kam zu dem Schluss, dass unter Isofluran das splanchnische Sauerstoffangebot besser gewährleistet zu sein schien [105]. MERIN et al. [95] demonstrierten für Desfluran in höheren Konzentrationen einen Abfall des hepatischen Gesamtblutflusses, wobei unter Isofluran in derselben Studie der hepatische Gesamtblutfluss unbeeinträchtigt blieb.

Im Unterschied zu den Untersuchungen von NöLDGE und ARMBRUSTER [3,105] wurde die Bestimmung des ptiO<sub>2</sub> in der vorgelegten Studie unter klinischen Bedingungen am Kolon von Patienten durchgeführt. Die Bestimmungen wurden darüber hinaus auf die Evaluation des Effektes einer Resektion mit Anastomosenanlage ausgedehnt. Die zuvor am unversehrten Darm unmittelbar vor Resektion erhobenen Werte des ptiO<sub>2</sub> dienten als Vergleichswerte, da diese und alle weiteren Messung im Anschluss an die Anastomosierung wiederholt wurde. Die Ausgangswerte des ptiO<sub>2</sub> ergaben im Mittel keinen Unterschied zwischen Desfluran und Isofluran. Im zeitlichen Verlauf kam es nur in der Isoflurangruppe zu einem Anstieg des ptiO<sub>2</sub>, wobei in der Desflurangruppe sich die Werte nach Anastomosierung nicht von ihren Ausgangswerten unterschieden.

Die Sauerstoffspannung auf der Darmserosa korreliert eng mit dem dazugehörigen Blutfluss des Gewebes [90,134]. Die Zunahme des ptiO<sub>2</sub> auf der intestinalen Serosa in der Isoflurangruppe nach Anlage der Anastomose könnte daher, eine Konstanz des regionalen Sauerstoffverbrauchs vorausgesetzt, durch eine lokale reaktive Hyperämie bedingt sein. Kurze Phasen der arteriellen Okklusion oder direkte mechanische Stimulation des Intestinums resultieren in einer reaktiven Steigerung des lokalen Blutflusses [46].

Durch den Einsatz von Hydroxyethylstärkelösung als Volumenersatzmittel bei ausgedehnten Eingriffen mit großem Blutverlust lässt sich der Blutfluss und die Gewebeoxygenierung im Splanchnikusgebiet verbessern [52]. Kommt es aber im

Rahmen einer normovolämen Hämodilution zur Unterschreitung eines kritischen Hämatokrits und damit zu einer ebenso schwerwiegenden Abnahme des DO<sub>2</sub>, so resultiert trotz einer Steigerung des mesenterialen Blutflusses eine Verschlechterung der intestinalen Gewebeoxygenierung über Shuntmechanismen [162]. Eine Sedierung [10] kann neben der Körpertemperatur den Sauerstoffverbrauch der Gewebe beeinflussen [136]. Unter Hypothermie ist der splanchnische Blutfluss reduziert. Lachgas und Fentanyl sind in der Lage, die Perfusion im Splanchnikusgebiet zu alterieren [87,152,157].

In der vorliegenden Studie ergaben sich jedoch keine Unterschiede im zeitlichen Verlauf in Bezug auf die sauerstofftransportbezogene Parametern, die Anästhesien sowie die Flüssigkeitstherapie bei gegebenem Inhalationsanästhetikum. Einem präexistenten Flüssigkeitsdefizit aufgrund präoperativer Nüchternheit wurde bereits Anästhesie vor Einleitung der durch eine entsprechende kristalloide Flüssigkeitssubstitution bei allen Patienten Rechnung getragen, da so die splanchnische Perfusion optimiert werden kann [71]. Die balancierte Anästhesietechnik mit der Verwendung von Lachgas und Fentanyl ist eine bewährte, anerkannte Methode zur Senkung der MAC [133]. Die Körpertemperatur fiel in beiden Gruppen zwar signifikant jedoch gleichförmig im Vergleich zum Vorwert ab, so dass ein Gruppeneffekt als Begründung ausscheidet. Auch vom klinischen Standpunkt ist ein leichter Temperaturabfall bei einer ausgedehnten Laparotomie und mindestens 60 Minuten Dauer zwischen T1 und T2 nicht sehr verwunderlich.

Ein Erklärungsansatz für eine möglicherweise abgeschwächte reaktive Hyperämie in der Desflurangruppe mag in der vielfach beschriebenen jedoch wissenschaftlich noch nicht vollends geklärten [48] sympathoadrenergen Aktivierung unter Desfluran zu suchen sein. Dieses Phänomen wurde erstmalig von HELMAN et al. [61] beschrieben und führt über erhöhte Plasmaspiegel von Vasopressin und Katecholaminen [170] zu einer mehr oder minder ausgeprägten Vasokonstriktion. So wurde in einer Cross-over Studie bei gesunden Probanden nach schneller Erhöhung der inspiratorischen Desflurankonzentration von 0,55 MAC auf 1,66 MAC eine stärkere sympathische Aktivierung beobachtet als unter denselben Bedingungen mit äquivalenten Konzentrationen von Isofluran [170]. Ein Kombination von Desfluran mit einem Opioid, z. B. 1,5 µg/kg Fentanyl, ist daher zur Narkoseeinleitung und deren Aufrechterhaltung sinnvoll, da Blutdruck- und stärkere Herzfrequenzanstiege

verhindert werden [169]. Obwohl Fentanyl in der Lage ist, die hämodynamischen Auswirkungen einer sympathischen Aktivierung bei schnellem Konzentrationsanstieg von Desfluran abzuschwächen, mindert es aber die sympathische Aktivität efferenter Nerven nicht signifikant [108]. Die verstärkte Sympathikusaktivität konnte nicht nur nach schnellem Konzentrationsanstieg auf Werte oberhalb von 1,0 MAC nachgewiesen werden [31], sondern auch unter Steady State Bedingungen einer Desflurananästhesie bei chronisch instrumentierten Hunden [109]. Im Gegensatz dazu wurde für Isofluran eine signifikante Sympathikolyse im Splanchnikusbereich des Kaninchens beschrieben [66].

Die Durchblutung des Splanchnikusgebietes wird durch direkte und indirekte Faktoren beeinflusst: Lokale metabolische und myogene Mechanismen spielen neben dem autonomen Nervensystem, zirkulierenden Katecholaminen und dem Renin-Angiotensin-System eine wichtige Rolle bei der Regulation der intestinalen Perfusion [46,116]. Die perivaskulären myenterischen Nerven des Gastrointestinaltraktes umfassen ein nonadrenerges, noncholinerges System mit Stickstoffmonoxid (NO) als mutmaßlichem Neurotransmitter [12]. NO ist in der Lage, die Synthese von Endothelin-1, einem endothelvermittelten potenten Vasokonstriktor, zu inhibieren [58]. Bei Endothelschäden mit gestörter NO-Produktion, wie sie in Folge einer Ischämie auftreten können, resultiert möglicherweise eine Verstärkung sympathischer Vasokonstriktionen [16].

Da sich der ptiO<sub>2</sub> der vorliegenden Studie vor Resektion, auf der Serosa des unversehrten Kolons, nicht zwischen den Gruppen unterschied, lässt sich daraus ableiten, dass unter den Bedingungen einer physiologischen intestinalen Integrität Desfluran und Isofluran die intestinale Hämodynamik und Oxygenierung gleichermaßen beeinflussen bzw. gewährleisten. Eine lokale reaktive Hyperämie des Kolons, nach kurzfristiger Ischämie oder direkter Manipulation, scheint aber unter Isofluran, möglicherweise aufgrund einer geringeren sympathoadrenergen Aktivierung, besser gewährleistet zu sein als unter Desfluran. Obwohl ausschließlich in der Desflurangruppe zwei Patienten eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, muss betont werden, dass dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant ist, wofür deutlich höhere Fallzahlen untersucht werden müssten.

Die gastrointestinale Tonometrie vermag eine reduzierte Mukosaperfusion mit anaerobem Metabolismus im Splanchnikusgebiet aufzudecken [100,101]. Die

metabolisch bedingte Kohlendioxidexpression des Magens dient der Abschätzung der Gewebeoxygenierung in der Splanchnikusregion auf regionaler Ebene. GUTIERREZ und Mitarbeiter [54] konnten mit einer multizentrischen Studie zeigen, dass durch eine Therapie mit gezielter Vermeidung bzw. Behandlung einer gastrischen Mukosaazidose, das Outcome von solchen Patienten verbessert wurde, die bei Beginn ihrer Intensivtherapie noch einen normalen pHi aufwiesen. In derselben Studie [54] misslang aber der Nachweis des Nutzens einer gezielten Behandlung bereits initial erniedrigter pHi-Werte. MYTHEN et al. [101] folgerten aus den Ergebnissen von GUTIERREZ et al. [54], dass der Einsatz der Tonometrie bei großen, elektiven operativen Eingriffen von Vorteil ist, da so bereits der Entstehung pathologischer pHi-Werte vorgebeugt werden könnte.

Wie bereits im Verlauf der Diskussion der Methodik ausführlich erörtert, sind die im Rahmen dieser Studie mit den Mitteln der gastralen Flüssigkeitstonometrie erzielten Ergebnisse vor dem Kontext vielschichtiger Kontroversen in der Literatur um die Methodik und deren Problematik zu sehen. Die erzielten Ergebnisse für den piCO<sub>2</sub> unter Steady State Bedingungen wurden als arterio-intramukosale CO<sub>2</sub>-Differenz (aiDCO<sub>2</sub>) angegeben, dienten aber auch der Berechnung des pHi, obwohl ein aktuelles intensivmedizinisches Lehrbuch das Konzept der pHi-Messung aufgrund besagter methodischer Mängel als fragwürdig einschätzt [47]. Die große Mehrheit der verfügbaren Daten klinischer Studien verwendete jedoch den pHi, weshalb er auch hier, der Vollständigkeit halber, beschrieben wurde.

Die gastrale Tonometrie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Desfluranund Isoflurangruppe: Die Werte für den piCO<sub>2</sub>, pHi und aiDCO<sub>2</sub> waren sowohl zwischen den Gruppen zu beiden Zeitpunkten als auch in ihrem Verlauf über die Zeit vergleichbar. Bei der Betrachtung der Werte im Einzelnen fällt deren starke Streuung um den Mittelwert auf. Diese starke Streuung könnte ein Ausdruck der bereits diskutierten methodischen Problematik sein. Gemäß berücksichtigter Literaturempfehlungen zur Verbesserung der Messgenauigkeit und Minimierung systematischer Fehler wurde statt der vom Hersteller empfohlenen Verwendung von Kochsalzlösung auf Phosphatpufferlösung zurückgegriffen [75,146]. Der verwendete NOVA STAT profile 5<sup>®</sup> Blutgasanalysator, den verschiedene Autoren als äußerst problematisch bei Messungen zur Flüssigkeitstonometrie [74,150] bezeichneten, wurde aus demselben Grund vorab in vitro mit der Phosphatpufferlösung kalibriert

[74]. Trotzdem konnten aber so möglicherweise doch nicht alle potentiellen Fehlerquellen beseitigt werden. Bei der Analyse der tonometrischen Daten sollte das Augenmerk verstärkt dem Median gelten, da dieser weniger stark von Ausreißern beeinflusst wird. Weiterhin nahmen die Mittelwerte für den aiDCO<sub>2</sub> in beiden Gruppen teilweise negative Werte an, was eine Interpretation zunehmend schwieriger macht. Im Gegensatz zur Lunge hat der Magen keine Möglichkeit, den intraluminal gemessenen piCO<sub>2</sub> zu vermindern, weshalb derartige Werte für die aiDCO<sub>2</sub> unplausibel sind. FIDDIAN-GREEN et al. [37] berichteten bereits früher von derartigen reziproken Verhältnissen, bei denen der arterielle pH unter dem pHi lag und interpretierte sie als Ausdruck eines insuffizienten Äquilibriums.

Obwohl die tonometrischen Ergebnisse keine statistische Signifikanz erreichen, lassen sie doch einen gewissen Trend erkennen: Zu T1 waren sowohl der piCO<sub>2</sub> als auch der pHi in beiden Gruppen in etwa gleich groß. Die aiDCO<sub>2</sub> lag zu T1 in der Isoflurangruppe über dem Vergleichswert der Desflurangruppe, wobei die Ursache hierfür unklar ist. Demnach spiegelt neben der polarographischen ptiO<sub>2</sub>-Messung auch die gastrale Tonometrie eine für Desfluran und Isofluran unter normalen Bedingungen (T1) gleichermaßen gewährleistete regionale Perfusion des Splanchnikusgebietes wider. Nach Resektion und Anastomosierung des Darmes (T2) entwickelten sich die Parameter in beiden Gruppen unterschiedlich, jedoch abermals in Kongruenz zu den Werten für den ptiO<sub>2</sub>: Der piCO<sub>2</sub> und die aiDCO<sub>2</sub> entsprachen in der Desflurangruppe in etwa ihren Ausgangswerten zu T1 bzw. stiegen evtl. leicht an, während der pHi konsekutiv abfiel. Darüber hinaus lag der Median des pHi mit 7,33 (T2) auch nahe dem unteren kritischen Grenzwert von 7,32, der nach FIDDIAN-GREEN [37] als Indikator inadäguater Gewebeperfusion gelte. Dies mag abermals ein Hinweis darauf sein, dass sich nach der Anastomosierung die intestinale Perfusion des Splanchnikusgebietes bestenfalls nicht wesentlich änderte oder sich aber möglicherweise sogar verschlechtert hatte. In der Isoflurangruppe fielen der piCO<sub>2</sub> und die aiDCO<sub>2</sub> ab, der pHi änderte sich im zeitlichen Verlauf nicht, was wiederum in Einklang mit einer zu T2 verbesserten Splanchnikusperfusion, beispielsweise über eine lokale reaktive Hyperämie, stünde. Die arterielle [HCO<sub>3</sub>-] war zu T1 und T2 in beiden Gruppen vergleichbar. Sie fiel im zeitlichen Verlauf zwischen T1 und T2 etwas ab, wobei dieser Abfall in der Desflurangruppe statistische Signifikanz (p < 0,01) erreichte. Allerdings war der Betrag des Abfalls der

arteriellen [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] klinisch eher unwesentlich, weshalb hier nicht die Ursache der tendenziell unterschiedlichen Ergebnisse der gastralen Tonometrie zu suchen ist.

#### 4.5 Schlussfolgerung

Bei ausgedehnten kolorektalen Eingriffen scheinen die Patienten von der Wahl des Isoflurans als Anästhetikum zur balancierten Anästhesie im Vergleich zu Desfluran zu profitieren. Allerdings kann man anhand der zwei in der Desflurangruppe aufgetretenen Anastomoseninsuffizienz und des nur unter Isofluran verbesserten ptiO2 der Anastomose bei einem Kollektiv von 44 Patienten keine verbindliche Empfehlung für eines der beiden Anästhetika aussprechen. Um derartige Aussage treffen zu können, wären weitere Untersuchungen bei einer größeren Anzahl von Patienten notwendig. Die Studie erhärtet einerseits den Hinweis darauf, dass bei kolorektalen Eingriffen, gerade bei Risikopatienten, verstärkt das Augenmerk auf die Wahl eines angemessenen Anästhesieverfahrens zu richten ist. Andererseits könnte man anhand der erzielten Ergebnisse, mit einer Verbesserung des ptiO<sub>2</sub> im Bereich der Anastomosennaht für die Verwendung von Isofluran, einen Vorteil durch die Wahl dieses volatilen Anästhetikums zur balancierten Allgemeinanästhesie herleiten. Die Studie erhebt keinen Anspruch auf vollständige Darstellung sämtlicher Faktoren, die die Wundheilung einer kolorektalen Anastomose beeinflussen. Vielmehr sollte mit der Beeinflussung der intestinalen Gewebeoxygenierung durch die Wahl des Anästhesieverfahrens ein Teilaspekt hierzu untersucht werden.

# 5 Zusammenfassung

Desfluran, ein relativ neues, seit 1995 für den klinischen Einsatz in Deutschland zugelassenes volatiles Anästhetikum, ist ein ausschließlich fluorierter Methylethylether, der sich lediglich durch die Substitution eines Chloratoms gegen ein Fluoratom im Molekül von dem weit verbreiteten und allgemein akzeptierten Isofluran unterscheidet. Auf der Suche nach dem "optimalen Anästhetikum" zeichnet sich Desfluran durch eine Reihe vorteilhafter Eigenschaften gegenüber sämtlichen klinisch gebräuchlichen Inhalationsanästhetika aus: Es besitzt neben der niedrigsten Metabolisierungsrate und besten Umweltverträglichkeit, die geringste Blutlöslichkeit, wodurch ein schnelles Vertiefen der Anästhesie und kurze Aufwachzeiten ermöglicht werden.

Volatile Anästhetika unterscheiden sich u. a. in ihrer Wirkung auf die intestinale Hämodynamik und Gewebeoxygenierung. Beeinträchtigungen dieser Art können, neben vielen weiteren Faktoren, die Inzidenz einer Anastomoseninsuffizienz nach kontinuitätserhaltenden Resektionen erhöhen und beeinflussen darüber die postoperative Letalität maßgeblich. Ebenso wird dem Magen-Darm-Trakt über eine protrahierte intestinale Gewebehypoxie eine entscheidende Rolle bei der Genese des Multiorgan-Dysfunktionssyndroms zugeschrieben.

Die vorliegende Studie sollte die Einflüsse von Desfluran als Teil einer balancierten Allgemeinanästhesie im Vergleich zu Isofluran auf die intestinale Gewebeperfusion und -oxygenierung bei kontinuitätserhaltenden kolorektalen Resektionen evaluieren. Nach Randomisierung erhielten 20 Patienten Desfluran und 24 Patienten Isofluran. Zielvariable war der Gewebesauerstoffpartialdruck (ptiO<sub>2</sub>) der Kolonserosa vor Resektion (T1) und mindestens 60 Minuten später nach Resektion im Bereich der Enteroanastomosennaht mit (T2). Zusätzlich wurde der gastralen Flüssigkeitstonometrie intramukosal der piCO<sub>2</sub>, der pHi sowie die aiDCO<sub>2</sub> bestimmt, um die Gewebeperfusion und damit -oxygenierung auf regionaler Ebene zu T1 und T2 zu überwachen. Die Registrierung der globalen Hämodynamik und Oxygenierung zu T1 und T2 erfolgte über einen Pulmonalarterienkatheter. Zu T1 war der ptiO<sub>2</sub> in beiden Gruppen im statistischen Mittel identisch (Desflurangruppe: 59,0 ± 22,6 mmHg versus Isoflurangruppe: 57,9 ± 19,6 mmHg). Ebenso waren im Wesentlichen die Ergebnisse der gastralen Tonometrie und der globalen Hämodynamik bzw.

Oxygenierung zu diesem Zeitpunkt vergleichbar. Zwischen T1 und T2 stieg der ptiO<sub>2</sub> nur in der Isoflurangruppe an ( $p^{\ddagger} = 0.013$ ), um zu T2 signifikant über dem ptiO<sub>2</sub> der Desflurangruppe zu liegen (p = 0,021), der sich im Mittel zeitlich nicht veränderte (Desflurangruppe: 55,3 ± 16,8 mmHg versus Isoflurangruppe: 70,5 ± 21,1 mmHg). Alle übrigen Parameter änderten sich im Wesentlichen nicht signifikant über die Zeit und waren auch zu T2 im Mittel in beiden Gruppen identisch. Die Magentonometrie war mit methodischen Problemen behaftet, spiegelte aber trotzdem in ihren Ergebnissen möglicherweise einen Trend wider, der die für den ptiO<sub>2</sub> erzielten Erkenntnisse bestätigte. Bei zwei Patienten der Desflurangruppe, die sich einer Rektumresektion unterzogen hatten, trat eine postoperative Anastomoseninsuffizienz auf. Die Kernaussage der Studie lieferte die klinische Interpretation für den ptiO<sub>2</sub>: Desfluran und Isofluran gewährleisten unter Steady State Bedingungen eines Darmeingriffes gleichermaßen die intestinale Perfusion und Oxygenierung. Eine reaktive Hyperämie trägt nach kurzfristiger Ischämie, wie z. B. nach intestinaler Resektion und Anastomosierung, physiologisch zur Verbesserung der lokalen Gewebeoxygenierung bei und scheint unter Isofluran eher erhalten zu sein als unter Desfluran. Das Ausbleiben der reaktiven Hyperämie könnte eine Folge der für Desfluran, jedoch nicht für Isofluran beschriebenen, wissenschaftich nicht vollends geklärten sympathoadrenergen Aktivierung sein.

Man kann anhand von zwei, nur in der Desflurangruppe aufgetretenen Anastomoseninsuffizienzen und des ausschließlich unter Isofluran verbesserten ptiO<sub>2</sub> der Anastomose bei einem Kollektiv von 44 Patienten keine verbindlichen Empfehlung für eines der beiden Anästhetika aussprechen, wofür weitere Untersuchungen bei einer größeren Anzahl von Patienten notwendig wären. Unter den Bedingungen der vorliegenden Studie scheinen jedoch die Patienten der Isoflurangruppe von der Wahl dieses volatilen Anästhetikums zu profitieren. Die Studie erhärtet den Hinweis darauf, dass bei kolorektalen Eingriffen, gerade bei Risikopatienten, verstärkt das Augenmerk auf die Wahl eines angemessenen Anästhesieverfahrens zu richten ist.

# 6 Summary

Desflurane is a relatively new volatile anesthetic, which has been approved for clinical use in Germany since 1995. Desflurane distinguishes itself from the generally accepted isoflurane by the fact that one atom of chlorine is exchanged by an atom of fluorine in the molecule of isoflurane. Due to these changes desflurane is a methylethyl ether, halogenated exclusively with fluorine. Among others the quest for an "optimal anesthetic" led to the development of desflurane, which has some advantageous characteristics including few or no metabolic breakdown, the best environmental compatibility, and a blood solubility far lower than that of other potent volatile anesthetics permitting rapid adjustments to the depth of anesthesia and a reduced time awakening.

Volatile anesthetics show different effects on intestinal hemodynamics and tissue oxygenation. Influences like these may lead to a higher incidence of anastomotic dehiscence after reconstructive intestinal surgery. Influences on microcirculation are certainly not the only reason for anastomotic leakage, but it is undisputed that this complication increases postoperative lethality. The gastrointestinal tract also plays a key role in the development of multiple organ dysfunction syndrome, where a protracted intestinal hypoxia is ascribed to be a decisive trigger.

The presented investigation compares the influences of desflurane versus isoflurane on intestinal tissue perfusion and oxygenation during inhalation anesthesia for continuity preserving colorectal surgery. Forty-four patients were randomly assigned to receive either desflurane (desflurane group, n = 20) or isoflurane (isoflurane group, n = 24). The main objective was the measurement of tissue oxygen partial pressure (ptiO<sub>2</sub>) on the serosal side of the large intestine prior to colonic resection (T1) and at least 60 minutes after resection, following the completion of the bowel anastomosis (T2) in the area of the colonic anastomosis. By the means of liquid tonometry gastric intramucosal partial pressure of carbon dioxide (piCO<sub>2</sub>) was registered to calculate intramucosal partial pressure of carbon dioxide (piCO<sub>2</sub>) was registered to calculate intramucosal pHi as well as aiDCO<sub>2</sub> to monitor splanchnic tissue perfusion and oxygenation on a regional level during T1 and T2. The registration of global hemodynamics and oxygenation at T1 and T2 was obtained via a pulmonary artery thermodilution catheter. No difference in mean ptiO<sub>2</sub> was observed between the groups at T1 (desflurane group: 59,0 ± 22,6 mmHg versus isoflurane group: 57,9 ±

19,6 mmHg). Similarly the values for gastric tonometry and for global hemodynamics and oxygenation showed no statistical differences. Between T1 and T2 only the ptiO<sub>2</sub> in the isoflurane group showed an increase ( $p^{\ddagger} = 0.013$ ) and was significantly higher at T2 (p = 0.021), when compared to  $ptiO_2$  of the desflurane group, which did not show any changes over the time (desflurane group:  $55.3 \pm 16.8$  mmHg versus isoflurane group: 70,5 ± 21,1 mmHg). All further parameters did not change significantly during the respective period of time and were also identical at T2 in both groups. Gastric tonometry was hampered by methodical problems. However, the results were in conclusion with a trend which seemed to confirm those that had been achieved for ptiO<sub>2</sub>. Postoperative dehiscence of the anastomotic suture was noted in two patients of the desflurane group, who had been undergoing rectal resection. The main finding of the investigation could be defined after clinical interpretation of the ptiO<sub>2</sub>: desflurane as well as isoflurane for general anesthesia preserve the same degree of intestinal perfusion and oxygenation during steady state conditions of colorectal surgery. Reactive hyperemia appears after a short interval of ischemia and leads to an improved local tissue oxygenation, which seems to be better maintained under general anesthesia with isoflurane than with desflurane. The absence of reactive hyperemia may be due to a higher degree of local vasoconstriction mediated by the sympathetic nervous system which has been described for desflurane, but not for isoflurane. This phenomenon however, has not been completely understood and explained scientifically, so far.

Obligatory recommendations for one or the other anesthetic cannot be given on the basis of an analysis of 44 patients. Even though two patients in the desflurane group suffered an anastomotic leakage and isoflurane provided an improved ptiO<sub>2</sub>, studies with larger number of patients would be necessary to give such recommendations. Based on the results of the presented study the patients of the isoflurane group seemed to benefit from the choice of this volatile anesthetic. This study adds to data, which indicate, that during colorectal surgery in risk patients, the adequacy of anesthetic procedure is of prognostic value.

# 7 Anhang

# 7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Α.	Arteria
aiDCO <sub>2</sub>	arterio-intramukosale CO2-Partialdruckdifferenz, CO2-Lücke
ASA	Risikogruppeneinteilung nach der American Society of Anesthesiologists
avDCO <sub>2</sub>	arterio-venösen Kohlendioxidpartialdruck-Differenz
BE	Base Excess
	gemischtvenöser Sauerstoffgehalt
CaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffgehalt
CI	Herzindex
СО	Cardiac output
CVP	zentralvenösen Druckes
DAP	Diastolischer arterieller Druck
Delta $\Delta$	Differenz
DO <sub>2</sub> I	Sauerstoffangebot-Index, syn. Sauerstofftransport-Index
F <sub>CO2</sub>	Fraktion des Kohlendioxid
F <sub>e</sub> CO <sub>2</sub>	Exspiratorische Kohlendioxidfraktion
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
HO	Nullhypothese
Hb	Hämoglobin
[HCO₃ <sup>-</sup> ]	Bicarbonatkonzentration
Hk	Hämatokrit
HR	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
	Stromstärke
I:E	Verhältnis von Inspiration zu Exspiration
KG	Körpergewicht
KO	Körperoberfläche nach DuBois
LAP	Linksatrialer Druck
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischen Druck
MAC, MAC <sub>50</sub>	Minimale alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums in Vol % in Sauerstoff, die im Fließgleichgewicht bei 50 % der Patienten eine reflektorische Bewegung der Extremitäten nach einem Hautschnitt verhindert
MAC-Stunden	Gesamtdosis des volatilen Anästhetikums
MAP	Mittlerer arterieller Druck
Max	Maximum
Min	Minimum

MODS, MOV	Multiorgan-Dysfunktionssyndrom, Multiorganversagen		
MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Drucke		
MW	Mittelwert		
n	Anzahl		
N <sub>2</sub> O	Lachgas		
[Na⁺]	Natriumkonzentration		
O <sub>2</sub>	Sauerstoff		
O <sub>2</sub> ER	Sauerstoffextraktion		
р	Irrtumswahrscheinlichkeit für Desfluran versus Isofluran		
	("Gruppeneffekt")		
pvO <sub>2</sub>	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck		
p‡	Irrtumswahrscheinlichkeit für T1 versus T2 ("Zeiteffekt")		
paCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck		
PAK	Pulmonalarterienkatheters, syn. Pulmonaliskatheter, syn. Swan-Ganz <sup>®</sup> -Thermodilutionskatheter		
paO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck		
paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Oxygenierungsindex "Horvitz-Koeffizient"		
p <sub>bar</sub>	Barometrischer Luftdruck		
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck		
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck, Wedge-Druck		
PEEP	Positiver endexspiratorischer Druck		
<b>р</b> <sub>Н2О</sub>	Wasserdampfdruck		
pHi	intramukosalen pH-Werte		
piCO <sub>2</sub>	intramukosaler Kohlendioxidpartialdruck		
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck		
PTFE	Teflon		
ptiO <sub>2</sub>	Gewebeoberflächen-pO <sub>2</sub>		
Pt-MDO	Platin-Mehrdrahtoberflächenelektrode		
PVRI	pulmonaler Gefäßwiderstands-Index		
SvO2	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung		
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung		
SAP	Systolischer arterieller Druck		
SD	Standardabweichung		
SEM	Standardfehler des Mittelwertes		
SIRS	systemischen Entzündungsreaktion		
SVRI	peripherer Gefäßwiderstands-Index		
T1, T2	Messzeitpunkte		
V.	Vena		
VO <sub>2</sub> I	Sauerstoffverbrauch-Index		
Vol %	Volumenprozent		
X <sub>0,25</sub>	25 %-Quartil oder -Quantil		
X <sub>0,5</sub>	50 %-Quartil oder -Quantil, Median		
X <sub>0,75</sub>	75 %-Quartil oder -Quantil		

### 7.2 Eigenschaften von Desfluran und Isofluran





Isofluran C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>OCIF<sub>5</sub>



	Isofluran	Desfluran
Dampfdruck bei 20 °C (mmHg)	238	664
Siedepunkt (°C)	48,5	22,8
Molekulargewicht (Dalton)	184,5	168,0
Stabilität/ Metall	Beständig	Beständig
Stabilität/ feuchter Absorberkalk	Beständig	Beständig
Stabilität/ trockener Absorberkalk	Zersetzung(++)	Zersetzung(++)
Stabilität/ UV-Licht	Beständig	Beständig
Geruch	Etherartig	Etherartig
Schleimhautreizung	Gering	Deutlich
MAC <sub>50</sub> in O <sub>2</sub> (Vol %)	1,2*	6,0*
MAC <sub>50</sub> mit 60- 70 % N <sub>2</sub> O (Vol %)	0,5*	2,8*
Blut/ Gas-Verteilungskoeffizient (37 °C)	1,4	0,4
Fett/ Gas-Verteilungskoeffizient (37 °C)	64	12
Metabolisierungsrate (%)	< 0,2	< 0,02
Schädigung der Ozonschicht	Ja	Minimal

Tab. 7-1: Eigenschaften von Isofluran und Desfluran ( $MAC_{50}$ : minimale alveoläre Konzentration, die bei 50 % der Patienten eine reflektorische Bewegung der Extremitäten nach einem Hautschnitt verhindert), (\* gilt für einen Erwachsenen mittleren Alters).

Äquilibrationszeit	Korrekturfaktor K*	Korrekturfaktor K
(Minuten)	(Kochsalzlösung)	(Phosphatpuffer)
30	1,24*	1,28
45	1,17*	1,14
60	1,13*	1,09
≥ 90	1,12*	1,06

#### 7.3 Korrekturfaktoren der gastralen Tonometrie

Tab. 7-2: Korrekturfaktoren für die Tonometrie mit dem TRIP<sup>®</sup> NGS-Katheter bei inkompletter Äquilibration (K\*: unter Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung nach Herstellerangabe, K: unter Verwendung von Phosphat-gepufferter physiologischer Kochsalzlösung, experimentell ermittelt).

### 7.4 Veröffentlichungen

Teile der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Müller M, Boldt J, Schindler E, Sticher J, Kelm C, Roth S, Hempelmann G. Effects of low-dose dopexamine on splanchnic oxygenation during major abdominal surgery. Crit Care Med. 1999; 27(11): 2389-2393.

Müller M, Schindler E, Roth S, Schürholz A, Vollerthun M, Hempelmann G. Effects of desflurane and isoflurane on intestinal tissue oxygen pressure during colorectal surgery. Anaesthesia. 2002: 110-115.

## 8 Literaturverzeichnis

- American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20:864-874.
- 2. Aitkenhead AR. Anaesthesia and bowel surgery. Br J Anaesth 1984;56:95-101.
- 3. Armbruster K, Nöldge-Schomburg GF, Dressler IM, Fittkau AJ, Haberstroh J, Geiger K. The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. Anesth Analg 1997;84:271-277.
- 4. Beickert R, von Imhoff C. Suture dehiscence of large intestine: is the surgeon a risk factor? Chirurg 1984;55:645-649.
- 5. Benjamin E, Polokoff, Oropello JM, Leibowitz AB, Iberti TJ. Sodium bicarbonate administration affects the diagnostic accuracy of gastrointestinal tonometry in acute mesenteric ischemia. Crit Care Med 1992;20:1181-1183.
- Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, Young LR, Wahl TA, Diers TL, Phillips-Bute BG, Newman MF, Mythen MG. The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. Anesth Analg 1999;89:514-519.
- 7. Bergofsky EH. Determination of tissue O<sub>2</sub> tensions by hollow visceral tonometers: effect fo breathing enriched O<sub>2</sub> mixtures. J Clin Invest 1964;43:193-200.
- 8. Binder JC, Parkin WG. Non-invasive cardiac output determination: comparison of a new partial-rebreathing technique with thermodilution. Anaesth Intensive Care 2001;29:19-23.
- 9. Boda D, Muranyi L. Gastrotonometry: An aid to the control of ventilation during artificial respiration. Lancet 1959;1:181-182.
- 10. Boyd O, Grounds M, Bennett D. The dependency of oxygen consumption on oxygen delivery in critically ill postoperative patients is mimicked by variations in sedation. Chest 1992;101:1619-1624.
- 11. Boyd O, Mackay CJ, Lamb G, Bland JM, Grounds RM, Bennett ED. Comparison of clinical information gained from routine blood-gas analysis and from gastric tonometry for intramural pH. Lancet 1993;341:142-146.
- 12. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthetase indicating a neural role for nitric oxide. Nature 1990;347:768-770.
- 13. Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P. Monitoring the hepatosplanchnic region in the critically ill patient. Intensive Care Med 1998;24:542-556.

- Brinkmann A, Seeling W, Wolf CF, Kneitinger E, Vogeser F, Rockemann M, Bruckner U, Radermacher P, Buchler M, Georgieff M. The impact of prostanoids on pulmonary gas exchange during abdominal surgery with mesenteric traction. Anesth Analg 1997;85:274-280.
- 15. Broome M, Aneman A, Lehtipalo S, Arnerlöv C, Johansson G, Winsö O, Biber B. Splanchnic vasoconstriction by angiotensin II is arterial pressure dependent. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46:57-63.
- 16. Burnstock G, Ralevic V. New insights into the local regulation of blood flow by perivascular nerves and endothelium. Br J Plastic Surg 1994;47:527-543.
- 17. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple-organ-failure syndrome: the gastrointestinal tract: the 'motor' of MOF. Arch Surg 1986;121:196-208.
- Cengiz M, Crapo RO, Gardner RM. The effect of ventilation on the accuracy of pulmonary artery and wedge pressure measurements. Crit Care Med 1983;11:502-507.
- 19. Clark LC, Jr., Wolf LC, Granger D, Taylor Z. Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. J Appl Physiol 1953;6:189-193.
- 20. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ, Jr., Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. JAMA 1996;276:889-897.
- 21. Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE, Habazettl H, Granetzny T, Peter K, Brendel W. Splanchnic oxygen consumption and hepatic surface oxygen tensions during isoflurane anesthesia. Anesthesiology 1988;69:643-651.
- 22. Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, Wesley RA, Reilly JM, Parillo JE. Endotoxemia in human septic shock. Chest 1991;99:169-175.
- 23. Deitch EA. The role of intestinal barriere failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. Arch Surg 1990;125:403-404.
- 24. Deitch EA, Bridges WM, Ma JW, Ma L, Berg RD, Specian RD. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. Am J Surg 1990;159:394-401.
- 25. Desai VS, Weil MH, Tang W, Yang G, Bissera J. Gastric intramural pCO<sub>2</sub> during peritonitis and shock. Chest 1993;104:1254-1258.
- 26. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, Bonfigli GC, Parra C, Vetere L, Hernandez MS, Fernandez S, Palizas F, Gutierrez G. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. Crit Care Med 1991;19:1040.

- Dufner J, Jensen U, Schumacher E. Beurteilende Statistik Grundlegende Verfahren. In: Statistik mit SAS. 2. Aufl. Stuttgart, Leipzig, Wiesbaden: B. G. Teubner GmbH, 2002:148-189.
- 28. Dullenkopf A, Cornelius A, Gerber AC, Weiss M. Factors affecting performance of air tonometry using the TONOCAP. Anaesth Intensive Care 2002;30:794-799.
- 29. Duranteau J, Sitbon P, Vicaut E, Descorps-Declère A, Vigue B, Samii K. Assessment of gastric mucosal perfusion during simulated hypovolemia in healthy volunteers. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1653-1657.
- 30. Dworkin MJ, Allen-Mersh TG. Effect of inferior mesenteric artery ligation on blood flow in the marginal artery-dependent sigmoid colon. J Am Coll Surg 1996;183:357-360.
- 31. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. Anesthesiology 1993;79:444-453.
- 32. Edouard AR, Degrémont AC, Duranteau J, Pussard E, Berdeaux A, Samii K. Heterogenous regional vascular responses to simulated transient hypovolemia in man. Intensive Care Med 1994;20:414-420.
- 33. Eger EI, II. Partition coefficients of I-653 in human blood, saline, and olive oil. Anesth Analg 1987;66:971-973.
- 34. Elizalde JI, Hernández C, Llach J, Montón C, Bordas JM, Piqué JM, Torres A. Gastric intramucosal acidosis in mechanically ventilated patients: role of mucosal blood flow. Crit Care Med 1998;26:827-832.
- 35. Fegler G. The reliability of the thermodilution method for determination of cardiac output and blood flow in central veins. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci 1957;42:254-266.
- 36. Fiddian-Green RG. Gastric intramucosal pH, tissue oxygenation and acid-base balance. Br J Anaesth 1995;74:591-606.
- 37. Fiddian-Green RG, Baker S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. Crit Care Med 1987;15:153-156.
- 38. Fiddian-Green RG, Haglund U, Gutierrez G, Shoemaker WC. Goals for the resuscitation of shock. Crit Care Med 1993;21:S25-S31.
- 39. Fiddian-Green RG, McGough E, Pittenger G, Rothman E. Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. Gastroenterology 1983;85:613-620.
- 40. Fink MP. Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. Crit Care Med 1991;19:627-641.

- 41. Fleckenstein W, Weiss C. Ein neues Gewebe-pO<sub>2</sub>-Meßverfahren zum Nachweis von Mikrozirkulationsstörungen. Focus MHL 1984;1:74-84.
- 42. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. Crit Care Med 1995;23:1184-1193.
- 43. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. Am J Cardiol 1971;27:392-396.
- 44. Gelman S, Longnecker DE. Isoflurane and hepatic oxygenation. Anesthesiology 1988;69:639-640.
- 45. Ghouri AF, Bodener M, White PF. Recovery profile after desflurane-nitrous oxide versus isoflurane-nitrous oxide in outpatients. Anesthesiology 1991;74:419-424.
- 46. Granger DN, Richardson PD, Kvietys PR, Mortillaro NA. Intestinal blood flow. Gastroenterology 1980;78:837-863.
- 47. Greim CA, Hüttemann E, Knichwitz G, Meier-Hellmann A, Reinhart K, Roewer N, Sakka SG. Erweitertes kardiorespiratorisches Monitoring: Grundlagen. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Hrsg. Intensivmedizin. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2001:250-297.
- 48. Griffin MJ, Breen PM, O'Connor JJ, Hannon V. Desflurane, compared to halothane, augments phenylephrine-induced contraction in isolated rat aorta smooth muscle. Can J Anaesth 2001;48:361-368.
- 49. Groeneveld AB, Kolkman JJ. Splanchnic tonometry: a review of physiology, methodology, and clinical applications. J Crit Care 1994;9:198-210.
- 50. Grote J. Gewebeatmung. In: Schmidt RF, Thews G, Hrsg. Physiologie des Menschen. 24. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona: Springer-Verlag, 1990:637-642.
- 51. Grum CM, Fiddian-Green RG, Pittenger GL, Grant BJ, Rothman ED, Dantzker DR. Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. J Appl Physiol 1984;56:1065-1069.
- 52. Guo X, Xu Z, Ren H, Luo A, Huang Y, Ye T. Effect of volume replacement with hydroxyethyl starch solution on splanchnic oxygenation in patients undergoing cytoreductive surgery for ovarian cancer. Chin Med J 2003;116:996-1000.
- 53. Gutierrez G, Brown SD. Gastric tonometry: a new monitoring modality in the intensive care unit. J Intensive Care Med 1995;10:34-44.
- 54. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, Dubin A, Schiavi E, Jorge M, Pusajo J, Klein F, San Roman E, Dorfman B,

Shottlender J, Giniger R. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992;339:195-199.

- 55. Guzman JA, Kruse JA. Development and validation of a technique for continuous monitoring of gastric intramucosal pH. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:694-700.
- 56. Hamilton-Davies G, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. Intensive Care Med 1997;23:276-281.
- 57. Hamilton MA, Mythen MG. Gastric tonometry: where do we stand? Curr Opin Crit Care 2001;7:122-127.
- 58. Haynes WG, Webb DJ. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. Lancet 1994;344:852-854.
- 59. Heijke S, Smith G. Quest for the ideal anaesthetic agent. Br J Anaesth 1990;64:3-6.
- 60. Heinonen PO, Jousela IT, Blomqvist KA, Olkkola KT, Takkunen OS. Validation of air tonometric measurement of gastric regional concentrations of CO<sub>2</sub> in critically ill septic patients. Intensive Care Med 1997;23:524-529.
- 61. Helman JD, Leung JM, Bellows WH, Pineda N, Roach GW, Reeves JD, III., Howse J, McEnany MT, Mangano DT. The risk of myocardial ischemia in patients receiving desflurane versus sufentanil anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. The S.P.I. Research Group. Anesthesiology 1992;77:47-62.
- 62. Hempelmann G, Boldt J. Die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1993;28:267-268.
- 63. Irvin TT, Goligher JC. Aetiology of disruption of intestinal anastomosis. Br J Surg 1973;60:461-464.
- 64. Janssens U, Hanrath P. Schock. Internist 1994;35:673-689.
- 65. Jones RM. Desflurane and sevoflurane: inhalations anaesthetics for this decade? Br J Anaesth 1990;65:527-536.
- 66. Jordan D, Miller ED, Jr. Isoflurane-induced splanchnic sympathectomy. Anesth Analg 1993;77:291-296.
- 67. Kaiser MM, Wenk H, Sassen R, Müller G, Bruch HP. Ischämische Colitits nach gefäßchirurgischer Rekonstruktion des Bauchaortenaneurysmas. Chirurg 1996;67:380-386.
- 68. Kavarana MN, Frumento RJ, Hirsch AL, Oz MC, Lee DC, Bennett-Guerrero E. Gastric hypercarbia and adverse outcome after cardiac surgery. Intensive Care Med 2003;29:742-748.

- 69. Kessler M, Höper J, Krumme BA. Monitoring of tissue perfusion and cellular function. Anesthesiology 1976;45:184-197.
- 70. Kessler M, Lübbers DW, Krumme BA, Schönleben K, Bünte H. Oxygen tension in different tissues. Bibl Anat 1977;16:146-149.
- 71. Klein TF, Osmer C, Müller M, Junger A, Akintürk H, Hempelmann G. The effect of a pre-operative infusion of Ringer's solution on splanchnic perfusion in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Anaesthesia 2002;57:756-760.
- 72. Knichwitz G. Kontinuierliche intramukosale pCO<sub>2</sub>-Messung: Entwicklung und Stellenwert eines neuen Verfahrens. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;33:S78-S84.
- 73. Knichwitz G, Brüssel T, Reinhold P, Schaumann F, Richter KD, Van Aken H. Early onset of regional intestinal ischemia can be detected with carbon dioxide tension measurement inside the peritoneal cavity. Anesth Analg 2000;91:1182-1187.
- 74. Knichwitz G, Mertes N, Kuhmann M. Improved PCO<sub>2</sub> measurement in six standard blood gas analysers using a phosphate-buffered solution for gastric tonometry. Anaesthesia 1995;50:532-534.
- 75. Knichwitz G, Rötker J, Brüssel T, Kuhmann M, Mertes N, Möllhoff T. A new method for continuous intramucosal pCO<sub>2</sub> measurement in the gastrointestinal tract. Anesth Analg 1996;83:6-11.
- 76. Knichwitz G, Rötker J, Möllhoff T, Richter KD, Brüssel T. Continuous intramucosal pCO<sub>2</sub> measurement allows the early detection of intestinal malperfusion. Crit Care Med 1998;26:1550-1557.
- 77. Kolkman JJ, Otte JA, Groeneveld AB. Gastrointestinal tonometry: methodological considerations with use of fluid and air. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;33:S74-S77.
- 78. Kolkman JJ, Otte JA, Groeneveld AB. Gastrointestinal luminal pCO<sub>2</sub> tonometry: an update on physiology, methodology and clinical applications. Br J Anaesth 2000;84:74-86.
- 79. Kyff JV, Vaughn S, Yang SC, Raheja R, Puri VK. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in patients with acute myocardial infarction. Chest 1989;95:607-611.
- 80. Landow L. Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients. Crit Care Med 1993;21:S84-S91.
- 81. Landow L, Andersen LW. Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. Acta Anaesthesiol Scand 1994;38:626-639.
- 82. Langbein T, Sonntag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms W, Röth EP, Mörs V, Zellner R. Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes

and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. Br J Anaesth 1999;82:66-73.

- 83. Levett JM, Replogle RL. Thermodilution cardiac output: a critical analysis and review of the literature. J Surg Res 1979;27:392-404.
- 84. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L, Bollaert PE. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. Crit Care Med 2003;31:474-480.
- 85. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, Brienzi SL, de Oliveira GG. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. Crit Care Med 2000;28:3396-3404.
- 86. Locke R, Hauser CJ, Shoemaker WC. The use of surface oximetry to assess bowel viability. Arch Surg 1984;119:1252-1256.
- 87. Lundeen G, Manohar M, Parks C. Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1,0 and 1,5 MAC isoflurane anesthesia with or without 50 % nitrous oxide. Anesth Analg 1983;62:499-512.
- 88. Lübbers DW. Methods of measuring oxygen tensions of blood and organ surfaces. Int Anesthesiol Clin 1966;4:103-127.
- 89. Lübbers DW. Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des pO<sub>2</sub>-Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organes. Prakt Anaesth 1977;12:184-193.
- 90. MacDonald PH, Dinda PK, Beck IT, Mercer CD. The use of oximetry in determining intestinal blood flow. Surg Gynecol Obstet 1993;176:451-458.
- 91. Manegold BC. Endoscopic surgery. 10 good reasons for integration of flexible endoscopy into surgery. Chirurg 1998;69:S52-S53
- 92. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995;23:1638-1652.
- 93. Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, McColl I. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. JAMA 1993;270:1203-1210.
- 94. Meier-Hellmann A, Sakka S, Reinhart K. Aspekte zu Überwachungs- und Therapiemöglichkeiten einer gastrointestinalen Minderperfusion bei Sepsis. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;33:S60-S69.
- 95. Merin RG, Bernard JM, Doursout MF, Cohen M, Chelly JE. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and

regional blood flow in the chronically instrumented dog. Anesthesiology 1991;74:568-574.

- 96. Muñoz-Bonet JI, López-Santamaria M, Ruza-Tarrio F, Paz-Cruz JA, Roque J, Gamez M, Grande C, Murcia J. Oxygen consumption, lactate metabolism, and gastric intramucosal pH in an experimental liver transplantation model. Crit Care Med 1998;26:1850-1856.
- 97. Müller M, Boldt J, Schindler E, Sticher J, Kelm C, Roth S, Hempelmann G. Effects of low-dose dopexamine on splanchnic oxygenation during major abdominal surgery. Crit Care Med 1999;27:2389-2393.
- 98. Müller M, Schindler E, Roth S, Schürholz A, Vollerthun M, Hempelmann G. Effects of desflurane and isoflurane on intestinal tissue oxygen pressure during colorectal surgery. Anaesthesia 2002;57:110-115.
- 99. Müller M, Schück R, Erkens U, Sticher J, Haase C, Hempelmann G. Effects of lumbar peridural anesthesia on tissue pO<sub>2</sub> of the large intestine in man. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1995;30:108-110.
- 100. Mythen MG, Webb AR. The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ-dysfunction. Intensive Care Med 1994;20:203-209.
- 101. Mythen MG, Woolf R, Noone RB. Gastric mucosal tonometry: towards new methods and applications. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;33:S85-S90.
- 102. Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT. Pathological supply dependence of systemic and intestinal O<sub>2</sub> uptake during endotoxemia. J Appl Physiol 1988;64:2410-2419.
- 103. Neuhäuser C, Müller M, Bräu M, Scholz S, Böning O, Roth P, Hempelmann G. Partial CO<sub>2</sub> rebreathing technique versus thermodilution: measurement of cardiac output before and after operations with extracorporeal circulation. Anaesthesist 2002;51:625-633.
- 104. Noc M, Weil MH, Sun S, Gazmuri RJ, Tang W, Pakula JL. Comparison of gastric luminal and gastric wall PCO<sub>2</sub> during hemorrhagic shock. Circ Shock 1993;40:194-199.
- 105. Nöldge GF, Priebe HJ, Kopp KH, Pelchen T, Riegel W, Geiger K. Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig. Anesth Analg 1990;71:258-267.
- 106. Nylander E, Lund N, Wranne B. Effect of increased blood oxygen affinity on skeletal muscle surface oxygen pressure fields. J Appl Physiol 1983;54:99-104.
- 107. O`Quinn R, Marini JJ. Pulmonary artery occlusion pressure: clinical physiology, measurement, and interpretation. Am Rev Respir Dis 1983;128:319-326.

- 108. Pacentine GG, Muzi M, Ebert TJ. Effects of fentanyl on sympathetic activation associated with the administration of desflurane. Anesthesiology 1995;82:823-831.
- 109. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. Anesthesiology 1991;74:539-551.
- 110. Papa M, Halperin Z, Rubinstein E, Orenstein A, Gafin S, Adar R. The effect of ischemia of dog's colon on transmural migration of bacteria and endotoxin. J Surg Res 1983;35:264-269.
- 111. Parviainen I, Vaisanen O, Ruokonen E, Takala J. Effect of nasaogastric suction and ranitidine on the calculated gastric intramucosal pH. Intensive Care Med 1996;22:319-323.
- 112. Pearl RG, Rosenthal MH, Nielson L, Ashton JP, Brown BW, Jr. Effect of injectate volume and temperature on thermodilution cardiac output determination. Anesthesiology 1986;64:798-801.
- 113. Petersen S, Freitag M, Hellmich G, Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 1998;13:160-163.
- 114. Price HL, Deutsch S, Marshall BE, Stephen GW, Behar MG, Neufeld GR. Hemodynamic and metabolic effects of hemorrhage in man with particular reference to the splanchnic circulation. Circ Res 1966;18:469-474.
- 115. Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, Peterson N, Yasuda N, Eger EI, II., Weiskopf RB, Damask MC. Clinical characteristics of Desflurane: Minimum Alveolar Concentration. Anesthesiology 1991;74:429-433.
- 116. Reilly PM, Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. Crit Care Med 1993;21:S55-S68.
- 117. Rhodes A, Boyd O, Bland JM, Grounds RM, Bennett ED. Routine blood-gas analysis and gastric tonometry: a reappraisal. Lancet 1997;350:413.
- 118. Riddington D, Venkatesh B, Clutton-Brock T, Bion J. Measuring carbon dioxide tension in saline and alternative solutions: Quantification of bias and precision in two blood gas analyzers. Crit Care Med 1994;22:96-100.
- 119. Riddington D, Venkathesh B, Clutton-Brock T, Bion J. Potential hazards in estimation of gastric intramucosal pH. Lancet 1992;340:547.
- 120. Riddington DW, Venkathesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. JAMA 1996;275:1007-1012.

- 121. Roumen RM, van der Vliet JA, Wevers RA, Goris RJ. Intestinal permeability is increased after major vascular surgery. J Vasc Surg 1993;17:734-737.
- 122. Ruffolo DC, Headley JM. Regional carbon dioxide monitoring: a different look at tissue perfusion. AACN Clin Issues 2003;14:168-175.
- 123. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. Br J Surg 1998;85:355-358.
- 124. Sachs L. Weitere Prüfverfahren. In: Angewandte Statistik. 11. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2002:450-481.
- 125. Sakka SG, Reinhart K, Wegscheider K, Meier-Hellmann A. Is placement of a pulmonary artery catheter still justified soley for the measurement of cardiac output? J Cardiothorac Vasc Anesth 2000;14:119-124.
- 126. Salzman AL, Strong KE, Wang H, Wollert PS, Vandermeer TJ, Fink MP. Intraluminal "ballonless" air tonometry: a new method for determination of gastrointestinal mucosal carbon dioxide tension. Crit Care Med 1994;22:126-134.
- 127. Sasse SA, Chen PA, Berry RB, Sassoon CS, Mahutte CK. Variability of cardiac output over time in medical intensive care unit patients. Crit Care Med 1994;22:232.
- 128. Scheeren TW. Beziehung zwischen Herzminutenvolumen und Sauerstoffverbrauch bei Inhalationsanästhesien und unter dem Einfluß von Katecholaminen. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2000;35:214-219.
- 129. Schiedler MG, Cutler BS, Fiddian-Green RG. Sigmoid intramural pH for prediction of ischemic colitis during aortic surgery. A comparison with risk factors and inferior mesenteric artery stump pressures. Arch Surg 1987;122:881-886.
- 130. Schlichtig R, Bowles SA. Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO<sub>2</sub> in intestine during low flow. J Appl Physiol 1994;76:2443-2451.
- 131. Schneidermann G, Goldstick TK. The oxygen electrode design criteria and performance characteristics: recessed kathode. J Appl Physiol 1978;45:145-154.
- 132. Schück R, Müller M, Fuhrmann J, Grimm H, Spiegel U. Vermeidung von Komplikationen der Viszerosynthese durch intraoperative Messung des Sauerstoffpartialdruckes an Darmanastomosen, Fortschritte in der Chirurgie. 10. Aufl. München: Zuckschwerdt, 1996.
- 133. Sebel PS, Glass PS, Fletcher JE, Murphy MR, Gallagher C, Quill T. Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. Anesthesiology 1992;76:52-59.

- 134. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. Br J Surg 1985;72:606-609.
- 135. Shepherd AP, Kiel JW. A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus. Am J Physiol 1992;262:1136-1142.
- 136. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen dept in the development of organ failure, sepsis, and death in high-risk surgical patients. Chest 1992;102:208-215.
- 137. Shoemaker WC, Kram HB, Appel PL. Therapy of shock based on pathophysiology, monitoring, and outcome prediction. Crit Care Med 1990;18:S19-S25.
- 138. Smiley RM. An overview of induction and emergence characteristics of desflurane in pediatric, adult, and geriatric patients. Anesth Analg 1992;75:S38-S44.
- 139. Solomon S, Albritton DL. Time-dependent ozone depletion potential for shortand long-therm forecasts. Nature 1992;357:33-37.
- Stevens J. Repeated Measures Analysis. In: Applied multivariate statistics for the social sciences. 4. Aufl. Mahwah, New Jersey, London: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 2002:492-558.
- 141. Stevens JH, Raffin TA, Mihm FG, Rosenthal MH, Stetz TW. Thermodilution cardiac output measurement. Effects of the respiratory cycle on its reproductibility. JAMA 1985;253:2240-2242.
- 142. Strätling M, Schmucker P. 100 Jahre Sauerstofftherapie (1902-2002)- Eine medizinhistorische Neubewertung. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2002;37:712-720.
- 143. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Huttner I, Kumle B, Piper SN. Low-flow desflurane and sovoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. Anesth Analg 2000;91:206-212.
- 144. Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil IJ, Waskell L, Eger EI, II. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. Anesth Analg 1991;73:180-185.
- 145. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. Br J Anaesth 1996;77:50-58.
- 146. Takala J, Parviainen I, Siloaho M, Ruokonen E, Hämäläinen E. Saline PCO<sub>2</sub> is an important source of error in the assessment of gastric intramucosal pH. Crit Care Med 1994;22:1877-1879.
- 147. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Gazmuri RJ, Bisera J. Gastric intramural PCO<sub>2</sub> as monitor of perfusion failure during hemorrhagic and anaphylactic shock. J Appl Physiol 1994;76:572-577.

- 148. Tatara T. Continuous intramucosal pCO<sub>2</sub> measurement: is it actually necessary? Anesth Analg 1997;84:235-236.
- 149. Temmesfeld-Wollbrück B, Szalay A, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: partial responsiveness to dopexamine. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1586-1592.
- 150. Temmesfeld-Wollbrück B, Szalay A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Advantage of buffered solutions or automated capnometry in air-filled ballons for use in gastric tonometry. Intensive Care Med 1997;23:423-427.
- 151. Tenhunen JJ, Uusaro A, Karja V, Oksala N, Jakob SM, Ruokonen E. Apparent heterogeneity of regional blood flow and metabolic changes within splanchnic tissues during experimental endotoxin shock. Anesth Analg 2003;97:555-563.
- 152. Thomson IA, Hughes RL, Fitch W, Campbell D. Effects of nitrous oxide on liver haemodynamics and oxygen consumption in the greyhound. Anaesthesia 1982;37:548-553.
- 153. Thomson IR, Bowering JB, Hudson RJ, Frais MA, Rosenbloom M. A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery. Anesthesiology 1991;776-781.
- 154. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysma: an unsolved problem in postoperative care. Ann Surg 1973;178:117-122.
- 155. Tornqvist A, Forsgren A, Faldt K, Jiborn H, Zederfeldt B. Bacterial load and inflammatory reaction in the bowel wall after colonic obstruction. An experimental study in rats. Eur J Surg 1991;157:539-542.
- 156. Tran DD, van Onselen EB, Wensink AJ, Cuest MA. Factors related to multiple organ system failure and mortality in a surgical intensive care unit. Nephrol Dial Transplant 1994;9:S172-S178.
- 157. Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL. Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation. Anesth Analg 1985;64:577-584.
- 158. Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, BradleyE.L. Intestinal circulation during inhalation anesthesia. Anesthesiology 1985;62:462-469.
- 159. Uhlig T, Schmucker P. Intragastrale CO<sub>2</sub>-Messung im Kontext des intensivmedizinischen Routinemonitorings- Methodische Probleme und konzeptionelle Anmerkungen. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;33:S47-S49.
- 160. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. Br J Anaesth 1995;74:149-154.

- 161. Vaisanen O, Ruokonen E, Parviainen I, Bocek P, Takala J. Ranitidine or dobutamine alone or combinded has no effect on gastric intramucosalarterial PCO<sub>2</sub> difference after cardiac surgery. Intensive Care Med 2000;26:45-51.
- 162. Van Bommel J, Siegemund M, Henny CP, Trouwborst A, Ince C. Critical hematocrit in intestinal tissue oxygenation during severe normovolemic hemodilution. Anesthesiology 2001;94:152-160.
- 163. Versprille A. Reliability of cardiac output estimation by thermodilution. Intensive Care Med 1989;15:144.
- 164. Vitcha JF. A history of Forane. Anesthesiology 1971;35:4-7.
- 165. Vollmar B, Conzen PF, Kerner T, Habazettl H, Vierl M, Waldner H, Peter K. Blood flow and tissue oxygen pressures of liver and pancreas in rats: effects of volatile anesthetics and of hemorrhage. Anesth Analg 1992;75:421-430.
- 166. Warltier DC, Pagel PS. Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? Anesth Analg 1992;75:S17-S29.
- 167. Weisel RD, Berger RL, Hechtmann HB. Current concepts measurement of cardiac output by thermodilution. N Engl J Med 1975;292:684.
- 168. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI, II., Yasuda N, Rampil IJ, Ionescu P, Lockhart SH, Johnson BH, Freire B, Kelley S. Cardiovascular Actions of Desflurane in Normocarbic Volunteers. Anesth Analg 1991;73:143-156.
- 169. Weiskopf RB, Eger EI, II., Noorani M, Daniel M. Fentanyl, Emolol, and Clonidine Blunt the Transient Cardiovascular Stimulation Induced by Desflurane in Humans. Anesthesiology 1994;81:1350-1355.
- 170. Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI, II., Noorani M, McKay L, Chortkoff B, Hart PS, Damask M. Rapid inrease in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. Anesthesiology 1994;80:1035-1045.
- 171. Wessel HU, Paul MH, James GW, Grahn AR. Limitations of thermal dilution curves for cardiac output determinations. J Appl Physiol 1971;30:643-652.
- 172. Wiebalck A, Möllhoff T, Hachenberg T, Bach F, Berendes E, Müller M, Emmerich M, Rommelsheim K, Tonner PH, Scholz J, Böttiger BW, Meier-Hellmann A. Perioperative Optimierung des Sauerstoffangebotes bei Hochrisikopatienten. Anästh Intensivmed 2002;43:327-339.
- 173. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, II., Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, Fassoulaki A. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesthesiology 1991;74:489-498.

- 174. Zander R. Die arterio-intramukosale CO<sub>2</sub>-Partialdruck-Differenz (aiDCO<sub>2</sub>). Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;33:S52-S53.
- 175. Zander R, Metzlufft F. Die Leber- das vergessene Organ im Säure-Basen-Haushalt? Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1995;30:S2-S9.
## 9 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. G. Hempelmann, Direktor der Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation. Die Arbeit wurde unter Betreuung von Herrn Dr. M. Müller durchgeführt. Er führte mich in die Thematik ein, ermöglichte die praktische Durchführung der Untersuchungen und unterwies mich durch wissenschaftliche Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse sowie der Erstellung dieses Manuskriptes. Herrn Dr. Müller gilt mein ganz besonderer aufrichtiger Dank. Ohne seine geduldige, kompetente, allseits freundliche Hilfestellung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke Frau König, Frau Heinz, Frau Weber, dem Pflegepersonal und allen weiteren beteiligten Mitarbeitern der Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin für ihre Hilfsbereitschaft.

Der Firma Pharmacia & Upjohn GmbH (Erlangen, Deutschland) danke ich für die Unterstützung des Studienprojektes.

Herrn Diplommathematiker M. Mogk bin ich zu großem Dank für seine Beratung bei der computergestützten statistischen Auswertung dieser Arbeit verpflichtet.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem lieben Mann Benedikt für ihre unermüdliche Motivation und Geduld bedanken.

Schließlich danke ich Frau Cosima Leist für ihre liebevolle Unterstützung bei der Betreuung unseres Sohnes Vincent während der Erstellung des Manuskriptes zu dieser Arbeit.

# 10 Lebenslauf

#### Persönliche Daten

Name	Sabine Folz, geb. Roth
Anschrift	Zum Steinbruch 10, 35043 Marburg
Geburtsdatum, -ort	26.06.1970 in Lich, Kreis Gießen, Hessen
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Eltern	DiplIng. Klaus Roth, Bauoberrat i. R.
	Hannelore Roth, geb. Bindemann, Bürokauffrau
Geschwister	Ein Bruder, Florian Roth, geb. am 31.03.1975
Familienstand	Verheiratet seit 10.10.2001 mit Dr. Benedikt J. Folz
Kinder	Ein Sohn, Vincent M. Folz, geb. 30.12.2001
	Eine Tochter, Henriette F. Folz, geb. 14.12.2004

### Schulausbildung und Hochschulstudium

1976 - 1980	Grundschule in Gießen-Allendorf
1980 - 1986	Gymnasium, Brüder-Grimm-Schule in Gießen
1986 -1989	Gymnasium, Liebigschule in Gießen
18.05.1989	Allgemeine Hochschulreife (Abitur), Note: 1,0
1989 - 1991	Grundstudium der Chemie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Diplomvorprüfung absolviert in Physik und Organische Chemie, Note: gut-
1991 - 1997	Studium der Humanmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen
03.11.1997	Ärztliche Prüfung (3. Staatsexamen), Gesamtnote: 1,66

#### Berufliche Laufbahn

01.12.1997-	Ärztin im Praktikum in der Abteilung Anaesthesiologie,
31.05.1999	Intensivmedizin, Schmerztherapie der Justus-Liebig- Universität Gießen (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Hempelmann)
Seit 01.06.1999	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Weiterbildung zur Fachärztin für Anästhesie in der Abteilung Anästhesie und Intensivtherapie der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. H. Wulf)