

**EINFLUSS DER DRUCKENTLASTUNG AUF DIE
ORGANFUNKTION UND -MORPHOLOGIE
IN EINEM PORCINEN MODELL DES
ABDOMINELLEN KOMPARTMENTSyndroms**

ULRICH STEFAN JAUTZ

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2007

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2007

© 2007 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Universitätsklinikum Aachen
Betreuer: PD Dr. A. Schachtrupp
Eingereicht über das Institut für Veterinärpathologie der
Justus-Liebig-Universität Gießen
im Fachbereich vertreten durch: Prof. Dr. M. Reinacher

**Einfluss der Druckentlastung auf die Organfunktion
und -morphologie in einem porcinen Modell des
abdominellen Kompartmentsyndroms**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

eingereicht von

ULRICH STEFAN JAUTZ
Tierarzt aus Freiburg

Gießen 2007

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Manfred Reinacher

1. Berichterstatter: PD Dr. A. Schachtrupp

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Reinacher

Tag der mündlichen Prüfung: 28. März 2007

	Seite
1. Einleitung	01
2. Einführung in die Thematik	03
2.1 Das Abdominelle Kompartmentsyndrom	03
2.1.1 Definition	03
2.1.2 Geschichtliche Entwicklung	04
2.1.3 Pathophysiologie	05
2.1.4 Aktueller Stand der Forschung	08
3. Material und Methoden	10
3.1 Versuchstiere und Tierhaltung	10
3.2 Versuchsablauf	11
3.2.1 Präoperative Vorbereitung	11
3.2.2 Operative Vorbereitung	12
3.2.3 Einteilung der Versuchstiergruppen	14
3.2.4 Versuchsablauf	14
3.2.5 Überwachung des Herz-Kreislaufsystems	15
3.2.6 Beatmung und Blutgasanalyse	15
3.2.7 Serumparameter	16
3.2.8 Diurese	16
3.3 Sektionsprotokoll	16
3.3.1 Probenentnahme	16
3.3.2 Probenaufarbeitung	17
3.4 Histopathologie	17
3.4.1 Hämatoxylin-Eosin Färbung (HE)	17
3.5 Histopathologische Beurteilung des Gewebes Schadens	18
3.5.1 Histopathologische Untersuchung des Herzens	18
3.5.2 Histopathologische Untersuchung der Lunge	19
3.5.3 Histopathologische Untersuchung des Ösophagus	21
3.5.4 Histopathologische Untersuchung des Magens	21
3.5.5 Histopathologische Beurteilung des Darmes	22

Inhaltsverzeichnis

3.5.6	Histopathologische Untersuchung der Leber	22
3.5.7	Histopathologische Untersuchung der Niere	25
3.5.8	Histopathologische Untersuchung der Milz	27
3.5.9	Histopathologische Untersuchung der Lymphknoten	27
3.5.10	Histopathologische Untersuchung der Muskulatur	28
3.6	Statistik	30
4.	Ergebnisse	31
4.1	Herz- Kreislauf	31
4.1.1	Herzzeitvolumen (HZV)	31
4.1.2	Mittlerer arterieller Druck (MAD)	32
4.1.3	Zentralvenöser Druck (ZVD)	33
4.1.4	Herzfrequenz (HF)	34
4.1.5	Flüssigkeitssubstitution	35
4.2	Beatmung	35
4.2.1	Inspiratorischer Beatmungsspitzendruck (PIP)	35
4.3	Blutgasanalyse	36
4.3.1	pH-Wert des Blutes	36
4.3.2	Sauerstoffpartialdruck (pO_2)	37
4.3.3	Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2)	37
4.3.4	Sauerstoffsättigung (SO_2)	37
4.3.5	Hämoglobinkonzentration	38
4.3.6	Hämatokrit	38
4.4	Serumparameter	38
4.4.1	Bilirubin	38
4.4.2	Harnstoff	38
4.4.3	Kreatinin	39
4.4.4	Alkalische Phosphatase (AP)	39
4.4.5	Alanin-Amino-Transferase (ALT)	39
4.5	Diurese	40
4.6	Histopathologische Ergebnisse	40
4.6.1	Histopathologie des Herzens	40

Inhaltsverzeichnis

4.6.2	Histopathologie der Lunge	41
4.6.3	Histopathologie des Ösophagus	43
4.6.4	Histopathologie des Magens	43
4.6.5	Histopathologie des Darmes	44
4.6.6	Histopathologie der Leber	45
4.6.7	Histopathologie der Niere	46
4.6.8	Histopathologie der Milz	47
4.6.9	Histopathologie der Lymphknoten	47
4.6.10	Histopathologie der Muskulatur	48
	Histologiebilder	49
5.	Tabellen	59
6.	Diskussion	64
6.1	Kritische Beurteilung des Studiendesigns	64
6.1.1	Wahl der geeigneten Versuchstiere	64
6.1.2	Versuchsdauer	65
6.1.3	Höhe des IAD	66
6.1.4	Anästhesie der Versuchstiere	66
6.1.5	Kontrollierte mechanische PEEP Beatmung	67
6.1.6	Druckerhöhung mittels CO ₂ -Insufflation	68
6.2	Einfluß eines erhöhten IAD auf das Herz-Kreislaufsystem	69
6.2.1	Herzzeitvolumen und Flüssigkeitssubstitution	69
6.2.2	Mittlerer arterieller Druck	71
6.2.3	Zentraler Venendruck	72
6.2.4	Herzfrequenz	73
6.2.5	Histopathologie des Herzens	73
6.3	Einfluß eines erhöhten IAD auf die Atmung	74
6.3.1	Beatmungsspitzenruck	74
6.3.2	pH-Wert des Blutes	75
6.3.3	Kohlendioxid-(pCO ₂) und Sauerstoffpartialdruck (pO ₂)	75

Inhaltsverzeichnis

6.3.4	Histopathologie der Lunge	76
6.4	Einfluß eines erhöhten IAD auf Ösophagus und Magen	77
6.5	Einfluß eines erhöhten IAD auf Dünndarm und Kolon	78
6.6	Einfluß eines erhöhten IAD auf die Leberfunktion	78
6.6.1	Bilirubin, ALT, AP	78
6.6.2	Histopathologie der Leber	79
6.7	Einfluß eines erhöhten IAD auf die Nierenfunktion	80
6.7.1	Harnstoff	80
6.7.2	Kreatinin	80
6.7.3	Diurese	81
6.7.4	Histopathologie der Niere	81
6.8	Einfluß eines erhöhten IAD auf Milz und lymphatisches System	82
6.9	Einfluß eines erhöhten IAD auf die Muskulatur	83
6.10	Schlußfolgerung	84
7.	Zusammenfassung	85
8.	Summary	87
9.	Literaturverzeichnis	89
	Pathologieprotokoll	102
	Verzeichnis der Abkürzungen	103

Einleitung

Das abdominelle Kompartmentsyndrom (ACS) kann durch eine pathologische Erhöhung des intraabdominellen Druckes (IAD) auf über 20 mmHg zu Funktionseinbußen verschiedener Organsysteme führen. Neben einer Einschränkung der globalen kardiozirkulatorischen Leistung sowie der renalen und pulmonalen Funktion sind häufig auch Leber und Intestinum betroffen und die Prädisposition zu einem Multiorgan dysfunktionssyndrom (MODS) ist gegeben [72, 20, 43, 31, 86, 51, 99]. Die Minderung des Herzzeitvolumens (HZV) und eine druckinduzierte Minderdurchblutung des jeweiligen Organsystems gelten als ursächlich für diese Funktionseinbußen.

Unbehandelt führt das abdominelle Kompartmentsyndrom zum Multiorganversagen (MOV) und die Mortalität beträgt über 60% [119].

Auslöser eines ACS können beispielsweise Trauma, Entzündung, Gefäßschaden oder Verbrennung sein. Die Häufigkeit des ACS in Abhängigkeit von seiner Ursache weist eine beträchtliche Schwankungsbreite auf [74, 47, 76]. Prospektiv-randomisierte klinische Studien liegen nicht vor und sind aufgrund der variablen Inzidenz und der hohen Mortalität nicht absehbar.

In einem Tiermodell zum ACS mit einer intraabdominellen Druckerhöhung über 24 Stunden sank das Herzzeitvolumen signifikant um bis zu 80% ab. Außerdem waren der Beatmungsspitzenruck, die Leberenzyme ALT und AP, Lipase und Laktat signifikant erhöht und bei allen Versuchstieren kam es zu einer Anurie. Eine histopathologische Untersuchung ergab mittelgradige Organschäden an Lunge, Leber und Niere [100]. Ob diese negativen Auswirkungen Folge des reduzierten Herzzeitvolumens sind, ist bislang unbekannt.

Daher sollte in der nachfolgenden Untersuchung im genannten Modell und unter vergleichbaren Versuchsbedingungen untersucht werden, ob durch den Ausgleich des HZV die Funktion der einzelnen Organsysteme unter dem Einfluß eines erhöhten IAD aufrecht erhalten und die Organschäden vermieden werden können.

In mehreren Studien führte eine operative abdominelle Dekompression sowohl zu einer Verbesserung der verschiedenen Organfunktionen als auch zu einer Normalisierung der Kreislaufparameter [36, 52, 26]. Andere Arbeitsgruppen berichteten dagegen auch nach durchgeführter Dekompressionsbehandlung über persistierende Störungen der Hämodynamik sowie über Organschäden im Sinne eines Reperfusionssyndromes [52, 36, 76, 26, 71].

In der nachfolgenden Studie sollte daher auch untersucht werden, ob durch eine Dekompression in Verbindung mit einem ausgeglichenen Herzzeitvolumen die Organfunktionen normalisiert werden können oder ob eine Verschlechterung im Sinne eines Reperfusionssyndromes auftritt. Weiterhin war zu klären, ob eine Druckentlastung in diesem Modell zu Störungen der Hämodynamik führt.

Entsprechende Erkenntnisse würden die Bedeutung einer adäquaten Volumensubstitution unter den Bedingungen eines pathologisch erhöhten intraabdominellen Druckes unterstreichen. Weiterhin würden Bedenken hinsichtlich eines durch Druckentlastung bedingten Reperfusionssyndromes die Grundlage entzogen werden.

Einführung in die Thematik

2.1 Das Abdominelle Kompartmentsyndrom

2.1.1 Definition

Das Kompartmentsyndrom ist definiert als pathologische Druckerhöhung in einer umschriebenen Körperhöhle. Als Konsequenz daraus resultiert zunächst eine venöse, später auch eine arterielle Durchblutungsstörung der Organe und anatomischen Strukturen, die sich innerhalb dieses Kompartiments befinden. Nachdem der Begriff *Kompartmentsyndrom* zunächst nur auf Druckerhöhungen im Bereich von Faszienlogen der Muskulatur bezogen wurde, umfaßt das Krankheitsbild heute auch Druckerhöhung innerhalb der Abdominalkavität. Denn obwohl die Begrenzungen des Abdominalraumes insgesamt deutlich elastischer sind als die Faszienlogen der Muskulatur, handelt es sich dennoch auch bei der Bauchhöhle um ein umschriebenes Kompartiment.

Die Bezeichnung *Abdominelles Kompartmentsyndrom* wurde in der Humanmedizin Anfang der 80er Jahre von Kron [63] als intraabdominelle Druckerhöhung mit konsekutiver Organdysfunktion definiert. Moore [74] griff diese Definition auf und erweiterte sie um folgende Faktoren: Neben der intraabdominellen Druckerhöhung forderte er einen Beatmungsdruck des Menschen >40 cmH₂O, einen Horowitzquotienten von <150 Torr, eine katecholaminpflichtige hämodynamische Instabilität, eine Abnahme der Urinausscheidung auf $<0,5$ ml/kg/h sowie einen Blasendruck von >20 mmHg. Gemäß einer aktuellen Definition sowohl der World Society on Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) [131] als auch von Malbrain [69] ist ein ACS beim Menschen schon dann gegeben, wenn ein IAD von über 20 mmHg und ein neuauftretendes Versagen eines Organsystemes vorliegt. Ursächlich entsteht ein ACS häufig als Folge einer intestinalen Ödembildung im Rahmen einer abdominalen Erkrankung oder Verletzung. Beispiele sind Blutung, Entzündung, Ileus oder Polytrauma [1, 6, 9, 26, 36, 52, 53, 55, 120]. Jedoch ist

es auch beschrieben nach chirurgischen Eingriffen beim Menschen, z.B. im Rahmen intra- oder retroperitonealer Nachblutungen, postoperativer Darmwandschwellungen, einer Tuchtamponade oder eines erzwungenen Bauchdeckenverschlusses unter Spannung [1, 24]. Selbst beim Fehlen jeglicher klinischer Symptomatik gilt eine intraabdominelle Druckerhöhung beim Menschen auf 20-25 cmH₂O als intraabdominelle Hypertension (IAH) und diese wiederum Vorläufer des ACS [52].

2.1.2 Geschichtliche Entwicklung

Schon seit dem 19. Jahrhundert ist bekannt, daß eine intraabdominelle Hypertonie mit konsekutivem ACS schwerwiegende Parenchymschäden bis hin zum vollständigen Organversagen verursachen kann.

Erstmals im Jahre 1867 brachte Wendt [123] eine Nierenfunktionsstörung mit dem erhöhten intraabdominellen Druck des Patienten in Verbindung. Trotzdem war das Interesse am Krankheitsbild des ACS und dessen Folgen bis Anfang des 20. Jahrhunderts eher gering. 1911 beobachtete Emerson [38] an einem Tiermodell mit Katzen, daß die Erhöhung des IAD zu einer signifikanten Reduktion der Nierenfunktion sowie einer Störung der globalen Zirkulation bis hin zum Herzversagen führen kann. 1947 zeigten Bradley und Bradley [14] in einer Studie an 17 gesunden jungen Männern, daß ein erhöhter IAD eine Reduktion des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate bewirkt, was er der Steigerung des Venendruckes zuschrieb. Darüber hinaus erkannte er, daß sich die Erhöhung des Druckes nicht auf die Bauchhöhle beschränkt, sondern auch den Rest des Körpers betrifft. Im Jahr 1951 beschrieb Baggot [2] eine erhöhte Mortalitätsrate bei Patienten, bei denen nach abdominellem Eingriff ein forcierter Bauchdeckenverschluß durchgeführt wurde, obwohl aufgrund von aufgegasen Darmschlingen ein stark erhöhter IAD vorlag. Diese Ergebnisse fanden allerdings zunächst wenig Beachtung. Erst seit den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts mehren sich die Forschungsvorhaben zur Ergründung der Pathophysiologie des ACS.

2.1.3 Pathophysiologie

Abdominelle Erkrankungen wie beispielsweise Ileus, Peritonitis oder Pankreatitis können durch Induktion eines Ödems der Darmwand oder des Mesenteriums zu einer Erhöhung des intraabdominellen Druckes führen. In seltenen Fällen resultieren auch chronische Erkrankungen, wie beispielsweise Leberzirrhosen oder großvolumige abdominelle Tumoren in einem ACS [21, 42, 68]. Das ACS kann jedoch auch als Folge chirurgischer Eingriffe entstehen. Eine Ursache für ein „iatrogenes“ ACS ist der forcierte Bauchdeckenverschluß trotz bestehenden Darmwandödems nach operativer Sanierung eines pathologischen Prozesses in der Abdominalregion. In einigen Fällen wurden statt herkömmlichen Nahtmaterials sogar Stahldrähte mit Gegendruckplatten verwendet, um einen Bauchdeckenverschluß zu erzwingen - eine heute obsoletere Vorgehensweise [15, 39, 84, 128]. Mittlerweile hat sich vielmehr die Erkenntnis durchgesetzt, daß im Falle eines traumatisch bedingten ACS neben der Blutstillung auch die abdominelle Druckentlastung als Erstmaßnahme indiziert ist [40].

Das ACS beeinflusst in unterschiedlichem Ausmaß und zeitlicher Latenz die einzelnen Organsysteme [102]. Dabei reagieren die Nieren am empfindlichsten auf eine solche intraabdominelle Druckerhöhung [26, 61, 82]. Beispielsweise trat in einer Studie an Hunden eine Niereninsuffizienz bereits ab einem IAD von 15 mmHg auf [43]. Pathophysiologisch kommt es hierbei zunächst zu einer Reduktion des venösen Abflusses [129], später auch der arteriellen Perfusion der Niere [34, 89, 105]. Daneben findet sich ein erhöhter renaler Widerstand, eine alterierte Blutführung im Parenchym (kortikomedulläres shunting) [24], eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate sowie eine erhöhte tubuläre Natrium- und Wasserretention [43, 61]. Entscheidend für das Ausmaß der Niereninsuffizienz ist dabei der erhöhte renale Gefäßwiderstand. Er resultiert einerseits aus der unmittelbaren Organkompression, andererseits aus der gesteigerten Sekretion antidiuretischer Hormone wie Renin und Angiotensin [11, 66]. In einem Schweinemodell von Schachtrupp et al. [99] sank die Urinproduktion bei einem IAD von 30 mmHg bereits nach vier Stunden auf 25%.

Im gleichen Versuch trat eine Anurie schließlich nach 20stündiger Druckbelastung ein.

Ebenfalls bereits im Anfangsstadium eines ACS kommt es zu respiratorischer Insuffizienz, Hypoxie und Hyperkapnie, deren Ausmaß in Abhängigkeit zum IAD steht. Bei maschineller Beatmung ist eine Erhöhung des Beatmungsspitzendruckes (PIP) typisch, wobei dieses „Hauptmerkmal“ des ACS bei regelhafter Anwendung einer druckkontrollierten Beatmung zunehmend in den Hintergrund tritt [48, 57, 59, 77, 90, 91]. Neben einer Atelektasenbildung in den basalen Anteilen der Lunge ist vor allem der Zwerchfellhochstand verantwortlich für die Reduktion der Lungencompliance und somit auch der Lungenfunktion [13, 53, 77, 78, 96]. Schon ein IAD von 15 mmHg bedingt beim Menschen einen Anstieg des Beatmungsspitzendruckes und des Plateaudruckes um 50% bzw. 81% sowie eine Abnahme der Lungencompliance um 25-50% [4, 44, 79]. Durch diese Veränderungen wird der alveoläre Gasaustausch signifikant eingeschränkt. Außerdem bedingt die Erhöhung des intrathorakalen Druckes einen Anstieg des pulmonalkapillären Widerstands mit konsekutiver Rechtsherzbelastung [40, 49].

Das Spätstadium des ACS beim Menschen ist gekennzeichnet durch eine Linksherzinsuffizienz. Bedingt durch einen Volumenmangel, dessen Ursache noch nicht vollständig geklärt ist, und über eine Kompression der Vena cava inferior führt die Erhöhung des IAD zu einer Reduktion des venösen Rückstroms mit Senkung der kardialen Vorlast. Außerdem resultiert die Erhöhung des intrathorakalen Druckes in einer Steigerung der Nachlast. Beide Mechanismen münden letztlich in einem reduzierten Herzzeitvolumen (*Low-cardiac-output-syndrome*) mit entsprechender klinischer Symptomatik [5, 65, 73, 90, 95]. Robotham et al. [95] bezeichneten den Zusammenhang zwischen der Erhöhung des intraabdominellen Druckes und der konsekutiven Linksherzinsuffizienz als „*heart lung diaphragm interdependence*“. In entsprechenden Studien von Schachtrupp et al. beim Schwein [100] fand sich ein um bis zu 80% reduziertes HZV.

Bezüglich des Intestinaltraktes beim Menschen führen schon Druckerhöhungen von nur 10 mmHg zu einem reduzierten Blutfluß in der A. mesenterica superior,

der A. hepatica communis und der V. porta [20, 30, 31, 51, 72]. Bei experimentellen Untersuchungen am Schwein zu druckinduzierten Funktionsveränderungen von Leber und Pankreas zeigte sich nach zweistündiger Steigerung des IAD auf 40 mmHg eine signifikante Reduktion der Lebermikrozirkulation [86]. Nach 24stündiger Druckbelastung fanden sich bei Vorversuchen am Schwein ein deutlicher Anstieg der Serumaktivität von AST, ALT und AP sowie eine substantielle Erhöhung des Bilirubinspiegels. Außerdem stieg auch die Serumlipase deutlich an, was als Hinweis auf eine Integritätsstörung des Pankreas im Rahmen eines Multi-Organ dysfunktionssyndromes (MODS) zu werten ist [99]. Bezüglich des Intestinums ist nach dreistündiger Druckerhöhung auf 16-20 mmHg eine relevante Reduktion des mesenterialen und intramuralen Blutflusses nachweisbar [51]. Bei Drücken von 40 mmHg zeigten sich bereits nach kurzer Zeit in Tiermodellen verschiedener Spezies Perfusionsdefizite im Bereich von Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon [20, 30, 72]. Die verminderte Durchblutung der Darmmukosa führte aufgrund des einsetzenden anaeroben Stoffwechsels zu einer Azidose. Diese wiederum induzierte die Freisetzung von Mediatoren durch Monozyten und Makrophagen, wodurch letztlich eine Erhöhung der Darmwandpermeabilität mit konsekutiver Translokation von Bakterien in den Pfortaderkreislauf hervorgerufen wurde [29, 32, 37]. Eine transmurale Nekrose trat aufgrund der relativ geringen Ischämieempfindlichkeit des Darmes dagegen erst vergleichsweise spät auf [103].

Das ACS hat mittelbar auch Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem. So führte der erhöhte intrathorakale Druck über eine Reduktion des venösen zerebralen Abstromes zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes, wodurch der zerebrale Perfusionsdruck sank [9, 40, 50, 56, 75, 104]. Dieses Pathophänomen kann bei Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzung die traumabedingte Hirnschädigung im Sinne eines sogenannten *Second-Hit* aggravieren.

Diese Pathomechanismen lassen den Schluß zu, daß das ACS eine Prädisposition zu einem Multiorganversagen (MOV) darstellt. Das MOV ist als Endstrecke eines Multiorgan dysfunktionssyndromes (MODS) zu verstehen,

welches durch eine latente, kompensierte Minderfunktion mindestens dreier Organsysteme gekennzeichnet ist.

2.1.4 Aktueller Stand der Forschung

Untersuchungen zur Häufigkeit des ACS erfolgten bislang überwiegend an traumatisierten Patienten. Dabei fand sich in Abhängigkeit von der Schwere des Bauchtraumas eine Häufigkeit des Auftretens bei 0,5 bis 15% der Traumapatienten [47, 74, 76].

Daß es im Rahmen eines ACS auch zu Parenchymschäden kommen kann, wurde von Töns et al. [121] am Hausschwein gezeigt. Nach einer Erhöhung des IAD auf 30 mmHg über 24 Stunden hinweg, konnten im Rahmen der histologischen Untersuchung auch Gewebsschäden an den Abdominalorganen nachgewiesen werden. Das ACS muß somit als prädisponierender Faktor für das Eintreten eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) gewertet werden. Unklar ist bislang jedoch, wodurch die Organschäden verursacht werden. Töns et al. [121] und andere Arbeitsgruppen [58, 43] konnten eine Reduktion des HZV um bis zu 60-80% nachweisen, wobei die Höhe der Reduktion abhängig war vom intravasalen Volumenstatus sowie der Höhe und Dauer der intraabdominellen Druckerhöhung. Es bleibt daher zu klären, ob die beobachteten Organschäden auch bei nicht reduziertem HZV auftreten. Diesbezügliche Untersuchungen fehlen bislang.

Die operative Dekompression gilt bei klinisch gesichertem ACS als Therapie der Wahl. Postoperativ läßt sich eine deutliche Rekompensation der renalen und respiratorischen Funktion beobachten. So zeigten Studien an Patienten mit entzündungsbedingt erhöhtem IAD, daß die Nierenfunktion bei zunächst bestehender Anurie nach druckentlastender Laparotomie wieder einsetzte [36, 52, 106]. Weiterhin wurde eine Verbesserung der Oxygenierung, der Ventilation und des HZV beobachtet [26].

Im Gegensatz dazu stehen die schweren Nebenwirkungen der Druckentlastung wie beispielsweise arterielle Hypotonie, Asystolie und supraventrikuläre

Arrhythmien [52, 60, 76]. Die Auslöser für diese Komplikationen, die bei 12-25% aller Patienten mit ACS nach Entlastungs-OP auftreten, sind derzeit noch unbekannt. Diskutiert werden eine zu plötzliche Senkung der Nachlast, die Einschwemmung hypoxämischer Stoffwechselprodukte oder eine extreme Abnahme des Gefäßwiderstandes im Splanchnikusgebiet. Der beschriebene Symptomenkomplex wird unter dem Begriff des *Reperfusionssyndroms* zusammengefaßt [26, 36, 52]. Therapeutische Ansätze wie beispielsweise eine Volumensubstitution oder die Medikation mit Antikoagulantia werden kontrovers diskutiert. Die Diskussion erfolgt dabei bislang auf der Grundlage klinischer Beobachtungen und invasiv gemessener Druckwerte. Die systematische Untersuchung der hämodynamischen Verhältnisse nach Entlastung eines abdominalen Kompartmentsyndroms unter Erfassung von Blutvolumina in verschiedenen Kompartimenten ist bislang nicht erfolgt.

Eine möglichst rasche Reperfusion intestinaler Organe ist ohne Zweifel essentiell, allerdings verstärkt die Reperfusion mutmaßlich auch den bereits initiierten Parenchymschaden [7, 71]. Die Reperfusion ischämischen Gewebes verursacht, obwohl notwendig für die Reparation des entstandenen Schadens, eine Kaskade von Entzündungsreaktionen wie Aktivierung von Monozyten und neutrophilen Granulozyten mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Dadurch kommt es einerseits zu Veränderungen der Hämodynamik, andererseits zu Permeabilitätsstörungen des Darmes mit Translokation von Bakterien.

Untersuchungen hierzu erfolgten bislang am Tiermodell mittels partieller oder vollständiger Okklusion mesenterialer Arterien. Im Rahmen einer intraabdominellen Druckbelastung ist jedoch vornehmlich der venöse Abstrom eingeschränkt, so daß diese Modelle nur bedingt geeignet erscheinen.

Bislang ist unklar, ob eine nachgeschaltete Reperusionszeit den entstandenen Schaden im Sinne eines Reperfusionssyndromes steigert oder eine Reversibilität besteht.

Material und Methoden

Der Tierversuch wurde von der Bezirksregierung Köln unter der Tierversuchsantragsnummer 23.293.2-AC 18, 49/99 genehmigt.

Pflege und Behandlung der Tiere erfolgten in Übereinstimmung mit dem deutschen Tierschutzgesetz und dem europäischen Übereinkommen vom 18.3.1986 zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere.

3.1 Versuchstiere und Tierhaltung

Es wurden insgesamt 18 männliche, kastrierte Hausschweine (Deutsche Landrasse) mit einem Gewicht im Median von 48,0 kg untersucht. Die Tiere stammten aus dem Zuchtbetrieb von Hr. Hartmann aus Kalkar. Die Haltung der Tiere erfolgte im Institut für Versuchstierkunde der RWTH Aachen unter der Leitung von Prof. Dr. med. vet. W. Küpper.

Die Tiere wurden eine Woche vor Versuchsbeginn im Klinikum isoliert aufgestellt. Nach einer Eingangsuntersuchung durch Tierärzte des Instituts, vornehmlich auf Atemwegserkrankungen und abnorme Herzgeräusche, wurden sie eine Woche vor Versuchsbeginn in Quarantäne gehalten und standardisiert ernährt. Trinkwasserversorgung erfolgte über Selbsttränken. Durch dreimalige Antibiotikagabe (Duphamox) in der Dosierung von 10 mg/kg i.m. im Abstand von zwei Tagen, ließen sich die sonst häufig auftretenden Atemwegserkrankungen vermeiden. Während der letzten 12 Stunden vor Versuchsbeginn hatten die Tiere lediglich Zugang zu Wasser ad libitum.

3.2 Versuchsablauf

3.2.1 Präoperative Vorbereitung

Am Versuchstag erfolgte zunächst die Prämedikation der Tiere mit einer intramuskulären Verabreichung von 5 ml Azaperon (Stresnil 10%) und 1 ml Atropin (1%). Nach 10 Minuten erfolgte eine weitere Gabe von 5 ml Ketamin (Ketavet 10%) intramuskulär, sowie die Anlage einer Venenverweilkanüle in der Ohrtrandvene.

Durch die intravenöse Verabreichung von 3 mg Pentobarbital (Narcoren) pro kg Körpergewicht war die Narkosetiefe ausreichend, um bei erhaltener Spontanatmung eine Intubation durchführen zu können. Nach der Intubation wurde das Tier gewogen und für den gesamten Versuchsablauf auf dem Rücken gelagert.

Anschließend wurde eine Fünf-Punkt EKG-Ableitung angelegt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte im weiteren Verlauf durch kontinuierliche Perfusorapplikation (Fa. Braun, Melsungen, Deutschland) mit durchschnittlich 8 mg Ketamin (Ketavet) und 2,5 mg Pentobarbital (Narcoren) pro Stunde. Diese Dosis reichte zur Erzeugung chirurgischer Toleranz bei der Katheterplatzierung aus.

Die Beatmung erfolgte volumenkontrolliert über einen Respirator Typ Servo 900 C (Fa. Siemens, Solna, Schweden) mit einer durchschnittlichen Atemfrequenz (AF) von 15/min, einem Atemzugvolumen von 6-8ml/kg, bei einem PEEP von 5 cm H₂O, wobei der Beatmungsspitzenruck (PIP) 20 mmHg nicht überstieg. Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) wurde mit 30% vorgewählt, wobei Atemminutenvolumen und FiO₂ mit Hilfe von Blutgasanalysen so eingestellt wurden, daß bei Untersuchungsbeginn leicht hypokapnische (pCO₂: 32-38 mmHg) und hyperoxämische (pO₂: 125-175 mmHg) Bedingungen vorlagen. Via Infusomat (Fa. Braun, Melsungen Deutschland) erfolgte die kontinuierliche Gabe von 80 ml/h isotoner Vollelektrolyt-Lösung (Ringer-Lösung) sowie 20 ml/h Hydroxyethylstärke (HAES 10%).

Mittels Heizdecken wurde die Körpertemperatur zwischen 36 und 38°C gehalten.

3.2.2 Operative Vorbereitung

Alle operativen Eingriffe wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt.

Über einen ca. 5 cm langen Schnitt entlang des M. sternocleidomastoideus wurde zunächst die linke Vena (V.) jugularis externa freipräpariert und unter Sicht ein 12 French Dialyse-Katheter (Arrow GmbH, Erding, Deutschland) nach Seldinger-Technik eingebracht. Hierdurch erfolgte eine kontinuierliche Applikation von Narcoren und Heparin (Rate 10000 IE/Tag) mittels Perfusor sowie die Gabe der isotonischen Vollelektrolyt-Lösung (Ringer-Lösung).

Auch auf der rechten Seite wurde die Vena jugularis externa freipräpariert. Hier erfolgte die Platzierung eines Swan-Ganz-Katheter (Pulmonalkatheter Ref.-Art.-Nr. 680099, Fa. Becton Dickinson Infusion Therapy Syst. PTE Sandy, Utah, USA) über eine Pulmonalisschleuse (Arrow GmbH, Erding, Deutschland). Die Platzierung des Pulmonalkatheters in der Pulmonalarterie in Wedge-Position wurde mit Hilfe der abgeleiteten Druckkurven kontrolliert. Über diesen Zugang erfolgte während des gesamten Versuches kontinuierliches hämodynamisches, volumetrisches Monitoring. Alle auf den intravasalen Blutfluß einwirkenden Faktoren wurden so überwacht. Mittels eines Druckaufnahmesystems wurde über die gesamte Versuchsdauer der mittlere arterielle Druck (MAD) und der zentrale Venendruck (ZVD) bestimmt. Zudem erfolgte über diesen Zugang die kontinuierliche Volumengabe von 20 ml/h HAES (Hydroxyethylstärke) via Infusomat und die Applikation von Ketamin über einen Perfusor. Über diesen Katheter erfolgten, unter Zwischenschaltung eines Injektat-Sensor-Gehäuses, ein Monitoring mittels transpulmonaler Single-Indikatordilutionstechnik (PICCO-System, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) sowie die zentralvenöse Blutabnahme.

Nach der Präparation der externen Jugularvenen erfolgte die Präparation der linken Femoralarterie in der Leistengegend. Nach Punktion der A. femoralis wurde über eine 5F Schleuse (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) ein arterieller 4F Thermodilutionskatheter (PV 2014L16 Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) in der Aorta descendens nach Seldinger Technik platziert, welcher der kontinuierlichen Messung des HZV über das PICCO-System diente. Zusätzlich erfolgte über diesen Katheter die arterielle Blutentnahme.

Die Harnblase wurde unter Ultraschallkontrolle punktiert und ein suprapubischer Blasenkateter (CH 12 Cystofixkatheter, Ref.-Nr. 444 0250 B. Braun, Melsungen AG, Deutschland) gelegt.

Weiterhin wurde über eine Längsinzision der Haut in der Medianlinie im Oberbauch die Hinterwand der Rektusscheide freigelegt und eine Tabaksbeutelnaht der Faszie vorgelegt. Nach Durchtrennen der Faszie und Eröffnen des Bauchraumes wurde unter Sicht ein 10er Trokar inseriert. Über diesen Trokar erfolgte die Insufflation von CO₂, bis ein Druck von 12 mmHg erreicht war. Um präparationsbedingte Verletzungen der intraabdominellen Organe auszuschließen, wurde nach Einführen einer 10er Optik (Fa. Wolff) in den Trokar eine Kontrollaparoskopie durchgeführt.

War der Laparoskopiebefund unauffällig, wurde die Tabaksbeutelnaht verknotet, um einem Druckverlust über die Trokareinstichstellen vorzubeugen.

Es folgte eine Entlastung des Pneumoperitoneums mit anschließender 60minütiger Ruhephase zum Einstellen von stabilen Ausgangsbedingungen (steady-state) gemäß dem Versuchsprotokoll. Während der gesamten Operation diente der Trokar der Insufflation und Aufrechterhaltung eines intraabdominellen Druckes von 30 mmHg.

3.2.3 Einteilung der Versuchstiergruppen

Die Versuchstiere wurden in 2 Prüfgruppen und eine Kontrollgruppe eingeteilt, die aus je 6 Tieren bestanden.

Die erste Prüfgruppe (18 Stunden-Gruppe) wurde nach der Präparation 18 Stunden einem intraabdominellen Druck von 30 mmHg ausgesetzt und anschließend euthanasiert.

Bei der zweiten Gruppe (Reperfusiongruppe) schloß sich an 18 Stunden Druckbelastung eine 6 stündige Reperusionszeit an.

Bei der dritten Gruppe, der Kontrolle, wurden die Tiere, bei identischer Präparation, nach 24 Stunden euthanasiert, ohne sie einer Druckbelastung auszusetzen.

3.2.4 Versuchsablauf

Vor der Anlage des Pneumoperitoneums bei den entsprechenden Prüfgruppen erfolgte ein kompletter Status aller zu untersuchenden Parameter. Anschließend wurde mittels Insufflator (Fa. Storz, Tuttlingen, Deutschland) der IAD auf 30 mmHg eingestellt. Dieser intraabdominelle Druck wurde in beiden Prüfgruppen über 18 Stunden aufrechterhalten. Bei den Tieren der Reperusionsgruppe schloß sich nach der Druckentlastung eine 6-stündige Reperusionszeit an. Bei allen Tieren wurden stündlich und auch zum Zeitpunkt der Druckentlastung nach 18,5 Stunden (18,5h) Herzzeitvolumen und Diurese sowie zweistündlich Blutgase bestimmt. Alle 6 Stunden wurden die Serumparameter Bilirubin, Alanin-Amino-Transferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP), Harnstoff und Kreatinin erhoben. Anschließend erfolgte die Euthanasie der Tiere nach 18 Stunden (18h Gruppe) bzw. 24 Stunden (Reperusions- und Kontrollgruppe) mittels einer Überdosis Narcoren.

Bei der unmittelbar nachfolgenden Sektion des jeweiligen Tieres wurden, gemäß einem standardisierten Protokoll, die Organe zunächst makroskopisch begutachtet. Daraufhin wurden, ebenfalls standardisiert, die Gewebeproben der verschiedenen Organe (Herz, Lunge, Ösophagus, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Leber, Milz und Nieren), der Lymphknoten der Lunge, von Dick- und

Dünndarm, sowie Muskelgewebeproben zur histologischen Probengewinnung entnommen.

3.2.5 Überwachung des Herz-Kreislaufsystems

Über die einliegenden Katheter wurden mittlerer arterieller Druck (MAP), zentralvenöser Druck (ZVD) und Herzfrequenz (HF) gemessen. Über den in der A. iliaca liegenden Thermistorkatheter und eine entsprechende Analyseeinheit wurde das Herzzeitvolumen mittels transpulmonaler Thermodilutionstechnik via PiCCO-Monitoring bestimmt. Nach Injektion einer definierten Menge NaCl-Lösung mißt das PiCCO den Abfall der Temperatur in der A. iliaca und berechnet daraus das aktuelle Herzzeitvolumen (HZV). Durch Berücksichtigung des aktuellen Blutdruckes (MAP) und der Pulskontur ist eine kontinuierliche Abschätzung des HZV möglich. Bei Absinken des Herzzeitvolumens unter Werte von 70 ml/kg/min, wurden 500 ml Ringer-Lösung infundiert. Sanken die Werte unter 60 ml/kg/min, so wurden 1000 ml infundiert. Diese Maßnahmen ergaben sich aus Voruntersuchungen von Töns et al. [121]. Danach war unter der genannten Narkose ein mittleres HZV von 70 ml/kg/min in der Kontrollgruppe beobachtet worden, bei dem keine morphologischen und funktionellen Beeinträchtigungen festzustellen waren. Sowohl das HZV als auch MAD, ZVD und die Herzfrequenz wurden stündlich gemessen.

3.2.6 Beatmung und Blutgasanalyse

Eine Untersuchung des pulmonalen Status erfolgte anhand von Blutgasanalysen. Diese umfaßten den pH-Wert, den Sauerstoffpartialdruck (pO_2), den Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), die Hämoglobinkonzentration und den Hämatokrit (Hkt). Ferner wurde der Beatmungsspitzenndruck (PIP) erfaßt.

Diese Messungen erfolgten alle zwei Stunden, sowie unmittelbar vor und nach der Druckentlastung.

3.2.7 Serumparameter

Die Bestimmung des Gehaltes an Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Alkalische Phosphatase und Alanin-Amino-Transferase im Serum erfolgte alle 2 Stunden sowie unmittelbar vor und nach Druckentlastung.

3.2.8 Diurese

Die Messung der Urinausscheidung erfolgte als Stundendiureseprofil über den gesamten Versuchszeitraum.

3.3 Sektionsprotokoll

3.3.1 Probenentnahme

Unmittelbar nach der Euthanasie erfolgte die standardisierte Sektion des Versuchstieres. Nach Eröffnung von Brust- und Bauchhöhle wurden die Organe Herz, Lunge, Ösophagus, Magen, Darm, Leber, Milz und Nieren, sowie Lymphknoten und Teile der Muskulatur entnommen. Diese wurden zunächst makroskopisch auf Größe, Farbe, Konsistenz, Ischämie, Verletzungen und Stauungen beurteilt. Anschließend wurden von jedem Organ, gemäß einem standardisierten Sektionsprotokoll (siehe Anhang), Proben für die histologische Untersuchung entnommen. Diese wurden sofort in die entsprechend nummerierten Probenbehälter gelegt und mit Formalin fixiert.

3.3.2 Probenaufarbeitung

Die histologischen Gewebeproben wurden nach Entnahme in gepuffertem 10%igem Formalin (4%ig gepufferte Formaldehydlösung) fixiert. Grundlage für dieses Verfahren ist, daß Formaldehyd zur Quervernetzung von Proteinstrukturen führt, wodurch das Gewebe nahezu unbegrenzt haltbar wird.

Die fixierten Gewebeproben wurden über Nacht entwässert und in flüssigem Paraffin (gesättigte Alkane) inkubiert. Die Entwässerung erfolgte über eine „aufsteigende Alkoholreihe“. Nach der Entwässerung wurde der Alkohol unter Anwendung eines Zwischenmediums (Xylol) entfernt und es erfolgte die Einbettung der Gewebeproben in flüssigem Paraffin bei einer Temperatur von 60°C über mehrere Stunden. Nach Entnahme der Gewebeproben aus dem Einbettautomaten wurden Gewebelöcke angefertigt indem die Proben nochmals mit flüssigem Paraffin übergossen wurden, so daß nach Abkühlen bei Raumtemperatur ein schnittfester Block vorlag [111].

Die Paraffinschnitte erfolgten durch ein Schlittenmikrotom (R. Jung, Heidelberg, Deutschland) in einer Schnittdicke von 1µm.

3.4 Histopathologie

3.4.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE)

Hämatoxylin dient der Darstellung von Zellkernen, besteht aus dem Naturfarbstoff Hämatein und einem Alaunsalz und färbt bei einem pH-Wert von >3 die Zellkerne kräftig blau. Eosin ist ein synthetischer saurer Anilinfarbstoff, der in einer 1%igen wäßrigen Lösung verwendet wird und zu einer rosa bis hellroten Färbung der Zytoplasmen führt. Bindegewebs- und Muskelfasern werden verschieden kräftig rot angefärbt.

Für die Färbung wurden die Paraffinschnitte zunächst in Xylol verbracht, um das Paraffin zu entfernen. Danach wurden sie in einer absteigende Alkoholreihe

rehydriert. Zur Färbung wurden sie für zwei Minuten in Hämalaun-Lösung (Gemisch aus 1g Hämatoxylin, 0,2g Natriumiodat, 50g Kaliumalaun = Kaliumaluminiumsulfat) verbracht, anschließend in einer Küvette mit Leitungswasser gespült und fünf Minuten zum Bläuen fließend gewässert. Die Schnitte wurden danach für 15 Sekunden in Eosin-Lösung gestellt und nochmals kurz mit Wasser abgespült. Nach der Färbung wurden die Schnitte wieder mit Alkohol entwässert, in Xylol aufgehellt und mit Vitro-Clud, einem Einschlußmittel auf Xylolbasis, bedeckt. Abschließend wurde den Objektträgern ein dünnes Deckglas aufgelegt.

3.5 Histopathologische Beurteilung des Gewebeschadens

Die Untersuchung erfolgte mit Hilfe des Tierpathologen Dr. M. Afify, Aachen, der zum Zeitpunkt der Untersuchung über die Gruppenzugehörigkeit der Tiere nicht informiert war.

Histologischer Schaden wurde klassifiziert nach kein, geringgradig, mittelgradig und hochgradig (Grad 0-3). Ausgenommen waren Dünn- und Dickdarm, deren Ischämiegrad nach der Park-Klassifikation [80] (siehe 3.5.5) beurteilt wurde.

3.5.1 Histopathologische Untersuchung des Herzens

Das Herz wurde auf das Vorliegen von degenerativen Veränderungen (Myocardosen) hin untersucht, wie sie durch ischämische Zustände hervorgerufen werden können.

Makroskopisch zeigt sich der degenerierte Herzmuskel, je nach Degenerationsform, graugelblich oder weißgelblich und von brüchiger, oft wie gekocht anmutender Beschaffenheit [27].

Histopathologisch gehen hypoxische Muskeldegenerationen mit Veränderungen im Sarkoplasma und an den Muskelfibrillen einher. Es kommt zur Ausbildung

feintropfiger Verfettungen (Fettphanerosen), zu tropfigen Trübungen des Sarkoplasmas (trüber Schwellung) und hyalinscholligen Entartungen der Fibrillen (Zenkersche Degeneration und Vakuolisierung).

Hypoxische Muskeldegenerationen beginnen in der Regel mit einer feintropfigen Fettphanerose, die durch Mangel durchblutung des Herzens entsteht. Zunächst wird in der Zelle, d.h. zwischen den Muskelfibrillen, nicht metabolisiertes Umsatzfett sichtbar [27]. Die Degenerationen können so weit fortschreiten, daß sie zum Untergang der Zelle führen. Es entsteht das Bild der Herzmuskelnekrose.

Es kommt hierbei zu einer Homogenisierung des Sarkoplasmas (fehlende Querstreifung), verstärkter Anfärbbarkeit mit Eosin, fehlenden Herzmuskelzellkernen, während die Bindegewebszellkerne noch vorhanden sind. Im weiteren Verlauf kommt es zur Sarkolysis, d.h. einer Auflösung des Sarkoplasmas bis nur noch die leeren Sarkolemmschläuche vorliegen. Außerdem kommt es zu einer leukozytären Reaktion, d.h. die Nekrose wird von einem breiten Wall von Granulozyten abgegrenzt. Zur erhaltenen Muskulatur hin, die weniger eosinrot angefärbt ist, schließt sich ein hämorrhagischer Randsaum an [110].

3.5.2 Histopathologische Untersuchung der Lunge

Makroskopisch ist interstitiell ödematöses Lungengewebe schlecht kollabiert, extrem durchfeuchtet und erscheint gelatinös und spiegelnd. Die Lunge ist außerdem durch Blässe, Gewichtszunahme, Elastizitätsverlust, durch Schaumbildung und bei Anschnitt durch tropfende, farblose, wässrige Flüssigkeit gekennzeichnet [83].

Bei der histopathologischen Untersuchung wurde die Lunge auf die Bildung eines Lungenödems, auf die Entstehung hyaliner Membranen, Mikrothromben und auf das Auftreten interstitieller Lymphozyten, Erythrozyten und interstitiellen Fibrins hin untersucht.

Als Ödem (gr. oídema = Schwellung) wird die Ansammlung seröser Flüssigkeit im Gewebe bezeichnet. Ein Lungenödem entsteht ursächlich durch Störungen in der terminalen Strombahn, durch die örtlich umschrieben oder generalisiert, extravasal und extrazellulär Flüssigkeit in den Alveolen abgelagert wird.

Die Kapillarpermeabilität für Wasser ist einerseits abhängig vom hydrostatischen Druck des Blutes und des Gewebes, andererseits vom kolloid-osmotischen Druck (dem Wasserbindungsvermögen) von Blut und Gewebsflüssigkeit. Ist nun der hydrostatische Druck größer als der onkotische Druck, kommt es zum Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe [83].

Man unterscheidet das alveoläre und das interstitielle Lungenödem, welches akut oder chronisch sein kann [127]. Je nach Ausdehnungsgrad wird noch zwischen einem partiellen oder universell auftretenden Lungenödem unterschieden.

Mikroskopisch sieht man auseinandergedrängte Alveolen, die mit einer homogenen eosinroten Flüssigkeit angefüllt sind. Vereinzelt kann man auch abgeschilferte Alveolarepithelien sehen. Die Kapillaren sind hyperämisch. Das interlobuläre Bindegewebe ist meist ödematös aufgelockert. Es können Erythrozyten außerhalb der Kapillaren zu finden sein sowie auch Granulozyten in den Alveolen und im Interstitium [111].

Die Lungenparenchymproben wurden auch auf die Bildung von hyalinen Membranen untersucht. Als Hyalin werden alle Veränderungen im Gewebe und in Zellen bezeichnet, die sich mit Eosin anfärben, homogen erscheinen und oft einen höheren Brechungsindex aufweisen [112].

Hyaline Membranen können als besondere Form des Lungenödems angesehen werden. Es handelt sich dabei um histologisch sichtbare Glukosaminoglykan-Protein-Kondensate, die tapetenartig Alveolen, aber auch Alveolargänge und Bronchiolen, auskleiden und zu schweren Diffusionsstörungen führen [127]. Hyaline Membranen werden bei der chronischen Schocklunge, bei toxisch oder urämisch bedingtem Lungenödem oder nach langfristiger Beatmung beobachtet [111].

Auch auf die Bildung von Mikrothromben in Form hyaliner Thromben wurde geachtet. Die hyalinen Thromben sind aus Fibrin, Blutplättchen und Blutplasma

zusammengesetzt. Entstehungsursache ist die mit einem Schockgeschehen einhergehende Verbrauchskoagulopathie [113].

Die histopathologische Untersuchung der Lungenpräparate bezog sich auch auf das Auftreten interstitieller Lymphozyten, Erythrozyten und interstitiellen Fibrins, welche in ödematös verbreiterten Septen der Lunge zu finden sind. Der erhöhte Zellgehalt steht auch im Rahmen des Schockgeschehens. Interstitielles Fibrin ist mikroskopisch homogen und eosinrot [112].

3.5.3 Histopathologische Untersuchung des Ösophagus

Der Ösophagus wurde makroskopisch ebenfalls auf Einblutungen und Ulzerationen untersucht. Mikroskopisch wurde vor allem auf degenerative Veränderungen des Plattenepithels, sowie auf Einblutungen und Thrombenbildung geachtet.

Degenerative Veränderungen des Plattenepithels beginnen zunächst mit einer ödematösen Schwellung des Gewebes und können über Vakuolenbildung bis zur Ablösung des Epithels führen [114].

3.5.4 Histopathologische Untersuchung des Magens

Bei der Untersuchung des Magens wurde makroskopisch auf Einblutungen und Ulzerationen geachtet. Mikroskopisch war das Hauptaugenmerk auf Stauungen, Blutungen und degenerative Veränderungen gerichtet.

Stauungen beruhen auf venösen Abflußbehinderungen. Sie gehen mit einer vermehrten kapillären Gefäßfüllung, kombiniert mit petechialen Blutungen, einher. Die degenerativen Veränderungen beginnen zunächst mit einer ödematösen Schwellung des Gewebes und können über Vakuolenbildung zur Ablösung der Magenschleimhaut führen [125].

3.5.5 Histopathologische Beurteilung des Darmes

Die Darmschleimhaut von Dün- und Dickdarm wurde gemäß der Klassifikation nach Park (Park-Score) [80] auf folgende ischämische Veränderungen untersucht:

Park-Score:

Grad 0= normale Schleimhaut

Grad 1= Ausbildung eines subepithelialen Spaltraumes (Grünhagen-Raum)

Grad 2= ausgeprägter subepithelialer Spaltraum

Grad 3= massives Abheben des Zottenepithels

Grad 4= Zottenepithel völlig abgelöst

Grad 5= Zottenschwund durch Zottenverkürzung

Grad 6= Verlust des intestinalen Kryptenepithels

Grad 7= Mucosainfarkt

Grad 8= Transmuraler Infarkt

3.5.6 Histopathologische Untersuchung der Leber

Makroskopisch wurde Größe, Farbe, Form des Organes und der Organränder sowie die Konsistenz beurteilt.

Die akut gestaute Leber ist makroskopisch geschwollen und die Organränder sind stumpf. Die Farbe ist dunkelrot und das Parenchym ist im Anschnitt blutreich. Das Gewebe zerfällt sehr leicht [45].

Bei der histopathologischen Untersuchung der Leber wurde auf das Vorliegen von Stauungen, Mikrothromben, degenerativer Veränderungen, perivenöser

hypoxischer Nekrosen und Leukozytenanheftung am Endothel (Leukozytensticking) geachtet.

Eine Stauung wird auch als venöse Hyperämie bezeichnet und entsteht bei Verzögerung bzw. völliger Verhinderung des Blutabflusses. Man unterscheidet zwischen akuter und chronischer Stauungsleber. Mikroskopisch betrifft der Rückstau des Blutes zunächst das Läppchenzentrum. Die Sinusoide in den Zentren der Läppchen füllen sich reichlich mit Blut, während die Sinusoide der Peripherie zunächst noch nicht so stark betroffen sind. Dauert die Blutstauung über längere Zeit an, so weitet sich die Stauung bis zur Intermediärzone des Läppchens aus, schreitet dann aber nicht allseitig bis zur Peripherie hin fort, sondern nur dort, wo die Leberläppchen aneinander stoßen. Dadurch entsteht das Bild von Stauungsstraßen, die von einem Leberläppchen zum anderen ziehen und so eine Umkehr der Leberstruktur hervorrufen. Das Periportalfeld befindet sich dann im Mittelpunkt eines roten Stauungsringes. Durch länger anhaltende Stauung werden die Leberzellbalken durch die erweiterten Sinusoide komprimiert und druckatrophisch [114].

Auch hier wurde auf die Bildung von Mikrothromben geachtet.

Degenerative Veränderungen sind die Folge von Stoffwechselstörungen. Diese äußern sich in trüber Schwellung und vakuoliger Leberzelldegeneration. Eine trübe Schwellung entsteht durch Natrium- und Wassereinstrom in die Zelle mit Kaliumverlust. Dabei schwellen die Mitochondrien an und das Zytoplasma erscheint mit feinen „Eiweißkörnchen“ angefüllt (eine trübe Schwellung). Diese Trübung ist die Folge einer stärkeren Lichtstreuung, dem Tyndall-Effekt. Anschließend kommt es zur vakuoligen Leberzelldegeneration (hydropisch oder feine Fettröpfchen). Sie sind vielfach Ausdruck von extremen Ausweitungen der Mitochondrien sowie des endoplasmatischen Retikulums und pathogenetisch Äquivalente gestörter Zellatmung (Hypoxie, Toxine bzw. Blockierung mitochondrialer Enzyme) [45].

Perivenöse hypoxische Nekrosen entstehen bei anhaltendem Sauerstoffmangel. Dabei gehen die Leberzelldegenerationen im Läppchenzentrum in hypoxische Leberzellnekrosen über (parazentrale Nekrose). Das Läppchenzentrum ist als erstes von der Ausbildung einer Nekrose betroffen, da das Blut in der Zentralvene als erstes an Sauerstoff und Nährstoffen verarmt.

Makroskopisch fallen die nekrotischen Leberzellbezirke durch ihre heller rote Farbe auf [114].

Mikroskopisch zeigen sich landkartenartige Nekrosen im Läppchenzentrum. Die Nekrose ist gekennzeichnet durch Pyknose (Schrumpfung der Zellkerne), Karyolyse (Auflösung der Zellkerne) und schließlich durch Karyorhexis (Zerfall des Zellkerns in größere Chromatinschollen). Die Kernanfärbbarkeit geht so verloren [112].

Unter Leukozytensticking versteht man histologisch eine Adhaesion von Neutrophilen und Monozyten an Blutsinusoiden. Sie kleben dabei auf der Glykokalix der Endotheloberfläche. Diese Adhäsion ist im Rahmen von Entzündungsgeschehen zu beobachten. Sie ist Teil eines dynamischen Geschehens im Rahmen einer Entzündungsreaktion. Dabei kommt es zunächst zu einer Leukozytenmarginalisation, dann zur Leukozytenadhäsion und schließlich zu einer Leukozytentransmigration. Unter einer Leukozytenmarginalisation versteht man das Bewegen der Granulozyten aus dem Axialstrom des Blutes in den Randstrom. Dieses Phänomen wird zum einen durch Entzündungsmediatoren wie z.B. TNF bewirkt, die aus den Monozyten bzw. Makrophagen freigesetzt werden und durch die Leukozytenadhäsionsmoleküle synthetisiert werden. Zum anderen entstehen Thrombo- und Erythrozytenaggregate (Sludge-Phänomen), die aus Strömungsgründen den Axialstrom für sich beanspruchen. Ferner kann aber auch C5a des Komplementsystems selektiv eine Leukozytenmarginalisation hervorrufen. Nachfolgend kommt es dann zur Leukozytenadhäsion, d.h., die Granulozyten lagern sich an den Endothelzellen an. Sie werden von der Blutströmung wieder weiterbewegt (rollen). Anschließend haften dann die

neutrophilen Granulozyten fest am Endothel der Kapillaren und postkapillaren Venolen. Die Granulozyten sind jetzt mit der Glykokalix der Epitheloberfläche fest verklebt (Leukozytensticking). Schließlich kommt es zur Leukozytentransmigration, d.h. das amöboide Durchtreten der Granulozyten durch das Endothel in den Extrazellularraum des Entzündungsfeldes [92].

3.5.7 Histopathologische Untersuchung der Niere

Die Niere wurde bei der histopathologischen Untersuchung auf Stauungserscheinungen, interstitielle Ödembildung, Blutungen, degenerative Veränderungen und auf die Bildung von Eiweißzylindern und Mikrothromben hin untersucht.

Bei der akuten Stauung sind die Nieren leicht vergrößert und blutreich, wobei auf der Schnittfläche v.a. das Mark dunkelblaurot erscheint [122].

Ödematöses Gewebe ist makroskopisch im Umfang vermehrt, extrem durchfeuchtet und erscheint gelatinös und spiegelnd. Von der Schnittfläche tropft helle, manchmal gelbliche Flüssigkeit ab [83].

Hauptsächlich im Nierenbecken, wo sich viel Bindegewebe befindet, treten interstitielle Ödeme auf. Charakteristisch ist die Erweiterung des Interzellularraumes.

Eine Nephrose ist definiert als eine beidseitige, nicht entzündliche und nicht vaskulär bedingte degenerative Nierenveränderung, die sich in lokalen Stoffwechselstörungen äußert. Diese zeigen sich in degenerativen Veränderungen und/oder Speicherungen von verschiedenen Stoffen [126].

Die degenerativen Veränderungen treten in Form von trüber Schwellung, vakuoliger Degeneration und hyalintropfiger Eiweißspeicherung auf. Die Hauptstückepithelien der Nierentubuli sind vergrößert und deren Zytoplasma

von feinen, hellen Körnchen (geschwollene Mitochondrien) durchsetzt. Es entsteht ein feinwabiger Eindruck. Im stark eingeeengten Lumen der Hauptstücke sieht man feinkörnige Eiweißmassen (Eiweißzylinder).

Bei der vakuoligen Degeneration ist der Wasser- und Natriumeinstrom so weit fortgeschritten, daß sich freies Zellwasser in optisch leeren Vakuolen ansammelt (endoplasmatisches Retikulum und Grundplasma). Mikroskopisch ist das Zytoplasma der Zellen von größeren und kleineren Vakuolen durchsetzt. In manchen Fällen treten auch perinukleäre Höfe auf. Die vakuolige Degeneration wird v.a. bei akutem Sauerstoffmangel beobachtet.

Die hyalintropfige Eiweißspeicherung kommt durch Rückresorption von Proteinen aus dem Tubuluslumen bei Proteinurie vor [116].

Eiweiß erkennt man histologisch als eine Einlagerung stärker rot gefärbter und etwas lichtbrechender Tropfen im Zytoplasma der Hauptstückepithelien. Im Lumen sieht man Eiweißzylinder oder körnig ausgefällte Eiweißmassen [116].

Als Folge der hypoxischen Schädigung gelangt das normalerweise im Glomerulum zurückgehaltene Albumin ins Tubulussystem, wo es als durch Formalin ausgefällte Zylinder sichtbar wird.

Eiweißzylinder bestehen hauptsächlich aus Albumin und sind in den Nierentubuli zu sehen. Diese homogenen Zylinder sind eosinophil hellrot angefärbt und verschieden groß.

Zu Epithelnekrosen der proximalen Tubulusepithelien kommt es durch anhaltenden Sauerstoffmangel. Dieser führt schließlich zu Apoptose der proximalen Tubulusepithelien.

Bei dieser Nekroseform handelt es sich um einen Zelltod, der durch das allmähliche Erlöschen der einzelnen Zellfunktionen zustande kommt. Die Schrumpfnekrose betrifft nie gleichzeitig ganze Parenchymareale, sondern tritt nur in Form von Einzelzellnekrosen oder von kleineren Gruppenzellnekrosen auf [93]. Die Apoptose betrifft die proximalen Tubulusepithelien. Morphologisch verklumpt das Chromatin entlang der Kernmembran. Die Zellkontakte lösen sich auf und die Mikrovilli sowie die Zellausläufer verschwinden. An mehreren

Stellen der Zelloberfläche stülpen sich Zytoplasmablasen aus, die sich von der Zelle als Apoptosekörper ablösen können. Später wird das Zisternensystem des endoplasmatischen Retikulums dilatiert und fragmentiert und die Mitochondrien weisen flockige Verdichtungen auf. Die Apoptosekörper sowie die schrumpfnekrotischen Zellen können entweder in ein Drüsenlumen abgestoßen oder von umliegenden Zellen phagozytiert werden [93].

3.5.8 Histopathologische Untersuchung der Milz

Die Milz wurde auf das Vorliegen einer Stauungshyperämie untersucht. Makroskopisch zeigt sich die Milz dabei stark vergrößert und beim Anschneiden fließt reichlich Blut ab [124].

Mikroskopisch ist bei einer akuten Stauung eine Erweiterung der Sinus zu beobachten, die voller Erythrozyten sind [115].

3.5.9 Histopathologische Untersuchung der Lymphknoten

Sowohl die Lungenlymphknoten als auch die Darmlymphknoten wurden auf die Bildung von Ödemen und auf eine granulozytäre Infiltration hin begutachtet.

Ödeme der Lymphknoten findet man bei Stauungsprozessen, bei Kachexie und bei direkter Schädigung der Kapillarwände durch Toxine [124]. Zur Granulozyteninfiltration kommt es im Rahmen von immunologischen Vorgängen.

Makroskopisch zeigt sich ein Ödem des Lymphknotens als leichte Schwellung mit beim Anschnitt leicht vorgewölbter und feuchter Schnittfläche. Mikroskopisch ist vor allem das Mark von der Ödembildung betroffen [124].

3.5.10 Histopathologische Untersuchung der Muskulatur

Bei der Untersuchung der Proben des M. iliopsoas wurde das Augenmerk auf Ödeme, Blutungen, das Vorkommen von Granulozyten und degenerative Veränderungen gelegt.

Makroskopisch erkennt man ein Muskelödem anhand einer Blässe, insbesondere, wenn alle Interstitialräume ödematös aufgefüllt sind und die Muskeldurchblutung herabgesetzt ist.

Bei Blutungen sind solche mit Zerstörung von Muskelgewebe von solchen, die die intakte Muskulatur betreffen, zu unterscheiden. Erstere hängen in ihrem Umfang unmittelbar mit der Zerreißung von Blutgefäßen zusammen und finden sich bei offenen und gedeckten Verletzungen (Stoß, Schlag, Zerrung, Überdehnung). Blutungen sind hier ein sicheres Zeichen, daß die Verletzung intra vitam entstanden ist, da postmortale Verletzungen keine hämorrhagischen Rißränder und keine Infiltrationen aufweisen.

Histologisch betreffen Blutungen in der intakten Muskulatur ausschließlich den Raum zwischen den Muskelfasern bzw. das intermuskuläre lockere Bindegewebe. Sie können seltener die Folge stumpfer Traumen sein, sind aber in der Regel Ausdruck einer Permeabilitätsstörung der Blutkapillaren (Diapedesisblutung).

Kapilläre Blutungen liegen, der Anordnung der Haargefäße entsprechend, unmittelbar zwischen den Muskelfasern und dehnen sich bisweilen in deren Längsrichtung aus, so daß im Querschnitt ein eher punktförmiges, im Längsschnitt ein mehr streifiges Blutungsbild entsteht [27].

Degenerative Muskelveränderungen lassen sich nach formalen und nach kausalen Kriterien unterscheiden. Die einfachste Form der Degeneration ist die trübe Schwellung.

Makroskopisch erscheint hierbei der Muskel meist sehr hell und trocken.

Bei mikroskopischer Betrachtung ist die Querstreifung durch feintropfige Körnung überlagert. Es kann sich dabei entweder um eine vorübergehende

Strukturveränderung oder um ein Übergangsstadium zum Muskelzelltod, etwa im Sinne eines körnigen oder eines vakuolär-scholligen Zerfalls handeln [27].

Hydropisch-vakuoläre Degenerationen verkörpern im allgemeinen unspezifische Ausdrucksformen verschiedener Stoffwechselstörungen. Wie in Zellen anderer Gewebe, entwickelt sich die Vakuolisierung aus geweiteten und überdehnten Mitochondrien und Zisternen [27].

Die wachsige, hyalinschollige oder auch Zenkersche Degeneration geht regelmäßig mit einem Verlust von Muskelfasern einher.

Histologisch kommt es zunächst zum Verlust der Querstreifung und schließlich zu einer Homogenisierung (Hyalinisierung) des Zellinneren. Das Sarkolemm löst sich in der Regel erst im Rahmen des nachfolgenden totalen Strukturverlustes der betroffenen Muskelfasern auf. Hyalinisierte Fasern zeigen bisweilen einen scholligen oder würfelförmigen Zerfall [27].

Fettige Muskeldegenerationen stellen unspezifische Degenerationsbilder dar, die jedoch in Verbindung mit hydropisch-vakuolären Degenerationen Ausdruck von Hypoxidosen bzw. Störungen der Zellatmung sein können.

Der Erhaltungszustand des Sarkolemmes und des Perimysiums sind für die Bewertung der Muskeldegenerationen von entscheidender Bedeutung. Sind diese Gewebsanteile noch vorhanden, so kann eine Regeneration erwartet werden. Sie geht entweder aus den erhalten gebliebenen Muskelzellbändern oder aber, im Sinne einer Ausknospung, aus den zertrennten Muskelfasern hervor [27].

3.6 Statistik

Die Ergebnisse wurden als Median und Range dargestellt.

Um statistische Unterschiede zu erfassen, erfolgten nicht-parametrische Analysen. Die statistische Auswertung der stetigen Ergebnisse erfolgte zunächst innerhalb der jeweiligen Versuchsgruppe. Dazu erfolgte eine nicht-parametrische Analyse für verbundene Stichproben nach Friedman, um etwaige Veränderungen über die Zeit zu erfassen. Diese erfolgte für alle Gruppen über den Zeitraum von Beginn der Untersuchung bis zum Ende der jeweiligen Untersuchungsperiode.

Zur Lokalisation der Veränderungen innerhalb einer Gruppe erfolgte die weitere statistische Analyse mittels gepaarter nicht-parametrischer Analysen nach Wilcoxon zur Lokalisation der Veränderungen. Bezugspunkt der Analyse waren die Ausgangswerte zu Beginn der Untersuchung (Stunde 0) sowie nach Dekompression (Stunde 18). Dazu wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni angehoben mit $p < 0,05/n$ (n = Anzahl der möglichen gepaarten Teste).

Ein Vergleich zwischen den Versuchsgruppen und der Kontrollgruppe erfolgte anhand multipler nicht gepaarter nicht-parametrischer Analysen nach Mann-Whitney U. Auch hier waren die Bezugspunkte der Analyse die Ausgangswerte zu Beginn der Untersuchung (Stunde 0) sowie nach Dekompression (Stunde 18).

Auch dabei wurde das Signifikanzniveau wie beschrieben angehoben.

Bei den klassifizierten Ergebnissen der histologischen Untersuchung erfolgte eine ungepaarte nicht-parametrische Analyse mittels Mann-Whitney U Test. Ein $p < 0,05$ galt auch hier als signifikant. Da der Vergleich jeweils zwischen Versuchsgruppe und Kontrollgruppe durchgeführt wurde, war hier keine Anhebung des Signifikanzniveaus notwendig.

Ergebnisse

4.1 Herz- Kreislauf

4.1.1 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) veränderte sich weder innerhalb der Prüfgruppen, noch im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant.

In der 18 Stunden-Gruppe bewegte sich das HZV im Median zwischen 98,4 ml/min/kg zu Beginn der Untersuchung und 81,1 ml/min/kg nach 18 Stunden Druckbelastung.

In der Reperfusiongruppe bewegte sich das HZV zwischen dem Ausgangswert im Median von 81,6 ml/min/kg und 84,3 ml/min/kg nach 18 Stunden und lag am Versuchsende nach 24 Stunden bei 89,4 ml/min/kg. Zum Zeitpunkt der Dekompression veränderte sich das HZV nicht.

In der Kontrollgruppe bewegte sich das HZV im Median zwischen 100 ml/min/kg zu Beginn des Versuches und 80,7 ml/min/kg bei Versuchsende (Abb. 1).

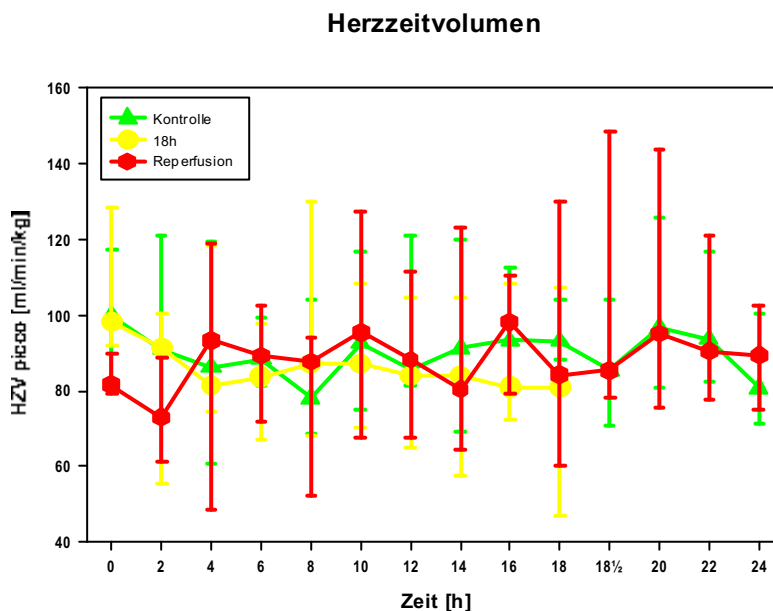


Abb. 1: Herzzeitvolumen der beiden Prüfgruppen unter dem Einfluß eines erhöhten intraabdominellen Druckes von 30 mmHg und der Kontrollgruppe. Zwischen den Prüfgruppen und der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede (Median mit Range).

4.1.2 Mittlerer arterieller Druck

Der mittlere arterielle Druck (MAD) veränderte sich weder in den Prüfgruppen noch in der Kontrollgruppe signifikant.

Der MAD in der 18 Stunden-Gruppe bewegte sich im Median zwischen 82,0 mmHg zu Beginn und 85,0 mmHg am Ende der Untersuchung.

In der Reperfusiongruppe bewegte sich der MAD im Median zwischen 67,5 mmHg (Ausgangswert) und 85,0 mmHg nach 18 Stunden. Nach Dekompression kam es zu einem nicht signifikanten Abfall des MAD. Nach 18,5 Stunden sank der MAD kurzfristig tendentiell auf 68,5 mmHg, um bis zum Versuchsende wieder auf im Median 74,5 mmHg anzusteigen.

Die Werte der Kontrollgruppe bewegten sich im Median zwischen 85,0 mmHg zu Beginn und 71,0 mmHg am Ende des Versuches (Abb. 2).

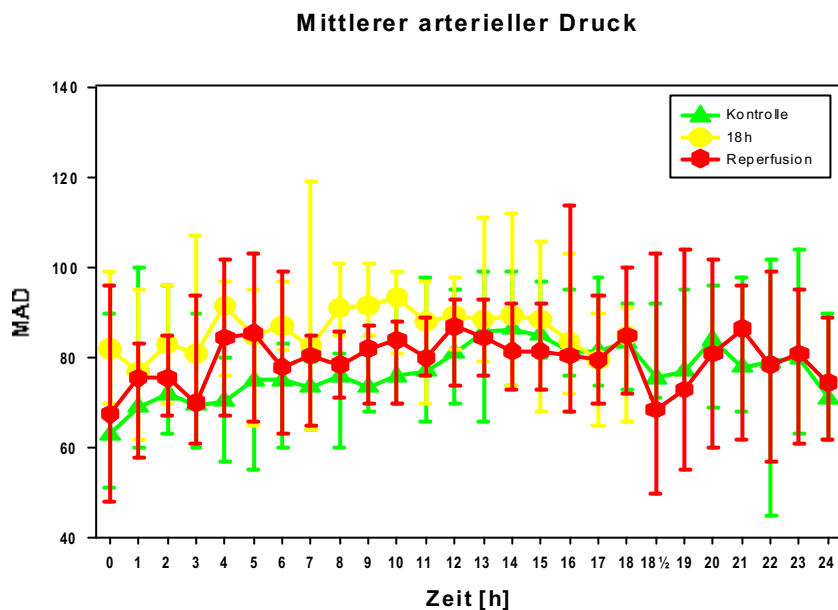


Abb. 2: Darstellung des mittleren arteriellen Druckes der Prüfgruppen unter dem Einfluß eines erhöhten intraabdominellen Druckes von 30 mmHg und der Kontrollgruppe. Zwischen den Prüfgruppen und der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede (Median mit Range).

4.1.3 Zentralvenöser Druck

Der zentralvenöse Druck (ZVD) stieg in den Prüfgruppen unter dem Einfluß der intraabdominellen Druckerhöhung signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zur Kontrollgruppe an. In der Reperfusiongruppe sank der ZVD nach Dekompression signifikant ($p < 0,05$), bezogen auf die Werte vor Druckentlastung.

Der ZVD stieg in der 18 Stunden-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,05$) an. Er stieg im Median von 4 mmHg zu Beginn auf 13 mmHg bei Versuchsende.

In der Reperfusiongruppe stieg der ZVD signifikant ($p < 0,05$) von im Median 4 mmHg zu Beginn auf 12 mmHg vor Druckentlastung. Nach der Dekompression fiel der ZVD auf 5 mmHg und betrug bei Versuchsende 2,5 mmHg.

In der Kontrollgruppe blieb der ZVD im Median stabil (Abb. 3).

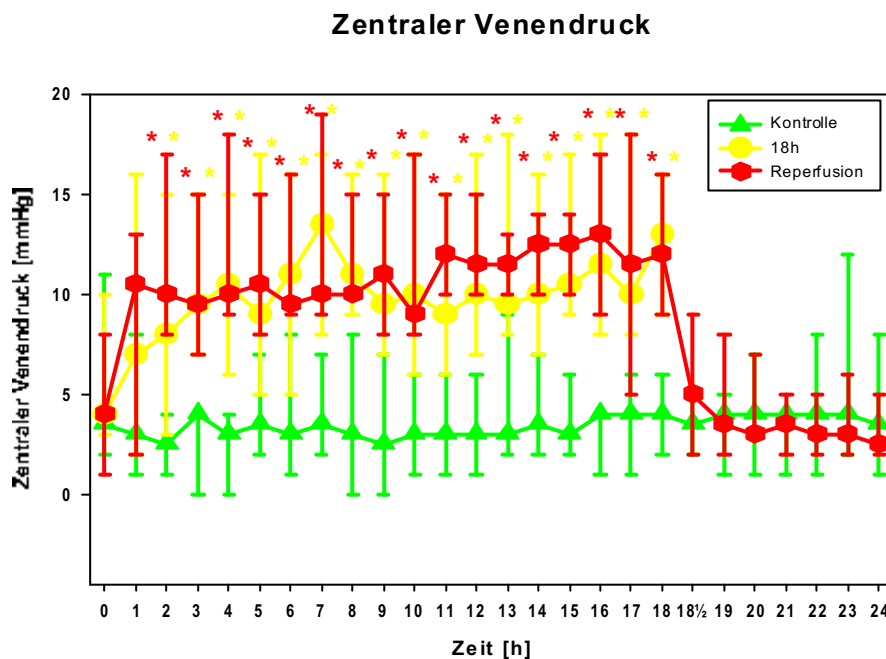


Abb. 3: Der zentrale Venendruck der Prüfgruppen unter dem Einfluß eines erhöhten intraabdominellen Druckes von 30 mmHg und der Kontrollgruppe (Median mit Range).

*Signifikanter Anstieg des ZVD in den Prüfgruppen. Nach Druckentlastung in der Reperfusiongruppe signifikanter Abfall des ZVD.

4.1.4 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz veränderte sich in den Prüfgruppen und der Kontrollgruppe nicht signifikant.

In der 18 Stunden-Gruppe bewegte sich die HF im Median zwischen 95,5 Impulsen/ Minute zu Beginn der Untersuchung und 100,5 Impulsen/ Minute bei Versuchsende.

In der Reperfusiongruppe bewegte sich die HF im Median zwischen 107 Impulsen/ Minute zu Beginn und 87,5 vor Druckentlastung. Nach Druckentlastung erfolgte zunächst ein tendentieller Abfall, gefolgt von einem nicht signifikanten Anstieg. Nach 24 Stunden betrug die HF im Median 112 Impulse/ Minute.

In der Kontrollgruppe bewegte sich die HF zwischen 112 und 106,5 Impulsen/Minute (Abb. 4).

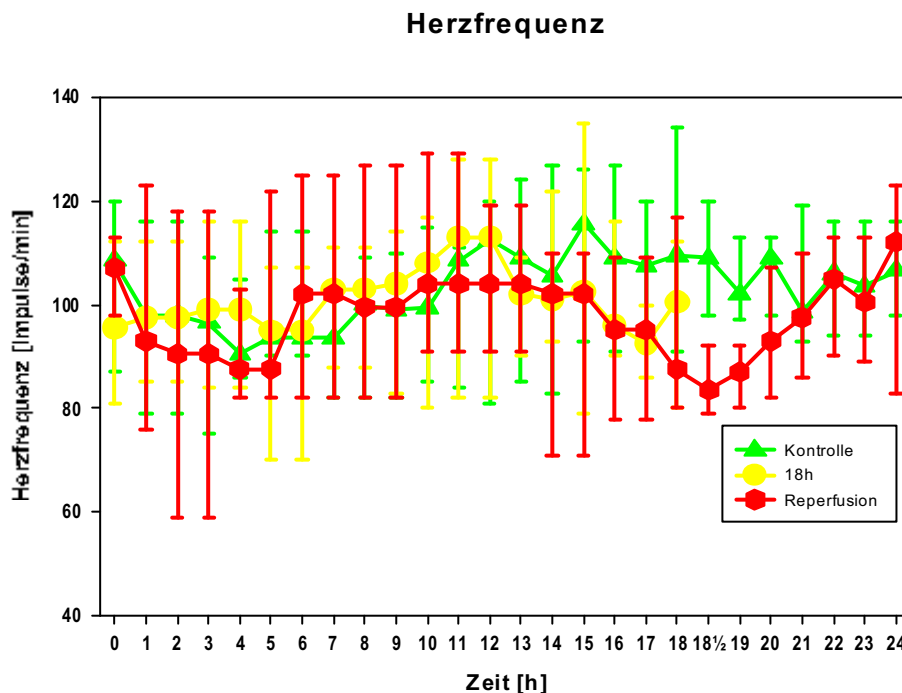


Abb. 4: Herzfrequenz der 18 Stunden-Gruppe und der Reperfusiongruppe unter dem Einfluß einer erhöhten intraabdominellen Druckbelastung von 30 mmHg und der Kontrollgruppe (Median mit Range). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Prüfgruppen und der Kontrolle.

4.1.5 Flüssigkeitssubstitution

Zur Stabilisierung des HZV wurde den Tieren der Prüfgruppen unter dem Einfluß eines IAD von 30 mmHg eine signifikant größere Menge an Flüssigkeit infundiert als der Kontrollgruppe ($p < 0,01$).

Zur Stabilisierung des HZV wurde jedem Tier der 18 Stunden-Gruppe über den gesamten Versuchszeitraum insgesamt im Median 6336 ml (Min: 4061- Max: 9219 ml) Infusionslösung verabreicht.

Die Tiere der Reperfusiongruppe erhielten über den Versuchszeitraum im Median 9472 ml (8023-10523 ml).

Den Tieren der Kontrollgruppe wurde im Median 3545 ml (3114- 5095 ml) infundiert.

4.2 Beatmung

4.2.1 Inspiratorischer Beatmungsspitzenndruck (PIP)

Der PIP stieg unter dem Einfluß eines erhöhten IAD in beiden Prüfgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,05$) an. In der Reperfusiongruppe sank der PIP nach Dekompression signifikant ab, bezogen auf die Werte vor Druckentlastung ($p < 0,05$).

In der 18 Stunden-Gruppe stieg der PIP im Median von 23,0 mbar zu Beginn auf 43,5 mbar bei Versuchsende.

In der Reperfusiongruppe erhöhte sich der PIP von 21,0 mbar auf 46,0 mbar nach 18h Druckbelastung. Nach der Druckentlastung bei 18,5 Stunden sank der PIP signifikant ($p < 0,05$) auf 25,5 mbar und betrug 26,5 mbar bei Versuchsende nach 24 Stunden.

In der Kontrollgruppe stieg der inspiratorische Beatmungsspitzenndruck tendenziell bis Versuchsende im Median von 21,0 auf 21,5 mbar (Abb. 5).

Beatmungsspitzendruck

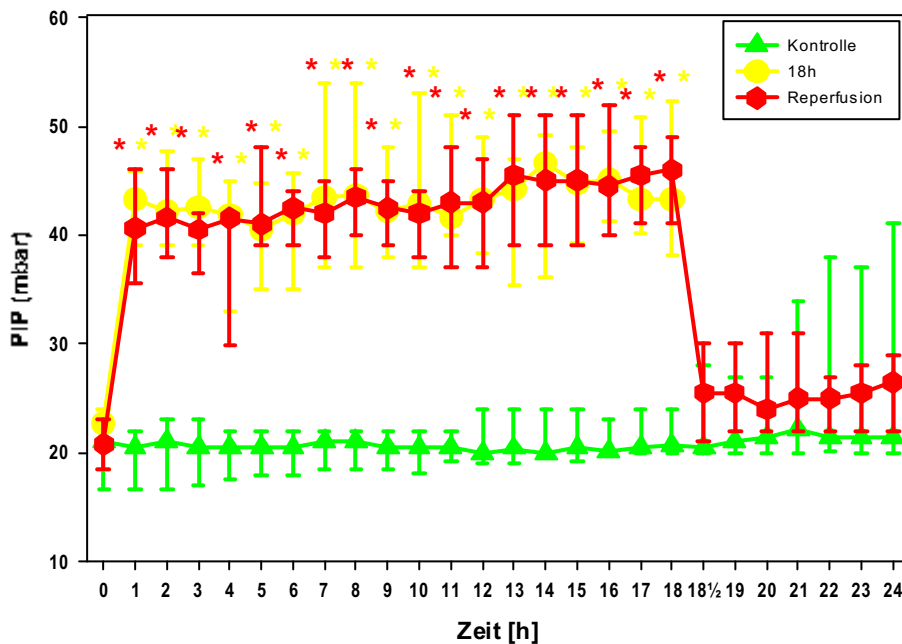


Abb. 5: Darstellung des Beatmungsspitzendruckes der 18 Stunden-Gruppe und der Reperfusiongruppe unter dem Einfluß eines erhöhten IAD von 30 mmHg und der Kontrollgruppe (Median mit Range).

*Signifikante Veränderungen des PIP bei Druckbelastung ($p < 0,05$).

4.3 Blutgasanalyse

4.3.1 pH-Wert

Der pH-Wert sank in den Prüfgruppen unter dem Einfluß eines erhöhten IAD signifikant ($p < 0,025$) ab, bezogen auf den Ausgangswert.

In der 18 Stunden-Gruppe fiel der pH im Median von 7,53 zu Beginn auf 7,34 am Versuchsende nach 18 Stunden.

In der Reperfusiongruppe sank der pH-Wert von 7,52 zu Beginn der Untersuchung auf 7,32 nach 18 Stunden. Nach Druckentlastung stieg der pH-Wert wieder tendentiell auf 7,38 und betrug am Versuchsende 7,43.

In der Kontrollgruppe rangierte der pH-Wert im Median zwischen 7,51 zu Beginn und 7,45 am Ende des Versuchzeitraumes.

4.3.2 Sauerstoffpartialdruck (pO_2)

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck veränderte sich weder in den Prüfgruppen noch in der Kontrolle signifikant.

In der 18 Stunden-Gruppe bewegte sich der pO_2 im Median zwischen 142,5 mmHg zu Beginn und 129,5 mmHg am Ende des Versuches.

In der Reperfusiongruppe bewegte sich der pO_2 im Median zwischen 160,5 mmHg zu Beginn und 143 mmHg nach 18h. Zum Zeitpunkt der Dekompression betrug der pO_2 122 mmHg und 138,5 mmHg nach 24 Stunden.

In der Kontrollgruppe bewegte sich der pO_2 im Median zwischen 152,5 mmHg zu Beginn und 124,0 mmHg am Versuchsende.

4.3.3 Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2)

Der pCO_2 veränderte sich weder in den Prüfgruppen noch in der Kontrolle signifikant.

In der 18 Stunden-Gruppe veränderte sich der pCO_2 tendentiell von im Median 31,7 auf 39,8 mmHg.

In der Reperfusiongruppe veränderte sich der pCO_2 tendentiell im Median von 37,0 auf 40,5 mmHg nach 18 Stunden. Nach Druckentlastung fiel der Kohlendioxidpartialdruck im Median tendentiell wieder auf 38,5 mmHg und betrug nach insgesamt 24 Stunden Versuchsdauer 34,4 mmHg.

In der Kontrollgruppe veränderte sich der Wert tendentiell von 31,5 auf 37,5 mmHg.

4.3.4 Sauerstoffsättigung (SO_2)

Die arterielle Sauerstoffsättigung (SO₂) veränderte sich weder bei den Prüfgruppen noch in der Kontrollgruppe signifikant. Sie schwankte zwischen 99 und 100%.

4.3.5 Hämoglobinkonzentration

Die Hämoglobinkonzentration schwankte in der 18 Stunden-Gruppe im Median zwischen 9,65 g/dl zu Beginn und 9,55 g/dl bei Versuchsende, während sie in der Reperfusiongruppe zwischen 8,45 und 8,50 g/dl lag.

In der Kontrollgruppe bewegte sie sich im Median zwischen 8,95 g/dl zu Beginn und 8,70 g/dl am Ende des Versuchs.

4.3.6 Hämatokrit (Hkt)

Der Hämatokrit bewegte sich in der 18 Stunden-Gruppe im Median zwischen 26,0 und 35,0 %, in der Reperfusiongruppe lag er zwischen 31,5 und 34,0 %.

In der Kontrollgruppe bewegte sich der Hämatokrit im Median im Versuchszeitraum zwischen 34,5 und 35,0 %.

4.4 Serumparameter

4.4.1 Bilirubin

Das Serumbilirubin befand sich bei den Prüfgruppen und der Kontrollgruppe im Normbereich (Bilirubin bis 0,25 mg/dl).

4.4.2 Serumharnstoff

In beiden Prüfgruppen und der Kontrollgruppe kam es zu einer Erhöhung der Harnstoffwerte im Versuchsverlauf, diese erreichte aber kein Signifikanzniveau.

Bei der 18 Stunden-Gruppe stieg der Harnstoff im Median von 25,0 auf 67,0 mg/dl. In der Reperfusiongruppe stieg der Harnstoff im Median von 20,5 mg/dl auf 40,5 mg/dl nach 18 Stunden, stieg nach der Druckentlastung noch auf 42,0 mg/dl und sank bis Versuchsende auf 38,5 mg/dl.

In der Kontrollgruppe stiegen die Harnstoffwerte von 21,5 mg/dl (Ausgangswert) nach 24 Stunden auf 44,5 mg/dl.

4.4.3 Kreatinin

Der Kreatininwert blieb konstant im Normbereich von Werten unter 1,5 mg/dl. Weder bei den Prüfgruppen noch bei der Kontrollgruppe kam es zu signifikanten Veränderungen.

Das Kreatinin stieg in der 18 Stunden Prüfgruppe tendentiell im Median von 1,10 auf 1,45 mg/dl an.

In der Reperfusiongruppe stiegen die Kreatininwerte tendentiell von 1,05 bis auf 1,25 mg/dl an.

In der Kontrollgruppe bewegte sich das Kreatinin im Median zwischen 1,25 am Versuchsbeginn und 1,20 mg/dl am Versuchsende.

4.4.4 Alkalische Phosphatase (AP)

Die alkalische Phosphatase veränderte sich in keiner der drei Versuchsgruppen signifikant.

In der 18 Stunden-Gruppe schwankte die AP zwischen 228 IU/l zu Beginn und 211 IU/l nach 18 Stunden, während sie sich in der Reperfusiongruppe zwischen 130 IU/l und 146 IU/l bewegte. In der Kontrollgruppe stieg die AP von 125 IU/l auf 152 IU/l an.

4.4.5 Alanin-Amino-Transferase (ALT)

Die ALT veränderte sich in den Prüfgruppen und der Kontrollgruppe nicht signifikant.

In der 18 Stunden-Gruppe stieg sie von 21 IU/l auf 22 IU/l an, in der Reperfusiongruppe von 20 IU/l auf 22 IU/l bei Versuchsende. In der Kontrollgruppe stieg die ALT von 14 IU/L auf 21 IU/L nach 24 Stunden.

4.5 Diurese

Unter dem Einfluß eines erhöhten intraabdominellen Druckes und einer forcierter Flüssigkeitssubstitution ergaben sich im Median zwischen den beiden Prüfgruppen und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Diurese.

Tabelle 1: Die Diurese der Prüfgruppen unter dem Einfluß eines IAD von 30 mmHg und der Kontrollgruppe im Median (Range).

Diurese	0h	1h	6h	12h	18h	18,5h	24h
18h Druck	29 (20-34)	40 (14-70)	40 (14-60)	30 (0-100)	54 (14-300)		
Reperfusion	34 (20-90)	45 (20-125)	60 (20-195)	33 (8-120)	40 (25-75)	150(25-275)	113(29-220)
Kontrolle	76(34-175)	80 (50-180)	60 (20-70)	65 (40-100)	78 (40-90)	77 (40-105)	85 (65-130)

4.6 Histopathologische Ergebnisse

4.6.1 Histopathologie des Herzens

Geringgradige degenerative Herzmuskelveränderungen konnten in der Reperfusiongruppe sowie auch in der Kontrollgruppe vorgefunden werden, während sie in der 18 Stunden-Gruppe mittelgradig ($p < 0,05$) auftraten (Abb. 7).

Tabelle 2: Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung des Herzens im Median (Range)

Herz	Kontroll- gruppe (0)	18 Stunden Gruppe (18)	Reperfusion gruppe (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
Deg. Veränderungen	1 (0-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	n.s.	n.s.

Organschäden wurden klassifiziert als kein, gering-, mittel- oder hochgradiger Schaden (0-3); n.s.: nicht signifikant.

4.6.2 Histopathologie der Lunge

Mittelgradige alveoläre und interstitielle Ödeme konnten bei der Mehrheit der Tiere in der 18 Stunden-Gruppe, der Reperfusionsgruppe und in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Da in den Prüfgruppen vermehrt hochgradige Ödeme festgestellt werden konnten, ergab sich hier ein statistischer Unterschied bei der Ausprägung alveolärer ($p < 0,05$) und interstitieller Ödeme ($p < 0,01$) (Abb. 8).

Alveoläre und interstitielle Erythrozyten konnten in der 18 Stunden-Gruppe, der Reperfusionsgruppe und der Kontrollgruppe mittelgradig vorgefunden werden. In der Reperfusionsgruppe traten sie aufgrund vermehrt hochgradiger Ausprägung signifikant deutlicher in Erscheinung ($p < 0,01$).

Eine mittelgradige Ansammlung alveolärer Granulozyten konnte sowohl in der 18 Stunden-Gruppe als auch in der Reperfusionsgruppe festgestellt werden, während in der Kontrollgruppe alveoläre Granulozyten geringgradig vorhanden waren.

Ähnlich verhielt es sich mit der Ansammlung interstitieller Granulozyten, wobei diese in der 18 Stunden-Gruppe signifikant stärker ($p < 0,01$) in Erscheinung traten als in der Kontrollgruppe.

Hyaline Membranen traten bei der Mehrheit der Tiere in keiner der drei Gruppen auf. Aufgrund individueller Ausprägungen ergab sich für die 18 Stunden-Gruppe ein signifikant erhöhtes Auftreten hyaliner Membranen im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Mikrothromben traten in den beiden Prüfgruppen und in der Kontrollgruppe geringgradig auf. Aufgrund vermehrt hochgradiger Ausprägung ergab sich bei der statistischen Analyse ein signifikant häufigeres Auftreten von Mikrothromben in den Prüfgruppen ($p < 0,05$).

Interstitielle Lymphozyten konnten in beiden Prüfgruppen mittelgradig vorgefunden werden ($p < 0,01$), während sie in der Kontrollgruppe geringgradig auftraten.

Interstitielles Fibrin konnte in beiden Prüfgruppen und der Kontrollgruppe geringgradig nachgewiesen werden. Bedingt durch vermehrt mittelgradige Ausprägung zeigte sich statistisch ein signifikant erhöhtes Auftreten von interstitiellem Fibrin in den Prüfgruppen ($p < 0,05$).

Tabelle 3: Ergebnisse der Befunde der Lunge der Kontrollgruppe, der 18 Stunden-Gruppe und der Reperfusiongruppe. Median (Range).

Lunge	Kontrolle (0)	18 Stunden- Gruppe (18)	Reperfusion (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
aleoläre Erythrozyten	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (1-3)*	n.s.	<0,01
interstitielle Granulozyten	1 (1-3)	2 (1-2)*	2 (1-3)	<0,01	n.s.
interstitielle Lymphozyten	1 (1-2)	2 (1-3)*	2 (1-3)*	<0,01	<0,01
interstitielle Erythrozyten	2 (1-3)	2 (1-3)*	2 (1-3)*	<0,01	<0,01
interstitielles Fibrin	0 (0-2)	1 (0-2)*	1 (0-2)*	<0,01	<0,01
Mikrothromben	0 (0-2)	1 (0-3)*	1 (0-2)* [‡]	<0,01	<0,05
hyaline Membranen	0 (0-2)	0 (0-1)*	0 (0-1) [‡]	<0,01	n.s.
interstitielle Ödeme	2 (1-3)	2 (1-3)*	2 (1-3)* [‡]	<0,01	<0,01
alveoläre Ödeme	2 (0-3)	2 (0-3)*	2 (1-3)*	<0,05	<0,01
alveoläre Granulozyten	1 (0-3)	2 (1-3)	1 (0-3)	n.s.	n.s.

Organschäden wurden klassifiziert als kein, gering-, mittel- oder hochgradiger Schaden (0-3);

*Signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und 18 Stunden-Gruppe, [‡] signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und Reperfusion, n.s.: nicht signifikant.

4.6.3 Histopathologie des Ösophagus

Mittelgradig degenerative Veränderungen am Ösophagus waren bei der Mehrheit der Tiere in beiden Prüfgruppen und in der Kontrollgruppe festzustellen (Abb. 9).

Tabelle 4: Ergebnisse der Befunde des Ösophagus. Median (Range).

Ösophagus	Kontrolle (0)	18 Stunden- Gruppe (18)	Reperfusion (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
degenerative Veränderungen	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	n.s.	n.s.
Ödeme	2 (1-2)	2 (2-2)	2 (1-2)	n.s.	n.s.

Organschäden wurden klassifiziert als kein, gering-, mittel- oder hochgradiger Schaden (0-3); n.s.: nicht signifikant.

4.6.4 Histopathologie des Magens

Mittelgradige degenerative Veränderungen der Magenschleimhaut konnten bei der Mehrheit der Tiere in beiden Prüfgruppen signifikant vermehrt festgestellt werden ($p < 0,01$), während in der Kontrollgruppe geringgradige degenerative Veränderungen zu verzeichnen waren (Abb. 10).

Tabelle 5: Ergebnisse der Befunde des Magens. Median (Range)

Magen	Kontrolle (0)	18 Stunden- Gruppe (18)	Reperfusion (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
Stau und Ödem	2 (2-3)	3 (2-3)	3 (3-3) [‡]	n.s.	<0,01

Organschäden wurden klassifiziert als kein, gering-, mittel- oder hochgradiger Schaden (0-3); *Signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und 18 Stunden-Gruppe, [‡] Signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und Reperfusion, n.s.: nicht signifikant.

4.6.5 Histopathologie des Darmes

An Dünndarm und Kolon der Prüfgruppen traten jeweils signifikant ($p < 0,01$) erhöhte Ischämieschäden auf. Ein nach Park klassifizierter Ischämiescore 3. Grades am Dünndarm und ein Ischämiescore 2. Grades am Kolon konnten in der 18 Stunden-Gruppe bei der Mehrheit der Tiere festgestellt werden. In der Reperfusiongruppe konnten am Dünndarm ein Park Ischämiescore 2.-3. Grades und am Kolon ein Ischämiescore 2. Grades beobachtet werden. Bei der Kontrollgruppe waren sowohl am Dünndarm als auch am Kolon ein Park Ischämiescore 1. Grades festzustellen. (Park-Score siehe 3.5.5) (Abb. 11 und 12).

Tabelle 6: Ergebnisse der Befunde des Dünndarms. Median (Range).

Dünndarm	Kontrolle (0)	18 Stunden- Gruppe (18)	Reperfusion (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
Park-Score	1 (1-2)	3 (2-3)*	2,5 (2-3) [‡] *	<0,01	<0,01

Organschäden wurden klassifiziert nach Park [80]. *Signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und 18 Stunden-Gruppe, [‡] signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und Reperfusion, n.s.: nicht signifikant.

Tabelle 7: Ergebnisse der Befunde des Kolons. Median (Range).

Kolon	Kontrolle (0)	18 Stunden- Gruppe (18)	Reperfusion (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
Park-Score	1 (1-2)	2 (1-2)*	2 (1-2) [‡] *	<0,01	<0,01

Organschäden wurden klassifiziert nach Park [80]. *Signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und 18 Stunden-Gruppe, [‡] signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und Reperfusion, n.s.: nicht signifikant.

4.6.6 Histopathologie der Leber

Mittelgradig gestautes Lebergewebe konnte bei der Mehrheit der Tiere in beiden Prüfgruppen signifikant vermehrt ($p < 0,01$) beobachtet werden. In der Kontrollgruppe waren geringgradige Stauungen zu finden.

Mittelgradige degenerative Veränderungen des Lebergewebes konnten in beiden Prüfgruppen signifikant vermehrt festgestellt werden ($p < 0,01$), während in der Kontrollgruppe geringgradige degenerative Veränderungen auftraten.

Geringgradige parazentrale hypoxische Nekrosen fanden sich signifikant vermehrt in beiden Prüfgruppen ($p < 0,01$), während in der Kontrollgruppe keine parazentralen hypoxischen Nekrosen festgestellt wurden.

Mikrothromben lagen in der 18 Stunden Prüfgruppe nicht vor, während in der Reperfusiongruppe geringgradig Mikrothromben vorlagen. In der Kontrollgruppe konnten keine Mikrothromben festgestellt werden. Aufgrund vermehrter geringgradiger Ausprägung auch in der 18 Stunden-Gruppe ergab die statistische Auswertung für beide Prüfgruppen eine signifikant erhöhte Bildung von Mikrothromben ($p < 0,01$) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ein mittelgradiges intrasinusoidales Leukozytensticking trat in den Prüfgruppen signifikant vermehrt auf ($p < 0,01$), während es in der Kontrollgruppe geringgradig in Erscheinung trat (Abb. 13).

Tabelle 8: Ergebnisse der Befunde der Leber. Median (Range).

Leber	Kontrolle (0)	18 Stunden- Gruppe (18)	Reperfusion (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
parazentrale Nekrosen	0 (0-1)	1 (0-2)*	1 (0-3)*‡	<0,01	<0,01
interstitielles Leukozytensticking	1 (1-2)	2 (1-2)*	1 (1-2)*‡	<0,01	<0,01
Mikrothromben	0 (0-0)	0 (0-2)*	1 (0-2)*‡	<0,01	<0,01
Stauung	1 (0-2)	1,5 (0-3)*	2 (1-3)*‡	<0,01	<0,01
degenerative Veränderungen	1 (0-1)	1 (0-2)*	2 (0-2)*‡	<0,01	<0,01

Organschäden wurden klassifiziert als kein, gering-, mittel- oder hochgradiger Schaden (0-3);

*Signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und 18h, ‡ signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und Reperfusion, n.s.: nicht signifikant.

4.6.7 Histopathologie der Niere

Ein geringgradiges interstitielles Ödem war bei der Mehrheit der Tiere sowohl in der 18 Stunden-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe festzustellen, während es in der Reperfusiongruppe mittelgradig und signifikant vermehrt ($p < 0,01$) auftrat.

Mittelgradige Nephrosen traten sowohl in den Prüfgruppen als auch in der Kontrollgruppe auf. Aufgrund vermehrt hochgradiger Ausprägung in den Prüfgruppen traten sie signifikant verstärkt ($p < 0,01$) auf.

Mittelgradige Bildung von Eiweisszylindern konnte in allen Versuchsgruppen beobachtet werden. Da in den Prüfgruppen vermehrt hochgradige Bildung von Eiweisszylindern auftraten, ergaben sich bei der statistischen Analyse signifikant verstärkte Ausprägungen für die Prüfgruppen ($p < 0,05$).

Geringgradige Epithelnekrosen des proximalen Tubulussystems waren in allen drei Versuchstiergruppen festzustellen

Eine mittelgradige Ausbildung von Mikrothromben konnte in der 18 Stunden-Gruppe festgestellt werden ($p < 0,01$). In der Reperfusiongruppe ($p < 0,01$) und der Kontrollgruppe konnte eine geringgradige Bildung von Mikrothromben festgestellt werden (Abb. 14).

Tabelle 9: Ergebnisse der Befunde der Nieren. Median (Range)

Niere	Kontrolle (0)	18 Stunden- Gruppe (18)	Reperfusion (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
prox. Tubulusepithelnekrosen	1 (0-2)	1 (1-2)	1 (1-3)	n.s.	n.s.
interstitielle Ödeme	1 (1-1)	1 (1-1)	1,5 (1-2)* ‡	n.s.	<0,01
Mikrothromben	1 (0-2)	1,5 (1-2)*	1 (1-2)*	<0,01	<0,01
Eiweißzylinder	2 (0-2)	2 (1-3)*	2 (2-3)*	<0,05	<0,01
Nephrose	2 (1-2)	2 (2-3)*	2 (2-3)*	<0,01	<0,01

Organschäden wurden klassifiziert als kein, gering-, mittel- oder hochgradiger Schaden (0-3);

*Signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und 18h, ‡ signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und Reperfusion, n.s.: nicht signifikant.

4.6.8 Histopathologie der Milz

Mittelgradig gestautes Milzparenchym konnte bei der Mehrzahl der Tiere der 18 Stunden-Gruppe, der Reperfusiongruppe und der Kontrollgruppe beobachtet werden (Abb. 15).

Tabelle 10: Ergebnisse der Befunde der Milz. Median (Range).

Milz	Kontrolle (0)	18 Stunden- Gruppe (18)	Reperfusion (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
Stau	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	n.s.	n.s.

Organschäden wurden klassifiziert als kein, gering-, mittel- oder hochgradiger Schaden (0-3); n.s.: nicht signifikant.

4.6.9 Histopathologie der Lymphknoten

Mittelgradige Ödeme traten bei der Mehrzahl der Tiere in den Prüfgruppen und in der Kontrollgruppe auf, aufgrund vermehrt hochgradiger Ausprägung signifikant erhöht ($p < 0,01$) in den Prüfgruppen.

Mittelgradige granulozytäre Infiltrationen waren in allen Versuchsgruppen zu finden, aufgrund vermehrt hochgradiger Ausprägung signifikant erhöht in der Reperfusiongruppe ($p < 0,01$) (Abb. 16).

Tabelle 11: Ergebnisse der Befunde der Lymphknoten. Median (Range).

Lymphknoten	Kontrolle (0)	18 Stunden- Gruppe (18)	Reperfusion (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
Ödeme	2 (1-3)	2 (1-3)*	2 (2-3)*	<0,01	<0,01
granulozytäre Infiltrate	2 (0-3)	2 (1-3)	2 (1-3)* [‡]	n.s.	<0,01

Organschäden wurden klassifiziert als kein, gering-, mittel- oder hochgradiger Schaden (0-3);

*Signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und 18h, [‡] signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und Reperfusion, n.s.: nicht signifikant.

4.6.10 Histopathologie des Muskulatur

Mittelgradige Ödeme waren in den Prüfgruppen und in der Kontrollgruppe zu finden (Abb. 17).

Tabelle 12: Ergebnisse der Befunde der Muskulatur. Median (Range).

Muskulatur	Kontrolle (0)	18 Stunden- Gruppe (18)	Reperfusion (Rep)	p- Wert 0 vs. 18	p- Wert 0 vs. Rep
Ödem	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	n.s.	n.s.

Organschäden wurden klassifiziert als kein, gering-, mittel- oder hochgradiger Schaden (0-3);

Histologiebilder:

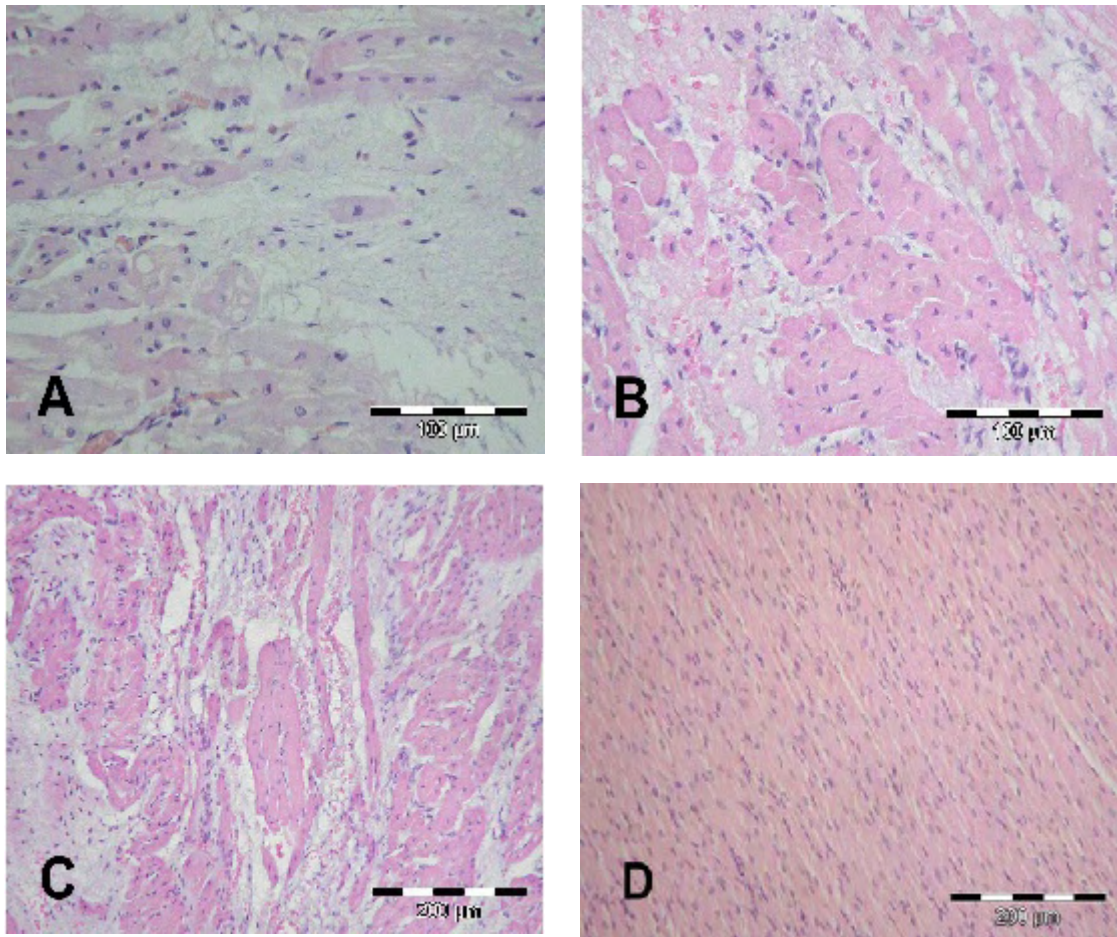


Abb. 7: Histologie des Herzens der 18 Stunden-Gruppe (A), der Reperfusiongruppe (B und C) und der Kontrollgruppe (D, alle HE gefärbt). Bild A zeigt mittelgradig degeneriertes Herzmuskelgewebe mit aufgequollenen Myofibrillen der 18 Stunden-Gruppe. Die Bilder B u. C zeigen degenerativ verändertes Herzmuskelgewebe mit nekrotischen Arealen, sowie ggr. Mikroblutungen und Ödemen. Bild. D zeigt im Vergleich dazu ein nur geringgradig degenerativ verändertes Herzmuskelgewebe der Kontrollgruppe.

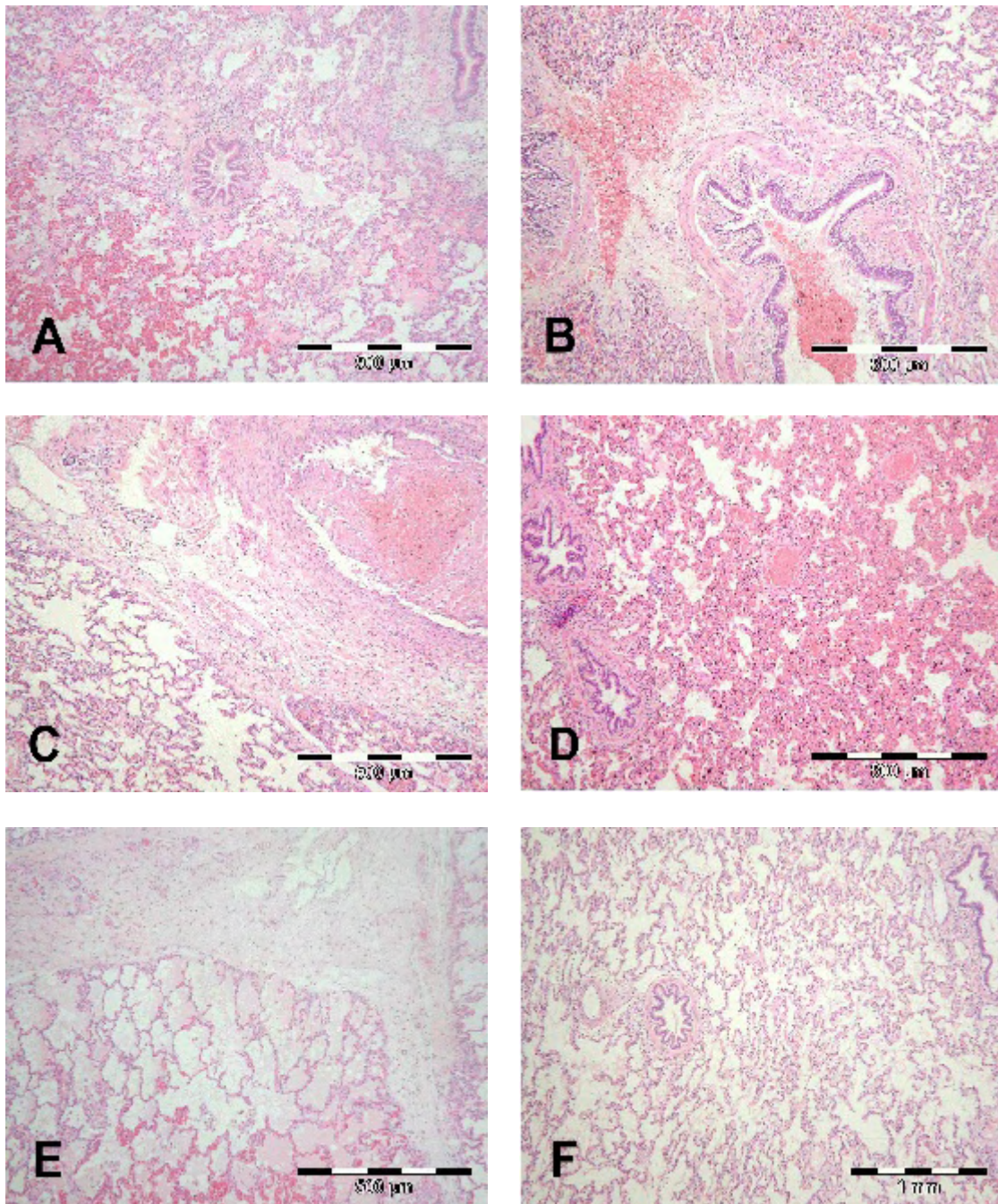


Abb. 8: Histologie der Lunge der 18 Stunden-Gruppe (A und B), der Reperfuionsgruppe (C-E) und der Kontrollgruppe (F, alle HE gefärbt). Die Lungenprobe A der 18 Stunden-Gruppe weist ein ausgeprägtes intraalveoläres und bronchiales Ödem sowie eine Stauung auf. Bild B der 18 Stunden-Gruppe zeigt eine intra- und peribronchiale Blutung sowie ein interstitielles Ödem. Bild C der Reperfuionsgruppe zeigt eine intra- und peribronchiale Blutung, Bild D zeigt eine hochgradige Stauung und ein mittelgradiges Ödem und Bild E ein interstitielles und alveoläres Ödem. Das Lungengewebe der Kontrollgruppe in Bild F erscheint normal.

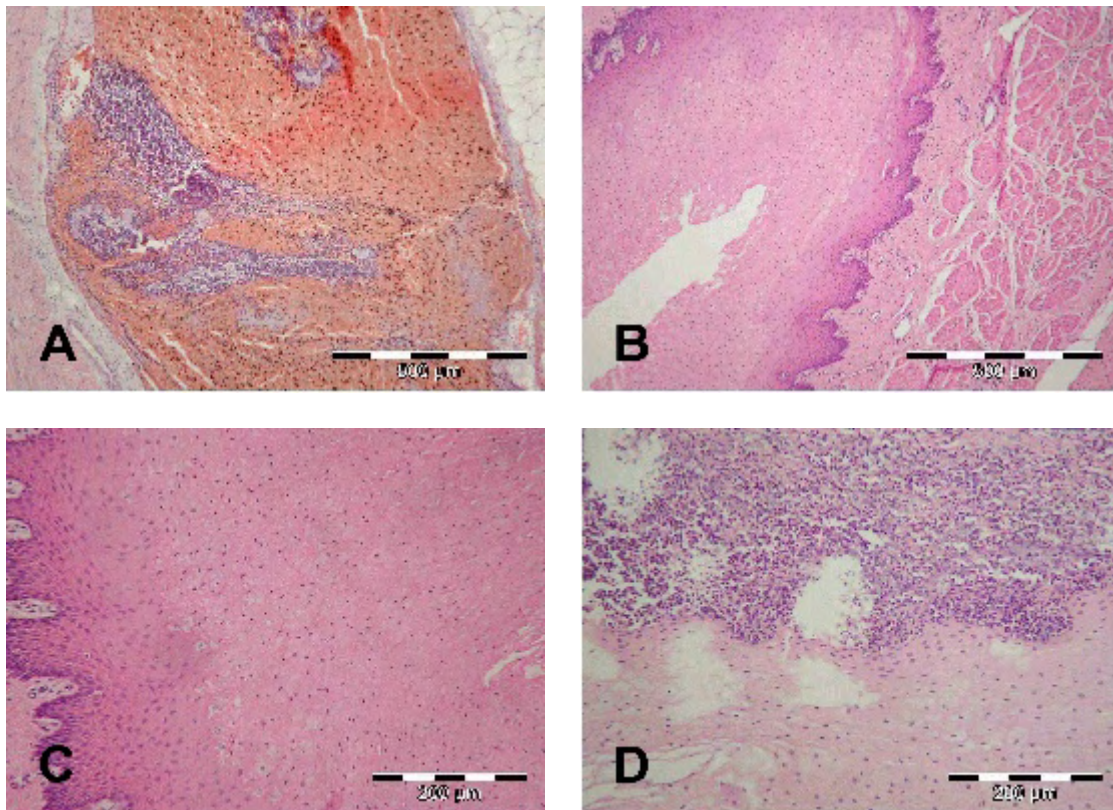


Abb. 9: Die Histologie des Ösophagus der 18 Stunden-Gruppe (A), der Reperfusionsgruppe (B und C) und der Kontrollgruppe (D, alle HE gefärbt). Abb. A des Ösophagus der 18 Stunden-Gruppe zeigt einen Thrombus. In Abb. B (Übersicht) und C sind vakuolige Degeneration als Vorstufe der Ablösung der Schleimhaut zu sehen. Abb. D des Ösophagus der Kontrollgruppe zeigt eine granulozytäre Anheftung.

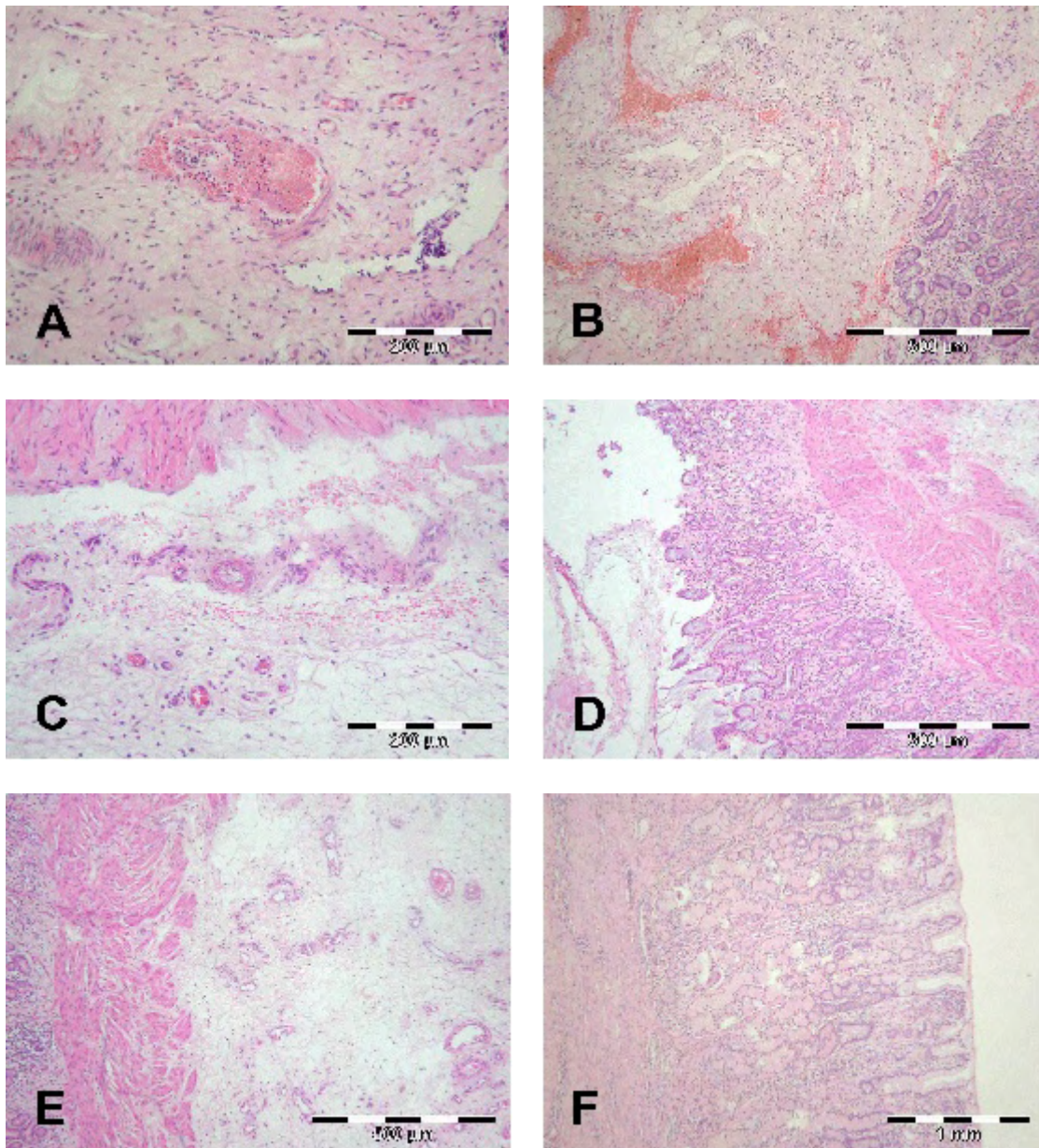


Abb 10: Histologie des Magens der 18 Stunden-Gruppe (A und B), der Reperfusiongruppe (C, D und E) und der Kontrollgruppe (F, alle HE gefärbt). Abb. A des Magens zeigt einen kleinen Thrombus, in Abb. B sind Stauung, Ödeme und Blutungen in der Submukosa zu sehen. Abb. C-E zeigen Blutungen in der Submukosa, Nekrosen in der Schleimhaut und Ödeme. In Abb. F ist Magenepithel der Kontrollgruppe zu sehen.

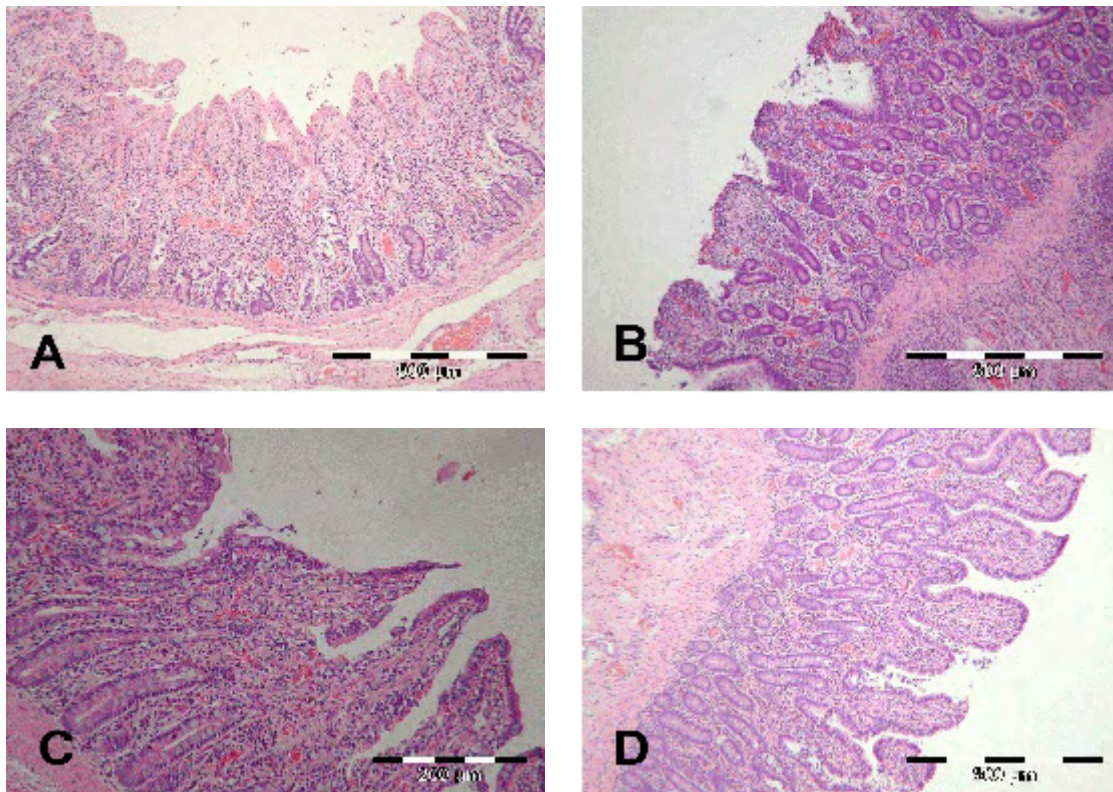


Abb. 11: Histologie des Dünndarmes der 18 Stunden-Gruppe (A und B), der Reperfu-sionsgruppe (C) und der Kontrollgruppe (D, alle HE gefärbt). Die Abb. A und B der 18 Stunden-Gruppe zeigen deutlich ausgeprägte ischämische Nekrosen mit Verlust des Epithels. In der Abb. C der Reperfu-sionsgruppe zeigt sich ein geringgradiger Epithelverlust mit hyperplastischen Becherzellen. Die Abb. D der Kontrollgruppe zeigt Epithel mit geringgradiger ischä-mischer Nekrose wohl als Folge der 24stündigen Narkose und Rückenlage.

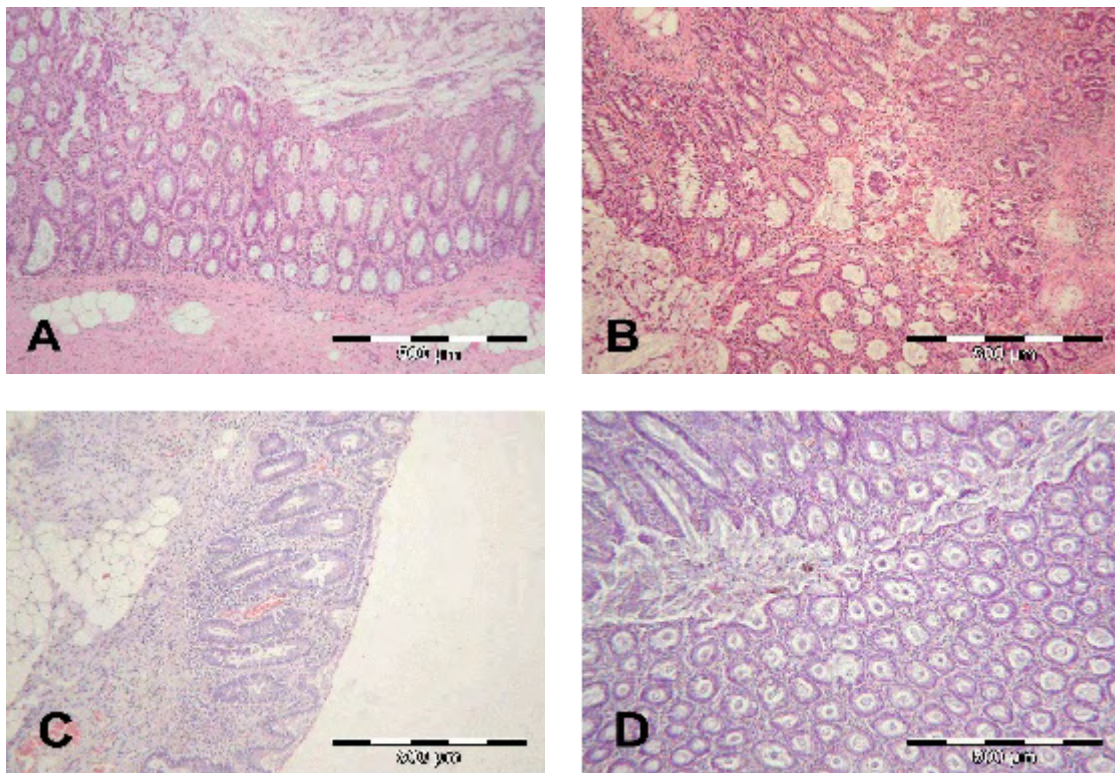


Abb. 12: Histologie des Kolons der 18 Stunden-Gruppe (A und B) und der Reperfusiongruppe (C und D, alle HE gefärbt). In den Abb A und B (18 Stunden-Gruppe) sind Blutungen und die Ablösung der epithelialen Deckschicht zu erkennen. Abb. C und D zeigen Blutungen und Ödeme (beide Reperfusiongruppe).

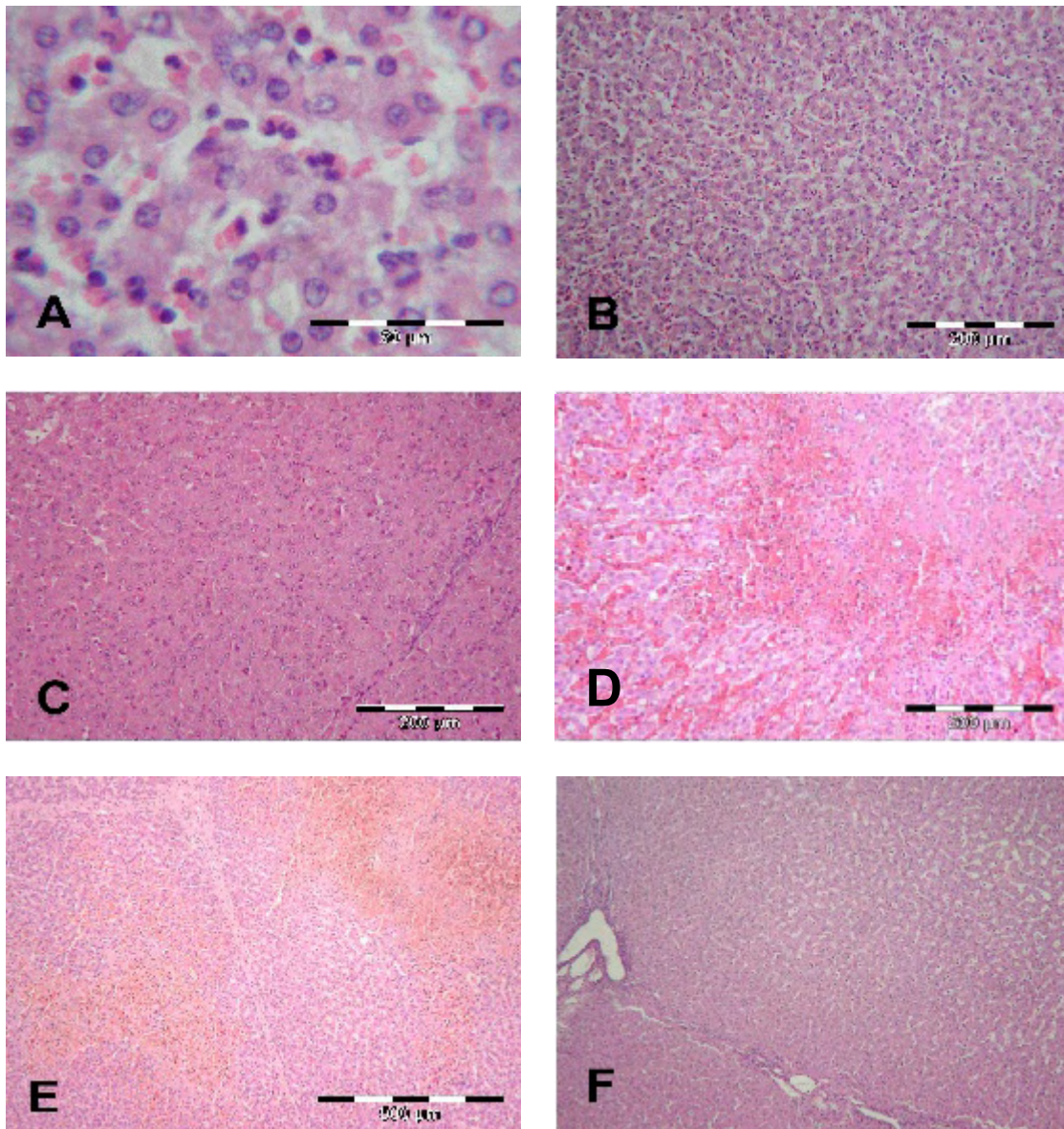


Abb. 13: Histologie der Leber der 18 Stunden-Gruppe (A und B), der Reperfusionsgruppe (C und D) und der Kontrollgruppe (E und F, alle HE gefärbt). In den Abb. A und B der 18 Stunden-Gruppe ist deutliche Adhäsion von Leukozyten zu erkennen. In Abb. C der Reperfusionsgruppe sind eine deutliche Stauung, intrasinoidale Granulozyten und geringgradige Blutungen zu erkennen. Abb. D zeigt eine Übersicht einer paravenösen Nekrose. Die Abb. E und F der Kontrollgruppe zeigen eine Übersicht eines Leberlappens mit geringgradiger Stauung.

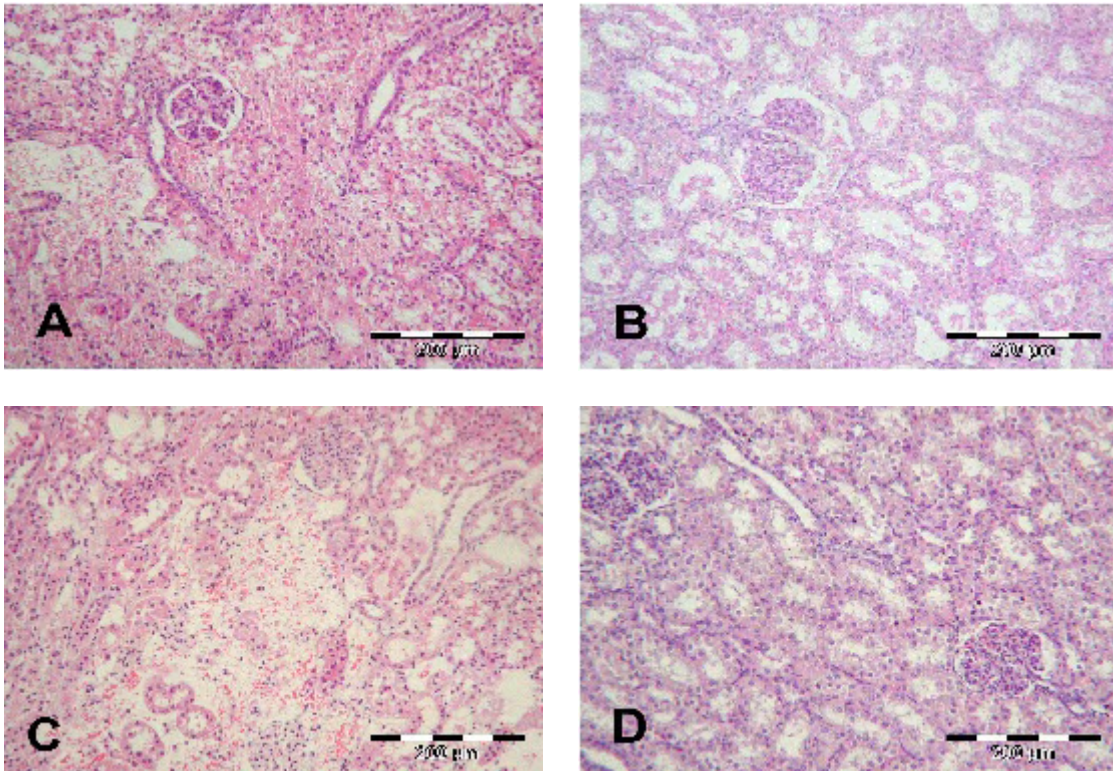


Abb. 14: Histologie der Niere der 18 Stunden-Gruppe (A), der Reperfusionsgruppe (B und C) und der Kontrollgruppe (D, alle HE gefärbt). Abb. A der 18 Stunden-Gruppe zeigt ein nekrotisches Areal und degenerierte Tubuluszellen. Die Abb. B und C der Reperfusionsgruppe zeigen Nekrosen, Eiweißzylinder, Blutungen und Tubulusepithelnekrosen. Abb D der Kontrollgruppe weist geringgradig Eiweißzylinder auf.

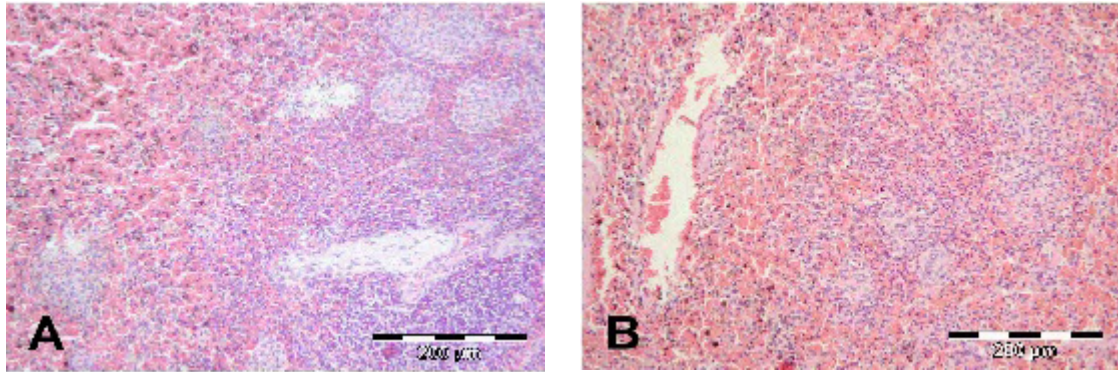


Abb. 15: Histologie der Milz der Reperfusiongruppe (A) und der Kontrollgruppe (B, alle HE gefärbt). Auf beiden Aufnahmen sind mittelgradige Stauungen zu erkennen.

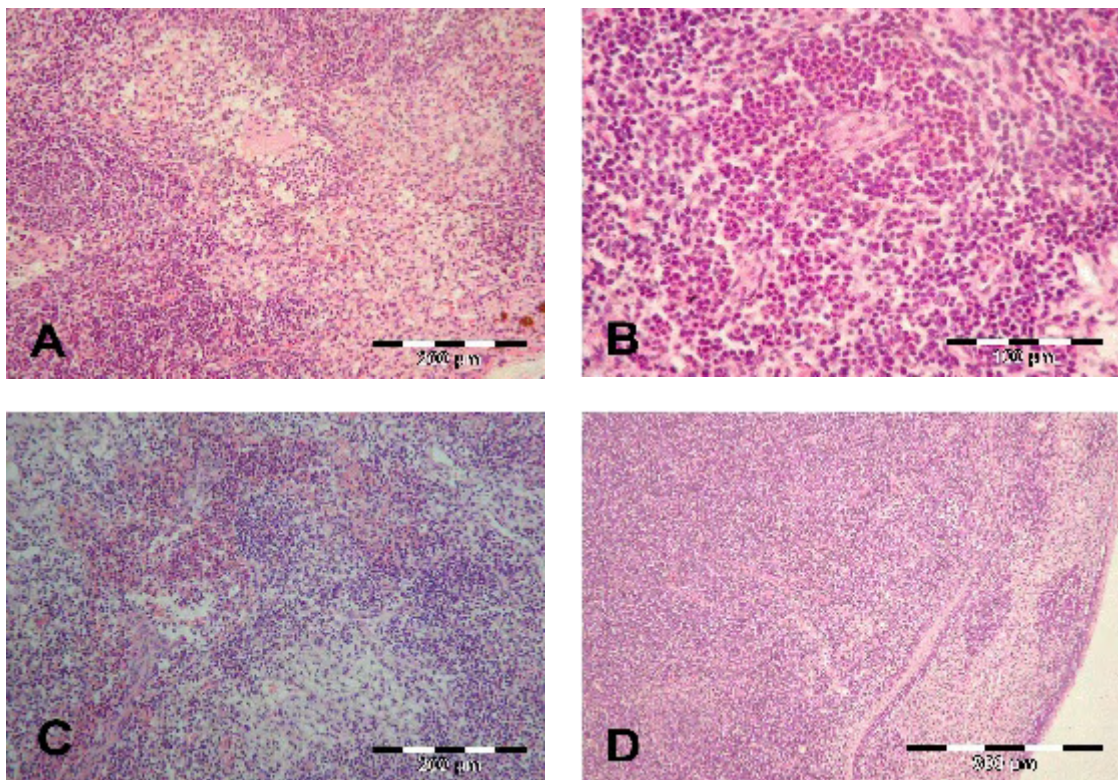


Abb. 16: Histologie der Lymphknoten der 18 Stunden-Gruppe (A), der Reperfusiongruppe (B und C) und der Kontrollgruppe (D, alle HE gefärbt). Abb. A zeigt eine ödematöse Auflockerung und granulocytäre Infiltration. Die Abb. B und C der Reperfusiongruppe zeigen fokale Nekrosen, granulocytäre Infiltration, Blutung und ödematöse Auflockerung. Abb. D der Kontrollgruppe zeigt ödematöse Auflockerung des Lymphknotengewebes

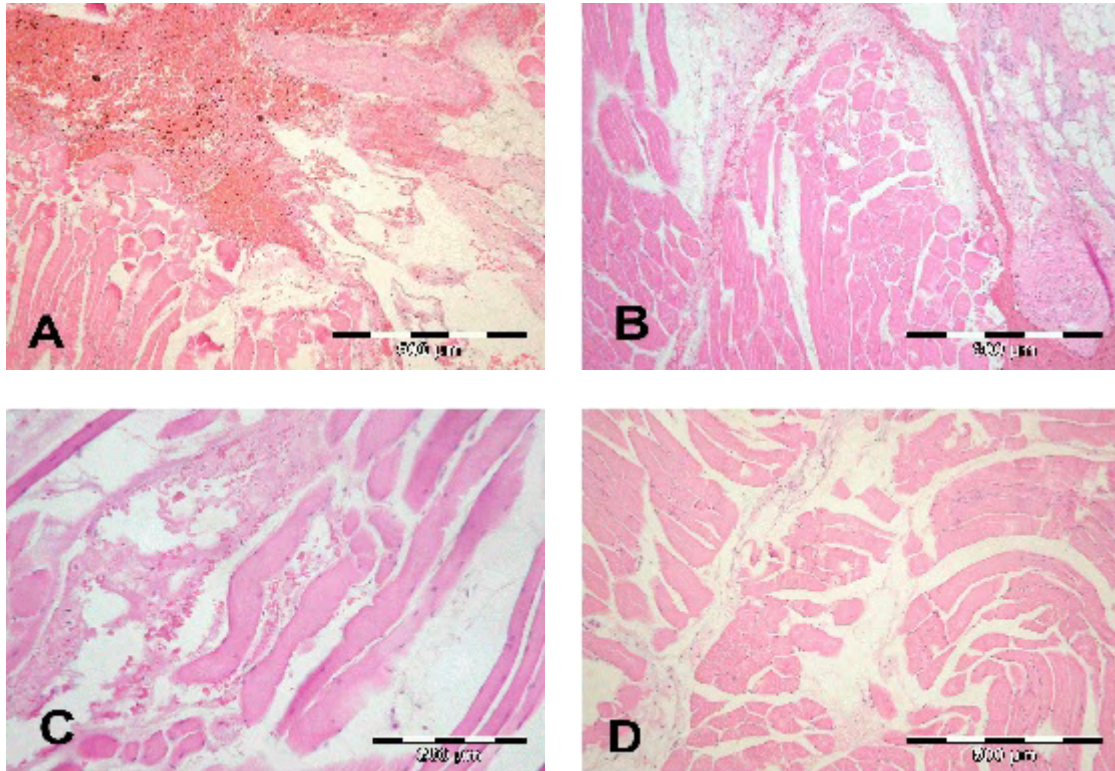


Abb 17: Histologie der Muskulatur der 18 Stunden-Gruppe (A), der Reperfusiongruppe (B und C) und der Kontrollgruppe (D, alle HE gefärbt). Abb. A zeigt ödematöses Muskelgewebe und eine ausgedehnte Blutung. Die Abbildungen B und C zeigen degenerative Veränderungen der Muskulatur, Blutungen und Ödeme. Abb. D der Kontrollgruppe zeigt ödematös aufgelockertes Muskelgewebe wohl aufgrund der Hyperinfusion.

Kapitel 5

Tabellen

Tabelle 13 Vergleichende Darstellung der Medianwerte sowie des Range der drei Gruppen für die Parameter HZV, MAD und ZVD in sechsstündigem Zeitintervall sowie nach Druckentlastung (18,5h). * Signifikanz nach Bonferronikorrektur

HZV	Gruppe	0h	2h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[ml/min/kg]	18 Stunden	38,4 (32-128,4)	31,3(55,7-100,4)	33,8 (37,1-98)	34 (35,1-104,4)	31,1 (47-107,2)	-	-
	Reperfusion	81,6(73,5-83,6)	73,1(61,5-88,6)	83,3 (71,7-102,7)	88,3(67,8-111,4)	84,3((60,1-130,1)	85,4 (78-148,4)	88,4 (75-102,7)
	Kontrolle	100 (80,6-117,4)	31 (73-121,2)	88,3 (81,4-93,6)	85,7 (81,4-121,2)	93,2 (88,1-104,2)	85,5 (70,3-104,2)	80,7 (71,4-100,4)
MAD	Gruppe	0h	1h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[mmHg]	18 Stunden	82 (70-99)	77 (62-95)	87 (82-97)	90 (82-98)	85 (66-91)	-	-
	Reperfusion	68 (48-96)	76 (58-83)	78 (63-99)	87 (74-93)	85 (72-100)	69 (50-103)	75 (62-89)
	Kontrolle	63 (51-90)	69 (60-100)	75 (60-83)	81 (70-95)	84 (73-92)	76 (71-92)	71 (62-90)
ZVD	Gruppe	0h	1h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[mmHg]	18 Stunden	4 (3-10)	7 (2-16)	11 (5-16)*	10 (7-17)*	13 (9-16)*	-	-
	Reperfusion	4 (1-8)	10,5 (2-13)	9,5 (9-16)*	11,5 (10-15)*	12 (9-16)*	5 (2-9)	2,5 (2-5)
	Kontrolle	3,5 (2-11)	3 (1-8)	3 (1-8)	3 (1-6)	4 (2-6)	3,5 (2-5)	3,5 (1-8)

Tabelle 14 Vergleichende Darstellung der Medianwerte sowie des Range der drei Gruppen für die Parameter HF, Pmax und Diurese in sechsstündigem Zeitintervall sowie nach Druckentlastung (18,5h). * Signifikanzen nach Bonferroni-Korrektur

HF	Gruppe	0h	1h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[Impulse/min]	18 Stunden	96 (81-112)	97 (85-112)	95 (70-107)	113 (82-128)	100 (80-112)	-	-
	Reperfusion	107 (98-113)	93 (76-123)	102 (82-125)	104 (91-119)	87 (80-117)	83 (79-92)*	112 (83-123)
	Kontrolle	109 (87-120)	98 (79-116)	94 (90-114)	113 (81-120)	110 (91-134)	109 (98-120)	107 (98-116)
Pmax	Gruppe	0h	1h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[mmHg]	18 Stunden	22,7 (18,4-24)	43,3 (39-45,8)*	42,0 (35-45,6)*	43,3 (38,3-49)*	43,3(38,2-52)*	-	-
	Reperfusion	20,8 (18,5-23)	40,6 (35,5-46)*	42,5 (39-44)*	43,0 (37-47)*	46,0 (41-49)*	25,5 (21-30)	26,5 (22-29)
	Kontrolle	21 (16,6-23)	20,5 (16,6-22)	20,5 (18-22)	20,0 (19-24)	20,7 (20-24)	20,6 (20-28)	21,5 (20-41)
Diurese	Gruppe	0h	1h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[ml/h]	18 Stunden	29 (20-34)	40 (14-70)	40 (14-60)	30 (0-100)	54 (14-300)	-	-
	Reperfusion	34 (20-90)	45 (20-125)	60 (20-195)	33 (8-120)	40 (25-75)	150 (25-275)	113 (29-220)
	Kontrolle	76 (34-175)	80 (50-180)	60 (20-70)	65 (40-100)	78 (40-90)	77 (40-105)	85 (65-130)

Tabelle 15 Vergleichende Darstellung der Medianwerte sowie des Range der drei Gruppen für die Parameter pH, pO₂ und pCO₂ in sechsstündigem Zeitintervall sowie nach Druckentlastung (18,5h). * Signifikanzen nach Bonferronikorrektur

pH	Gruppe	0h	6h	12h	18h	18,5h	24h
	18 Stunden	7,53 (7,4-7,62)	7,43(7,3-7,45)	7,36 (7,3-7,53)	7,34 (7,23-7,4)	-	-
	Reperfusion	7,52 (7,4-7,55)	7,4(7,36-7,45)*	7,35 (7,33-7,4)*	7,33 (7,29-7,4)*	7,38 (7,3-7,44)	7,43 (7,32-7,5)
	Kontrolle	7,51 (7,4-7,78)	7,47 (7,44-7,5)	7,46 (7,41-7,5)	7,47 (7,36-7,5)	7,47 (7,36-7,5)	7,45 (7,32-7,5)
pO ₂	Gruppe	0h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[mmHg]	18 Stunden	143 (116-173)	134 (102-170)	118 (100-140)	130 (56-147)	-	-
	Reperfusion	161 (125-173)	138 (104-154)	125 (101-140)	143 (94-158)	122 (89-158)	139 (86-157)
	Kontrolle	153 (107-165)	133 (105-152)	139 (111-150)	137 (94-140)	136 (90-139)	124 (70-149)
pCO ₂	Gruppe	0h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[mmHg]	18 Stunden	32 (25-48)	40 (35-55)	40 (24-57)	40 (31-52)	-	-
	Reperfusion	37 (28-39)	42 (36-47)*	43 (38-48)*	40 (35-45)	39 (34-45)	35 (30-42)
	Kontrolle	32 (17-39)	35 (28-39)	36 (31-38)	37 (32-39)	36 (35-39)	38 (32-55)

Tabelle 16 Vergleichende Darstellung der Medianwerte sowie des Range der drei Gruppen für die Parameter Hb, Htk und Bilirubin in sechsstündigem Zeitintervall sowie nach Druckentlastung (18,5h). * Signifikanzen nach Bonferronikorrektur

Hb	Gruppe	0h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[mmol/l]	18 Stunden	97 (91-114)	95 (89-100)	98 (92-104)	96 (73-99)	-	-
	Reperfusion	85 (79-102)	90 (77-103)	83 (78-102)	81 (74-100)	76 (63-98)	78 (70-102)
	Kontrolle	90 (64-98)	89 (73-92)	95 (83-96)	94 (72-103)	89 (80-99)	87 (73-101)

Htk	Gruppe	0h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[%]	18 Stunden	26 (24-37)	35 (33-55)	36 (25-57)	35 (31-52)	-	-
	Reperfusion	34 (28-43)	40 (29-48)	43 (34-47)	40 (29-49)	33 (31-35)	32 (27-32)
	Kontrolle	35 (29-40)	37 (33-40)	37 (31-38)	36 (32-39)	39 (32-39)	35 (32-38)

Bilirubin	Gruppe	0h	6h	12h	18h	18,5h	24h
[mg/dl]	18 Stunden	0,3 (0,1-0,7)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,4)	-	-
	Reperfusion	0,2 (0,2-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,2)
	Kontrolle	0,2 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)

Tabelle 17 Vergleichende Darstellung der Medianwerte sowie des Range der drei Gruppen für die Parameter Harnstoff, Kreatinin, AP und ALT in sechsständigem Zeitintervall sowie nach Druckentlastung (18,5h). * Signifikanzen nach Bonferronikorrektur

Harnstoff	Gruppe	0h	6h	12h	18h	18.5h	24h
[mg/dl]	18 Stunden	25 (9-30)	36 (22-55)	51 (25-64)	67 (33-78)	-	-
	Reperfusion	21 (15-23)	34 (24-37)	36 (30-44)	41 (32-50)	42 (32-49)	39 (27-43)
	Kontrolle	22 (15-85)	32 (20-65)	36 (20-65)	42 (36-70)	41 (33-71)	45 (33-69)
Kreatinin	Gruppe	0h	6h	12h	18h	18.5h	24h
[mg/dl]	18 Stunden	1,1 (0,1-1,2)	1,4 (1,2-1,5)	1,3 (1-1,4)	1,45 (1,1-2,1)	-	-
	Reperfusion	1,05 (1-1,3)	1,3 (1,1-1,6)	1,25 (1,1-1,5)	1,25 (1,1-1,5)	1,25 (1,1-1,6)	1,25 (1,1-1,5)
	Kontrolle	1,25 (1,1-1,7)	1,3 (1,2-1,7)	1,3 (1,2-1,7)	1,2 (1,1-1,6)	1,25 (1,2-1,7)	1,2 (1,2-1,6)
AP	Gruppe	0h	6h	12h	18h	18.5h	24h
[U/l]	18 Stunden	228 (98-237)	236 (151-253)	239 (131-286)	211 (136-272)	-	-
	Reperfusion	130 (22-248)	144 (34-291)	142 (36-297)	139 (41-312)	140 (43-287)	146 (37-293)
	Kontrolle	125 (103-191)	134 (113-204)	134 (122-202)	137 (127-183)	139 (127-204)	152 (122-202)
ALT	Gruppe	0h	6h	12h	18h	18.5h	24h
[U/l]	18 Stunden	21 (14-24)	21 (16-26)	22 (15-23)	22 (14-23)	-	-
	Reperfusion	20 (12-91)	23 (11-86)	22 (12-91)	21 (12-82)	21 (11-87)	22 (12-68)
	Kontrolle	14 (10-24)	14 (12-22)	17 (12-22)	19 (12-24)	18 (12-24)	21 (13-24)

Diskussion

Unter dem Einfluß einer Druckbelastung von 30 mmHg über 18 Stunden bei aktiv ausgeglichenem HZV stiegen ZVD und PIP an, während der pH-Wert signifikant abfiel. MAD, HF und Diurese blieben unverändert. Nach Druckentlastung in der Reperfusiongruppe fielen ZVD und PIP wieder auf Ausgangsniveau. Die histopathologische Untersuchung zeigte in beiden Prüfgruppen im Vergleich zur Kontrolle signifikante, in der Ausprägung mittelgradige Organschädigungen an Lunge, Magen, Darm, Leber und Nieren. Nachfolgend werden die Ergebnisse sowie das Studiendesign im Einzelnen diskutiert.

6.1 Kritische Beurteilung des Studiendesigns

6.1.1 Wahl der geeigneten Versuchstiere

Bei diesem Akutversuch dienten 18 gesunde, männliche, kastrierte Hausschweine mit einem Durchschnittsgewicht von 50 kg als Versuchstiere.

Die Haltung der Schweine als Versuchstiere ist, verglichen mit den bei Tierversuchen üblicherweise verwendeten Ratten oder Mäusen, relativ aufwendig. Außerdem leiden Schweine häufig an entzündlichen Lungenveränderungen. Daher wurden die Tiere einer Eingangsuntersuchung unterzogen und prophylaktisch antibiotisch behandelt. Eine Hyperthermie wurde nicht beobachtet, stattdessen war es notwendig, die Tiere mittels Heizmatten zu wärmen.

Harman et al. zeigten 1982 an einem Hundemodell, daß ein erhöhter IAD zu Einschränkungen der Nierenfunktion führt [43]. An einem Rattenmodell wurden Untersuchungen zu Ischämie der Eingeweide bei erhöhtem IAD gemacht [37].

Die meisten Organsysteme des Schweines sind anatomisch und physiologisch dem Menschen sehr ähnlich, wie zum Beispiel die Größe und Anatomie der Lunge und des Herzens [33, 88]. Auch im Hinblick auf das Körpergewicht ist bei einem Gewicht von 48 Kg eher eine Vergleichbarkeit gegeben. Aufgrund der Größe der Tiere ergab sich somit die Möglichkeit, in der Humanmedizin etablierte Methoden (Intubation, Volumensteuerung) und Geräte (Ventilator, Kreislaufmonitoring) zu verwenden [35]. Verglichen mit anderen Modellen, insbesondere einem Rattenmodell, erlaubt das hier verwendete Versuchstier daher eine bessere Übertragbarkeit auf den Menschen.

6.1.2 Versuchsdauer

Bei Patienten, die nach initialer Laparotomie einen vollständigen Bauchdeckenverschluß erhielten, wurde ein ACS nach durchschnittlich 27 ± 4 Stunden klinisch manifest [74].

Experimentelle Studien belegen diese Beobachtungen. So trat in einem Vorversuch zum ACS mit einer IAH von 30 mmHg, die über 24 Stunden aufrechterhalten wurde, bei den Versuchstieren eine Anurie, ein signifikanter Rückgang des HZV und ein signifikant erhöhter Beatmungsspitzenruck, vergleichbar einem klinisch gesicherten ACS auf [121]. Auch konnte eine Abnahme der exkretorischen Leberfunktion bei histologisch nachweisbaren Gewebsdestruktionen gezeigt werden. Außerdem wurde nach 18-24 Stunden ein signifikanter Anstieg der Serumaktivitäten von ALT, Lipase und AP festgestellt [121].

Daher erscheint ein Zeitraum von bis zu 24 Stunden sowohl in klinischer als auch in experimenteller Hinsicht als die relevante Periode, in der ein ACS zu nachweisbaren Veränderungen führt. Folglich wurde dieser Zeitraum gewählt, um die Auswirkungen eines pathologisch erhöhten IAD bei erhaltenem HZV zu untersuchen.

6.1.3 Höhe des IAD

In einer klinischen Studie von Kron [63] wurde gezeigt, daß ein IAD von 30 mmHg eine Oligurie bedingt. In einer Studie von Meldrum et al. führte ein mittlerer IAD von 27 mmHg zur Entstehung eines ACS bei Patienten [74].

In der bereits zitierten experimentellen Untersuchung führte eine Druckbelastung mit einem IAD von 30 mmHg über 24 Stunden in dem porcinen Modell zu einem Zustand, der vergleichbar mit dem eines ACS ist [121].

Bei Vorliegen eines IAD von lediglich 15 mmHg ergab sich in einer experimentellen Studie nach Ablauf von 24 Stunden nur eine Prädisposition für ein MODS [100].

Diese Beobachtungen legen die Schlußfolgerung nahe, daß ein Druck von 30 mmHg ausreichend bzw. notwendig ist, um ein ACS in diesem Modell zu induzieren. Ferner wurde diese Druckhöhe gewählt, um bei Erhalt des HZV eine Vergleichbarkeit mit den Vorversuchen zu gewährleisten.

6.1.4 Anästhesie der Versuchstiere

Die Tiere wurden, nach einer Sedation mit 5 ml Azaperazon (Stresnil) und 1 ml Atropin, mit einer Kombination aus Ketamin und Pentobarbital anästhesiert.

Ketamin ist ein kreislaufstimulierendes Anästhetikum mit stark analgetischer Wirkung. Jedoch ist Ketamin als Einzelanästhetikum beim Schwein ungeeignet, da chirurgische Toleranz aufgrund ungenügender sedativer Wirkung nicht erreicht werden kann [67]. Außerdem kann es nach 8-12 Stunden alleiniger Ketaminanästhesie zu einem deutlichen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck sowie zu motorischer Unruhe kommen [130].

Pentobarbital ist ein Sedativum ohne analgetische Eigenschaften, jedoch mit depressiver Wirkung auf den Herzmuskel und das systemische Gefäßsystem. Diese ist dosisabhängig. Es konnte gezeigt werden, daß bei einer weiten Spanne steigender Plasmakonzentrationen keine bemerkenswerten Einflüsse

auf das Kreislaufsystem beim Schwein auftreten [107]. In Langzeitversuchen zur Anästhesie bei Schweinen konnte außerdem gezeigt werden, daß es durch eine Prämedikation mit 5 ml Azaperon (Stresnil) und 1 ml Atropin leichter möglich ist, Anästhetika in nicht toxischen Dosen zu verabreichen [41].

Die Kombination aus Ketamin und Pentobarbital erscheint günstig aufgrund der synergistischen Wirkung der sedativen bzw. analgesierenden Eigenschaften bei Neutralisierung negativer Kreislaufeffekte [41]. Entsprechend ist es möglich Langzeitversuche von bis zu 96 Stunden durchzuführen. Auch hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den Vorversuchen wurde diese Form der Anästhesie erneut gewählt.

Die Schmerzausschaltung des Tieres ist jedoch ebenso wichtig und selbstverständlich wie die Ausschaltung des Bewußtseins, um es vor Streß zu schützen.

Schon im Vorversuch [121] wurden gute Ergebnisse mit dieser Anästhesie erzielt. Allerdings wurde dort, wie auch im vorliegenden Versuch, eine tendentielle Verringerung des HZV in der Kontrollgruppe, wohl als Folge der Barbituratanästhesie, notiert.

6.1.5 Kontrollierte mechanische PEEP Beatmung

Die Tiere wurden über den gesamten Versuchszeitraum mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 cmH₂O kontrolliert beatmet.

Bei einem IAD von 30 mmHg und dem konsekutiven Zwerchfellhochstand ist eine suffiziente Spontanatmung nahezu unmöglich. Außerdem begünstigt eine 24-stündige Lagerung der Schweine als Vierfüßer in Rückenlage die Bildung atelektatischer Lungenbezirke.

Die Beatmung mit PEEP gilt als geeignetes therapeutisches Mittel, um atelektatische Lungenbezirke zu belüften [69]. Jedoch können sich die Nachteile einer PEEP-Beatmung mit denen eines erhöhten IAD summieren, so dass ein zusätzlich verminderter venöser Rückfluß resultieren kann und so ein

entsprechend reduziertes HZV [119] und eine zunehmende Ischämie der abdominalen Organe möglich ist. Jedoch ist bisher nicht geklärt, bei welchem PEEP unter erhöhtem IAD die wenigsten Nebenwirkungen auftreten [62]. Daher wurde in der vorliegenden Untersuchung der PEEP mit 5 cmH₂O vergleichsweise niedrig gewählt.

Auch um vergleichbare Ergebnisse mit den Vorversuchen zu erhalten, wurde diese Beatmung beibehalten.

6.1.6 Druckerhöhung mittels CO₂-Insufflation

Im klinischen Alltag ist die Entstehung eines ACS häufig bedingt durch ein mesenteriales Ödem bei gleichzeitigem Kapillarleck als Folge einer Ischämie oder Sepsis. Experimentell wurden bislang jedoch Gas und Flüssigkeiten verwendet, um den Druck bei grundsätzlich gesunden Tieren zu steigern. In der vorliegenden Studie wurde ein Pneumoperitoneum durch Insufflation von CO₂ angelegt, um den Zustand einer intraabdominellen Druckerhöhung, vergleichbar einem ACS zu imitieren.

Der CO₂-Partialdruck veränderte sich weder in den Prüfgruppen noch in der Kontrolle und bewegte sich durchgehend innerhalb physiologischer Grenzen.

In den Vorversuchen konnte mit diesem Versuchsaufbau ein ACS simuliert werden. Auch dort ergaben sich keine Unterschiede zwischen der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe hinsichtlich des pCO₂ [120].

Klinische und experimentelle Studien belegen bei einem IAD von 15 mmHg eine transperitoneale Absorption von CO₂ [46, 131, 70], jedoch ist die Resorption vom IAD abhängig und reduziert, sobald der intraabdominelle Druck 16 mmHg übersteigt [8].

Andere Forschergruppen erhöhten den intraabdominellen Druck mittels Flüssigkeiten wie isoosmotischer Ethylenglykollösungen [11] oder aufblasbarer Beutel [50] mit vergleichbaren Ergebnissen. Jedoch wurden Langzeitfolgen wie

Arrosion bzw. Hämodilution und Flüssigkeitsverschiebungen wie bei Peritonealdialyse in den genannten Modellen bislang nicht systematisch untersucht.

Grundsätzlich wäre zu fordern, Untersuchungen zum ACS am pathologischen Modell durchzuführen, d.h. eine auslösende Grundkrankheit oder ein Trauma führen zu einer pathologischen Erhöhung des IAD. Ein solches steht im Moment nicht zur Verfügung und ist auch in Ansätzen bisher nicht beschrieben worden. Daher scheint das vorliegende Modell den Zustand eines ACS am besten widerzuspiegeln und ist daher als geeignetes Modell zu betrachten [120].

6.2 Einfluß eines erhöhten IAD auf das Herz-Kreislaufsystem

6.2.1 Herzzeitvolumen (HZV) und Flüssigkeitssubstitution

Unter der Gabe von zusätzlichem Volumen veränderte sich das HZV weder innerhalb der Gruppen, noch zwischen Prüfgruppen und Kontrolle. Die Menge der Flüssigkeit zur Stabilisierung des HZV unterschied sich im Vergleich der Prüfgruppen mit der Kontrolle allerdings signifikant voneinander. Die Hämoglobinwerte und der Hämatokrit veränderten sich dadurch jedoch nicht und blieben in physiologischen Grenzen.

Mehrere Arbeitsgruppen konnten nachweisen, daß eine Erhöhung des IAD zu einer Reduktion des HZV führt [5, 18, 23, 26, 90]. Dieser Effekt tritt schon bei einem IAD von 10-15 mmHg auf, deutlicher jedoch bei einer Druckerhöhung über 20 mmHg [90, 98, 102].

In den Vorversuchen mit einem IAD von 30 mmHg über einen Zeitraum von 24 Stunden ohne Flüssigkeitssubstitution wurde festgestellt, daß das Herzzeitvolumen der Prüfgruppen signifikant um 73% im Vergleich zur Kontrollgruppe sank [121]. Diese Reduktion dürfte sowohl Folge einer

Verminderung des intravaskulären Blutvolumens [101] als auch der direkten Druckbelastung sein [58]. Die Stabilität des HZV im vorliegenden Versuch wurde durch Flüssigkeitssubstitution erreicht, bei der ab einem bestimmten Schwellenwert zusätzliches Volumen infundiert wurde. Bisher liegen keine vergleichbaren Versuche vor, bei denen das HZV über einen Zeitraum von 18- bzw. 24 Stunden in Anwesenheit einer IAH ausgeglichen wurde. Jedoch konnten schon andere Arbeitsgruppen das HZV durch Flüssigkeitssubstitutionen bei einer IAH wieder anheben. So zeigten Harman et al. [43] in einem Schweinemodell, in dem der IAD für 1 Stunde auf 40 mmHg erhöht wurde, daß durch die Infusion von Dextran 40 das HZV ausgeglichen werden konnte. Cullen et al. [26] erhöhte das HZV durch die Infusion von 10 ml kolloider oder kristalloider Lösungen pro Kilogramm Körpergewicht. Allerdings konnte das HZV bei bestehendem ACS durch zeitige Volumensubstitution nicht ausgeglichen werden [3].

Im Vorversuch konnten bei einem HZV über 70 ml/min/kg in der Kontrollgruppe keine morphologischen Beeinträchtigungen mehr beobachtet werden [121].

Ein erhöhter intraabdomineller Druck führt zu einer signifikanten Abnahme des intravaskulären Blutvolumens und einer Abnahme des HZV [58, 102]. Außerdem werden ein erhöhter peripherer Widerstand und ein erhöhter intrathorakaler Druck durch den Zwerchfellhochstand als Ursache für die Minderung des HZV diskutiert [16, 17, 90]. Dieser Zusammenhang wurde von Robotham [95] auch als „heart-lung-diaphragm-interdependence“ bezeichnet. Sie resultiert aus einer Kompression des Myokards und der V. cava inferior und bewirkt einen verminderten venösen Rückfluß zum Herzen [20, 90, 98, 102].

Die Senkung der kardialen Vorlast und die durch den erhöhten intrathorakalen Druck erhöhte kardiale Nachlast führt zu einer Reduktion des HZV um bis zu 80%. Der erhöhte IAD wirkt hier als Starling-Resistor: Durch den erhöhten Gewebedruck und dem dadurch bedingten venösen Fließwiderstand dürfte es auch ohne Kapillarleck zu einer Stauung mit Flüssigkeitsübertritt ins umliegende Gewebe kommen [72]. In den schon erwähnten Vorversuchen [121] fiel das HZV in der Prüfgruppe nach 4 Stunden signifikant um 66% der Kontrollwerte

und fiel im Versuchsverlauf bis auf 27% der Kontrollwerte. Das HZV der Kontrollgruppe fiel dort ebenfalls signifikant ab, jedoch nur bis auf 74% des Ausgangswertes, was wohl als Folge der Barbituratanästhesie zu werten ist.

Durch die Flüssigkeitssubstitutionen von im Median bis zu 10,5 Litern wurde das HZV der Prüfgruppen im vorliegenden Modell stabil gehalten.

Die intraabdominelle Druckerhöhung führte nicht zu dem in den Vorversuchen beobachteten Abfall des HZV, was wohl auf die zusätzliche Gabe von Volumen zurückzuführen ist. Auch in der Reperfusiongruppe kam es, trotz tendentiell Abfall des MAD in den Prüfgruppen, durch die Druckentlastung nicht zu den von anderen Forschungsgruppen beschriebenen Kreislaufreaktionen. Da der Ausgleich des HZV den einzigen Unterschied im Versuchsaufbau darstellte, könnte die Flüssigkeitssubstitution von entscheidender Bedeutung bei der Behandlung eines ACS im klinischen Alltag sein.

6.2.2 Mittlerer arterieller Druck (MAD)

Der mittlere arterielle Druck (MAD) veränderte sich weder innerhalb der Gruppen noch zwischen Prüfgruppen und Kontrolle. Zum Zeitpunkt der Druckentlastung in der Reperfusiongruppe kam es zu einem kurzfristigen tendentiellen Abfall des MAD.

In den Vorversuchen [121] fiel der MAD in der Prüfgruppe signifikant ab, während die Werte in der Kontrollgruppe unverändert blieben.

Auch Cullen et al. beobachteten bei Patienten mit pathologisch erhöhtem IAD einen Abfall des MAD. Nach intravasaler Flüssigkeitsapplikation von 10 ml/kg Körpergewicht innerhalb von 10 Minuten konnten sie einen signifikanten Anstieg des MAD verzeichnen [26].

Trotz IAH blieb der MAD stabil, während in den Vorversuchen ein signifikanter Abfall des MAD verzeichnet wurde. Damit scheint die Gabe zusätzlichen Volumens für diese Stabilität verantwortlich zu sein. In der Reperfusiongruppe ergaben sich lediglich tendentielle Veränderungen, die wohl auf Verringerung des systemischen arteriellen Widerstandes aufgrund der Druckentlastung

zurückzuführen sind. Jedoch ist eventuell auch die Einschwemmung geringer Mengen saurer Metabolite nicht auszuschließen, die eine Vasodilatation verursacht haben könnten.

6.2.3 Zentraler Venendruck (ZVD)

Der zentrale Venendruck stieg sowohl in der 18 Stunden-Gruppe als auch in der Reperfusiongruppe unter dem Einfluß eines erhöhten IAD signifikant an. Im Versuchsverlauf konnte ein gleichbleibend hoher ZVD bis zum Versuchsende der 18 Stunden-Gruppe bzw. bis zur Druckentlastung der Reperfusiongruppe beobachtet werden. Der ZVD in der Kontrollgruppe blieb unverändert.

Im Vorversuch konnte unter 30 mmHg Druckbelastung ebenfalls ein signifikanter Anstieg des ZVD beobachtet werden, der nach 24 Stunden fast das Dreifache des Kontrollwertes betrug und sich im Verlauf mit den vorliegenden Ergebnissen deckte [121].

Auch andere Forschergruppen sehen im Anstieg des zentralen Venendruckes eine Folge des erhöhten intraabdominellen Druckes [16, 17, 20, 90, 96, 109]. Nach der Dekompression in der Reperfusiongruppe fiel jedoch der ZVD unmittelbar nahezu auf Ausgangsniveau, ohne allerdings zu Veränderungen in der Hämodynamik zu führen, wie von anderen Autoren beschrieben wurde [88, 98, 105].

Der Verlauf des ZVD über den Versuchszeitraum korrelierte mit der Höhe des IAD. Allerdings beeinflussen auch Variablen wie intrathorakaler Volumenstatus und Atemwegsdruck den ZVD. Daher kann der ZVD nicht als Volumenparameter herangezogen werden. Die Erhöhung des ZVD war vergleichbar mit dem Vorversuch und damit eher unabhängig von der zusätzlichen Volumengabe bei ansonsten gleicher Versuchsanordnung.

6.2.4 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz veränderte sich über den gesamten Versuchszeitraum weder in den Prüfgruppen noch in der Kontrollgruppe signifikant. Nach Druckentlastung in der Reperfusiongruppe kam es lediglich zu kurzfristigen tendentiellen Veränderungen der HF.

Diese Ergebnisse decken sich auch mit dem erwähnten Vorversuch [121].

Die tendentiellen Veränderungen der HF in der Reperfusiongruppe lassen sich am ehesten durch das freigewordene zusätzliche Volumen mit entsprechender Anpassung der Herzfrequenz erklären. Zu keinem Zeitpunkt kam es zu dem von anderen Forschergruppen beschriebenen Reperfusionssyndrom mit Arrhythmien [36, 63, 76]. Die Folgen der Dekompression wurden wohl durch die zur Stabilisierung des HZV zusätzlich durchgeführten Volumensubstitution minimiert. Die Konstanz der HF ist auch als Ausdruck des ausgeglichenen HZV zu werten.

Außerdem spricht die stabile Herzfrequenz für eine adäquate Narkosetiefe.

6.2.5 Histopathologie des Herzens

Die Histopathologie des Herzens ergab in der 18 Stunden-Gruppe signifikante, im Median mittelgradige degenerative Veränderungen.

In der Reperfusiongruppe waren ebenso wie in der Kontrollgruppe lediglich geringgradige degenerative Veränderungen festzustellen.

Bei der Untersuchung der hämodynamischen Verhältnisse während einer IAH konnte gezeigt werden, daß ein reduzierter Blutfluß und die direkte Kompression des Myokards zu konsekutiver Minderperfusion, Stauung und damit auch zu degenerativen Gewebeveränderungen führt [58, 120]. Allerdings resultierten diese Ergebnisse aus nicht zu vergleichenden Versuchsanordnungen.

Es kann jedoch davon ausgegangen werden, daß die ischämischen Auswirkungen in der 18 Stunden-Gruppe vergleichbar denen der Reperfusiongruppe unmittelbar vor Druckentlastung sind. So scheinen die degenerativen Veränderungen durch die Reperfusionszeit eher regeneriert als aggraviert zu werden.

Deutlich wird, daß trotz aktiv stabilisiertem HZV, stabilem MAD und stabiler HF sichtbare Organschäden nach 18-stündiger Druckbelastung vorhanden sind.

6.3 Einfluss eines erhöhten IAD auf die Atmung

6.3.1 Beatmungsspitzenndruck (PIP)

Der Beatmungsspitzenndruck stieg in den Prüfgruppen unter dem Einfluß eines um 30 mmHg erhöhten IAD signifikant im Vergleich zur Kontrolle an. Nach der Druckentlastung kam es zu einem signifikanten Abfall des PIP.

Im Vorversuch [121] stieg der PIP bei einem IAD von 30 mmHg um 14 mmHg nach 1 Stunde und sind damit vergleichbar mit den vorliegenden Ergebnissen.

Analoge Ergebnisse stellte auch Bloomfield [11] vor, der bei einer Erhöhung des IAD auf 25 mmHg einen Anstieg des PIP um 12 mmHg verzeichnete.

Der Beatmungsspitzenndruck steigt an durch eine Kompression der Lunge und eine Erhöhung des intrathorakalen Druckes. Diese ist bedingt durch das Hochdrängen des Zwerchfelles als Folge des erhöhten IAD [10]. Dies bedingt eine Reduktion der Lungengesamtkapazität, der funktionellen Residualkapazität und des Residualvolumens [78]. Nach der Druckentlastung fiel der PIP unmittelbar bis auf Ausgangswerte zurück. Somit ist eine Korrelation zwischen IAD und erhöhtem PIP zu erkennen.

6.3.2 pH-Wert des Blutes

Der pH-Wert des Blutes fiel in den Prüfgruppen unter dem Einfluß von 30 mmHg signifikant ab.

Auch andere Untersucher beobachteten einen Abfall des pH-Wertes im Zusammenhang mit einem ACS. So wurde beobachtet, daß bei einem Druck von mehr als 20 mmHg die Durchblutung der Darmmukosa signifikant eingeschränkt war und zu einem anaeroben Stoffwechsel und einer Azidose führte [121].

Verschiedene Arbeitsgruppen empfehlen daher die pH-Messung der Magenmukosa als diagnostische Früherkennung eines ACS [53, 108].

Im vorliegenden Versuch ist der Abfall des pH-Wertes als Ausdruck einer lokalen Ischämie zu werten und könnte so als Frühzeichen einer IAH dienen, der auch unter noch erhaltenen Organfunktionen auf eine bevorstehende Organschädigung verweist.

6.3.3 Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) und Sauerstoffpartialdruck ($p\text{O}_2$)

Der $p\text{CO}_2$ veränderte sich weder in den Prüfgruppen noch in der Kontrollgruppe und bewegte sich durchgängig innerhalb physiologischer Grenzen, obwohl zur Erhöhung des IAD CO_2 insuffliert wurde (s.o.).

Der Sauerstoffpartialdruck ($p\text{O}_2$) veränderte sich in keiner der drei Versuchsgruppen signifikant.

Dies entspricht den Ergebnissen anderer Forschergruppen [131, 121].

Es bestanden während der Untersuchung stabile Verhältnisse hinsichtlich des arteriellen $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$.

6.3.4 Histopathologie der Lunge

In der Lunge traten bei beiden Prüfgruppen annähernd gleichwertige, in der Ausprägung fast durchweg signifikant höhere Schädigungen auf als in der Kontrollgruppe.

Obwohl sich durch die Druckentlastung der Beatmungsspitzenndruck sofort normalisierte, traten im Vergleich der beiden Prüfgruppen miteinander kaum signifikante Unterschiede auf. Auch weitere wissenschaftliche Untersuchungen, in denen eine Druckentlastung erfolgte, zeigten eine sofortige Normalisierung des PIP [26, 91, 102].

In den Vorversuchen ohne ausgeglichenem HZV wiesen die Lungenproben der Prüftiere vergleichbare histomorphologische Schädigungen auf [100, 121].

Andere Forschergruppen machten für Lungenfunktionseinschränkungen ebenfalls den erhöhten intraabdominellen Druck, den dadurch erhöhten Intrathorakaldruck, die direkte Organkompression mit Atelektasenbildung, den Zwerchfellhochstand und die gestörte Perfusion in Verbindung mit der Druckbeatmung verantwortlich [36, 52, 118]. Dies belegen auch veröffentlichte Röntgenbilder des Thorax [26] unter gesteigertem intraabdominellen Druck mit deutlich sichtbarer Kompression der Lungenlappen und einem Zwerchfellhochstand.

Die histologische Untersuchung im vorliegenden Versuch zeigte noch Lungenparenchymschäden auf, obwohl die klinischen Parameter schon auf eine Rekompensation schließen lassen.

Alle unsere Tiere wurden 18 bzw 24 Stunden kontrolliert maschinell beatmet und dürften daher adäquat belüftet gewesen sein, wie auch die Ergebnisse der regelmäßigen Blutgasanalysen belegen.

Es ist anzunehmen, daß der erhöhte IAD in Verbindung mit dem dadurch erhöhten Beatmungsspitzenndruck für die Schädigungen der Lunge verantwortlich ist. Wieder wurde deutlich, daß die klinisch meßbaren Lungenfunktionsparameter nicht ausreichend sind, um das aktuelle Ausmaß der durch die Druckerhöhung entstandenen Schäden zu charakterisieren. Es sind

bereits mittelgradige Schädigungen entstanden, bevor Blutgasanalysen darüber Aufschluß geben könnten. Lediglich der hohe Beatmungsspitzendruck spiegelt den bereits erreichten Zustand eines ACS wider.

6.4 Einfluß eines erhöhten IAD auf Ösophagus und Magen

Die bei der Sektion entnommenen Proben von Ösophagus und Magen wiesen in beiden Prüfgruppen mittelgradige degenerative Veränderungen auf. In der Kontrollgruppe hingegen waren lediglich gering- bis mittelgradige Schäden zu sehen.

In der Literatur finden sich keine histopathologischen Untersuchungen von Ösophagus und Magen im Zusammenhang mit erhöhtem intraabdominellen Druck. Jedoch zeigten schon Caldwell und Ricotta [19] in einem Tiermodell einen durch erhöhten IAD reduzierten Blutfluß in allen abdominalen Geweben. Da es sich hier um gesunde Tiere handelte, sind die histologischen Schäden wahrscheinlich auf die direkte Organkompression und die gestörte Perfusion durch Stauung zurückzuführen.

6.5 Einfluß eines erhöhten IAD auf Dünndarm und Kolon

Bei der histologischen Untersuchung des Dünndarmes und des Kolons wurden in der Prüfgruppe ohne Reperfusionzeit Schädigungen 3. Grades (Park-Score [80]) (3.5.5) beobachtet, während in der Reperusionsgruppe die Schleimhaut 2.-3. Grades geschädigt war. In der Kontrollgruppe traten dagegen nur Ischämieschäden 1. Grades auf.

Bei den zuvor schon angesprochenen Vorversuchen mit ebenfalls 30 mmHg Druckbelastung [100, 121] konnte für den Dünndarm nach 24 Stunden bereits ein Park-Score von 4 notiert werden. Das Kolon hatte einen Park-Score von 3.

Es konnte gezeigt werden, daß bei einem IAD > 20 mmHg die Durchblutung der Darmmukosa signifikant eingeschränkt wird und dies zu einem anaeroben Stoffwechsel, einer Azidose, der Freisetzung von toxischen Metaboliten und zu einer Erhöhung der Darmwandpermeabilität mit konsekutiver Translokation von intestinalen Keimen und Endotoxinen führt. Bei Druckerhöhungen bis 40 mmHg konnte schon nach wenigen Stunden eine verminderte Durchblutung von Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon festgestellt werden [20, 30, 72]. Auch Bongard stellte fest, daß sich ein erhöhter intraabdomineller Druck unmittelbar auf die Durchblutung des Darmes auswirkt und zwar unabhängig vom HZV [12].

Diese Erfahrungen decken sich mit den hier vorliegenden Ergebnissen.

Die Stabilisierung des HZV konnte die Durchblutung in Dünn- und Dickdarm nicht entscheidend verbessern. Es scheint jedoch, daß die Druckentlastung mit anschließender Reperfusion keine Aggravierung, sondern sogar eine zumindest graduelle Reversibilität der Ischämieschäden bewirkt.

6.6 Einfluß eines erhöhten IAD auf die Leberfunktion

6.6.1 Bilirubin, ALT, AP

Bilirubin überschritt zu keinem Zeitpunkt den Normwert von 0,25 mg/dl.

Auch die Serumgehalte von ALT und AP blieben vergleichbar denen der Kontrollgruppe und veränderten sich nicht signifikant.

In den Vorversuchen mit reduziertem HZV [121] waren diese Serumaktivitäten im Gegensatz dazu alle signifikant erhöht.

Nachdem diese Parameter auch unter dem Einfluß eines erhöhten IAD unverändert blieben, muß daraus geschlossen werden, daß das aktiv stabilisierte HZV hier den Anstieg der Serumparameter, der als Ausdruck einer gestörten Leberfunktion und -integrität zu werten wäre, verhinderte.

Deutlich wird jedoch auch hier, daß die Leberenzyme klinisch noch im Normalbereich lagen, obwohl die Leber bereits histologisch geschädigt war.

6.6.2 Histopathologie der Leber

Bei der histologischen Untersuchung des Lebergewebes traten signifikant stärkere Ischämieschäden in den Prüfgruppen als in der Kontrollgruppe auf. In beiden Prüfgruppen waren die Schädigungen in der Ausprägung nahezu identisch. Lediglich bei der Bildung von Mikrothromben schnitt die Reperfusiongruppe im Median schlechter ab als die 18 Stunden-Gruppe.

Schon in den Vorversuchen [100, 121] waren perivenöse hypoxische Nekrosen zu sehen, die 38% der Leberläppchen betrafen. Außerdem fand sich dort ein hochgradiges intrasinusoidales Leukozytensticking.

Ein IAD von über 10 mmHg verringerte den Blutfluß in der V. porta und der A. hepatica deutlich [20, 30, 31, 51, 72, 81]. Auch eine klinische Studie von Eleftheriadis et al. zeigte, daß die Lebermikrozirkulation bei einem Druck von 15 mmHg um bis zu 61% abnahm [37].

Der Vergleich der Prüfgruppen zeigt, daß durch die Dekompression keine Verschlechterung der Ischämieschäden im Sinne eines Reperfusionssyndromes erfolgte.

Die klinisch erfaßbaren Leberparameter befanden sich noch im physiologischen Normalbereich obwohl bereits histologische Leberschädigungen sichtbar waren. Diese Parameter erscheinen daher nicht geeignet, Leberschäden unter den Bedingungen eines erhöhten IAD anzuzeigen.

Durch Dekompression und Reperfusion gab es auch bei der Leber keine Verschlechterung der Organintegrität. Umso wichtiger erscheint es daher, die Dekompression zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchzuführen.

6.7 Einfluß eines erhöhten IAD auf die Nierenfunktion

6.7.1 Harnstoff

In beiden Prüfgruppen konnte kein signifikanter Anstieg des Harnstoffes im Vergleich zur Kontrolle verzeichnet werden.

Im Vorversuch [121] stieg bei den anuren Tieren der Harnstoff signifikant an.

Es liegen keine unter vergleichbaren Bedingungen erhobenen Daten anderer Untersucher vor. Jedoch zeigen Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, daß eine Reduktion der Diurese mit einem Anstieg des Harnstoffes einhergeht [64, 94].

So konnte durch die Flüssigkeitssubstitution die Diurese und somit auch der Serumharnstoff im Normbereich gehalten werden.

6.7.2 Kreatinin

Kreatinin veränderte sich in keiner der Versuchstiergruppen.

Im Vorversuch [121] kam es zu einer signifikanten Erhöhung des Kreatinins. Ergebnisse anderer Untersucher unter vergleichbaren Bedingungen liegen nicht vor.

Bislang ging man davon aus, daß zwar das HZV durch Flüssigkeitssubstitutionen aufrechterhalten werden kann, nicht aber die Nierenfunktion [43].

Im vorliegenden Versuch war die Funktion der Glomeruli offenbar noch ausreichend, um das Kreatinin zu filtrieren. Daher war dieser Parameter noch im Normbereich obwohl die Nieren bereits histologisch sichtbare Schäden aufwiesen. In klinischer Hinsicht erscheint das Kreatinin unter der Bedingung einer adäquaten Volumenzufuhr ungeeignet, um als Indikator für durch einen pathologisch erhöhten IAD bedingte Organschäden zu dienen.

6.7.3 Diurese

Die Diurese blieb trotz eines erhöhten IAD stabil.

Im Vorversuch ohne ausgeglichenes Herzzeitvolumen [121] trat bei allen Prüftieren eine Anurie auf.

Eine Untersuchung von Harman et al. (1982) an narkotisierten Hunden, in denen aufblasbare Beutel intraperitoneal platziert wurden, zeigte, daß es bei einem Druck von 40 mmHg bereits nach 80 min zu einer Anurie und einem Absinken der glomerulären Filtrationsrate auf 7% der Ausgangswerte kam, unabhängig vom HZV [43]. Auch in Untersuchungen anderer Forschergruppen kam es bei vergleichbar hohen pathologischen Druckverhältnissen zu einer Oligurie oder gar Anurie [22, 25].

Um das HZV auszugleichen, wurden den Tieren der 18 Stunden-Gruppe im Median 6336 ml, in der Reperfusionen Gruppe gar 9472 ml pro Tier zusätzliches Volumen infundiert. Es ist anzunehmen, daß die Diurese im vorliegenden Versuch durch diese Flüssigkeitsmenge aufrechterhalten wurde, da diese Volumensubstitution den einzigen Unterschied im Vergleich zum Vorversuch darstellt.

Durch die Gabe von zusätzlichem Volumen konnte so ein „Königszeichen“ des ACS, die Oligurie bzw. Anurie vermieden werden.

6.7.4 Histopathologie der Niere

Die histologischen Schäden traten signifikant erhöht in den Prüfgruppen auf. Insgesamt betrachtet unterschieden sich die beiden Prüfgruppen nicht voneinander. Bemerkenswert erscheint jedoch die nachweisbare Schädigung der Niere in der Kontrollgruppe.

Im Vorversuch [100, 121] mit einem IAD von 30 mmHg über 24h, jedoch ohne ausgeglichenes Herzzeitvolumen, waren die Epithelnekrosen des proximalen Tubulussystems noch deutlicher ausgeprägt als im vorliegenden Versuch mit

ausgeglichenem HZV. Allerdings war der Versuchszeitraum auch 6 Stunden länger. Die Kontrollgruppe wies vergleichbare Schädigungen wie im vorliegenden Versuch auf. Bisher liegen keine vergleichbaren histologischen Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen über Ischämieschäden der Niere unter diesen Bedingungen vor.

Zusammenfassend scheint die Substitution des HZV hochgradige Organschäden und eine Anurie zu vermeiden. So blieben auch die Serumparameter Harnstoff und Kreatinin in physiologischen Grenzen.

Bei den in der Kontrollgruppe aufgetretenen Läsionen könnte die Langzeitanästhesie eine große Rolle spielen. Verursacht diese womöglich eine Minderperfusion der Organe, worauf insbesondere die Niere mit morphologischen Schäden reagiert. Dieser Einfluß der Narkose war für alle Versuchsgruppen gleich, so daß vergleichbare Untersuchungsbedingungen vorgelegen haben und der Unterschied am ehesten durch den IAD bedingt war. In der Reperfusionssgruppe wurden die Ischämieschäden nicht im Sinne eines Reperfusionssyndromes verschlimmert. Allerdings wurde auch keine entscheidende Verbesserung augenscheinlich.

Wieder wird deutlich, daß schon histologische Organveränderungen auftraten, obwohl die Diurese offensichtlich nicht beeinträchtigt war. Da diese Organveränderungen klinisch nicht faßbar sind, sollte der Zeitpunkt der Druckentlastung so früh wie möglich gewählt werden.

6.8 Einfluß eines erhöhten IAD auf Milz und lymphatisches System

Die bei der histopathologischen Untersuchung der Milz vorgefundene mittelgradige Stauung des Gewebes ist in allen drei Versuchsgruppen gleichermaßen ausgeprägt.

Es existieren keine vergleichbaren porzinen Studien. Bei Hunden und Katzen, die euthanasiert wurden, ist regelmäßig eine Stauungsmilz zu beobachten. Diese resultiert aus einer Vasomotoren- bzw. Splanchnikuslähmung [124].

Da die Stauung der Milz in gleichem Maße auch die Kontrollgruppe betraf, könnte ein Zusammenhang mit der Euthanasie oder mit der Narkose bestehen.

In den Lymphknoten waren mittelgradig ausgeprägte Ödeme und granulozytäre Infiltrationen in den Prüfgruppen und in der Kontrollgruppe zu finden, jedoch signifikant erhöht in den Prüfgruppen ($p < 0,01$).

In den Vorversuchen wurden diese Organparameter nicht erhoben und bisher liegen auch keine vergleichbaren Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen vor.

Die ödematösen Veränderungen resultieren wohl hauptsächlich aus direkter Organkompression, Stauung und Endothelschäden, vermittelt durch aktivierte neutrophile Granulozyten.

6.9 Einfluß eines erhöhten IAD auf die Muskulatur

Mittelgradige Muskelödeme fanden sich in allen drei Versuchstiergruppen. Auch hier liegen bisher keine vergleichbaren Ergebnisse anderer Untersucher vor.

Diese Ödematisierung resultiert vermutlich aus verschiedenen Mechanismen. Ein erhöhter IAD wirkt hier, wie schon erwähnt, als Starling Resistor, der zu einem erhöhten venösen Druck, venöser Stauung und dadurch zu einer Flüssigkeitsverschiebung entlang des erhöhten Druckgradienten ins umliegende Gewebe führt. Auch ein generalisiertes Kapillarleck durch bakterielle Translokation und Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie $\text{TNF}\alpha$ und IL-6 wurde schon in experimentellen Studien mit erhöhtem IAD als Ödemursache gefunden [32]. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich zum Versuchsende in den Prüfgruppen makroskopisch ein ausgeprägtes Ödem in den Leisten im Bereich der Gefäßpräparationen. Unter Umständen war dies die Folge der Hyperinfusion, so daß überschüssige Flüssigkeit über die Präparationsschnittstellen abgelaufen sein könnte.

6.10 Schlußfolgerung

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß trotz eines kritisch erhöhten IAD und adäquater Volumensubstitution die Königszeichen eines ACS fehlen, bzw. vermindert sein können, obwohl bereits mittelgradige Organschädigungen eingetreten sind.

Daher scheint es unumgänglich, den frühestmöglichen Zeitpunkt für eine Druckentlastung zu wählen, sofern ein kritisches Druckniveau erreicht ist. Die Höhe dieses Niveaus ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, da Ergebnisse prospektiver, randomisierter Studien nicht vorliegen.

Der entstandene Schaden wurde durch die Dekompression nicht im Sinne eines Reperfusionssyndromes verschlimmert. Diese Beobachtung könnte die Entscheidung zugunsten einer frühestmöglichen Druckentlastung erleichtern.

Allerdings ist der genaue Zeitpunkt, ab dem Organschäden auftreten, noch nicht exakt zu bestimmen. Es erscheint jedoch notwendig, eine Druckentlastung früher als nach 18 Stunden erhöhtem IAD durchzuführen, da an fast allen Organen bereits mittelgradige Schädigungen feststellbar waren. Auch die Folgen der hohen Infusionsmengen zur Aufrechterhaltung des HZV sind noch nicht abzusehen. So wurde ein Zusammenhang zwischen einer hohen Volumensubstitution und einer erhöhten Prävalenz des ACS beobachtet [3]. Die kritische Grenze des HZV, bei deren Erreichen eine Volumengabe gestartet werden sollte, war noch nicht Gegenstand prospektiver Untersuchungen.

In weiteren Studien bleibt zu klären, ob eine längere Reperfusionszeit die Gewebsdestruktionen verringert. Weiterhin ist zu untersuchen, zu welchem Zeitpunkt eine dekompressive Laparatomie erfolgen müßte, um histomorphologische Organschäden als Prädisposition zum MODS oder MOV zu vermeiden.

Zusammenfassung

Einleitung:

In der Humanmedizin führt ein abdominelles Kompartmentsyndrom (ACS) durch eine unphysiologische Erhöhung des intraabdominellen Druckes (IAD) zu einer Dysfunktion multipler Organsysteme (MODS). Neben einer Einschränkung der kardiozirkulatorischen, renalen und pulmonalen Funktion ist eine Ischämie weiterer Organsysteme (z.B. Leber, Darm) beobachtet worden. Unbehandelt resultiert ein Multi-Organversagen (MOV).

Nach Dekompression konnte eine Besserung der Organfunktion beobachtet werden, jedoch wurde auch über kritische Störungen der Hämodynamik berichtet. Weitergehende oder prospektive, randomisierte Untersuchungen zu diesem Thema sind derzeit nicht verfügbar. Bisherige Erkenntnisse beruhen zumeist auf experimentellen Untersuchungen. In einem kürzlich etablierten porzinen Modell des ACS führte eine Erhöhung des IAD auf 30 mmHg über 24 Stunden zu einem um 80% reduzierten Herzzeitvolumen (HZV) und zu mittelgradigen Organschäden an Leber, Niere, Darm und Lunge. Vor diesem Hintergrund erfolgte die vorliegende Untersuchung mit folgenden Fragestellungen:

- Welchen Einfluß hat eine Volumensubstitution auf HZV und Organfunktion bzw. Morphologie bei einem IAD von 30 mmHg für 18 Stunden?
- Welchen Einfluß hat eine Druckentlastung nach 18 Stunden IAD von 30 mmHg und eine Reperfusion für 6 Stunden auf Organfunktion bzw. Morphologie?

Material und Methoden:

Mit Genehmigung durch die lokale Tierschutzbehörde wurden 18 analog sedierte Schweine (Deutsche Landrasse) mit einem mittleren Gewicht von 48,0 kg (je n=6) untersucht. In der ersten Gruppe wurde mittels eines CO₂-Pneumoperitoneums für 18 Stunden ein IAD von 30 mmHg induziert (18 Stunden-Gruppe). In der zweiten Gruppe schloß sich eine Druckentlastung mit nachfolgender sechsständiger Reperusionszeit (Reperusionsgruppe) an. In der dritten Gruppe blieb der IAD über 24 Stunden auf Normalwert (Kontrolle), es wurde lediglich eine gleichgeartete Narkose über 24 Stunden durchgeführt

Die Parameter Herzzeitvolumen (HZV), Herzfrequenz (HF), zentralvenöser Druck (ZVD), mittlerer arterieller Druck (MAD) und Beatmungsspitzendruck (PIP) wurden

stündlich erhoben. Die Überwachung des HZV erfolgte kontinuierlich und wenn ein Schwellenwert von 70 ml pro Minute und Kilogramm Körpergewicht unterschritten wurde, erfolgte eine standardisierte Gabe von Ringerlösung um das HZV auf dem Niveau der Kontrollgruppe zu halten. Alle 2 Stunden wurden Blutgasanalysen durchgeführt und zusätzlich folgende Serumparameter erfaßt: Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin. Zum Abschluß der Untersuchung wurden die Tiere euthanasiert, sezziert und die Organe einer histologischen Untersuchung zugeführt. Die statistische Auswertung erfolgte anhand der Medianwerte und des Range unter Verwendung der Friedman, Wilcoxon und Mann-Whitney-U Testverfahren. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt, ggf. erfolgte eine Anpassung nach Bonferroni.

Ergebnisse:

Das HZV unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Dazu wurden in der 18 Stunden-Gruppe 3000 ml und in der Reperfusiongruppe 6000 ml Ringerlösung mehr als in der Kontrolle gebraucht. Unter Druckbelastung stiegen ZVD und PIP signifikant an, während der pH-Wert des Blutes abfiel. MAD, HF und Diurese blieben unverändert. Nach Druckentlastung fielen ZVD und PIP wieder auf Ausgangsniveau. Auch die Serumparameter bewegten sich während des Versuchszeitraums in physiologischen Grenzen. Die histopathologische Untersuchung zeigte in beiden Prüfgruppen im Vergleich zur Kontrolle signifikante, in der Ausprägung mittelgradige Organschädigungen an Lunge, Magen, Darm, Leber und Nieren, wobei sich in der Reperfusiongruppe tendenziell geringere Schäden zeigten.

Schlußfolgerung:

Volumenmangel ist eine Hauptdeterminante der Kreislaufdepression bei einem IAD von 30 mmHg. Bei Volumensubstitution können klinische Parameter im Normbereich bleiben, dennoch ist mit Organschäden zu rechnen. Unter diesen Bedingungen ist eine Dekompression nicht mit hämodynamischer Instabilität und weiteren Organschäden im Sinne eines Reperfusionssyndroms verbunden.

In klinischer Hinsicht implizieren diese Ergebnisse, daß trotz einer kritischen Erhöhung des IAD bei adäquater Therapie die Zeichen des ACS fehlen können. Eine Dekompression erscheint das Risiko nicht zu erhöhen und sollte daher bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen eines ACS umgehend erfolgen.

8. Summary

Introduction:

In human medicine an abdominal compartment syndrome (ACS) is characterized by a pathological increase of the intraabdominal pressure (IAP). The ACS leads to a multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Additionally to cardiac, renal and pulmonary impairment an ischemia of other organ systems was found (e.g. liver, bowel). Untreated, multi organ failure (MOF) may result.

If the ACS was treated with decompression, organ function improved but the systematic perfusion was critically impaired as reported in casuistics.

Prospective and randomized data is not available. Knowledge concerning the consequences of prolonged IAH is limited to experimental investigations.

Recently a porcine model of the ACS with an intraabdominal pressure of 30 mmHg lasting for 24h was introduced. In this model, reduction of cardiac output by 80% and medium grade liver necrosis, medium grade proximal tubular epithelial necrosis and medium grade bowel mucosal damage were observed.

Against this background, the underlying study aimed at the following questions:

- Which influence has fluid substitution on cardiac output as well as on organ function and integrity?
- Which influence has a decompression after 18h intraabdominal pressure of 30 mmHg and a reperfusion phase lasting 6h on organ function and integrity?

Material and methods:

We examined 18 domestic male pigs with a mean body weight of 48 kg. The research protocol was approved by the regional committee for the care and use of laboratory animals according to the national law.

Using CO₂ pneumoperitoneum the IAP in the first study group was raised to 30 mmHg for an investigation period of 18h (18h group). In the second study group a decompression was performed after 18h which was followed by a reperfusion phase of 6h (reperfusion group). In the control group the IAP remained unchanged. The parameters cardiac output (CO), mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), heart rate (HR), peak inspiratory pressure (PIP) and urine output (UO) were measured hourly. CO was recorded continuously and whenever it was lower than

70ml/min/kg, a standardized fluid substitution followed, to maintain CO at the level of the control.

Bloodgas analysis was carried out every 2h. At the same time, alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (AP), bilirubine, urea and serum creatinine were measured.

In the end, the animals were killed by an overdose of pentobarbital and histologic specimens were taken from the organs following a standardized protocol.

Results were presented as median, minima and maxima. Statistical analysis was carried out using Friedman, Wilcoxon and Man-Whitney-U tests. Level of significance was $p < 0.05$. In case of repeated testing, p was adjusted according to Bonferroni.

Results:

CO did not differ between both study groups and the control. To maintain CO, an additional amount of 3000 ml of saline was infused in the 18h group while 6000 ml of saline were additionally needed in the reperfusion group, when compared with the control.

Elevation of IAP resulted in a significant increase of CVD and PIP while pH decreased. MAP, HR and UO remained unchanged.

After decompression CVP and PIP decreased to baseline values. The serum parameters remained within physiological limits.

The histopathological examination showed a significantly higher grade of organ damage in both study groups compared to the control. In the study groups medium grade organ damage in lung, stomach, kidney, bowel and liver were found. Organ impairment was substantially lower in the reperfusion group.

Conclusion:

Hypovolemia is a main reason for circulatory failure under the condition of an IAP of 30 mmHg. In this regard, intravenous fluid substitution is able to maintain clinical parameters within normal limits. Nevertheless, organ damage is likely. In this setting, decompression is not prone to result in circulatory instability or additional organ damage.

From the clinical point of view, these results imply that clinical signs of ACS can be absent despite a critical increase of IAP. Decompression does not appear to increase the risk and should be performed as soon as possible whenever ACS is suspected.

Literaturverzeichnis

1. Akers DL Jr., Fowl RJ, Kempcinczinski RF, Davis K, Hurst JM, Uhl S (1991): Temporary closure of the abdominal wall by the use of silicone rubber sheets after operative repair of ruptured abdominal aortic aneurisms. *J. Vasc. Surg.* 14, 48-52.
2. Baggot MG (1951): Abdominal blowout: a concept. *Curr. Res. Anaesth. Analg.* 30, 295-298.
3. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Kozar RA, Cox CS, Moore FA (2003): Patients with impending abdominal compartment syndrome do not respond to early volume loading. *Am. J. Surg.* 186, 602-607
4. Bardoczky GL, Engelman E, Levarlet M, Simon P, (1993): Ventilatory effects of pneumoperitoneum monitored with continuous spirometry. *Anesthesia* 48, 309-311.
5. Barnes GE, Laine GA, Giam PY, Smith EE, Granger HJ (1985): Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure. *Am. J. Physiol.* 248, R 208-R 213.
6. Bendahan J, Coetzee CJ, Papagianopoulos C, Muller R (1995): Abdominal compartment syndrome. *J. Trauma.* 38, 152-153.
7. Blikslager AF, Roberts MC, Rhoads JM, Argenzio RA (1997): Is reperfusion injury an important cause of mucosal damage after porcine intestinal ischemia? *Surgery* 121, 526.
8. Blobner M, Bogdanski R, Jelen-Esselborn S, Henke J, Erhard W, Kochs E (1999): [Visceral resorption of intra-abdominal insufflated carbon dioxide in swine] *Aesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 34, 94-99.
9. Bloomfield GL, Dalton JM, Sugerman HJ, Ridings PC, De Maria EJ, Bullock R (1995): Treatment of increasing intracranial pressure secondary to the acute abdominal compartment syndrome in a patient with combined abdominal and head trauma. *J. Trauma.* 39, 1168-1170.

10. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR; Marmarou A, Sugerman HJ (1997): A proposed relationship between increased intraabdominal, intrathoracic, and intracranial pressure. *Crit. Care. Med.* 25, 496-503.
11. Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugerman HJ (1997): Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J. Trauma.* 42, 997-1004.
12. Bongard F, Pianim N., Dubesz S, Klein SR (1995): Adverse consequences of increased intraabdominal pressure on bowel tissue oxygen. *J. Trauma.* 39, 519.
13. Boynton BR, Barnes GM, Dadmun JT, Fredberg JJ (1991): Mechanical coupling of the rib cage, abdomen, and diaphragm through their area of apposition. *J. Appl. Physiol.* 70, 1235-1244.
14. Bradley SE, Bradley GP (1947): The effect of increased intra-abdominal pressure on renal function. *J. Clin. Invest.* 26, 1010-1015.
15. Bruch HP, Brohl R, Kujath P, Woltmann A (1992): Der Bauchdeckenverschluss bei Peritonitis. *Chirurg* 63, 169.
16. Burch JM, Moore EE, Moore FA, Franciose R (1996): The abdominal compartment syndrome. *Surg. Clin. North. Am.* 76, 833-842.
17. Burchard KW, Ciombor DM, McLeod MK, Slothman GJ, Gann DS (1985): Positive end expiratory pressure with increased intraabdominal pressure. *Surg. Gynecol. Obstet.* 161, 313-318.
18. Burchard KW (1990): Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit. Care. Med.* 18, 120.
19. Caldwell CB, Ricotta JJ (1986): Evaluation of intraabdominal pressure and renal hemodynamics. *Curr. Surg.* 43, 495-498.
20. Caldwell CB, Ricotta JJ (1987): Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J. Surg. Res.* 43, 14-20.
21. Celoria G, Steingrub J, Dawson JA, Teres D (1987): Oliguria from high intra-abdominal pressure secondary to ovarian mass. *Crit. Care. Med.* 15, 78.

22. Chang DT, Kirsch AJ, Sawczuk IS (1994): Oliguria during laparoscopic surgery. *J. Endourol.* 8, 349.
23. Chang MC, Miller PR, Agostino RJ, Meredith JW (1998): Effects of abdominal decompression on cardiopulmonary function and visceral perfusion in patients with intra-abdominal hypertension. *J. Trauma. Inj. Infect. Crit. Care* 44, 440-445.
24. Chiu AW, Azadzi KM, Hatzichristou DG, Siroky MB, Krane RJ, Babayan RK (1994): Effects of intra-abdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy. *J. Endourol.* 8, 99-103.
25. Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, Babayan RK (1995): The impact of pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, and gasless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. *J. Am. Coll. Surg.* 181, 397-406.
26. Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC (1989): Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit. Care. Med.* 17, 118-121.
27. Dahme E u. Rudolph R (1999): In: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere: Kreislauforgane. 5. Auflage. Hrsg.: Dahme E, Weiss E. Enke Verlag Stuttgart, 1-26.
28. Dahme E u. Hafner A (1999): In: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere: Stütz- u. Bewegungsapparat- Skelettmuskel. 5. Auflage. Hrsg.: Dahme E, Weiss E Enke Verlag Stuttgart, 343-356.
29. Deitch EA (1990): Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery* 107, 411-416.
30. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF (1992): Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J. Trauma* 33, 45-49.
31. Diebel LN, Wilson RE, Dulchavsky SA, Saxe J (1992): Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow, *J. Trauma* 33, 279-283.

32. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ (1997): Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J. Trauma* 43, 852-855.
33. Dodds WJ (1982): The pig model for biomedical research. *Fed. Proc.* 41, 247-256.
34. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, Blocher CR, Pin R, Fakhry I, Gehr TW, Sica DA (1999): Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J. Trauma* 47, 1000-1003.
35. Douglas WR (1972): Of pigs and men research: a review of applications and analogies of the pig. *Space Life Sciences* 3, 226-234.
36. Eddy V, Nunn C, Morris JA Jr. (1997): Abdominal compartment syndrome. The Nashville experience. *Surg. Clin. North. Am.* 77, 801-812.
37. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K (1996): Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J. Surg.* 20, 11-16.
38. Emerson H (1911): Intra-abdominal pressures. *Arch. Intern. Med.* 7, 754-784.
39. Ermisch J, Schauer K (1992): Zur Technik der dynamischen Stütznaht und des Palisadenverschlusses. *Chirurg* 63, 662.
40. Ertel W, Trentz O (2001): Das abdominelle Kompartmentsyndrom. *Unfallchirurg* 104, 560-568.
41. Goldmann C, Ghofrain A, Hafermann B et al. (1999): Kombinationsanästhesie mit Ketamin und Pentobarbital: Ein Langzeit-Schweinmodell. *Res. Exp. Med. (Berlin)* 199, 35-50.
42. Goodale RL, Beebe DS, Mc Nevin MP, Boyle M, et al (1993): Hemodynamic, respiratory, and metabolic effects of laparoscopic cholecystectomy. *Am. J. Surg.* 166, 533.
43. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, Freedlander AE, Nolan SP (1982): Elevated intraabdominal pressure and renal function, *Ann. Surg.* 196, 594-597
44. Hashimoto S, Hashikura Y, Munakata Y, Kawasaki S, Makuuchi M, Hayashi K, Yanagisawa K, Numata M (1993): Changes in the cardiovascular

- and respiratory systems during laparoscopic cholecystectomy. *J. Laparoendosc. Surg.* 3, 535-539.
45. Hermanns W (1999): In: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere: Leber. 5. Auflage. Hrsg.: Dahme E, Weiss E. Enke Verlag Stuttgart, 200-230.
 46. Ho HS, Saunders CJ, Gunther RA, Wolfe BM (1995): Effector of hemodynamics during laparoscopy: CO₂ absorption or intra-abdominal pressure? *J. Surg. Res.* 59, 497-503.
 47. Howdieshell TR, Yeh KA, Hawkins ML, Cue JI (1995): Temporary wall closure in trauma patients: indications, technique and results. *World J. Surg.* 19, 154.
 48. Iberty TJ, Kelly KM, Gentili DR, Hirsch S, Benjamin E (1987): A simple technique to accurately determine intra-abdominal pressure. *Crit. Care Med.* 15, 1140-1142.
 49. Iberty TJ, Lieber CE, Benjamin E (1989): Determination of intra-abdominal pressure using a transurethral bladder catheter: clinical validation of the technique. *Anaesthesiology* 70, 47-50.
 50. Irgau I, Koyfman Y, Tikellis JI (1995): Elective intraoperative intracranial pressure monitoring during laparoscopic cholecystectomy. *Arch. Surg.* 130, 1011-1013.
 51. Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, Abe H, Ohtomo Y, Idezuki Y (1993): Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide. *Surg. Endosc.* 7, 420-423.
 52. Ivatory RR, Diebel L, Porter JM, Simon RJ (1997): Intraabdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Surg. Clin. North Am.* 77, 783-800.
 53. Ivatory RR, Porter JM, Simon RJ, Islam S, John R, Stahl WM (1998): Intraabdominal hypertension after life-threatening penetrating abdominal trauma: prophylaxis, incidence, and clinical relevance to gastric mucosal pH and abdominal compartment syndrome. *J. Trauma* 44, 1016-1023.

54. Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, Heyman HJ, Bonnet RF (1975): Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog. *Anaesthesiology* 42, 281-287.
55. Jacques T, Lee R (1988): Improvement of renal function after relief of raised intra-abdominal pressure due to traumatic retroperitoneal haematoma. *Anaesth. Intensive Care* 16, 478-482.
56. Josephs LG, Este-McDonald JR, Birkett DH, Hirsch EF (1994): Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. *J. Trauma* 36, 815-819.
57. Junghans T, Bohm B, Grundel K, Schwenk W, (1997): Effects of pneumoperitoneum with carbon dioxide, argon, or helium on hemodynamics and respiratory function. *Arch. Surg.* 132, 272-278.
58. Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW (1981): Hemodynamic effect of increased abdominal pressure. *J. Surg. Res.* 30, 249-255.
59. Kendall AB, Bhatt S, Oh TE (1995): Pulmonary consequences of carbon dioxide insufflation for laparoscopic cholecystomies. *Anesthesia* 50, 286-289.
60. Khanna A, Rossman JE, Ho-Leung F, Caty MG (2001): Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia/reperfusion. *J. Surg. Res.* 99, 114-119.
61. Kirsch AJ, Hensle TW, Chang DT, Kayton ML, Olsson CA, Sawczuk IS (1994): Renal effects of CO₂-insufflation in a rat pneumoperitoneum model. *Urology* 43, 453-459.
62. Kotzampassi K, Paramythiotis D, Eleftheriadis E (2000): Deterioration of visceral perfusion caused by intraabdominal hypertension in pigs ventilated with positive end-expiratory pressure. *Surg. Today* 30, 987-992.
63. Kron IL, Harman PK, Nolan SP (1984): The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann. Surg.* 199, 28-30
64. Kucuk HF, Cevik A, Kurt N, Bildik N, Gulmen M (2002): The effects of abdominal compartment syndrome on the serum urea and creatinine levels. *Ulus. Trauma Derg.* 8, 11-15.

65. Lenz RJ, Thomas TA, Wilkins DG (1976): Cardiovascular changes during laparoscopy. Studies of stroke volume and cardiac output using impedance cardiography. *Anesthesia* 31, 4-12.
66. Le Roith D, Bark H, Nyska M, Glick SM (1982): The effect of abdominal pressure on plasma antidiuretic hormone levels in dog. *J. Surg. Res.* 32, 65-69.
67. Lessler T, Ebner E, Zwiener U (1993): Ketamine-Diazepam N₂O combination anaesthesia- a new „circulatory-system-sparing“ type of anesthetic in experimental surgery. *Res. Exp. Med.* 193, 207-211.
68. Luca A, Cirera I, Garcia Pagan JC, Fen F, et al (1993): Hemodynamic effect of acute changes in intraabdominal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 104, 222.
69. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, Del TM, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, Cohen J, Japiassu A, De Keulenaer BL, Daelemans R, Jacquet L, Laterre PF, Frank G de SP, Cesana B, Gattinoni L (2005): Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit. Care Med.* 33, 315-322.
70. Mann C, Boccara G, Pouzeratte Y, Eliet J, Serradeil Le Gal C, Vergnes C, Bichet DG, Guillon G, Fabre JM, Colson P (1999): The relationship among carbon dioxide pneumoperitoneum, vasopressin release, and hemodynamic changes. *Anesth. Analg.* 89, 278-283.
71. Massberg S, Messmer K (1998): The nature of ischemia/reperfusion injury. *Transplant. Proc.* 30, 4217.
72. Masey SA, Koehler RC, Ruck JR, Pepple JM; Rogers MC, Traystman RJ (1985): Effect of abdominal distension on central and regional hemodynamics in neonatal lambs. *Pediatr. Res.* 19, 1244-1249.
73. McDermott JP, Regan MC, Page R, Stokes MA, Barry K, Moriarty DC, Caushaj PF, Fitzpatrick JM, Gorey TF (1995): Cardiorespiratory effects of laparoscopy with and without gas insufflation. *Arch. Surg.* 130, 984-988.

74. Meldrum DR, Moore FA, Moore EE, Franciose RJ, Sauaia A, Burch JM (1997): Prospective characterisation and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am. J. Surg.* 174, 667-673.
75. Mijangos J, Thwin N, Hickey E, Hinchey E, Oung LM (1994): Changes in intracranial pressure during carbon dioxide pneumoperitoneum in normovolemic and hypovolemic animals. *Surg. Forum* 45, 583-586.
76. Morris JA, Eddy VA, Blinman TA, Rutherford EJ, Sharp KW (1993): The staged celiotomy for trauma. Issues in unpacking and reconstruction. *Am. Surg.* 217, 576-584.
77. Motew M, Ivankovich A, Bieniarz J, Albrecht RF, Zahel B, Scommegna A (1973): Cardiovascular effects and acid-base and blood gas changes during laparoscopy *Am. J. Obstec. Gynecol.* 115, 1002-1012.
78. Mutoh T, Lamm WJ, Embree LJ, Hildebrandt J, Albert RK (1991): Abdominal distensions alters regional pleural pressures and chest wall mechanics in pigs in vivo. *J. Appl. Physiol.* 70, 1235-1244.
79. Obeid F, Saba A, Fath J, Guslits B, Chung R, Sorensen V, Buck J, Horst M (1995): Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance. *Arch. Surg.* 130, 544-548.
80. Park PO, Haglund U, Bulkley G, Faelt K (1990): The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* 107, 574-580.
81. Paul A, Troidl H, Peters S, Stuttmann R (1994): Fatal intestinal ischemia following laparoscopic cholecystectomy. *Br. J. Surg.* 81, 1207.
82. Platell CF, Hall J, Clarke G, Lawrence-Brown M (1990): Intra-abdominal pressure and renal function after surgery to the abdominal aorta. *Aust. NZ. J. Surg.* 60, 213-216.
83. Pohlenz J, von Sandersleben J (1990): In: *Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin: Kreislaufstörungen*. 8. Auflage. Hrsg.: Stünzi H, Weiss E. Parey Verlag Berlin Hamburg, 194-228.
84. Poole GV (1985): Mechanical factors in abdominal wound closures: The prevention of fascial dehiscence. *Surgery* 97, 631.

85. Price HL (1960): General anesthesia and circulatory homoeostasis. *Phys. Rev.* 2, 187-218.
86. Rasmussen IB, Berggren U, Arvidsson D, Ljungdahl M, Haglund U (1995): Effects of pneumoperitoneum on splanchnic hemodynamics: An experimental study in pigs. *Eur. J. Surg.* 161, 819-826.
87. Reeves ST, Pinosky ML, Byrne TK, Norcross ED (1997): Abdominal compartment syndrome. *Can. J. Anaesth.* 44, 308-312.
88. Rendas AF, Branthwaite M, Reid L (1978): Growth of pulmonary circulation in normal pig-structural analysis and cardiopulmonary function. *J Appl Physiol* 45, 806-817.
89. Richards WO, Scovill W, Shin B, Reed W (1983): Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. *Am. Surg.* 197, 183-187.
90. Richardson JD, Trinkle JK (1976): Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure. *J. Surg. Res.* 20, 401-404.
91. Ridings PC, Bloomfield GL, Blocher CR, Sugarman HJ (1995): Cardiopulmonary effects of raised intraabdominal pressure before and after intravascular volume expansion. *J. Trauma.* 39, 1071-1075.
92. Riede U-N (1989): In: *Allgemeine und spezielle Pathologie: Entzündungspathologie*, 2 Auflage, Hrsg: Riede U.- N, Schaefer H.- E, Wehner H. Thieme Verlag Stuttgart/ New York, 207- 245.
93. Riede U-N, Schaefer H-E (1989): In: *Allgemeine und spezielle Pathologie: Störungen der Reizbeantwortung, Letale Zellschädigung*, 2. Auflage, Hrsg: Riede U.- N, Schaefer H.- E, Wehner H. Thieme Verlag Stuttgart/ New York, 137-145.
94. Rigotti P, Capalbo M, Baldan N, Ganz E, Cadrobbi R, Pittoni G, Rasia DE, Valente ML, Ancona E (1993): UW vs Euro-Collins solution in preserving warm ischemia-damaged kidneys. *Transplant. Proc.* 25, 3235-3236.
95. Robotham JL, Wise RA, Bromberger- Barnea B (1985): Effects of changes in abdominal pressure on left ventricular performance and regional blood flow. *Crit. Care Med.* 13, 803-809.

96. Rubinson RM, Vasko JS, Doppman JL, Morrow AG (1967): Inferior caval obstruction from increased intraabdominal pressure. *Arch. Surg.* 94, 766-770.
97. Safran DB, Orlando R. 3rd (1994): Physiologic effects of pneumoperitoneum. *Am. J. Surg.* 167, 281-286.
98. Saggi BH, Sugerman HJ, Ivatory RR, Bloomfield GL (1998): Abdominal compartment syndrome. *J. Trauma.* 45, 597-609.
99. Schachtrupp A, Töns Ch, Höer J, Klosterhalfen B, Schumpelick V (1999): Einfluß eines abdominellen Kompartmentsyndroms auf die Funktion und Integrität von Leber und Pankreas. *Langenbecks Arch. Chir. (Supplement)*, 463-468.
100. Schachtrupp A, Töns Ch, Höer J, Klosterhalfen B, Lawong AG, Schumpelick V (2002): A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. *J. Surg. Res.* 106, 37-45.
101. Schachtrupp A, Graf J, Töns Ch, Höer J, Fackeldey V, Schumpelick V (2003): Intravascular volume depletion in a 24-hour porcine model of intraabdominal hypertension. *J Trauma* 55, 734-740.
102. Schein M, Wittmann DH, Aprahamian CC, Condon RE (1995): The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intraabdominal pressure. *J. Am. Coll. Surg.* 180, 745-753.
103. Schneider CG, Scholz J, Izbicki JR (2000): Das abdominelle Kompartmentsyndrom. *Anaesthesiol. Intensivmed. Notfallmedizin Schmerzther.* 35, 523-529.
104. Schob OM, Allen DC, Benzel E, Curet MS, Adams MS, Baldwin NG, Largiader F, Zucker KA (1996): A comparison of the pathophysiologic effects of carbon dioxide, nitrous dioxide and helium pneumoperitoneum on intracranial pressure. *Am. J. Surg.* 172, 248-253.
105. Shelly MP, Robinson AA, Hesford JW, Park GR (1987): Hemodynamic effects following surgical release of increased intra-abdominal pressure. *Br. J. Anaesth.* 59, 800-805.

106. Smith JH, Merrel RC, Raffin TA (1985): Reversal of postoperative anuria by decompressive celiotomy. *Arch. Intern. Med.* 145, 553-554.
107. Strom J, Häggmark S, Reiz S, Breedgard Sorensen M (1987): Cardiovascular effects of pentobarbital in pigs, and the lack of response to naloxone in pentobarbital induced circulatory failure. *Acta. Anaesth. Scand.* 31, 413-416.
108. Sugrue M, Jones F, Lee A, Buist MD, Deane S, Bauman A, Hillman K (1996): Intraabdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association? *World J. Surg.* 20, 988-991.
109. Takata M, Wise RA, Rotham JL (1990): Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J. Appl. Physiol.* 69, 1961-1972.
110. Thomas C (Hrsg.) (1992): In: *Histopathologie; Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie; Herz*, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 57-76.
111. Thomas C (Hrsg.) (1992): In: *Histopathologie; Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie; Obere Luftwege-Lunge-Pleura*, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 95-128.
112. Thomas C (Hrsg.) (1992): In: *Histopathologie; Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie; Bemerkungen zur allgemeinen Pathologie*, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 1-15.
113. Thomas C (Hrsg.) (1992): In: *Histopathologie; Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie; Gefäße*, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 77-94.
114. Thomas C (Hrsg.) (1992): In: *Histopathologie; Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie; Leber u. Gallenblase*, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 153-184.
115. Thomas C (Hrsg.) (1992): In: *Histopathologie; Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie; Lymphknoten- Milz*, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 273-288.

116. Thomas C (Hrsg.) (1992): In: Histopathologie; Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie; Niere, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 185-214.
117. Tobin MJ (2001): Advances in mechanical ventilation. N. Engl. J. Med. 344, 1986-1996.
118. Töns Ch, Faß J (1997): ARDS: Pathogenese, Prophylaxe und Therapie. In: Chirurgische Notfall- und Intensivmedizin. Hrsg.: Töns Ch, Schumpelick V. Enke Verlag Stuttgart, 503-519.
119. Töns Ch, Klosterhalfen B (1997): Multiples Organversagen. In: Chirurgische Notfall- und Intensivmedizin. Hrsg.: Töns Ch, Schumpelick V, Enke Verlag Stuttgart, 546-562.
120. Töns Ch, Rau HM (1997): Kompartmentsyndrom des Abdomens. In: Chirurgische Notfall- und Intensivmedizin. Hrsg.: Töns Ch, Schumpelick V. Enke Verlag Stuttgart, 152-155.
121. Töns Ch, Schachtrupp A, Höer J, Junge K, Klosterhalfen B, Schumpelick V (2001) A porcine model of the abdominal compartment syndrome. Shock 18, 316-321.
122. Wehner H. (1989): In: Allgemeine und spezielle Pathologie: Uropoetisches System - Nieren. 2.Auflage. Hrsg.: Riede U-N, Schaefer H-E, Wehner H. Thieme Verlag Stuttgart/ New York, 726-750.
123. Wendt E (1867): Über den Einfluß des intraabdominellen Druckes auf die Absonderungsgeschwindigkeit des Harnes. Arch. Physiologische Heilkunde 57, 525-527.
124. Weiss E (1999): In: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere: Blutbildende Organe. 5. Auflage. Hrsg.: Dahme E, Weiss E. Enke Verlag Stuttgart, 50-64.
125. Weiss E (1999): In: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere; Verdauungsorgane. 5. Auflage. Hrsg.: Dahme E, Weiss E. Enke Verlag Stuttgart, 127-192.
126. Weiss E (1999): In: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere: Harnorgane- Niere. 5. Auflage. Hrsg.: Dahme E, Weiss E. Enke Verlag Stuttgart, 243-277.

127. Weiss E, Rudolph R(1999): In: Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere: Atmungsorgane - Lunge. 5. Auflage. Hrsg.: Dahme E, Weiss E. Enke Verlag Stuttgart, 82-112.
128. Winkeltau GJ (1996): Das Kompartmentsyndrom der Abdominalhöhle. In: Gastroenterologische Notfalltherapie. Hrsg.: Winkeltau GJ, Lerch MM. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 365.
129. Winkeltau GJ, Treutner K-H (Hrsg.) (1998): Das Kompartmentsyndrom der Abdominalhöhle. In: Chirurgische Therapie der Peritonitis, 2. Auflage Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 97.
130. Worek FS, Blümel G, Zeravik J, Zimmermann GJ, Pfeiffer UJ (1988): Comparison of ketamine and pentobarbital anesthesia with the conscious state in a porcine model of *Pseudomonas aeruginosa* septicemia. *Acta Anaesth. Scand.* 32, 509-515.
131. WSACS (World Society on Abdominal Compartment Syndrome) (2005): Consensus Definitions & Recommendations. <http://www.wsacs.org/>
132. Yavuz Y, Ronning K, Lyng O, Marvik R, Gronbech JE (2001): Effect of increased intraabdominal pressure on cardiac output and tissue blood flow assessed by color-labeled microspheres in the pig. *Surg. Endosc.* 15, 149-150.

Tier-Nr.	Organ	Pathologieprotokoll	
		Lokalisation	Anzahl
1	Lunge	rechter Oberlappen peripher	1
2	Lunge	rechter Oberlappen zentral	1
3	Lunge	rechter Mittellappen peripher	1
4	Lunge	rechter Mittellappen zentral	1
5	Lunge	rechter Unterlappen peripher	1
6	Lunge	rechter Unterlappen zentral	1
7	Lunge	linker Oberlappen peripher	1
8	Lunge	linker Oberlappen zentral	1
9	Lunge	linker Unterlappen peripher	1
10	Lunge	linker Unterlappen zentral	1
11	Niere	links	1
12	Niere	links	1
13	Niere	rechts	1
14	Niere	rechts	1
15	Leber	links	1
16	Leber	links	1
17	Leber	rechts	1
18	Leber	rechts	1
19	Herz	links	1
20	Herz	rechts	1
21	Ösophagus	thorakal	1
22	Ösophagus	Zwerchfell	1
23	Magen	Corpus	1
24	Magen	Antrum	1
25	Darm	Klappe=0	1
26	DD	II-30	1
27	DD	II-60	1
28	DD	II-90	1
29	DD	II-120	1
30	DD	II-150	1
31	DD	II-180	1
32	DD	II-210	1
33	Kolon	Ko+30	1
34	Kolon	Ko+60	1
35	Kolon	Ko+90	1
36	Kolon	Ko+120	1
37	Kolon	Ko+150	1
38	Lymphknoten	Ligamentum Hepato-Duodenale	1
39	Lymphknoten	Klappe	1
40	Lymphknoten	II-30	1
41	Lymphknoten	II-60	1
42	Lymphknoten	II-90	1
43	Lymphknoten	II-120	1
45	Lymphknoten	II-150	1
46	Lymphknoten	Ko+30	1
47	Lymphknoten	Ko+60	1
48	Lymphknoten	Ko+90	1
49	Lymphknoten	Ko+120	1
50	Milz		1
51	Milz		1
52	Muskel	Pectoralis	1
53	Muskel	Iliopsoas	1
54	Muskel	Quadriceps	1

Abkürzungsverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge

A.	Arteria (Arterie)
ACS	Abdominelles Kompartmentsyndrom
AF	Atemfrequenz
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
Hb	Hämoglobin
HE	Hämatoxylin-Eosin
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
IAD	Intraabdomineller Druck
IAH	Intraabdominelle Hypertonie
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
pCo ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck (positive endexpiratoric pressure)
PIP	Beatmungsspitzenndruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
SO ₂	Sauerstoffsättigung
WSACS	World Society on Abdominal Compartment Syndrome
Torr	Torrence
V.	Vena (Vene)
ZVD	Zentraler Venendruck

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. A. Schachtrupp für die Überlassung des Themas sowie für seine unermüdliches Interesse und seine Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Ebenso bin ich Herrn Prof. Dr. M. Reinacher für die Vertretung dieser Dissertation im Fachbereich Veterinärmedizin zu großem Dank verpflichtet.

Für die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche und der Auswertung der Proben danke ich Herrn Prof. Dr. W. Küpper †, Herrn Dr. V. Fackeldey, Herrn Dr. M. Afify, Herrn T. Stopinsky, Herrn J. Koch, Frau L. Wiegner, Herrn T. Kaussen sowie Frau Ellen Krott.

Abschließend möchte ich meiner Familie, insbesondere meiner Frau, sowie meinen Eltern und Freunden für die unermüdliche Unterstützung und Toleranz während dieser Zeit herzlich danken.

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D - 3 5 3 9 6 G I E S S E N

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5142-4



9 7 8 3 8 3 5 1 9 5 1 4 2 6