

**Mikrozirkulationsstörungen der Leber im Ischämie-
Reperfusionssyndrom: Evaluation einer möglichen
Verbesserung der hepatischen Mikrozirkulation mit
kolloider gegenüber kristalloider Flüssigkeitstherapie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Timo Suntrop
aus
Paderborn

2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Constantin Trepte

Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Anna Duprée

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Anna Duprée

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Uta Herden

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Bernd Christopher Saugel

Datum der mündlichen Prüfung: 30.10.2025

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Klinische Bedeutung des hepatischen Ischämie-Reperfusionssyndroms.....	1
1.2	Mikrozirkulation der Leber	2
1.3	Pathophysiologie des Ischämie-Reperfusionssyndroms.....	3
1.4	Zielgerichtete Flüssigkeitstherapie	5
1.5	Die Wahl der Infusionslösung	7
1.6	Arbeitshypothese und Fragestellung	12
2	MATERIAL UND METHODEN	14
2.1	Genehmigung und Versuchstierhaltung	14
2.2	Prämedikation und Anästhesie	14
2.3	Operationsvorbereitung und Instrumentierung.....	16
2.4	Präparation	18
2.5	Versuchsablauf.....	20
2.6	Tötung und Organentnahme	24
2.7	Zielgrößen	24
2.8	Therapeutische Intervention	24
	2.8.1 Volumenersatzmittel	24
	2.8.2 Volumenladeschrittprotokoll.....	25
2.9	Messverfahren	26
	2.9.1 Laser Speckle Contrast Imaging	26
	2.9.2 Kontrastmittelsonografie.....	27
	2.9.3 Dopplersonografie	29
	2.9.4 Histologie	30
	2.9.5 Hämodynamik.....	31
	2.9.6 Blutdruckmesssonde.....	32
	2.9.7 Blutflussmesssonde	32
	2.9.8 Pulmonalarterielle Thermodilution (PATD)	32
	2.9.9 Transkardiopulmonale Thermodilution (TCPTD) und Pulskonturanalyse	33
	2.9.10 Laborparameter	35
	2.9.11 Blutgasanalyse	37
	2.9.12 Base Excess	37

2.9.13	Veno-arterielle CO ₂ -Differenz	37
2.9.14	Laktat	38
2.10	Statistische Methoden	39
3	ERGEBNISSE.....	41
3.1	Allgemeine Merkmale	41
3.2	Baseline-Werte.....	41
3.3	Laser Speckle Contrast Imaging	42
3.4	Kontrastmittelsonografie	45
3.5	Dopplersonografie	46
3.6	Histologie	47
3.7	Laborparameter	50
3.8	Makrohämodynamik.....	51
4	DISKUSSION UND FAZIT	52
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	52
4.2	Diskussion.....	53
4.2.1	Einordnung in wissenschaftliches Umfeld	56
4.2.2	Stärken der Studie	58
4.2.3	Limitationen der Studie	58
4.3	Fazit und Ausblick.....	60
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	61
6	SUMMARY	63
7	LITERATURVERZEICHNIS	64
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	74
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	76
10	TABELLENVERZEICHNIS.....	78

11	VERÖFFENTLICHUNGEN	79
12	ANHANG.....	80
13	ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS	84
14	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	85
15	DANKSAGUNG	86

1 EINLEITUNG

1.1 Klinische Bedeutung des hepatischen Ischämie-Reperfusionssyndroms

Als Ischämie bezeichnet man die Minderdurchblutung eines Gewebes oder Organs. Demgegenüber spricht man bei der Wiederherstellung des Blutflusses von Reperfusion. Die schädigenden Einflüsse, die durch die Hypoxie in der Ischämiephase verursacht und auf zellulärer Ebene in der Reperfusionsphase aggraviert werden, fasst man unter dem Begriff des Ischämie-Reperfusionssyndroms (IRS) zusammen (Montalvo-Jave et al. 2008).

Bei offenen Aortenoperationen ist die Unterbrechung des Blutflusses durch Anlegen einer Aortenklemme häufig ein essentieller Schritt, um die chirurgische Versorgung von Aortenaneurysmen oder -rupturen zu ermöglichen. Neben substanziellen hämodynamischen Veränderungen kommt es zur Ischämie distal gelegener Organe. Das Lösen der Klemme stellt zwar die Perfusion dieser Organe wieder her, löst aber zugleich eine Ischämie-Reperfusionsreaktion aus, welche mit zahlreichen inflammatorischen, metabolischen und zellulären Veränderungen einhergeht (Gelman 1995; Zammert & Gelman 2016). Das Ausmaß des Ischämie- und Reperfusionsschadens der Organe ist dabei ein entscheidender Faktor für die Prognose des Patienten. So trägt insbesondere auch das Ischämie-Reperfusionssyndrom der Leber elementar zur hohen Morbidität und Mortalität in der Therapie von thorakoabdominellen und suprarenalen Aortenaneurysmen bei (Welborn et al. 2000). Trotz adjuvanter Maßnahmen wie dem Einsatz von Linksherzbypässen, milder Hypothermie und der Anwendung von Medikamenten liegt die postoperative Mortalitätsrate je nach Klassifikation des Aneurysmas zwischen 6 und 20 % (Schelzig et al. 2003; Heslin et al. 2021).

Das hepatische IRS spielt klinisch zweifellos auch in der Leberchirurgie eine herausragende Rolle. Nicht nur bei Lebertransplantationen, sondern auch bei Leberteilresektionen, Gefäßrekonstruktionen und der Operation von Lebertraumata kommt es zur zeitweiligen

Unterbrechung des Blutflusses. Ebenso kann eine relative Minderversorgung der Leber mit Sauerstoff auch als Folge hypotensiver Notfälle bzw. im Rahmen verschiedener Schockformen auftreten (Bilzer & Gerbes 2000). Eine Minderdurchblutung des Splanchnikusgebiets tritt sowohl in Folge eines Volumenmangelschocks als auch eines Vorwärtsversagens im kardiogenen Schock auf (Bailey et al. 2000). Auch im septischen Schock spielen die ischämischen Auswirkungen auf die Leber eine zentrale Rolle (Strnad et al. 2017).

1.2 Mikrozirkulation der Leber

Die im rechten Oberbauch befindliche Leber wird zu großen Teilen (ca. 75 %) von der nährstoffreichen Vena portae und zu einem kleineren Teil von der sauerstoffreichen Arteria hepatica propria mit Blut versorgt. Zusammen mit dem Gallengang bilden diese Gefäße die portale Trias, deren weitere Äste bis in die einzelnen Leberläppchen gemeinsam verlaufen (Glisson-Trias). Dort vermischt sich das nährstoffreiche und das sauerstoffreiche Blut und fließt durch die Lebersinusoid, die mit gefenstertem Endothel ausgekleidet für den Stoffaustausch zuständig

sind. Drainiert wird das Blut über die zentralen Venen in die Venae hepaticae und anschließend in die untere Hohlvene (Aumüller et al. 2020).

Die Mikrozirkulation markiert den Abschnitt des Blutkreislaufs mit den

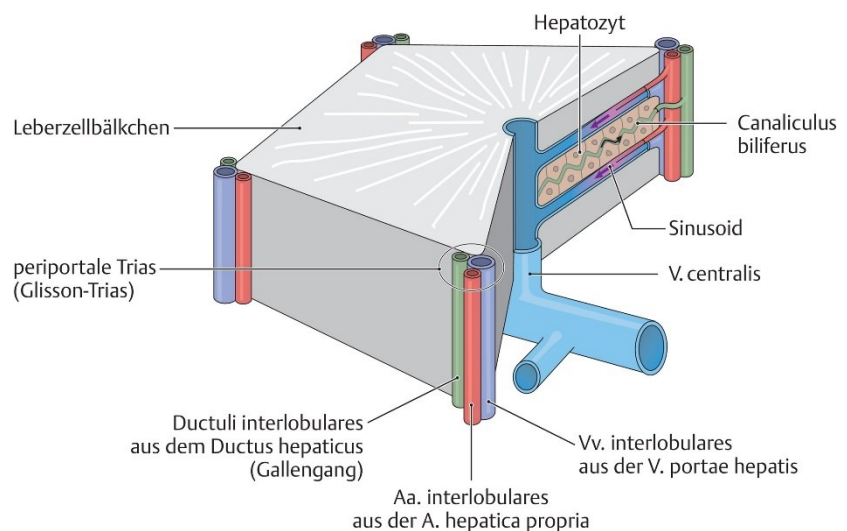


Abbildung 1 Strukturmodell eines Zentralvenenläppchens (Lobulus hepatis) (Aumüller et al. 2020)

kleinsten Blutgefäßen, den Kapillaren, Arteriolen und Venolen, deren Gefäßdurchmesser unter 100 µm liegt. Hier findet die Sauerstoff-, Flüssigkeits- und Nährstoffversorgung sowie der Abtransport toxischer Stoffwechselprodukte statt (Wollborn et al. 2020).

1.3 Pathophysiologie des Ischämie-Reperfusionssyndroms

Die Pathomechanismen auf zellulärer Ebene sind vielfältig und komplex und umfassen die Interaktion von Hepatozyten, lebersinusoidalen Endothelzellen, Kupffer-Zellen (gewebsständige Makrophagen der Leber) und Ito-Zellen (perisinusoidale Fettspeicherzellen) sowie den infiltrierenden Makrophagen, Leukozyten und Thrombozyten (Peralta et al. 2013).

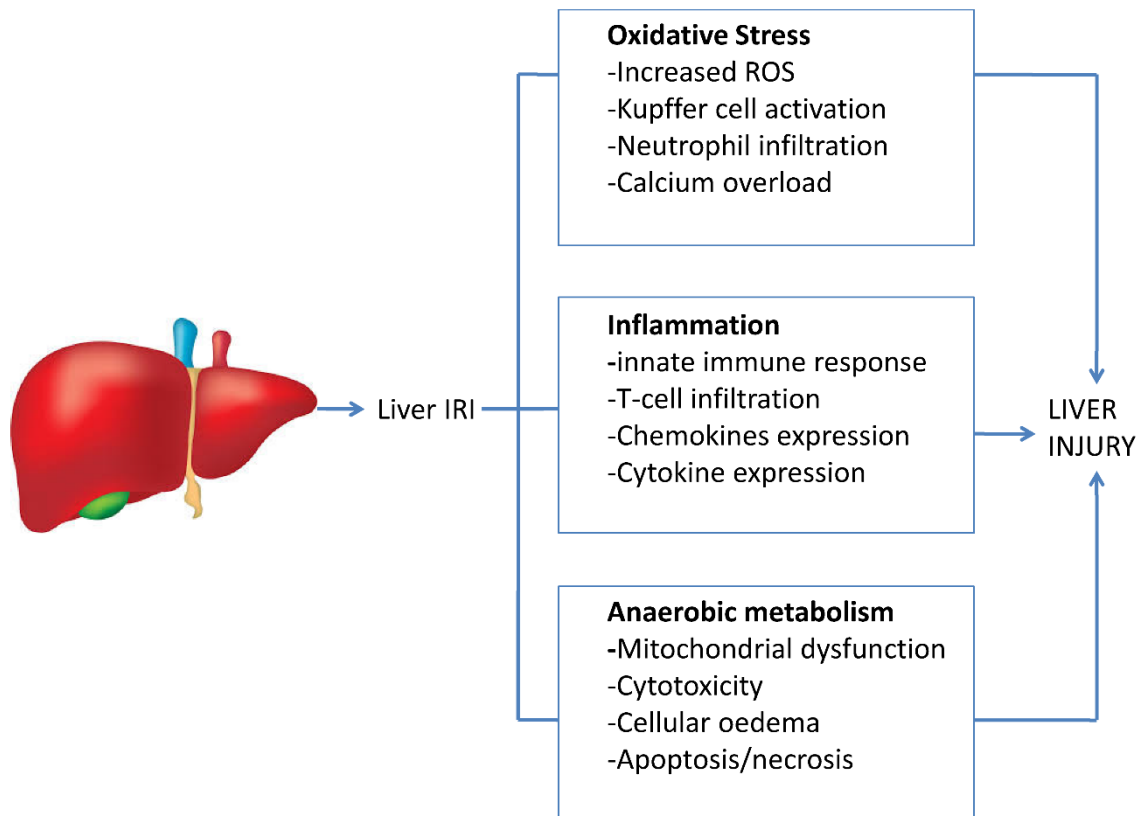


Abbildung 2 Überblick über die multiplen pathophysiologischen Prozesse im Ischämie-Reperfusionssyndrom der Leber (Bhogal et al., 2020), IRI = ischemia/reperfusion injury, ROS = reactive oxygen species

Die Ischämiephase ist primär durch einen Sauerstoffmangel (Hypoxie) und einen folgenden Abfall energiereicher Phosphate gekennzeichnet, da mittels anaerober Glykolyse nur ein Bruchteil des Adenosintriphosphats (ATP) gebildet werden kann wie es unter aeroben Bedingungen der Fall ist. Aus 1 mol Glukose entstehen nicht 30 mol, sondern nur 2 mol ATP (Heinrich et al. 2014). Weiterhin kommt es durch die Anreicherung von Laktat zu einer intrazellulären Azidose. Die ATP-Depletion führt im Folgenden zu einer Beeinträchtigung aller ATP-abhängigen Stoffwechsel- und Transportvorgänge, insbesondere der essentiellen Na^+/K^+ -ATPase. Es kommt zum Anstieg der zytosolischen Konzentrationen der Natrium-,

Wasserstoff- und Calciumionen, was einen osmotischen Wassereinstrom und ein Zellödem zur Folge hat (Brenner et al. 2019; Massberg & Messmer 1998). Dies führt intravaskulär zu einer lokalen Hämokonzentration und rheologischen Veränderungen der Blutzellen, speziell der Leukozyten. Zudem bewirkt ein gestörtes Gleichgewicht der vasoaktiven Substanzen Stickstoffmonoxid (NO) und Endothelin eine zunehmende Vasokonstriktion. Ebenso trägt Plättchenaggregation zu einer weiteren Einengung der Kapillaren bei. Diesen Kollaps der Mikrozirkulation, der auch bei Wiederherstellung des Blutflusses bestehen bleibt und zu einer prolongierten Ischämie beiträgt, bezeichnet man als „No-reflow“-Phänomen (Massberg & Messmer 1998; Montalvo-Jave et al. 2008). Aktivierte Kupffer-Zellen und Leukozyten verstärken den entstandenen ischämischen Schaden durch die Synthese proinflammatorischer Zytokine, Prostaglandine und reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) (Wanner et al. 1996).

In der Reperfusions- und Reoxygenierungsphase werden die Gewebeschäden sogar noch aggraviert, obwohl die Reperfusion für das Überleben der Zellen unerlässlich ist. Diese Begebenheit wird in der Literatur auch als „Reflow Paradox“ beschrieben (Massberg & Messmer 1998; Menger et al. 1992). Charakteristisch in dieser Phase sind Mikrozirkulationsstörungen, die durch eine Leukozytenadhäsion und -migration und eine dadurch implizierte Störung der Endothelzellintegrität („Leakage“) verursacht werden. Dies geschieht unter anderem durch die vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen (Cannistrà et al. 2016). Es entstehen Mikrothromben durch Thrombozyten- und Leukozytenaggregation („Plugging“), die ischämische Infarktzone des Leberparenchyms zur Folge haben (Carden & Granger 2000).

Neben einer Aktivierung des Komplementsystems kommt es auch in dieser Phase zu einer sterilen Inflammation mit einer massiven Freisetzung von Zytokinen, Mediatoren und zelltoxischen Enzymen. Darüber hinaus kommt der Produktion reaktiver Sauerstoffradikale durch Kupffer-Zellen, polymorphkernige neutrophile Granulozyten sowie durch die zytosolische Xanthinoxidase eine wesentliche Bedeutung zu (Fondevila et al. 2003). Diese haben insbesondere auf die Endothelzellen einen zytotoxischen Effekt, welcher ebenfalls mit dem Verlust der mikrovaskulären Integrität und einem verminderten Blutfluss einhergeht.

Am Ende dieser komplexen Kaskaden stehen die Apoptose und Nekrose von Hepatozyten und sinusoidalen Endothelzellen (Malhi et al. 2006). Je nach Dauer der Ischämie und Intensität der anschließenden Schädigung während der Reperfusion, variiert die klinische Ausprägung des Syndroms. Erhöhte Enzymaktivitäten der Serumtransaminasen oder der Cholestaseparameter, erniedrigte Gerinnungsfaktoren und Serumalbuminkonzentrationen sowie erhöhte Bilirubinwerte weisen auf eine Leberzellschädigung und folglich eine kompromittierte Synthese- und Entgiftungsfunktion hin. Als potenzieller Auslöser eines Systemic Inflammatory Response Syndromes (SIRS) mit der Gefahr eines Multiorganversagens trägt das hepatische Ischämie-Reperfusionssyndrom elementar zur postoperativen Morbidität und Mortalität in der Leberchirurgie bei (Carden & Granger 2000; Nastos et al. 2014). Die Mikrozirkulation stellt dabei den zentralen Ort der Pathophysiologie und Angriffspunkt möglicher therapeutischer Interventionen dar (Carden & Granger 2000).

1.4 Zielgerichtete Flüssigkeitstherapie

Eine adäquate Flüssigkeitstherapie ist ein grundlegender Bestandteil der Behandlung perioperativer und kritisch kranker Patienten. Ziel ist die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung einer Euvolämie, um ein optimales Herzzeitvolumen und konsekutiv eine angemessene Gewebeoxygenierung und -perfusion sowie eine erhaltene Organfunktion sicherzustellen (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2020). Neben der Art des einzusetzenden Volumenersatzmittels ist die richtige Dosierung und der richtige Zeitpunkt von entscheidender Bedeutung, um potentielle Komplikationen der Therapie zu vermeiden. Diese Fragen zu beantworten gehört zu den schwierigsten und wichtigsten Aufgaben, mit denen Anästhesiologen und Intensivmediziner täglich konfrontiert werden (Marik & Lemson 2014). Das Prinzip der perioperativen zielgerichteten Flüssigkeitstherapie (*goal-directed fluid therapy*, GDFT) hilft, die Flüssigkeitssubstitution zu steuern, indem diese an physiologischen Zielwerten von hämodynamischen Variablen orientiert wird (Saugel et al. 2019). Seit der erstmaligen Einführung in den späten 1980er Jahren durch Shoemaker et. al. (1988) gab es in den

letzten drei Dekaden eine Vielzahl von unterschiedlichen Strategien, die in randomisiert-kontrollierten Studien zum Teil vielversprechende Ergebnisse für das Outcome chirurgischer Patienten und von Patienten mit Sepsis und septischem Schock lieferten (Rivers et al. 2001; Chong et al. 2018; Kendrick et al. 2019). Die Abschätzung des Volumenstatus erfolgt dabei entweder durch herkömmliche Messverfahren (Herzfrequenz, Blutdruck, Blutgasanalyse) oder die (minimal-) invasive Messung von statischen oder dynamischen Vorlast- und Flussparametern.

Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine Optimierung makrozirkulatorischer Parameter nicht direkt mit einer Verbesserung der Mikrozirkulation einhergeht. Im kritisch kranken bzw. septischen Patienten scheinen Mikro- und Makrozirkulation gar voneinander entkoppelt (Backer et al. 2010; Ospina-Tascon et al. 2010). Da Mikrozirkulationsstörungen wie oben erläutert eng mit dem Schweregrad der Organdysfunktion sowie der Mortalität assoziiert sind, ist die Kenntnis der Effekte der Flüssigkeitstherapie auf die mikrovaskuläre Durchblutung von essentieller Bedeutung.

Das Grundprinzip, eine Verbesserung der Mikrozirkulation und der Gewebeoxygenierung durch eine Normalisierung systemischer Kreislauf- und Oxygenierungsvariablen zu erreichen, basiert auf der Annahme einer hämodynamischen Kohärenz. Bei Patienten mit Mikrozirkulationsstörungen, wie sie im Ischämie-Reperfusionssyndrom oder in der Sepsis vorkommen, ist jedoch häufig ein Verlust dieser hämodynamischen Kohärenz zu beobachten (Ince 2015). Ince unterscheidet dabei vier pathophysiologische Mechanismen, die zu einer solchen Entkopplung führen können: Der erste Typ beschreibt eine heterogene Perfusion bzw. Sauerstoffversorgung der Kapillaren aufgrund von partieller Obstruktion, wie es typischerweise bei septischen Patienten der Fall ist. Der zweite Typ ist durch eine Hämodilution und die resultierende verlängerte Diffusionsstrecke zwischen Erythrozyten und Parenchymzellen gekennzeichnet. Typ 3 ist charakterisiert durch eine starke Vasokonstriktion der arteriellen oder eine Tamponade venöser Gefäße, welche eine mikrozirkulatorische Stase bzw. Ischämie bedingen. Typ 4 ist schließlich als Gewebsödem bei kapillärer Leckage definiert, welches ebenfalls eine erschwerte Sauerstoffdiffusion zur Folge hat (Ince 2015).

Die zwei wichtigsten Determinanten, die den Sauerstofftransport zum Gewebe auf mikrozirkulatorischer Ebene bestimmen, sind die Konvektion, der Fluss von Erythrozyten, und die funktionelle Kapillardichte (Gombotz et al. 2013). Die Optimierung dieser beiden Parameter definiert das Ziel einer optimalen Flüssigkeitsgabe und vermeidet die Komplikationen einer Hypovolämie (geringer Fluss) und einer Hypervolämie (geringe funktionelle Kapillardichte) (Ince 2014). Ein individualisierter Ansatz der perioperativen zielgerichteten Flüssigkeitstherapie mit einem integrativen Algorithmus, der sich auch an mikrozirkulatorischen Parametern orientiert, könnte also aus pathophysiologischer Sicht sinnvoll sein (Saugel et al. 2015).

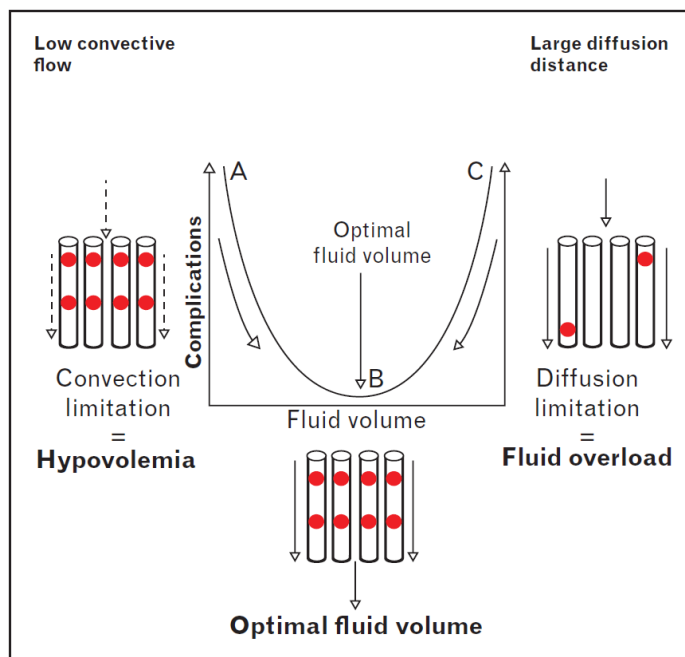


Abbildung 3 Vereinfachte Darstellung der Beziehung zwischen Flüssigkeitsgabe und Komplikationen auf mikrozirkulatorischer Ebene (Ince, 2014)

1.5 Die Wahl der Infusionslösung

Weiterhin offen ist die Antwort auf die Frage nach der idealen Zusammensetzung der verwendeten Infusionslösungen im Ischämie-Reperfusionssyndrom.

In der Volumenersatztherapie unterscheidet man prinzipiell zwischen kristalloiden und kolloiden Infusionslösungen.

Kristalloide Volumenersatzmittel sind wässrige Lösungen kristallisierbarer Substanzen, die entweder Elektrolyte oder Glucose enthalten und denen der Mangel an Makromolekülen gemeinsam ist. Je nach Osmolarität der Lösung im Vergleich zum Blutplasma werden isotone, hypotone und hypertone Lösungen unterschieden (Striebel 2020). Isotone kristalloide Lösungen verteilen sich rasch gleichmäßig im Extrazellulärraum, welcher sich aus dem Intravasal- und dem interstitiellen (extravasalen) Raum zusammensetzt. Da der Extravasalraum ca. 4-mal größer ist, verbleiben ca. 20 % der infundierten Flüssigkeit intravasal (Striebel 2020). Die intravaskuläre Verweildauer beträgt dabei nur 15 - 30 Minuten (Hulde et al. 2017).

So genannte balancierte Vollelektrolytlösungen ähneln in ihrer Elektrolytzusammensetzung, Osmolalität und Pufferwirkung den Eigenschaften des menschlichen Blutplasmas. Sie besitzen ein breites Anwendungsspektrum als Flüssigkeits- und Volumenersatz sowie zum Ausgleich von Dyselektrolytämien (Hulde et al. 2017).

Kolloidale Infusionslösungen hingegen sind durch ihren Gehalt an großen, hochmolekularen Substanzen gekennzeichnet, die synthetischen (Dextrane, Gelatine, Stärke) oder natürlichen Ursprungs (Albumin, *fresh frozen plasma*) sein können. Dabei werden isoonkotische und hyperonkotische Präparate unterschieden, die entweder den gleichen oder einen höheren kolloidosmotischen Druck wie das Blutplasma besitzen. Die eingesetzten Makromoleküle haben eine hohe Wasserbindungsfähigkeit und sind so im Stande, Wasser aus dem Gewebe zu ziehen bzw. das intravasale Volumen aufrechtzuerhalten, weshalb deren Lösungen auch als „Plasmaexpander“ bzw. „Plasmaersatzmittel“ bezeichnet werden (Striebel 2020). Der erhöhte kolloidosmotische Druck bewirkt auch eine verlängerte intravasale Verweildauer. Der Volumeneffekt, d.h. der Anteil der infundierten Lösung, der im Gefäßsystem verbleibt und vorlastwirksam ist, liegt bei isoonkotischen kolloiden Lösungen bei bis zu 100 % (Jacob et al. 2019).

Hydroxyethylstärkelösungen (HES) enthalten pflanzliche Stärkemoleküle, denen eine Hydroxyethylgruppe hinzugefügt wurde, sodass ein Abbau durch die α -Amylase des Blutes verzögert wird und die Halbwertszeit so verlängert wird. Das Grundgerüst bildet Amylopektin, eine verzweigte Kette von Glucosemolekülen, das aus Wachsmaisstärke oder Kartoffelstärke hergestellt wird (Bagchi & Eikermann 2013).

Entscheidende Kenngrößen der verschiedenen Produkte sind die durchschnittliche Molekülgröße und die molare Substitution (MS, Anteil der hydroxyethylierten Glucoseeinheiten). Ebenso spielt das Substitutionsmuster, das Verhältnis der in C₂- oder C₆-Position substituierten Glucosemoleküle, eine Rolle, da C₆-Bindungen schneller enzymatisch gespalten werden als C₂-Bindungen (Mitra & Khandelwal 2009).

Ein ideales Volumenersatzmittel bewirkt eine langanhaltende Volumenexpansion und eine verbesserte Mikrozirkulation ohne toxische oder immunsuppressive Effekte aufzuweisen. Zudem sollte es preiswert und langfristig haltbar sein (Bagchi & Eikermann 2013).

Wie alle Medikamente haben jedoch auch Volumenersatzmittel dosisabhängige Nebenwirkungen. Potenzielle Nebenwirkungen in der übermäßigen Anwendung kristalloider Infusionslösungen sind die Ausbildung von Ödemen oder einer intraabdominellen Hypertension und die Entwicklung einer Koagulopathie aufgrund der Dilution von Plasmaproteinen (Coppola et al. 2014). Der Gebrauch isotonischer, „physiologischer“ Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) wird wegen der Gefahr einer hyperchlorämischen, metabolischen Azidose und einer konsekutiv verringerten Nierendurchblutung und Urinproduktion seit mehreren Jahren - bis auf wenige Indikationen - nicht mehr empfohlen (Striebel 2020; Hulde et al. 2017).

Kolloide Infusionslösungen, welche in kristalloiden Lösungen suspendiert sind, können nicht selten allergische Reaktionen hervorrufen, wobei das Risiko bei Präparaten mit Hydroxyethylstärke (HES, 0,06 %) oder Albumin (0,1 %) deutlich geringer liegt als bei gelatine- (0,35 %) oder dextranshaltigen (0,27 %) (Hahn 2017). Dextrane werden auf Grund ihrer hohen Rate schwerer anaphylaktischer Reaktionen und ihrer vergleichsweise starken Gerinnungsinterferenz in Europa seit 2005 nicht mehr eingesetzt (Hulde et al. 2019). Gelatine birgt zwar das geringste Potenzial hämostaseologischer Nebenwirkungen, kann jedoch durch eine Vakuolisierung von Tubuluszellen ein Nierenversagen verursachen. Weiterhin kann die Gefahr der Entwicklung einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung aufgrund des bovinen Ursprungs der Gelatine nicht gänzlich ausgeschlossen werden, weshalb derartige Lösungen in den USA nicht mehr zugelassen sind (Rehm et al. 2017). Das aus

menschlichem Plasma gewonnene Humanalbumin gilt als virussicher und ist neben seiner Indikation bei Hypoalbuminämie auch als Volumenersatzmittel effektiv und effizient. Bei zu schneller Infusion kann es durch die Aktivierung des Komplementsystems zum hypotensiven Syndrom mit Hypotonie und Bradykardie kommen. Nachteilig ist zudem der hohe Preis (Rehm et al. 2017; Hulde et al. 2019).

HES-Lösungen der neuesten, dritten Generation („Tetrastarches“) haben eine kürzere Halbwertszeit und weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen als die vorangegangenen Generationen. Auf die Blutgerinnung haben sie nur einen minimalen Effekt (Westphal et al. 2009). Ein medikamentenresistenter Pruritus aufgrund einer Akkumulation im Gewebe bei Exposition hoher Dosen hat im Vergleich zur ersten und zweiten Generation keine klinische Relevanz (Westphal et al. 2009). Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien fanden allerdings eine höhere Inzidenz von Nierenversagen und Nierenersatzverfahren bei kritisch kranken Patienten, insbesondere jenen mit Sepsis oder septischem Schock (Mutter et al. 2013). Dies führte 2013 gar zur Zulassungsbeschränkung hydroxyethylstärkehaltiger Infusionen durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bei intensivpflichtigen Patienten sowie Patienten mit Verbrennungen, Sepsis, schweren Gerinnungsstörungen oder eingeschränkter Nierenfunktion.

Da diese Kontraindikationen in vielen Ländern in der klinischen Praxis nicht beachtet wurden, wurden 2018 weitere Maßnahmen zur Durchsetzung der Anwendungsbedingungen eingeführt, wie z.B. ein *Controlled Access Programme*, welches jährliche Schulungen für Anwender vorschreibt. Im Mai 2022 kam der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA zu dem Entschluss, dass die Methoden zur Risikominimierung EU-weit nicht hinreichend befolgt wurden. Aufgrund der weiterhin verbreiteten Off-Label-Verwendung wurde das vorläufige Ruhen der Zulassungen HES-haltiger Infusionslösungen in der EU angeordnet.

In Deutschland wurde jedoch nach einer aufgeschobenen Frist das Ruhen der Zulassung im November 2023 wieder aufgehoben. Grund waren insbesondere zwei große multinationale, multizentrische Studien (PHOENICS und TETHYS), in denen sich HES-haltige Infusionslösungen bei Patienten mit elektiven operativen Eingriffen bzw. bei Traumapatienten gegenüber anderen kristalloiden Infusionslösungen hinsichtlich

Nephrotoxizität und Mortalität nicht unterlegen zeigten (Palma et al. 2022; Buhre et al. 2022; 2024). HES-Präparate wurden in diesem Zusammenhang mit dem Hinweis versehen, dass diese nicht infundiert werden sollten, wenn kein akuter Blutverlust vorliegt.

Aus physiologischer Perspektive könnten kolloidale Lösungen positive Effekte auf die Mikrozirkulation und die endotheliale Integrität haben, während eine Ödembildung verringert werden könnte (Bagchi & Eikermann 2013). Dies liegt darin begründet, dass die mikrovaskuläre Perfusion nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz durch einen höheren kapillären Perfusionsdruck, einen größeren Gefäßdurchmesser oder durch eine höhere Blutviskosität verbessert werden kann (Ospina-Tascon et al. 2010). Bei intakter vaskulärer Barriere wird dies durch den höheren Volumeneffekt der Kolloide erreicht.

Entscheidender funktioneller Bestandteil dieser vaskulären Barriere ist die endotheliale Oberflächenschicht (*endothelial surface layer*, ESL), welche für den Aufbau des kolloidosmotischen Gradienten eine essentielle Bedeutung hat. Die Endothelzellen werden luminal von einer 1 µm dicken, negativ geladenen Glykokalix ausgekleidet, welche aus membrangebundenen Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen und Glykoproteinen besteht (Chappell & Jacob 2014). Endotoxine, Zytokine und aktivierte Leukozyten können die Glykokalix schädigen („Shedding“) und die Integrität dieser Schicht stören, wie es beispielsweise beim IRS und bei der Sepsis der Fall ist. Unter diesen Umständen können Kolloide ihren Volumeneffekt nicht entfalten und diffundieren zu großen Teilen in den Extrazellularraum („capillary leak“) (Hulde et al. 2019). In tierexperimentellen Studien konnte jedoch auch nachgewiesen werden, dass neue HES-Präparate ein Shedding der Glykokalix abschwächen und so eine adäquate Mikrozirkulation aufrechterhalten können (Strunden et al. 2012).

Wie oben beschrieben gehört auch die Viskosität des fließenden Blutes zu den wichtigsten Parametern der kapillären Perfusion – und dies sogar unabhängig von der Blutsauerstofftransportkapazität (Cabrales et al. 2006). Visköse Lösungen führen über den verursachten Scherstress an der luminalen Seite der Endothelzellen zu einer Freisetzung von NO und anderen vasodilatierenden Substanzen, was eine verbesserte Perfusion distal

gelegener Kapillaren zur Folge hat (McIntire et al. 1987; Gombotz et al. 2013). In präklinischen Studien hat sich bereits bestätigt, dass sich visköse Volumenersatzmittel für die Wiederherstellung der Mikrozirkulation als vorteilhaft erweisen (Naumann et al. 2016).

Bislang fehlt es jedoch an klinischen Studien, die die teils in Tierversuchen gesehenen positiven Effekte der zielgerichteten Flüssigkeitstherapie mit Kolloiden nachweisen (He et al. 2018).

Weiterhin nicht ausreichend untersucht sind die Effekte der verschiedenen Infusionslösungen auf mikrozirkulatorischer Ebene im hepatischen Ischämie-Reperfusionssyndrom.

1.6 Arbeitshypothese und Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll nun der Einfluss zweier unterschiedlicher Infusionslösungen auf die hepatische Mikrozirkulation im Ischämie-Reperfusionssyndrom in einer experimentellen Untersuchung am Schwein evaluiert werden.

Hierzu wurden zwei Hypothesen aufgestellt:

1. In einem Schweinemodell mit Ischämie-Reperfusionsschäden der Leber durch eine suprazöliakale Aortenabklemmung bewirkt die zielgerichtete Flüssigkeitstherapie mit kolloiden Infusionslösungen im Vergleich zu kristalloiden Infusionslösungen einen verbesserten hepatischen mikrozirkulatorischen Blutfluss nach 4,5 Stunden. Als primärer Endpunkt der Studie wurde deshalb die per Laser Speckle Contrast Imaging gemessene Gewebedurchblutung in mFlux zum letzten Messzeitpunkt in Abhängigkeit der verwendeten Infusionslösung festgelegt.
2. In diesem Modell lassen sich bei Tieren der kolloiden Therapiegruppe weniger histopathologische Schäden und bessere hämodynamische und metabolische Parameter nachweisen. Sekundäre Endpunkte stellen die Kontrastmittel- und Dopplersonografie (TTP bzw. RI), die Histopathologie sowie die Parameter der

klinischen Chemie (ALT, AST, GGT, AP, Bilirubin, Quick-Wert, ChE) und der Makrohämodynamik dar.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Genehmigung und Versuchstierhaltung

Die Versuchsreihe wurde vom Amt für Veterinärwesen der Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz der Freien und Hansestadt Hamburg genehmigt (Genehmigungsnummer: 60/17). Die Studie wurde als randomisiert-kontrolliert-experimentelle Untersuchung an 32 Schweinen der *Deutschen Landrasse* konzipiert. Die männlichen und weiblichen Tiere mit einem Alter von 3 Monaten und einem Gewicht von ca. 45 Kilogramm wurden mindestens sieben Tage vor den Versuchen in die Versuchseinrichtung gebracht. Die Haltung, Pflege und Versuchsdurchführung erfolgte unter veterinärmedizinischer Aufsicht nach der aktuellen Richtlinie zur Pflege und Nutzung von Labortieren des *National Institute of Health* (NIH; Institute of Laboratory Animal Resources & National Research Council 2011; Guillen 2012; Du Percie Sert et al. 2020). Am Versuchstag wurde eines der Tiere ausgewählt und zufällig einer Behandlungsgruppe zugeteilt.

2.2 Prämedikation und Anästhesie

Präoperativ wurde eine Fastenzeit von zwölf Stunden bei freiem Zugang zu Wasser eingehalten. Die Prämedikation und Sedierung erfolgte durch eine intramuskuläre paravertebrale Injektion von 20 mg/kg KG Ketamin (Ketamin 10 %, WDT, Garbsen), 4 mg/kg KG Azaperon (Stresnil®, Lilly Deutschland GmbH/Elanco Animal Health, Bad Homburg), 0,1 mg/kg KG Midazolam (Midazolam-hameln, hameln pharma plus GmbH, Hameln) sowie 1 mg Atropin (Atropinsulfat, B. Braun SE, Melsungen). Bei klinisch nicht ausreichender Sedierung wurden Ketamin und Midazolam schrittweise aufdosiert.

Anschließend wurde das spontanatmende Schwein gewogen, vermessen und in Rückenlage auf einen Operationstisch mit Wärmedecke platziert und fixiert. Zur kardiopulmonalen Überwachung der balancierten Anästhesie erfolgte der Anschluss an ein fünfpoliges EKG und ein Pulsoxymeter (beide Infinity® Delta, Dräger, Lübeck). Daraufhin wurde an einer Ohrvene mittels peripherer Venenverweilkanüle (20 G, Venflon™ Pro

Safety, BD GmbH, Heidelberg) ein intravenöser Zugang geschaffen und dessen Durchgängigkeit durch schnelle Applikation von 10 ml Vollelektrolytlösung überprüft. Auf eine Phase der Präoxygenierung mit 15 l/min Sauerstoff folgte die orotracheale Intubation mit einem passenden Tubus (Nasaler Spiraltubus mit Manschette, 6-8 mm, Shiley™, Covidien Medtronic Deutschland GmbH, Neustadt an der Donau). Die Narkose wurde durch kontinuierliche intravenöse Infusion von 0,01 mg/kg KG/h Fentanyl (Fentanyl-Janssen, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) und Inhalation von Sevofluran (Zielgröße: F_{et} 2,0 %) (Sevorane®, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden) aufrechterhalten. Die maschinelle Beatmung wurde im volumenkontrollierten Modus mit einem geschlossenen Narkosesystem (Zeus®, Dräger, Lübeck) durchgeführt: Das Tidalvolumen betrug dabei 10 ml/kg KG bei einem PEEP von 10 cmH₂O, einem Inspirations-/Expirationsverhältnis von 1:1,6 und einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 0,4. Die Atemfrequenz wurde so eingestellt, dass die endtidale CO₂-Konzentration konstant zwischen 35 und 45 mmHg gehalten werden konnte.

Um die chirurgische Präparation zu erleichtern, wurden 4 mg Pancuronium (Pancuronium Inresa, Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg) verabreicht. Weiterhin wurde eine Magensonde (Gastroduodenalsonde Typ Salem, 16 Fr, 120 cm, VYGON GmbH & Co. KG, Aachen) gelegt, um einer Aspiration vorzubeugen und den Magen zu entlasten. Zur Kompensation von prä- und intraoperativen Flüssigkeitsverlusten erfolgte eine basale Flüssigkeitssubstitution mit erwärmten Vollelektrolytlösungen (Sterofundin® ISO 1/1 E, B. Braun SE, Melsungen) unter einer Laufrate von 10 ml/kg KG/h.

Um eine intravasale Thrombenbildung aufgrund ihrer physiologischen Hyperkoagulabilität zu vermeiden, erhielten die Schweine zunächst eine Bolusinjektion von 5.000 IE Heparin (Heparin-Natrium, Groupe Panpharma Rotexmedica, Trittenau) sowie dauerhaft 50 IE/kg KG/h Heparin über den weiteren Versuchsablauf (Roussi et al. 1996).

Schließlich wurden zur antibiotischen Prophylaxe 300 mg Clindamycin (Clindamycin Hikma, Hikma Pharma GmbH, Martinsried) appliziert; eine weitere Dosis wurde nach sechs Stunden gegeben. Um die Stressantwort während der chirurgischen Präparation abzumildern, injizierten wir zudem 250 mg Prednisolon (Prednisolut®, mibe GmbH Arzneimittel, Brehna) als Bolus.

2.3 Operationsvorbereitung und Instrumentierung

Die Operationsgebiete wurden von grober Verschmutzung gesäubert, rasiert und steril abgewaschen (Cutasept® G, Paul Hartmann AG, Heidenheim).

Zunächst erfolgte die Präparation beider Femoralarterien. Hierzu wurde über einen jeweils ca. sieben Zentimeter langen Hautschnitt in den Leisten die Gefäß-Nerven-Straße des Canalis femoralis unter dem Musculus (M.) sartorius schonend freigelegt.

Die rechte Arteria (A.) femoralis wurde distal ligiert und proximal mit einer Gefäßschlinge (*vessel loop*) umschlungen, um den Blutfluss kurzfristig zu unterbinden. Mithilfe einer Pott'schen Schere wurde das Gefäß anschließend mittig ca. 2 mm eingeschnitten, um einen Führungsdraht nach Seldinger-Technik einzuführen und einen Katheter mit Thermistorspitze (Pulsiocath 5F, Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen) über diesen vorzuschieben (Seldinger 1953).

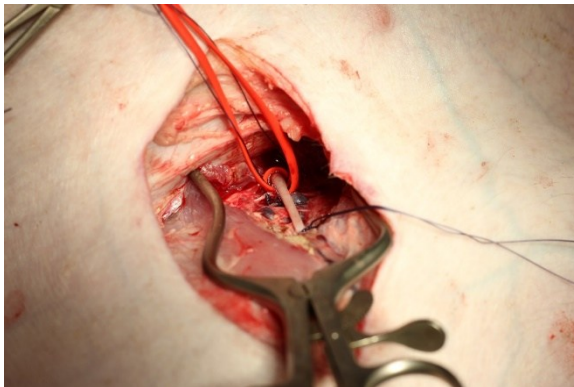


Abbildung 4 Präparation, proximale Ligatur und distale Umschlingung der A. femoralis dexter

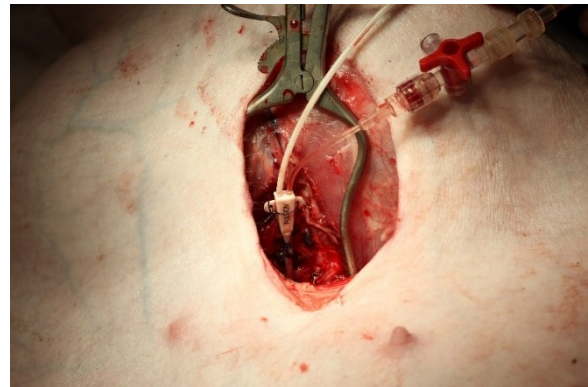


Abbildung 5 Eingebrachter PiCCO-Katheter in die A. femoralis dexter

Nach Anlage wurde der Katheter mit den Druckaufnehmern des Überwachungsmonitors (Infinity® Delta, Dräger, Lübeck) und des Gerätes zur Pulskonturanalyse und Thermodilution (PiCCO₂, Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen) konnektiert.

Über der freigelegten linken A. femoralis wurde parallel eine Blutflusssonde (Medistim Probe 6 mm, Medistim Deutschland GmbH, Deisenhofen) für die arterielle Flussmessung mittels Ultraschalltechnik platziert. Kontinuierlich angezeigt wurde die Flusskurve der Femoralarterie dann auf dem passenden Monitor (CardioMed Flowmeter, Medistim Deutschland GmbH, Deisenhofen).

Beide Leisten wurden anschließend provisorisch mit Backhaus-Klemmen verschlossen.

Am Hals erfolgte ein ca. zehn Zentimeter langer Medianschnitt vom Jugulum nach kaudal sowie eine vorsichtige Präparation entlang des rechten M. sternocleidomastoideus, um die rechtsseitigen A. carotis interna und V. jugularis interna auf einer Strecke von ca. sechs Zentimetern freizulegen. Die Gefäße wurden daraufhin kaudal und kranial umschlungen, in der Mitte eröffnet und mit 8 French Einführschleusen (Intradyn 8F Basis Set Intensivpflege, B. Braun SE, Melsungen) katheterisiert. Kranial wurden beide Gefäße ligiert, kaudal wurden sie mit dem jeweiligen Katheter per Ligatur fixiert.

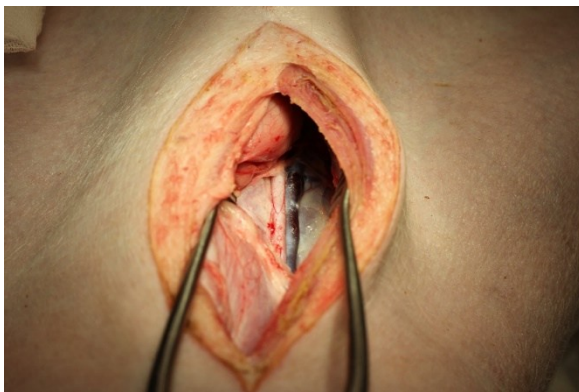


Abbildung 6 Präparation der A. carotis interna dextra (im Bild links) und V. jugularis interna dextra (im Bild rechts) nach medianem Halsschnitt

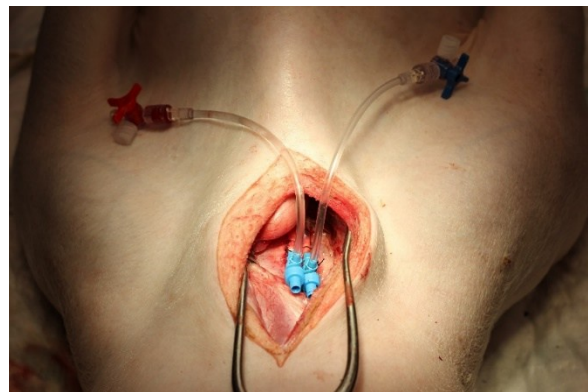


Abbildung 7 Einliegende arterielle und venöse Schleuse

Das Seitenlumen der arteriellen Schleuse konnte nun für die arterielle Druckmessung mit dem Basismonitor und mit der Thermodilutionshardware verbunden werden. Weiterhin wurde ein Mikro-Tip® Druckkatheter (SPR-350, 5F, Millar Inc., Houston, USA) über die Schleuse in der Aorta ascendens platziert und mit dem Verstärker (Bridge Amp, ADInstruments, Dunedin, Neuseeland) sowie dem Aufnahmegerät (PowerLab 16/35, ADInstruments, Dunedin, Neuseeland) verbunden.

Über die venöse Schleuse wurde zudem ein für die Herzzeitvolumenmessung geeigneter Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz-Katheter, Intrathermodin 4 Lumen, intra special catheters GmbH, Rehlingen-Siersburg) eingeführt und bis zur A. pulmonalis vorgeschoben, indem in ca. 20 cm Tiefe der Ballon aufgeblasen und die Katheterspitze dann soweit eingebracht wurde, bis die typische Kurve des *pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP) (Striebel 2020) erschien. Nachfolgend wurde der Ballon entlüftet und der Katheter zwei

Zentimeter zurückgezogen. Dessen Thermistoren wurden ebenfalls an den Basismonitor und die Thermodilutionshardware angeschlossen. Der einstweilige Verschluss des Halses wurde mit einer Backhaus-Klemme sichergestellt.

Abschließend wurde unter sonographischer Kontrolle ein fünflumiger Zentraler Venenkatheter (ZVK, ProSet Certofix Quinto S1220, B. Braun SE, Melsungen) in die rechte V. jugularis externa gelegt (Saugel et al. 2017). Das distale Lumen des Katheters wurde dabei für die Messung des zentralen Venendrucks genutzt und mit der Erfassungshard- und software verbunden. Die weiteren kleineren Lumina (18 Gauge) übernahmen die Analgetika-, Katecholamin- und die basale Flüssigkeitsgabe. Das 12 Gauge große Lumen wurde für die im späteren Verlauf folgenden Volumenladeschritte verwendet.

2.4 Präparation

Thorax und Abdomen wurden durch einen langen Schnitt in der vorderen Medianlinie eröffnet.

Für die mediane Sternotomie wurde die inspiratorische Sauerstofffraktion kurzfristig auf 1,0 erhöht. Mit dem Elektrokauter erfolgte die Präparation bis zum Sternum, welches daraufhin stumpf vom umliegenden Gewebe befreit wurde. Mit einer retrosternal eingelegten Kompresse wurde das Sternum angehoben und – während die Beatmung kurz unterbrochen wurde – mit einer oszillierenden Knochensäge (MultiMaster, C. & E. Fein GmbH, Schwäbisch Gmünd-Bargau) mittig durchtrennt. Auf die Schnittflächen wurde zur Blutstillung Knochenwachs (Knochenwachs W31C, Johnson & Johnson Medical GmbH - Ethicon Deutschland, Norderstedt) aufgetragen. Zur Prävention maligner kardialer Arrhythmien wurde vor weiterer Manipulation am Herzen 8 mmol Magnesium (Magnesium-Diasporal®, Protina Pharm. GmbH, Ismaning) verabreicht.

Der Herzbeutel wurde eröffnet und das linke Vorhofohr mit einer De Bakey-Gefäßklemme fixiert. Nach Anlage einer Fadenschlaufe in die Auricula cordis und zentraler Inzision mit einer Pott'schen Schere erfolgte die Einlage eines einlumigen Katheters (Certofix protect

Mono, B. Braun SE, Melsungen) in den linken Vorhof (LA) zur späteren Applikation von Ultraschall-Kontrastmittel.

Um die Aorta descendens freizulegen, wurde der linke Lungenunterlappen bei fortgesetzter Beatmung sanft zurückgehalten und das Zwerchfell am linkslateralen Rand mit dem Elektroskalpell durchtrennt. Die Aorta wurde im Folgenden proximal des Truncus coeliacus von den umgebenden bindegewebigen Strukturen befreit und von einer Overholt-Klemme unterfahren. Hier konnte nun eine Blutflusssonde (CONfidence Flowprobe MA-20PAU, Transonic Systems Inc., Ithaca, USA) platziert und an die entsprechende Aufnahmehardware (TS420 Perivascular Flow Module, Transonic Systems Inc., Ithaca, USA) angeschlossen werden. Distal wurde eine Gefäßschlinge um die Aorta gelegt, um die Lokalisation der Aortenabklemmung zu markieren.

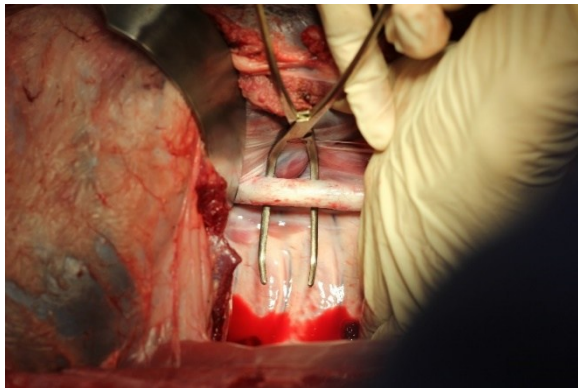


Abbildung 8 Präparation der Aorta descendens (Behem et al., 2020)

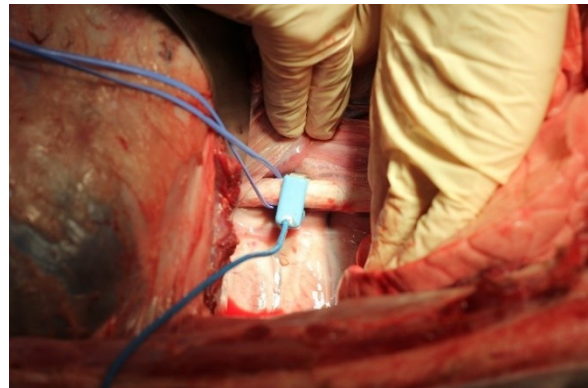


Abbildung 9 Markierung des Klemmbereichs mittels vessel loop und proximal davon angelegte Blutflusssonde (Behem et al., 2020)

Weiter wurde die Harnblase durch eine suprapubische Inzision des Peritoneums nach extraperitoneal mobilisiert. Nach Vorlage einer Tabaksbeutelnaht in die Blasenwand wurde die Blase mit einem Skalpell eröffnet, um einen Blasenkatheter (UROSID® Sensor 400 Silikon-Ballonkatheter mit Messfunktion, 16 Ch., AsidBonz GmbH, Herrenberg) einzulegen, zu fixieren und dessen Ballon mit Kochsalzlösung zu blocken. Anschließend wurde das Hohlorgan wieder nach intraperitoneal verlagert und das Peritoneum genäht.

Der Katheter wurde zur Harnableitung und Bilanzierung an ein Urinmesssystem (UM 500, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht) angeschlossen. Ferner enthielt er auch eine Temperatursonde, welche für die Messung der Körperkerntemperatur genutzt wurde.

Schließlich wurde der linke Leberlappen für die Messungen mobilisiert, exponiert und auf feuchte Bauchtücher gebettet.

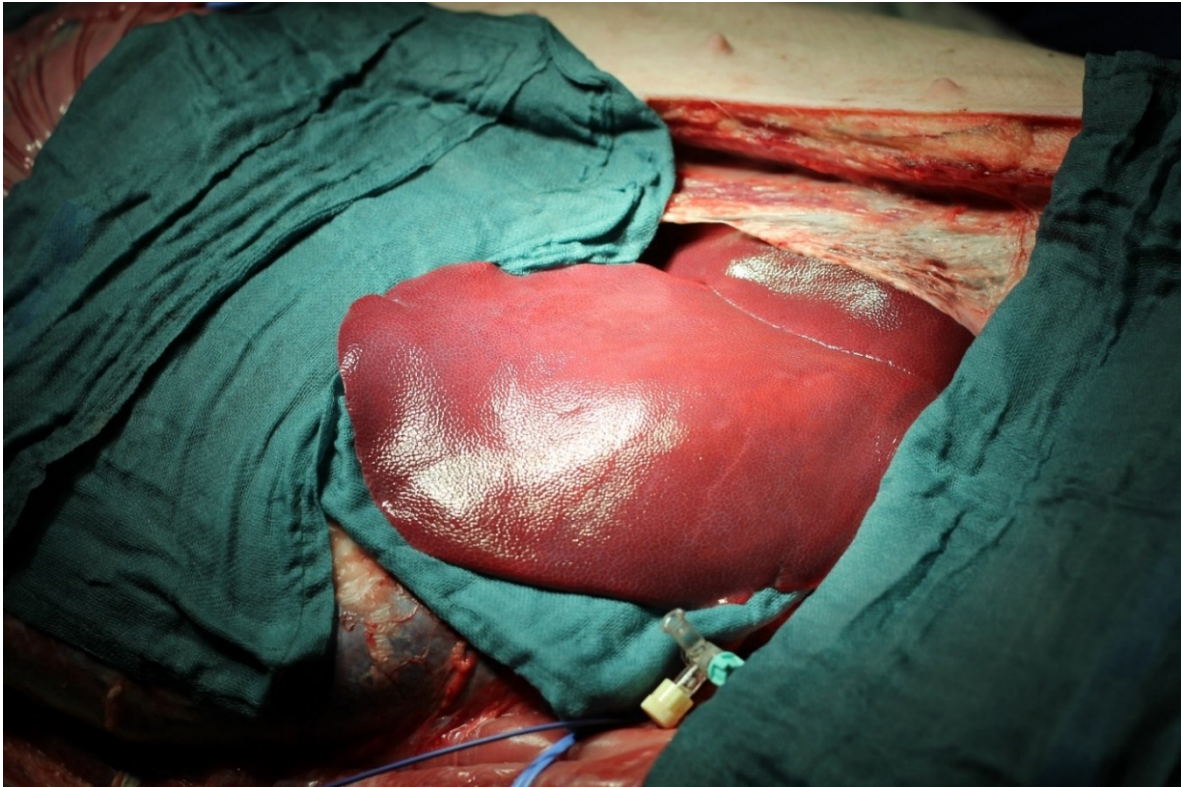


Abbildung 10 Exposition des Lobus hepatis sinister

2.5 Versuchsablauf

Der Versuch wurde als randomisiert-kontrollierte, unverblindete Interventionsstudie am Großtiermodell konzipiert. Die Versuchstiere wurden randomisiert in zwei Versuchsgruppen eingeteilt, die sich nur in der Verwendung unterschiedlicher Infusionslösungen unterschieden. Nach vorheriger Fallzahlberechnung ergaben sich je 16 Tiere beider Geschlechter.

Tabelle 1: Einteilung der zwei Versuchsgruppen

Gruppenname	Gruppe 1	Gruppe 2
Anzahl	16	16
Therapie	Kolloide Flüssigkeitstherapie	Kristalloide Flüssigkeitstherapie

Zuerst wurde dann die Basismessung zum Zeitpunkt 0 (M0) durchgeführt.

Daraufhin wurde schrittweise die Hämodynamik der Versuchsschweine optimiert, indem in einem ersten Volumenladeschrittprotokoll (VLS1) je 7 ml/kg KG kolloidale bzw. kristalloide Infusionslösung mittels Druckinfusion verabreicht wurden. Nach einer fünfminütigen Äquilibrationsphase wurde die Volumenreagibilität mittels pulmonalarterieller Herzzeitvolumenmessung evaluiert und die Volumengabe wiederholt bis der Anstieg des Herzzeitvolumens weniger als 15 % betrug.

Es folgte die zweite Basismessung zum Zeitpunkt 1 (M1).

Anschließend wurde ein Ischämie-Reperfusionssyndrom durch eine insgesamt 48-minütige suprazöliakale Klemmung der Aorta an der entsprechend markierten Stelle induziert. Dies geschah im Sinne einer ischämischen Präkonditionierung (IPC) in extendierenden Zeitspannen von 1, 2, 5, 10 und maximal 30 Minuten mit einer Aortenklemme. Die dazwischen liegenden Reperusionsphasen wurden beendet, sobald sich die Flussgeschwindigkeit der A. femoralis sinistra normalisierte, spätestens jedoch nach fünf Minuten. Die IPC wurde der langen 30-minütigen Ischämie vorangestellt, um den Ischämie-Reperfusionsschaden abzumildern und ein Überleben der Tiere über die gesamte Versuchsdauer von 4,5 Stunden sicherzustellen (Koti et al. 2002; Montalvo-Jave et al. 2009; Liu & Fang 2020).

Stieg der mittlere arterielle Druck in diesem Versuchsabschnitt über 100 mmHg, wurde die V. cava inferior manuell komprimiert (Marty et al. 2004). Fiel der mittlere arterielle Druck andererseits unter 40 mmHg, erfolgten Bolusgaben von Noradrenalin (Arterenol®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main) oder Adrenalin (Suprarenin®, Sanofi Deutschland GmbH, Frankfurt am Main) zur Kreislaufstabilisierung.

Am Ende des 30-minütigen Ischämiezeitraums wurde die nächste Messung abgenommen (M2).

Die Aortenklemme wurde mit Rücksicht auf einen möglichen Blutdruckabfall vorsichtig gelöst, während eine weitere definierte Menge (7 ml/kg KG) an kristalloider bzw. kolloider Infusionslösung appliziert und der Kreislauf mit erneuter Bolusinjektion von Noradrenalin

bzw. Adrenalin stabilisiert wurde. Ein mittlerer arterieller Druck von 60 mmHg sollte nicht unterschritten werden.

Bei schwerer Azidose ($\text{pH} < 7,1$) wurde Natriumhydrogencarbonat (Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4%, DELTAMEDICA GmbH, Reutlingen) verabreicht. Eine fortwährende Evaluation der Atemfrequenz sollte Normokapnie sicherstellen. Eine Stunde nach Reperfusion wurde die vierte Messung vollzogen (M3).

Daran schloss sich eine erneute hämodynamische Optimierungsphase mit weiteren Volumenladeschritten (VLS2) wie zu Beginn des Versuchs an, welche mit einem weiteren Messpunkt (M4) abgeschlossen wurde.

Die letzten Messungen (M5) wurden schlussendlich 4,5 Stunden nach Induktion des Ischämie-Reperfusionssyndroms durchgeführt.

Jeder Messpunkt enthielt Erhebungen der Mikrozirkulation (Laser Speckle Contrast Imaging, Kontrastmittelultraschall, Dopplersonographie) und Makrozirkulation (transkardiopulmonale und pulmonalarterielle Herzzeitvolumenmessung) sowie der Vitalparameter und Blutgase. Zusätzlich wurden zum ersten und letzten Messzeitpunkt laborchemische Analysen durchgeführt.

Die Studie wurde mit einem weiteren Pilotexperiment kombiniert, welches die Effekte einer Vasopressor- und Flüssigkeitstherapie auf die spinale Mikrozirkulation untersuchen sollte (Behem et al. 2020). Dies geschah gemäß den ARRIVE- und FELASA-Richtlinien zur Reduktion der Tieranzahl (Guillen 2012; Du Percie Sert et al. 2020). In beiden Gruppen wurden die Tiere deshalb erneut randomisiert und gleichmäßig auf jeweils zwei Untergruppen aufgeteilt.

Den Schweinen wurde je nach Zuordnung zu verschiedenen Zeitpunkten Noradrenalin verabreicht. Nach Applikation folgte eine 30-minütige Äquilibrationsphase, um den Effekt des Noradrenalins auf die Mikrozirkulationsmessungen möglichst gering zu halten (Beloeil et al. 2005).

Ein ausführlicher schematischer Versuchsablauf ist in Tabelle 6 im Anhang dargestellt, eine vereinfachte grafische Darstellung findet sich auf der nächsten Seite.

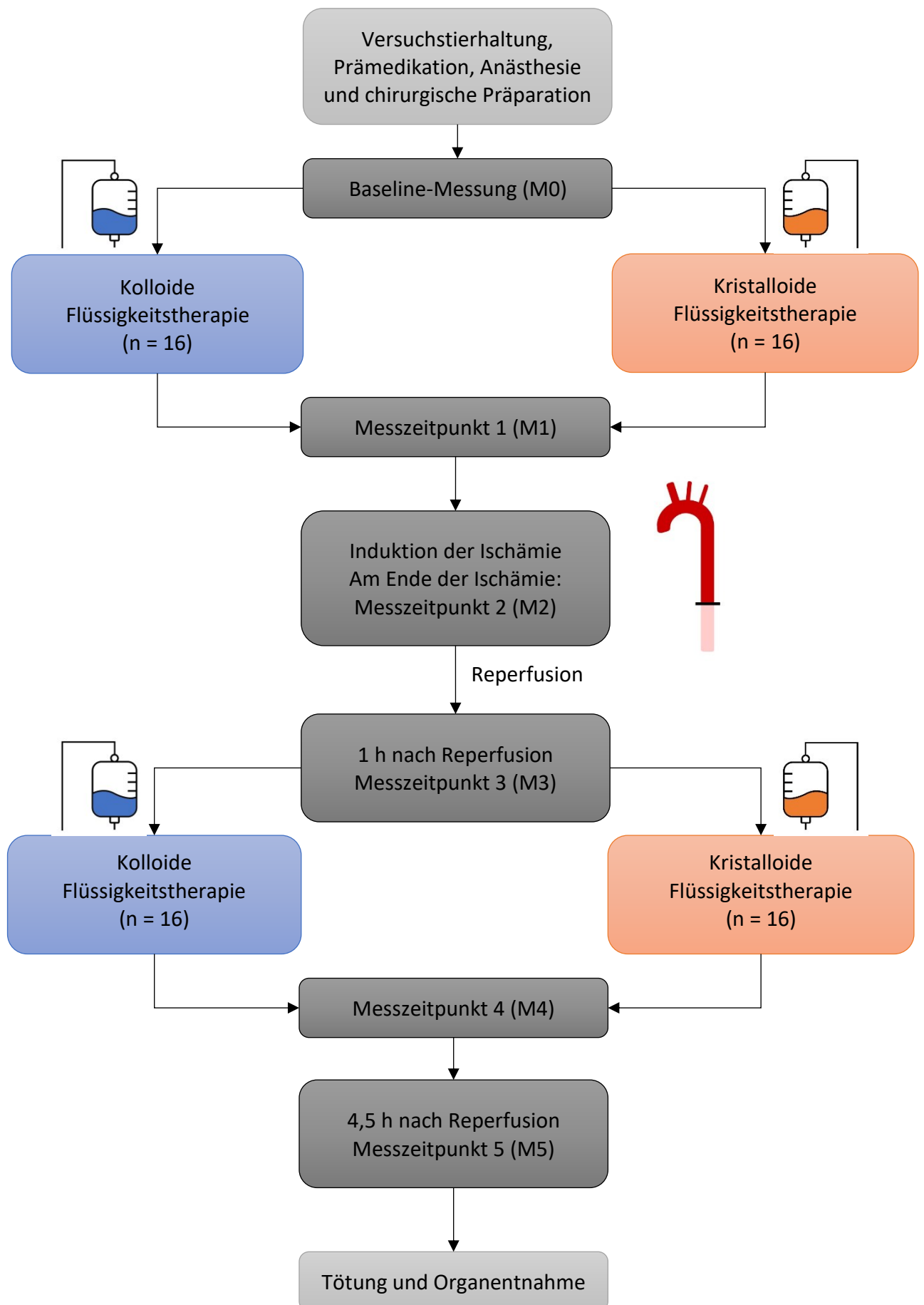


Abbildung 11 Grafischer Versuchsablauf

2.6 Tötung und Organentnahme

Nach Beendigung des letzten Messzeitpunkts wurden 20 ml Kaliumchlorid (Kaliumchlorid-Lösung 7,46 %, Serag-Wiessner GmbH & Co. KG, Naila) zügig zentralvenös injiziert, um ein Kammerflimmern und eine Asystolie auszulösen.

Die Beatmung wurde hierauf beendet und alle Katheter und Messsonden wurden entfernt. Im Anschluss wurde die Leber des Schweins für die histologische Begutachtung entnommen und der Kadaver entsorgt.

2.7 Zielgrößen

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die per LSCI gemessene Gewebedurchblutung in mFlux zum Zeitpunkt M5 in Abhängigkeit der verwendeten Infusionslösung festgelegt. Sekundäre Endpunkte stellten die Kontrastmittel- und Dopplersonografie (TTP bzw. RI), die Histopathologie sowie die Parameter der klinischen Chemie (ALT, AST, GGT, AP, Bilirubin, Quick-Wert, ChE) dar. Fortwährend wurde der Einfluss der Flüssigkeitstherapie auf makrohämodynamische Parameter erhoben.

2.8 Therapeutische Intervention

Die Versuchstiere erhielten zu drei Zeitpunkten unterschiedliche Infusionslösungen: Ein Volumenladeschrittprotokoll (je 7 ml/kg KG pro Flüssigkeitsbolus) wurde einmal im gesunden Zustand und einmal nach Induktion des IRS durchgeführt. Zudem wurde ein einmaliger Flüssigkeitsbolus (7 ml/kg KG) unmittelbar nach Reperfusion appliziert.

Die basale Flüssigkeitssubstitution wurde in beiden Gruppen mit balancierten Vollelektrolytlösungen sichergestellt.

2.8.1 Volumenersatzmittel

Als kristalloides Volumenersatzmittel kam Sterofundin® ISO (B. Braun SE, Melsungen) zum Einsatz, welches Azetat und Malat als metabolisierbare Anionen enthält und keine Wirkung

auf den Säure-Basen-Status des Patienten zeigt. Die gelösten Ionen (Na^+ 145 mmol/l, K^+ 4 mmol/l, Mg^{2+} 1 mmol/l, Ca^{2+} 2,5 mmol/l, Cl^- 127 mmol/l) liegen in nahezu physiologischer Konzentration vor (B. Braun Melsungen AG 2013; 2022).

Als kolloidales Volumentherapeutikum wurde eine sechszprozentige 130/0,4-HydroxyethylstärkeLösung (Volulyte® 6 % Infusionslösung, Fresenius Kabi, Bad Homburg) verwendet, eine balancierte Lösung mit einer mittleren Molekülgröße von 130 kDa, einer MS von 0,4 („Tetrastarch“), einem C_2/C_6 -Verhältnis von ca. 9:1 und einer Plasmahalbwertszeit von ca. 3 Stunden (Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2015; Hulde et al. 2017).

2.8.2 Volumenladeschrittprotokoll

Die zielgerichtete Flüssigkeitstherapie wurde in unserem Versuch anhand von einer „fluid challenge“ und anschließender Messung des Herzzeitvolumens gesteuert. Die Reaktion des Herzens auf diesen Flüssigkeitsbolus bezeichnet man als Volumenreagibilität. Eine positive Volumenresponsivität liegt vor, wenn sich der Patient im steilen Teil der Frank-Starling-Kurve befindet und eine effektive Schlagvolumensteigerung ($\text{HZV} \geq 10\text{-}15\%$) durch die Vorlasterhöhung zu erwarten ist (Cecconi et al. 2011).

Nach einer fünfminütigen Äquilibrationsphase wurde die Volumenreagibilität mittels pulmonalarterieller Herzzeitvolumenmessung evaluiert und die Volumengabe wiederholt bis der Anstieg des Herzzeitvolumens weniger als 15 % betrug.

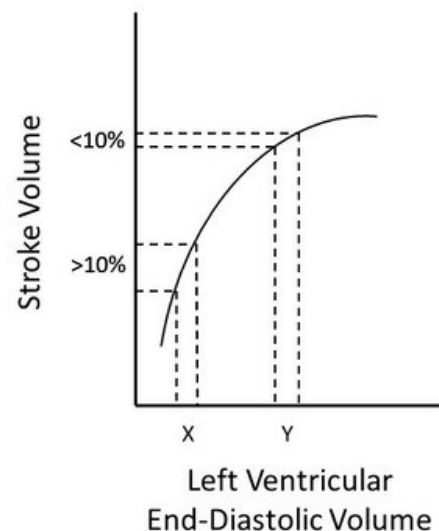


Abbildung 12 Die Frank-Starling-Kurve beschreibt das Verhältnis von Schlagvolumen zu Vorlast. Ein Anstieg des Schlagvolumens $> 10\%$ nach einem Flüssigkeitsbolus ist Zeichen einer positiven Volumenreagibilität (X) (Russell et al., 2020)

2.9 Messverfahren

2.9.1 Laser Speckle Contrast Imaging

Laser Speckle Contrast Imaging (LSCI) beschreibt ein nichtinvasives optisches Bildgebungsverfahren, mit dem die Gewebedurchblutung in Echtzeit dargestellt werden kann.

Diese Technologie basiert auf dem Phänomen der Lasergranulation, auch Speckle genannt, welches körnige Interferenzmuster bei kohärenter Beleuchtung optisch rauer Oberflächen beschreibt (Heeman et al. 2019). Die Reflektionen des Lasers können dabei in Form von gesprenkelten Mustern von einer Kamera aufgezeichnet werden. Ein einzelner Bildpunkt wird durch die Überlagerung aller Wellen bzw. Photonen, die an diesem Punkt eintreffen, bestimmt. Je nach Phasenverschiebung entsteht konstruktive oder destruktive Interferenz und das Pixel erscheint dementsprechend hell oder dunkel (Briers et al. 2013).

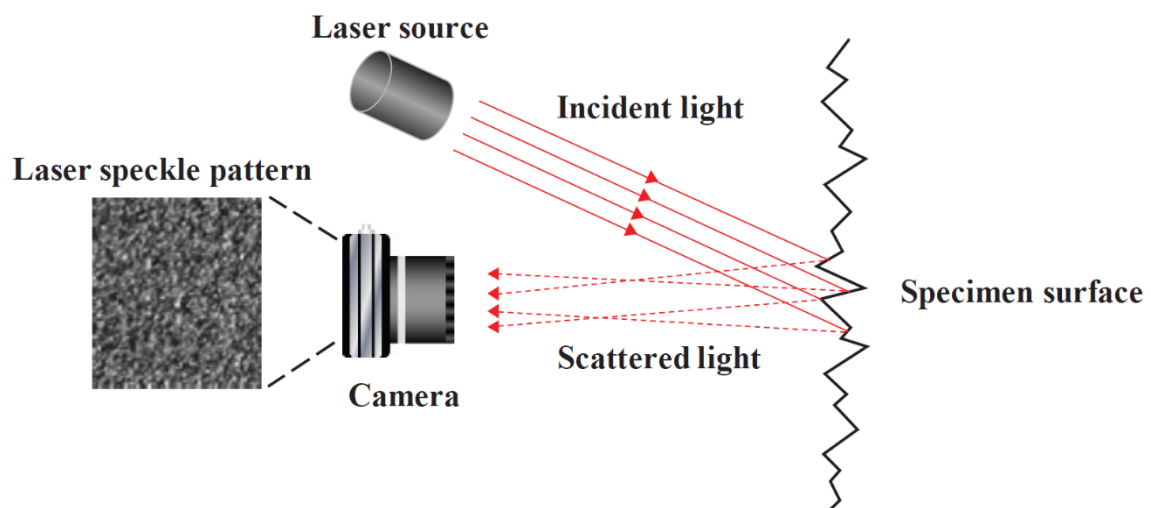


Abbildung 13 Schematische Darstellung der Entstehung eines Laser-Speckle-Musters: Ein kohärenter Laserstrahl wird an einer rauen Oberfläche reflektiert. Die zufällig gestreuten Photonen interferieren miteinander und erzeugen auf der Kamera das zweidimensionale Bild

Bei unbewegten Objekten bleibt das zufällig erzeugte Muster stets gleich und der Kontrast ist maximal. Wenn sich die Objekte jedoch bewegen, wie es beispielsweise bei Erythrozyten in einem Blutgefäß der Fall ist, erscheinen die Reflektionen in diesen Arealen unschärfer und der Kontrast der Speckles verringert sich bei ausreichend langer Belichtungszeit. Das Maß der Fluktuation der Specklemuster hängt dabei von der Geschwindigkeit der bewegten Objekte ab, weshalb man dieses als Schätzung für die Blutflussgeschwindigkeit und die Durchblutung verwenden kann (Briers 2001; Briers et al. 2013).

Man nutzt hierfür die semiquantitative arbiträre Einheit Flux, die keine direkten Rückschlüsse auf die absolute Durchblutung erlaubt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine lineare Korrelation zum volumetrischen Blutfluss und zur Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten, im Speziellen auch in der Leber, besteht (Fercher & Briers 1981; Stureson et al. 2013; Ambrus et al. 2016). Das digitale Bilderfassungssystem konvertiert die berechneten Flux-Werte in ein pseudo-coloriertes Bild, bei dem der Perfusionsgrad von blau nach rot skaliert wird (siehe Abbildung 17, Seite 42).

Im Vergleich zu anderen Messtechniken bietet LSCI den Vorteil der kontaktlosen - und somit weniger störanfälligen – Messung über große Flächen mit einer hohen Geschwindigkeit der Datenerfassung, wodurch eine hochauflösende Erfassung der Mikrozirkulation in Echtzeit möglich ist (Bezemer et al. 2010; Stureson et al. 2013; Heeman et al. 2021).

In den Versuchen kam der Laser Speckle Contrast Imager moorFLPI-2 (Moor Instruments Ltd., Devon, Vereinigtes Königreich) zum Einsatz, mit dem eine hohe räumliche (6,6 Megapixel/cm²) und zeitliche Auflösung (100 Bilder/Sekunde) erreicht werden konnte. Der Laser wurde ca. 25 cm orthogonal über dem Zielorgan platziert. Nach Fokussierung des linken Leberlappens erfolgte die Bildakquisition mit einer Framerate von 1 Hz und einer Aufzeichnungsdauer von 30 Sekunden. Da das Messverfahren anfällig für Bewegungsartefakte ist, wurden alle Messungen in entsprechend langen Apnoephasen durchgeführt. Eine Abdunklung des Raums sollte Spiegelungsartefakte verhindern.

Mit der zugehörigen Software (moorFLPI-2 Research Software, Moor Instruments GmbH, Köln) wurden die erzeugten Aufnahmen anschließend dargestellt und die 31 Einzelbilder wurden auf ein einziges Bild mit Mittelwerten reduziert. In drei repräsentativ ausgewählten *region of interests* (ROI) wurden schließlich die mittleren Flux-Werte (mFlux) berechnet.

2.9.2 Kontrastmittelsonografie

Im Gegensatz zur konventionellen Ultraschallbildgebung, die bereits eine breite klinische Anwendung in der Diagnostik makrovaskulärer Pathologien erfährt, ermöglicht die

Kontrastmittelsonografie (*contrast-enhanced ultrasound*, CEUS) auch die dynamische Beurteilung und Quantifizierung der Mikrozirkulation eines Organs.

Ultraschallkontrastmittel sind Lösungen gasgefüllter Mikrobläschen (mittlerer Durchmesser von ca. 2,5 μm), die als intravaskuläre Tracer dienen. Die Grenzfläche zwischen diesen Bläschen und dem wässrigen Medium wirkt als Reflektor der Ultraschallwellen, wodurch die Echogenität des Blutes erhöht und der Kontrast zum umliegenden Gewebe verstärkt wird (Kaspar et al. 2015).

Das verwendete Kontrastmittel (SonoVue, Bracco International B.V., Amsterdam, Niederlande) enthält das Gas Schwefelhexafluorid, welches sich im Blut löst und anschließend in wenigen Minuten vollständig abgeatmet wird. Alle Tiere erhielten mindestens 30 Minuten vor der ersten Kontrastmittelgabe eine intravenöse Injektion von 10 ml/kg KG Acetylsalicylsäure (Aspirin i.v., Bayer Vital GmbH, Leverkusen), um die Aktivierung der porzinen pulmonalen intravasalen Makrophagen zu verhindern (Hyvelin et al. 2017).

Die Aufnahme der Ultraschallbilder erfolgte über 45 Sekunden mit dem Modell HI VISION Ascendus (Hitachi Medical Systems GmbH, Wiesbaden) und einem 5 MHz-Konvexschallkopf nach intraatrialer Gabe von 34 $\mu\text{l/kg}$ KG Kontrastmittel gefolgt von einem 10-ml-Bolus Kochsalzlösung (Schierling et al. 2019).

Mit der korrespondierenden Software wurden die Bilder anschließend ausgewertet: Die Bildsequenz wurde auf ein einziges zusammengesetztes Bild reduziert und drei *region of interests* (ROI) markiert, in denen eine Analyse der Bilddaten durchgeführt wurde.

Dabei wurde die *time-to-peak* (TTP) - die Zeit, die der Kontrastmittelbolus von der Injektion bis zur maximalen Anreicherung im untersuchten Gewebe benötigt - als semiquantitativer Marker der Mikrozirkulation genutzt (Geis et al. 2011).

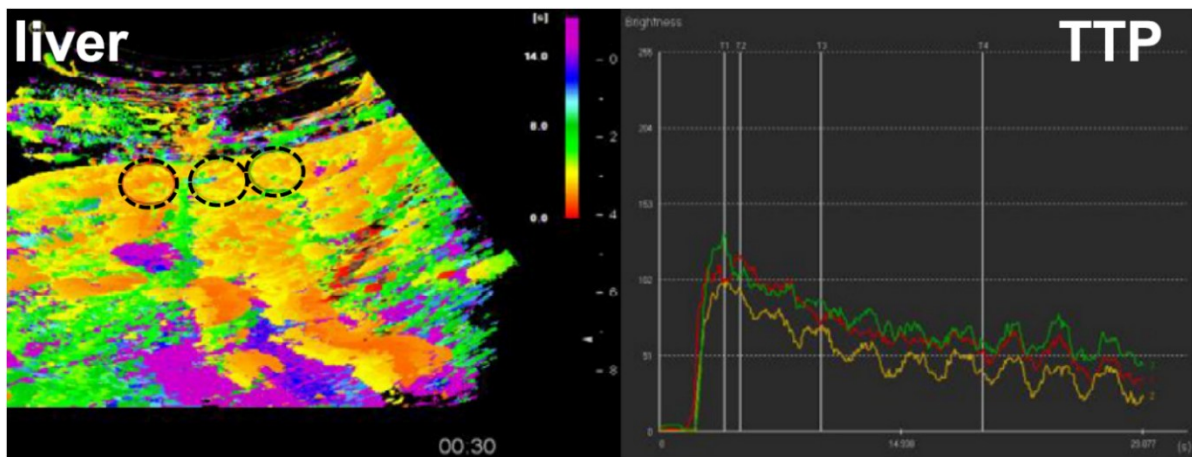


Abbildung 14 Parametrische Darstellung des Kontrastmittelverhaltens in der Leber und Auswertung der korrespondierenden time-to-peak-Kurven in drei region of interests (Schierling et al., 2019)

2.9.3 Dopplersonografie

Ein weiterer nützlicher Parameter in der Beurteilung des mikrozirkulatorischen Gefäßbetts ist der Resistance Index (RI), welcher mittels Dopplersonografie bestimmt werden kann. Der Index beschreibt das Ausmaß des Abfalls der maximalen Strömungsgeschwindigkeit und spiegelt so den Gefäßwiderstand und die vaskuläre Compliance distal des Messpunkts wider (McNaughton & Abu-Yousef 2011; Bude & Rubin 1999). Er ist dimensionslos und berechnet sich aus folgender Formel:

$$RI = \frac{\text{Maximale systolische Geschwindigkeit} - \text{Minimale enddiastolische Geschwindigkeit}}{\text{Maximale systolische Geschwindigkeit}}$$

Einerseits unterliegt die Blutflussgeschwindigkeit großen Schwankungen im Rahmen der physiologischen Pulsatilität. Andererseits sind absolute Messungen stark vom Winkel der Dopplersonde zum Blutgefäß abhängig und somit fehleranfällig (McNaughton & Abu-Yousef 2011). Im Gegensatz dazu ist der RI als Verhältniszahl unabhängig vom Dopplerwinkel und kann direkt vom Ultraschallgerät berechnet werden. Die A. hepatica gilt als Hochwiderstandsgefäß mit einem normalen Resistance Index zwischen 0,55 und 0,7. Ein erhöhter Index spricht dabei für eine periphere mikrovaskuläre Kompression bzw. Erkrankung und ist typischerweise mit dem Ischämie-Reperfusionssyndrom assoziiert, kann physiologisch aber auch postprandial und bei älteren Patienten auftreten (McNaughton & Abu-Yousef 2011; Caiado et al. 2007).

Es wurden immer drei Doppleruntersuchungen durchgeführt und der Mittelwert hieraus berechnet.

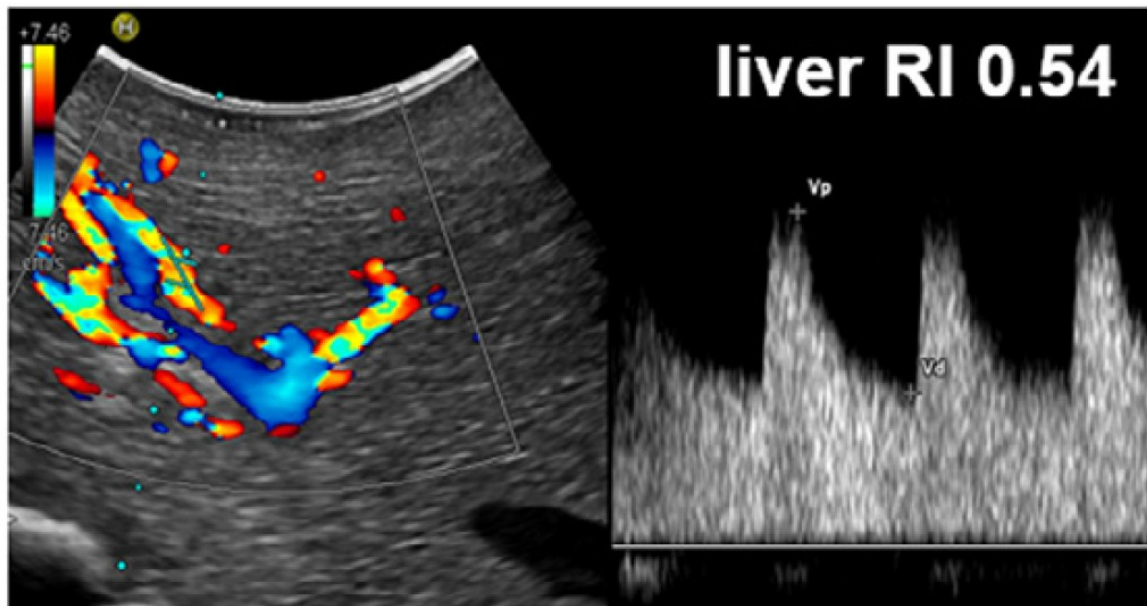


Abbildung 15 Farbkodierte Dopplersonografie der Leber und Bestimmung des Resistance Index an der typischen Pulskurve einer Leberarterie (Schierling et al., 2019)

2.9.4 Histologie

Nach dem Tod des Schweins wurde der zuvor mobilisierte linke Leberlappen explantiert und sofort in wässriger, vierprozentiger Formaldehydlösung fixiert. Nachdem die klein geschnittenen Organpräparate in einer aufsteigenden Ethanolreihe entwässert und anschließend mittels Xylol wiederum vom Alkohol befreit wurden, wurden sie in eine Kassette mit verflüssigtem Paraffin eingebettet.

Mit Hilfe eines Schlittenmikrotoms wurden zwei 5 µm dicke Schnitte angefertigt und auf einen Objektträger aufgezogen. Danach folgte die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.-Färbung) anhand eines standardisierten Verfahrens (Lang 2012). Anschließend wurden die Präparate mit einem Objektträgerscanner (Aperio AT2, Leica Biosystems GmbH, Nussloch) digitalisiert und mit der entsprechenden Software (Aperio ImageScope, Leica Biosystems GmbH, Nussloch) dargestellt. Schließlich konnten die Präparate bei 10- bis 40-facher Vergrößerung begutachtet werden.

Das Bewertungssystem für die strukturierte histologische Beurteilung basierte auf einem von Suzuki et. al (1993) entwickelten Score zur Evaluation des Leberzellschadens nach schwerem Ischämie-Reperfusionssyndrom der Ratte. Daran angelehnt wurde für das Ausmaß der sinusoidalen Stauung, der zytoplasmatischen Vakuolenbildung und der Parenchymzellnekrose jeweils ein Punktwert zwischen 0 und 4 vergeben. Kumulativ war also ein Score zwischen 0 und 12 möglich.

Tabelle 2: Histologische Kriterien für die Beurteilung des Leberzellschadens nach schwerem Ischämie-Reperfusionssyndrom (Suzuki et al. 1993)

<i>Punktwert</i>	<i>Sinusoidale Stauung</i>	<i>Zytoplasmatische Vakuolenbildung</i>	<i>Parenchymzellnekrose</i>
0	Keine	Keine	Keine
1	Minimal	Minimal	Einzelne
2	Leicht	Leicht	Bis zu 30 %
3	Moderat	Moderat	Bis zu 60 %
4	Schwer	Schwer	Über 60 %

2.9.5 Hämodynamik

Zur intensiven Überwachung und permanenten Messung der Herz-Kreislauf-Funktion sowie zur Steuerung der zielgerichteten Flüssigkeitstherapie wurde ein erweitertes hämodynamisches Monitoring installiert.

Über den in der Aorta einliegenden Mikro-Tip®-Druckkatheter wurde die Messung der essentiellen Kreislaufparameter wie dem systolischen und diastolischen Blutdruck, der Pulsfrequenz sowie dem arteriellen Mitteldruck vorgenommen. Zudem konnte der zentralvenöse Druck über den zentralen Venenkatheter, dessen Spitze vor dem rechten Vorhof zu liegen kam, gemessen werden.

Nach Abschluss der Vorbereitung und der Präparation wurden alle druckaufnehmenden Katheter auf Höhe des rechten Vorhofs mit dem Atmosphärendruck abgeglichen.

2.9.6 Blutdruckmesssonde

Die kontinuierliche Messung des intraarteriellen Blutdrucks erfolgte durch einen Mikro-Tip® Druckkatheter des US-amerikanischen Herstellers Millar, der über die arterielle Schleuse der rechten A. carotis in der Aorta ascendens zum Liegen kam. Dieser ist an seiner Spitze mit einem piezoresistiven Sensor und einem mikro-elektromechanischen System (MEMS) ausgestattet, welche eine Veränderung des elektrischen Widerstands eines Halbleiters durch Druck oder Zug registrieren können (Millar, Inc. 2013). Im Vergleich zu flüssigkeitsgefüllten Druckkathetern erfolgt die hochpräzise, artefaktfreie Messung direkt intravaskulär und gilt daher als „Goldstandard“. Zudem minimiert die kleine Kathetergröße störende Blutflussturbulenzen oder das Risiko einer Gefäßobstruktion (ADInstruments 2022).

Um Drift zu vermeiden, wurde der Katheter vor dem Einsatz gemäß Gebrauchsanweisung 30 Minuten in steriles Wasser gelegt. Die Kalibrierung erfolgte dann mithilfe eines elektronischen Drucksimulators (Delta-Cal™, Utah Medical Products, Inc., West Midvale, USA).

2.9.7 Blutflussmesssonde

Sowohl über der A. femoralis sinister als auch über der Aorta descendens wurde der Blutfluss mittels perivaskulärer Transit-time Flowprobes gemessen. Das Messprinzip basiert auf der *Transit-time-flow-measurement*-Methode (TTFM), dem die unterschiedliche Geschwindigkeit von Ultraschallstrahlen in bewegten Flüssigkeiten zugrunde liegt.

Die Schallenergie durchläuft die Flüssigkeit mit Hilfe von zwei Ultraschalltransducern und einem Reflektor stromauf- und stromabwärts, wobei die Durchflussrate proportional von der Zeitdifferenz abhängt und so berechnet werden kann (Beldi et al. 2000).

2.9.8 Pulmonalarterielle Thermodilution (PATD)

Neben dem intravasalen Blutdruck ist ebenso das Blutvolumen, das dem Organismus pro Zeiteinheit zur Verfügung gestellt wird, eine wesentliche Kenngröße für die Perfusion der Endorgane. Das Herzzeitvolumen beschreibt das Volumen, das pro Zeiteinheit vom Ventrikel ausgeworfen wird und ergibt sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und

Herzfrequenz. Es vereint in sich sowohl eine Aussage über die globale Perfusion des Organismus als auch über die Pumpfunktion des Herzens (Suttner 2011).

Als klinischer Goldstandard in der Messung des Herzzeitvolumens gilt die Thermodilutionsmethode mittels Pulmonalarterienkatheter (PAK), die auf dem Fickschen Prinzip bzw. der Indikatorverdünnungsmethode basiert: Ein definiertes Volumen (hier: 10 ml) einer eisgekühlten ($< 10\text{ }^{\circ}\text{C}$) balancierten Vollelektrolytlösung wird über den proximalen Schenkel des Swan-Ganz-Katheters zügig in den rechten Vorhof injiziert. Dort vermischt sich der kalte Bolus mit dem warmen Blut aus dem Körperkreislauf und wird mit den folgenden Herzschlägen über den rechten Ventrikel in die Lungenarterien gepumpt. Der Temperaturverlauf des Blutes kann dann an der Thermistorspitze am distalen Ende des Katheters registriert und vom Multifunktionsmonitor gegen die Zeit in einer Thermodilutionskurve aufgetragen werden. Das HZV ist umgekehrt proportional zur Fläche unter dieser Kurve und kann so berechnet werden (Hamilton et al. 1928; Litton & Morgan 2012).

Um kurzfristige Schwankungen und Messungenauigkeiten insbesondere durch die Beatmung auszugleichen, wurde das Herzminutenvolumen über drei Messungen gemittelt.

2.9.9 Transkardiopulmonale Thermodilution (TCPTD) und Pulskonturanalyse

Eine alternative Messmethode des Herzzeitvolumens und weiterer hämodynamischer Parameter stellt das PiCCO-System (*Pulse Contour Cardiac Output*) dar, welches auf einer Pulskonturanalyse in Kombination mit einer transkardiopulmonalen Thermodilution beruht.

Bei der transkardiopulmonalen Thermodilution erfolgt die Applikation des Indikators zentralvenös, die Erfassung der Temperaturänderung jedoch in einer peripher gelegenen Arterie, hier durch den Katheter in der A. femoralis dexter. Der Kältebolus wird also erst nach Herz- und Lungenpassage detektiert und in einer Thermodilutionskurve durch den PiCCO₂-Monitor aufgezeichnet.

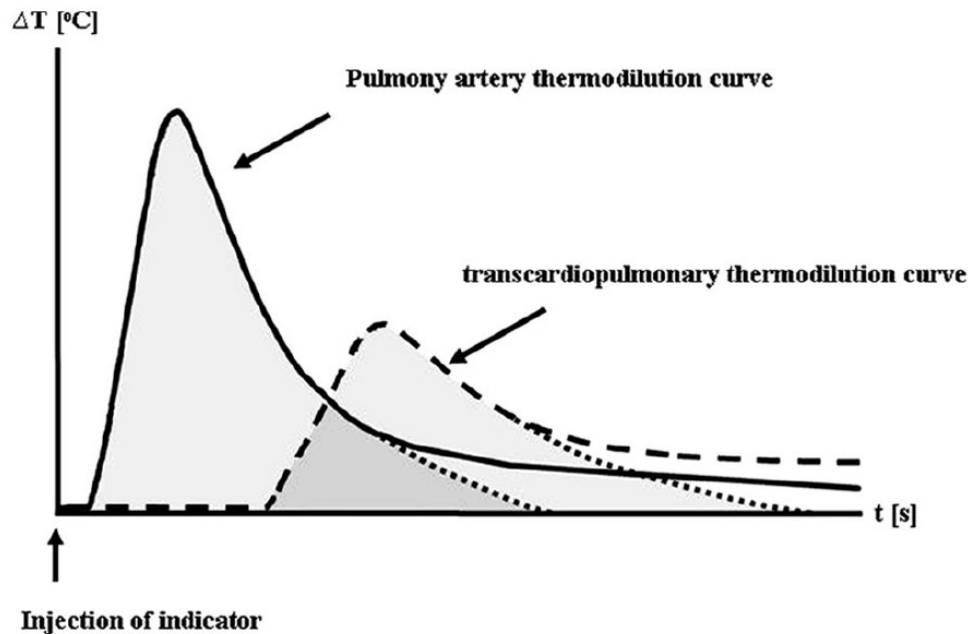


Abbildung 16 Vergleich der pulmonalarteriellen und transkardiopulmonalen Thermodilutionskurven. Erkennbar ist die kürzere Indikatorlaufzeit und die größere Amplitude bei der PATD. Die gepunktete Linie zeigt die Extrapolation eines exponentiellen Abfalls, die die Rezirkulationsphänomene ausschließen soll (Reuter et al. 2010).

Generell stimmen die berechneten HZV-Werte der beiden Verfahren in vielen verschiedenen Patientenkollektiven gut überein (Reuter et al. 2010).

Auch hier wurde der durchschnittliche Wert aus drei Messungen ermittelt.

Die statische Messmethode der TCPTD wird bei der PiCCO-Technik nun genutzt, um die dynamische, kontinuierliche Messung mittels Pulsconturanalyse zu kalibrieren. Diese nutzt die Informationen, die sich aus der arteriellen Pulsdruckkurve für den Blutfluss ergeben: Die Zeitpunkte von Aortenklappenöffnung (Anstieg der Kurve) und -klappenschluss (dikrotische Kerbe) sind erkennbar. Die Zeit zwischen diesen Punkten stellt die Dauer der Systole dar, die Fläche unter dem systolischen Teil der Kurve spiegelt das Schlagvolumen wider. Die Form der Druckkurve ist jedoch weiterhin von der aortalen Impedanz, der arteriellen Compliance sowie dem systemischen Gefäßwiderstand abhängig (Pulsion Medical Systems SE 2018; Kirov et al. 2021).

Das berechnete Herzzeitvolumen ist ein Mittelwert der letzten 12 Sekunden.

Auf diese Weise kann herzkaktionssynchron ein Schlagvolumen bestimmt und auf kurzfristige hämodynamische Schwankungen reagiert werden (Reuter & Goetz 2005).

Darüber hinaus ist die PiCCO-Technologie in der Lage, diverse weitere Parameter aus der Thermodilution und der Analyse der Pulscurve zu berechnen. Diese beschreiben insbesondere die nach dem Frank-Starling-Mechanismus entscheidenden Determinanten des Herzzeitvolumens aus Vorlast, Nachlast und Kontraktilität.

Das **globale enddiastolische Volumen (GEDV)** stellt als theoretischer Parameter die enddiastolische Füllung aller vier Herzkammern, also das Vorlastvolumen des gesamten Herzens, dar.

Als **extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)** bezeichnet man die Differenz zwischen intrathorakalem Thermovolumen und intrapulmonalem Blutvolumen, welches ebenfalls näherungsweise mittels transpulmonaler Thermodilution bestimmt werden kann (Sakka et al. 2000). Es bildet die Flüssigkeitsmenge im Lungeninterstitium bzw. in den Alveolen ab und kann Ausdruck eines (kardiogenen) hydrostatischen Druckanstiegs oder einer (septischen) Zunahme der Kapillarpermeabilität sein.

Der **systemische vaskuläre Widerstand (SVR)** repräsentiert die Nachlast des Herzens und beschreibt den Druck, den der linke Ventrikel in der Auswurfphase aufbauen muss, um den Widerstand, der durch die Widerstandsgefäße des Körperkreislaufs aufgebaut wird, zu überwinden. Herzminutenvolumen und systemischer vaskulärer Widerstand korrelieren invers.

2.9.10 Laborparameter

Zum ersten und letzten Messzeitpunkt wurde venöses Blut abgenommen, um verschiedene Laborparameter im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKE bestimmen zu lassen. Hier soll insbesondere auf die leberspezifischen Werte eingegangen werden.

Die Transaminasen **Alanin-Aminotransferase (ALT)** und **Aspartat-Aminotransferase (AST)** sind hauptsächlich in der Leber vorkommende, zellgebundene Enzyme des Aminosäurestoffwechsels. Die Serumenzymaktivitäten korrelieren sowohl mit der Anzahl

der geschädigten Hepatozyten als auch mit der Schwere des Einzelzellschadens (Thomas 2024a). Der De-Ritis-Quotient gibt das Verhältnis von AST zur ALT an. Ein Quotient größer 1 spricht für ein Überwiegen der vorwiegend mitochondrial lokalisierten AST und somit für eine schwere, nekrotische Zellschädigung (Gressner & Gressner 2019).

Die **Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)** ist ein Leber- und Gallengang-spezifisches, membrangebundenes Enzym des Aminosäuretransfers und gilt als sensitivster Parameter hepatobiliärer Erkrankungen. Deutliche GGT-Erhöhungen lassen sich dabei insbesondere bei Gallenwegsobstruktionen und metabolisch-toxischen Leberschädigungen finden, leichte GGT-Erhöhungen sind hingegen unspezifisch.

Die **Alkalische Phosphatase (AP)** weist ebenfalls eine hohe diagnostische Sensitivität für cholestatische Lebererkrankungen auf. Die leberspezifische AP wird in allen Ebenen des Gallenwegssystems gebildet, sodass jegliche Obstruktion einen Anstieg induziert (Thomas 2024a). Die intrahepatische Cholestase ist eine häufige Komplikation des hepatischen IRS (Mancinelli et al. 2015).

Erhöhte Werte des Häm-Abbauprodukts **Bilirubin** im Sinne eines hepatischen Ikterus können ebenso ein Zeichen einer parenchymatösen oder cholestatischen Leberschädigung sein (Thomas 2024b).

Die Lebersyntheseleistung kann anhand des **Quick-Wertes (Thromboplastinzeit)** abgeschätzt werden, da die beteiligten Gerinnungsfaktoren der extrinsischen Blutgerinnung Faktor V, Faktor VII, Faktor X, Prothrombin (II) und Fibrinogen (I) in der Leber gebildet werden. Ein Abfall des Wertes reflektiert dementsprechend eine verminderte hepatozelluläre Funktionsfähigkeit. Ebenso kann jedoch auch ein erhöhter Verbrauch, speziell im Rahmen dieser Operation, ursächlich sein (Luxembourg et al. 2007).

Auch die Enzymaktivität der **Cholinesterase (ChE)**, welche Cholinester hydrolysiert, kann als Maß für die Funktionsleistung der Leber genutzt werden. Eine verringerte Aktivität deutet entweder auf eine reduzierte Proteinsynthese oder eine erhebliche Verminderung

der Masse an Parenchymzellen und besitzt einen prognostischen Wert für den Verlauf einer Lebererkrankung (Schmidt et al. 2000).

2.9.11 Blutgasanalyse

Die arteriellen, venösen und gemischt-venösen Blutgase sowie der Säure-Basen-Haushalt wurden zu jedem Messpunkt und nach jedem Volumenladeschritt mit einem Blutgasanalysegerät (ABL90 Flex, Radiometer GmbH, Krefeld) bestimmt.

2.9.12 Base Excess

Der Base Excess (Basenüberschuss, BE) gibt als Rechenwert an, wie viel Säure (H^+ -Ionen [mmol/l]) bzw. Base (OH^- -Ionen [mmol/l]) benötigt werden, um einen pH-Wert von 7,40 bei einem pCO_2 von 40 mmHg und einer Körpertemperatur von $37^\circ C$ zu erreichen (Zander 2002). Er charakterisiert die nicht-respiratorische Seite des Säure-Basen-Haushalts und wird durch die Puffersubstanzen des Bluts, die Leber und die Niere reguliert (Larsen 2016).

2.9.13 Veno-arterielle CO_2 -Differenz

Die Differenz zwischen dem venösen CO_2 -Gehalt und dem arteriellen CO_2 -Gehalt, die so genannte „ CO_2 -Gap“, spiegelt das Gleichgewicht zwischen CO_2 -Produktion in den Geweben und CO_2 -Elimination durch die Lungen wider. Im menschlichen Blut liegt ca. 90 % des CO_2 als Bicarbonat vor, ein kleinerer Teil ist physikalisch gelöst bzw. als Carbamat an Hämoglobin gebunden. Da der Gesamtgehalt des CO_2 (cCO_2) in Abhängigkeit des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (pCO_2) im physiologischen Bereich annähernd linear verläuft, kann dieser einfacher zu bestimmende Parameter als Maß für den Gesamtgehalt dienen (Kurtz 2019; Gavelli et al. 2019).

Die Kohlenstoffdioxidproduktion im Körper kann auf Basis des Fickschen Prinzips mit Hilfe des Herzzeitvolumens und der veno-arteriellen Partialdruckdifferenz (dCO_2) berechnet werden, wobei der Koeffizient k das Verhältnis von pCO_2 zu cCO_2 beschreibt.

Daraus ergibt sich bei einer gegebenen CO_2 -Produktion eine inverse Korrelation von Herzzeitvolumen zu CO_2 -Gap.

$$dCO_2 = \frac{k * VCO_2}{HZV}$$

Physiologisch liegt die Differenz zwischen 2 und 6 mmHg (Ltaief et al. 2021). Da VCO_2 auch in hypoxischen Zuständen aufgrund einer gesteigerten anaeroben CO_2 -Produktion relativ konstant bleibt, ist die CO_2 -Gap primär vom Herzzeitvolumen, d.h. vom kapillar-venösen Abtransport, abhängig (Janotka & Ostadal 2021).

Somit ist eine erhöhte Differenz ein sensibler Marker für eine - möglicherweise okkulte - Gewebshypoperfusion und/oder eine Mikrozirkulationsstörung (Scheeren et al. 2018). Da CO_2 sich ca. 20-mal besser im Blut löst als O_2 , kann die CO_2 -Gap auch in Situationen genutzt werden, in denen eine Sauerstoffdiffusionsbarriere durch nicht-funktionale oder obliterierte Kapillaren besteht (Vallet et al. 2013).

Eine zentralvenöse Bestimmung ist einer gemischt-venösen Bestimmung nicht unterlegen (van Beest et al. 2013).

2.9.14 Laktat

Laktat ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse und entsteht im Glukosestoffwechsel bei der Weiterverwertung des Pyruvats durch die Laktatdehydrogenase (LDH) in Abwesenheit von Sauerstoff. Unter physiologischen Bedingungen findet diese Milchsäuregärung vor allem im Skelettmuskel, im Darm, im Gehirn, in der Haut und in Erythrozyten statt. Ein Großteil des ins Blut abgegebenen Laktats wird von der Leber aufgenommen und im Cori-Zyklus der Glukoneogenese zugeführt oder als Glykogen gespeichert (Toffaletti 1991).

Eine Laktaterhöhung im Blut reflektiert also entweder eine vermehrte Bildung oder eine verminderte Clearance durch die Leber (Thomas 2024b). Man unterscheidet dementsprechend die anaerobe Hyperlaktatämie (Minderperfusion und/oder Hypoxie des Gewebes) von der aeroben (verminderte Elimination und andere metabolische Ursachen) und der hereditären Form (Renz 2018).

Auch im Ischämie-Reperfusionssyndrom der Leber spielt der Stoffwechselfaktor eine herausragende Rolle - das Organ wird aufgrund der Mikrozirkulationsstörungen vom Laktatverbraucher zum Laktatproduzenten (Theodoraki et al. 2006). Die Höhe des

Laktatspiegels zeigt dabei eine starke Korrelation mit dem Ausmaß der Leberzellschädigung und besitzt prognostische Relevanz (Theodoraki et al. 2006).

2.10 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Messergebnisse erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS Statistics 25 (IBM Corporation, Armonk, USA) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Bei der Fallzahlberechnung vor der Erhebung der Daten ergab sich bei einer festgelegten Power von 80 %, einem α -Fehler von 0,05 und einer angenommenen Effektgröße von 25 % ein Stichprobenumfang von $n = 16$ pro Gruppe.

Nach Abschluss der Versuche wurden die erhobenen Messwerte auf ihre Plausibilität und in Histogrammen auf eine Normalverteilung untersucht. Nicht symmetrisch verteilte Merkmale wurden logarithmiert, um eine angenäherte Normalverteilung zu erhalten.

Die Datenanalyse erfolgte anschließend mittels generalisierter linearer Mixed-Modell-Analyse (GENLINMIXED) mit festen und zufälligen Effekten (*fixed* bzw. *random effects*). Feste Einflussfaktoren für den Vergleich der mFlux-Werte waren beispielsweise die Gruppenzugehörigkeit (Kolloide vs. Kristalloide), die Untergruppenzugehörigkeit (Zeitpunkt der Vasopressorgabe), der Messzeitpunkt, der Hämatokrit und die jeweiligen Baseline-Werte. Nicht-signifikante Interaktionen zwischen den festen Einflussfaktoren wurden schrittweise aus dem Modell entfernt. Die zufälligen Einflussfaktoren wurden ebenfalls entfernt, falls Verletzungen der Hesse-Matrix auftraten.

Die Daten wurden schließlich als geschätzter Mittelwert (*estimated marginal means*) und dessen Standardabweichung (95 %-Konfidenzintervall) beschrieben. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ angesetzt.

Die statistische Auswertung der histopathologischen Scores erfolgte ebenfalls mittels generalisierter linearer Mixed-Modell-Analyse (GENLINMIXED), die bei multinomial verteilten ordinalen Daten mit einer cloglog-Linkfunktion verknüpft wurde. Lediglich die Gruppenzugehörigkeit wurde als fester Effekt betrachtet. Daraufhin wurde ein Koeffizient

für Score-Schwellenwerte und das 95 %-Konfidenzintervall für Tiere der Gruppe I berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auch hier bei $p < 0,05$ angesetzt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Allgemeine Merkmale

37 Forschungstiere wurden benötigt, um eine gleichmäßige Randomisierung von 16 Tieren je Gruppe sicherzustellen. Drei Schweine wurden vor Beginn des Versuchsprotokolls aufgrund von Komplikationen während der Vorbereitung (schwere Blutungen, Magendistension bei unverdauter Nahrung, Perikarditis nach Sternotomie) exkludiert.

Zwei weitere Tiere, je eins in den Gruppen 1 und 2, wurden nach Induktion von Ischämie und Reperfusion hämodynamisch instabil und überlebten den Versuch nicht bis zum Ende des Protokolls. Dies entspricht einer Mortalität von 1 zu 17 in beiden Gruppen. Auch diese Tiere wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da sie nicht den primären Endpunkt der Studie erreichten.

Das Körpergewicht zu Beginn des Versuchs (Gruppe 1: 49,0 kg \pm 3,1 kg vs. Gruppe 2: 48,1 kg \pm 3,2 kg) und die Körperlänge (Gruppe 1: 108,2 cm \pm 3,9 cm vs. Gruppe 2: 110,6 cm \pm 3,6 cm) der Tiere beider Gruppen waren vergleichbar.

3.2 Baseline-Werte

Die Ergebnisse der ersten Messungen zum Zeitpunkt M0 sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Mikro- und makrohämodynamische sowie metabolische Parameter zum Zeitpunkt M0. Mittelwerte mit Standardabweichung.

	Gruppe I (Kolloide)	Gruppe II (Kristalloide)
mFlux	405,8 \pm 96,9	398,6 \pm 64,3
Time-to-peak (s)	21,5 \pm 4,26	19,3 \pm 5,25
Resistance Index	0,58 \pm 0,08	0,59 \pm 0,07
ALT (U/L)	49,2 \pm 11,4	49,3 \pm 9,21
AST (U/L)	48,0 \pm 11,1	52,6 \pm 12,0
GGT (U/L)	49,1 \pm 14,8	52,0 \pm 19,3

Alkalische Phosphatase (U/L)	152,4 ± 37,2	136,3 ± 26,2
Bilirubin (mg/dL)	0,10 ± 0,00	0,10 ± 0,00
Quick-Wert (%)	104,9 ± 10,2	109,1 ± 7,88
Cholinesterase (U/L)	0,51 ± 0,16	0,51 ± 0,15
Herzzeitvolumen (L/min)	2,66 ± 0,41	2,99 ± 0,57
Blutfluss Aorta descendens (L/min)	2,13 ± 0,55	2,31 ± 0,51
Schlagvolumen (ml)	33,63 ± 7,64	36,31 ± 7,36
Herzfrequenz (Schläge/min)	82,0 ± 17,1	85,5 ± 24,6
Mittlerer systolischer Druck (mmHg)	76,5 ± 10,1	74,2 ± 9,00
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	62,6 ± 10,7	58,7 ± 8,63
Mittlerer diastolischer Druck (mmHg)	50,1 ± 11,8	44,8 ± 8,30
Pulsamplitude (mmHg)	26,4 ± 5,78	29,4 ± 5,17
Syst. vaskulärer Widerstand (dyn*s*cm⁻⁵)	1840,1 ± 520,9	1543,3 ± 438,7
Zentraler Venendruck (mmHg)	3,18 ± 1,38	3,31 ± 1,39
Pulsdruckvariation, PPV (%)	14,4 ± 3,91	12,6 ± 4,73
Globales Enddiastolisches Volumen (ml)	581,7 ± 78,5	582,1 ± 68,3
Extravaskuläres Lungenwasser (ml)	483,0 ± 107,5	471,5 148,4
Hämatokrit (%)	25,8 ± 2,63	26,2 ± 1,96
Laktat (mmol/L)	1,79 ± 0,45	1,49 ± 0,41
Base Excess (mmol/L)	6,23 ± 2,60	6,84 ± 2,36
SvO₂ (%)	54,5 ± 7,48	60,2 ± 13,5
DO₂ (ml/min)	298,4 ± 40,2	342,4 ± 70,9
dCO₂ (mmHg)	9,30 ± 3,52	9,42 ± 2,81

3.3 Laser Speckle Contrast Imaging

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die per Laser Speckle Contrast Imaging gemessene Gewebedurchblutung in mFlux zum Zeitpunkt M5 in Abhängigkeit der verwendeten Infusionslösung festgelegt.

Ein Vergleich der geschätzten mFlux-Mittelwerte im Mixed-Modell nach 4,5 Stunden zeigt leichte, nicht signifikante Vorteile der kolloiden Therapiegruppe: 605,9 ± 95,8 vs. 550,1 ± 103,1 (95 %-Konfidenzintervall, p = 0,376).

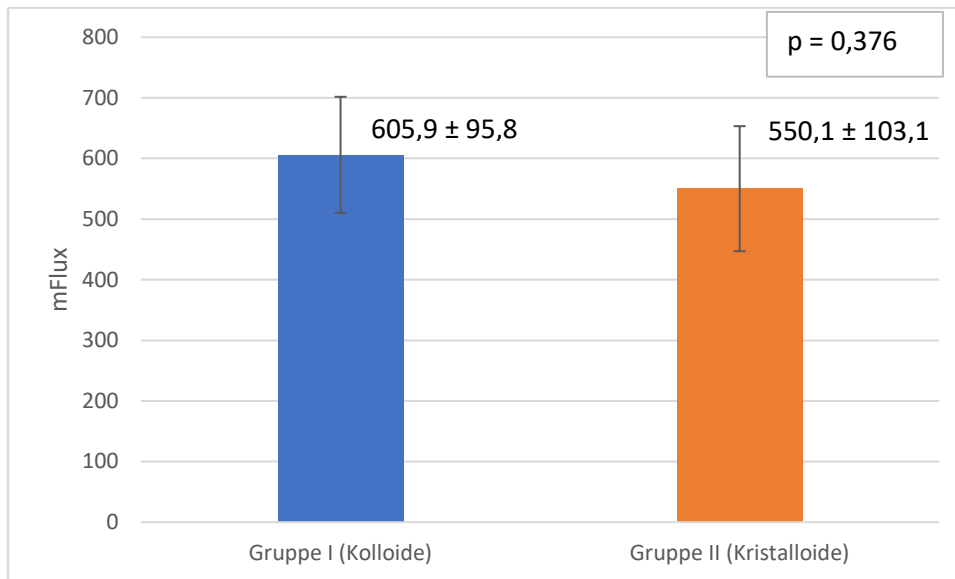


Diagramm 1 Geschätzte mFlux-Werte sowie 95 %-Konfidenzintervalle nach Therapiegruppe zum primären Endpunkt

Die per Laser Speckle Contrast Imaging gemessenen mFlux-Werte in Abhängigkeit des Messzeitpunkts werden in Diagramm 2 wiedergegeben. Deutlich erkennbar ist die erhebliche Reduktion der Flux-Werte während der Ischämie zum Messpunkt 2. Bemerkenswert ist die aufrechterhaltene Mikrozirkulation der Leber in beiden Gruppen nach Induktion des IRS zu den Messpunkten 3, 4 und 5.

Die mFlux-Werte der kristalloiden Gruppe liegen während der ersten vier Messpunkte leicht oberhalb der kolloiden Gruppe. Zum finalen Messzeitpunkt sind die geschätzten Mittelwerte fast identisch, wobei die Werte von Gruppe I nicht signifikant über dem Ausgangsniveau und die Werte von Gruppe II nicht signifikant unter dem Ausgangsniveau vor Induktion des IRS liegen.

Zu keinem Messpunkt finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, die größte Differenz war zum zweiten Volumenladeschrittprotokoll nach Ischämie-Reperfusion messbar.

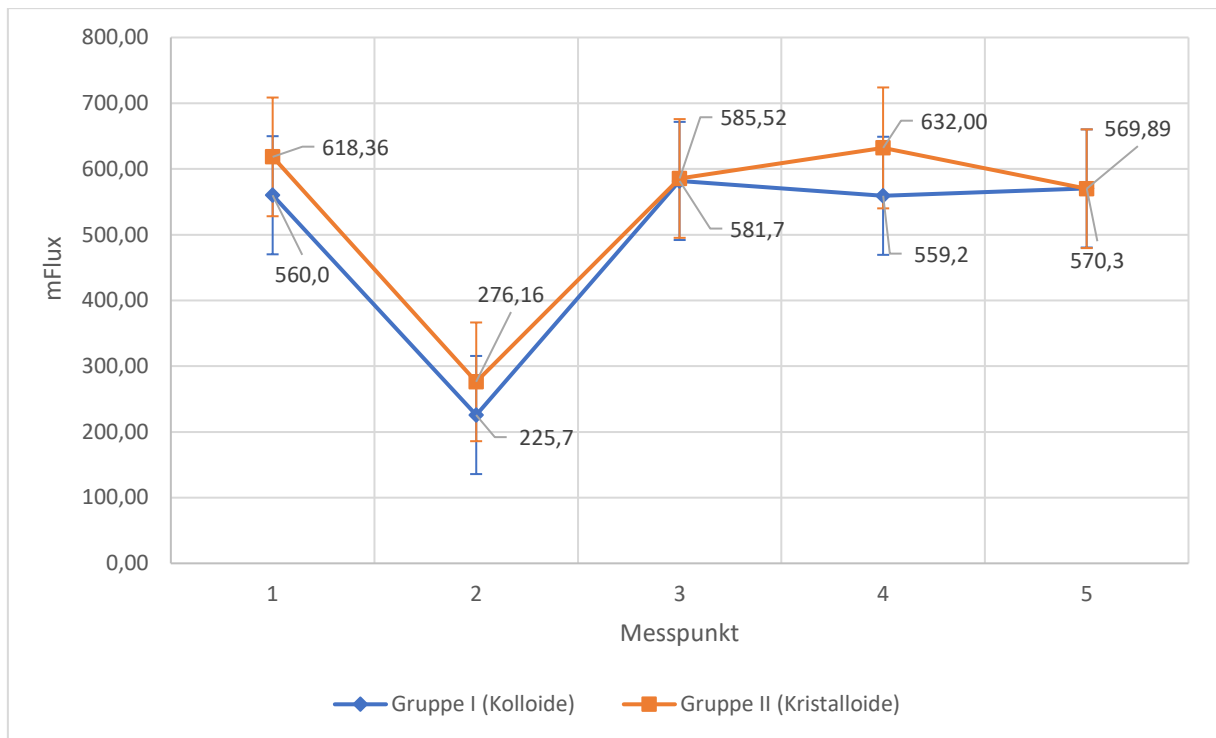


Diagramm 2 mFlux-Werte in Abhängigkeit des Messpunkts. Messpunkt 1: Zielgerichtete Volumentherapie vor IRS-Induktion. Messpunkt 2: Am Ende der 30-minütigen Ischämie. Messpunkt 3: 1 Stunde nach Reperfusion. Messpunkt 4: Zielgerichtete Volumentherapie nach IRS-Induktion. Messpunkt 5: 4,5 Stunden nach IRS-Induktion. Geschätzte Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall.

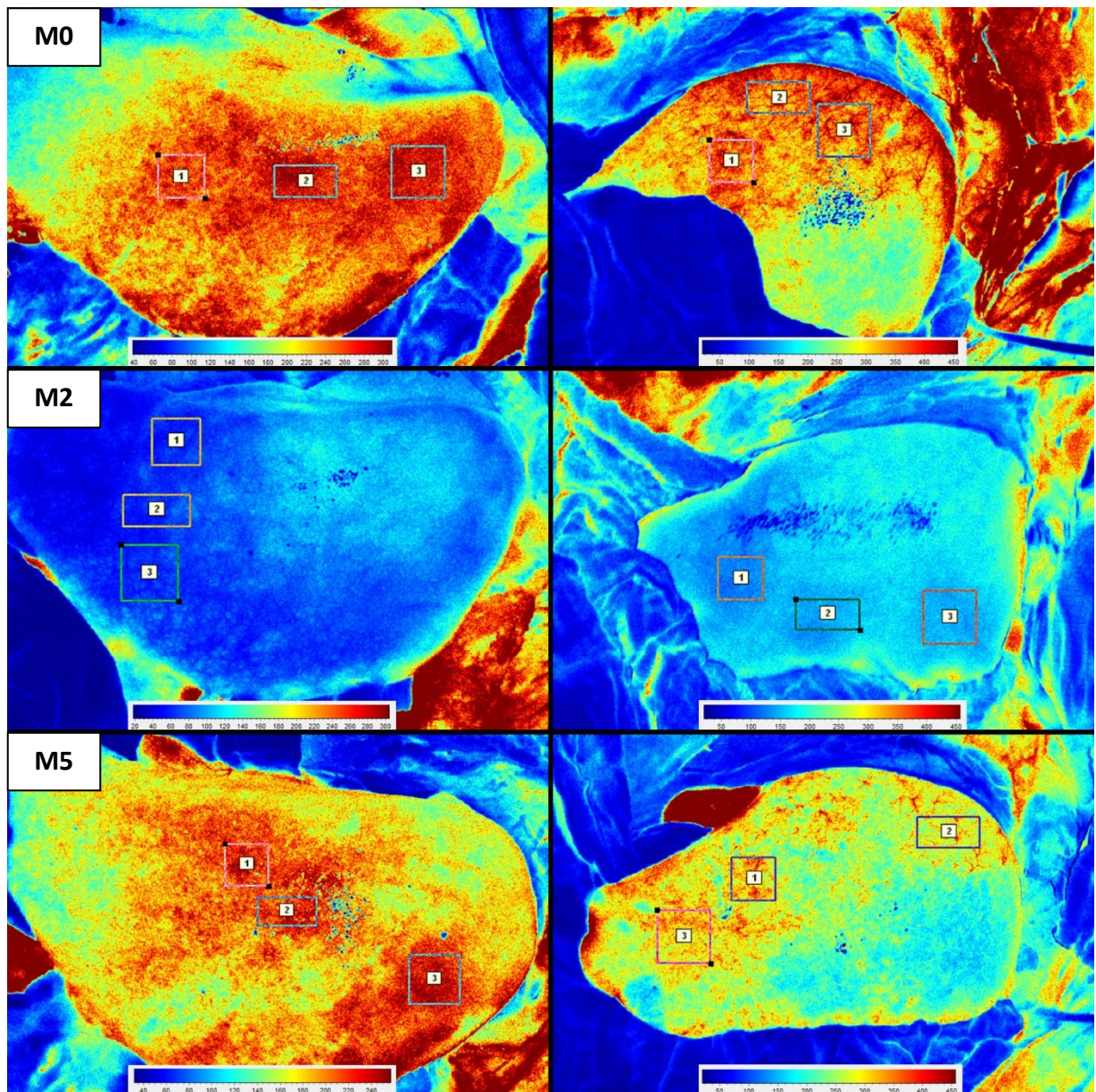


Abbildung 17 Darstellung und Auswertung der Flux-Werte in einem pseudocolorisierten Bild zu den Zeitpunkten M0, M2 und M5 bei Tieren der kolloiden Therapiegruppe (links) und der kristalloiden Therapiegruppe (rechts)

3.4 Kontrastmittelsonografie

Kontrastmittelsonografisch zeigt sich 4,5 Stunden nach IRS-Induktion (M5) bei Tieren der kolloiden Therapiegruppe gegenüber der kristalloiden Therapiegruppe eine gering kürzere time-to-peak ohne signifikanten Unterschied: $3,18 \text{ s} \pm 1,28 \text{ s}$ vs. $3,48 \text{ s} \pm 1,24 \text{ s}$ (95 %-Konfidenzintervall, $p = 0,378$).

Lediglich zum ersten Messzeitpunkt, nach dem ersten Volumenladeschrittprotokoll, gibt es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Während die TTP der Tiere aus Gruppe II zu Beginn deutlich unter der TTP der Tiere aus Gruppe I liegt, kehrt sich das Verhältnis an den folgenden Messpunkten um. Die Unterschiede zu den Zeitpunkten M3, M4 und M5 sind jedoch nicht signifikant.

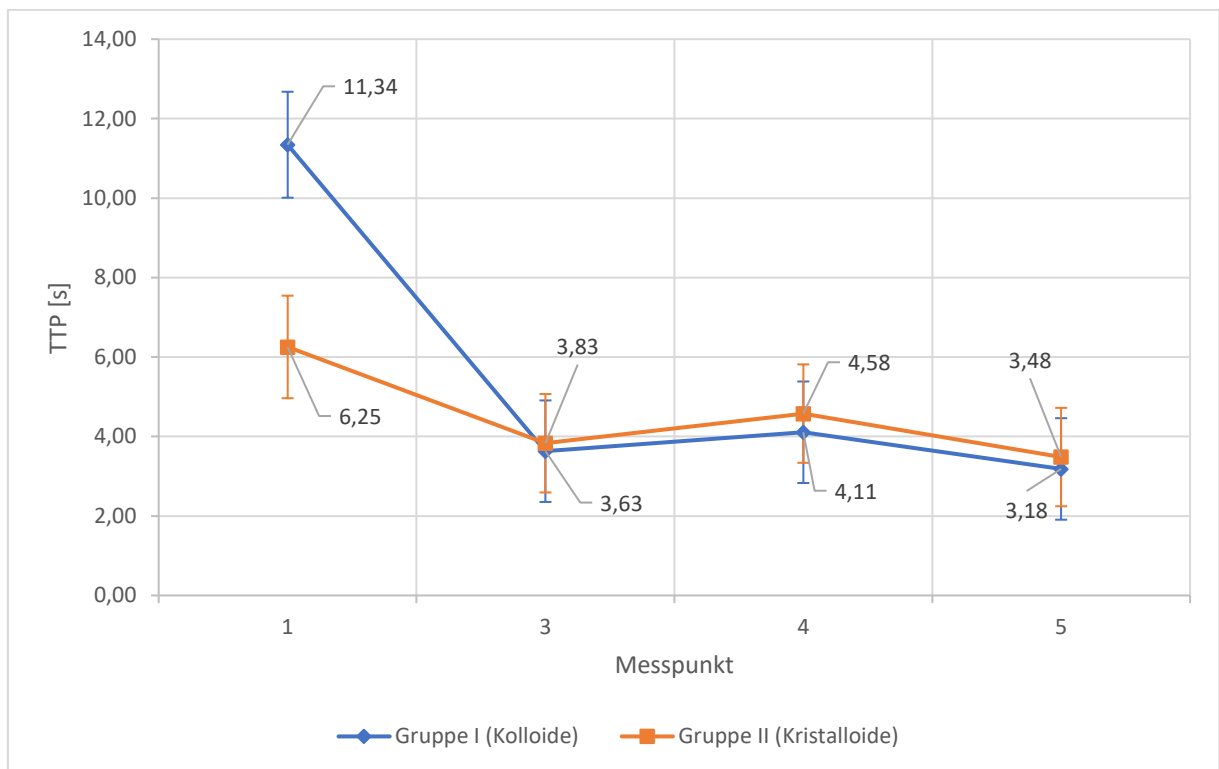


Diagramm 3 Time-to-peak in Sekunden in Abhängigkeit des Messpunkts. Geschätzte Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall.

3.5 Dopplersonografie

Dopplersonografisch zeigt sich 4,5 Stunden nach Induktion des Ischämie-Reperfusionssyndroms ein signifikant niedrigerer Resistance Index bei Schweinen mit zielgerichteter kolloider Flüssigkeitstherapie gegenüber zielgerichteter kristalloider Flüssigkeitstherapie: $0,56 \pm 0,04$ s vs. $0,62 \pm 0,04$ (95 %-Konfidenzintervall, $p < 0,05$).

Beim Vergleich der Werte über den Versuchsverlauf fallen auch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu den Zeitpunkten M1 und M3 auf. Die Schweine, die

kolloide Lösungen erhielten, zeigten über den gesamten Versuchsablauf niedrigere geschätzte Indexmittelwerte als ihre Vergleichsgruppe.

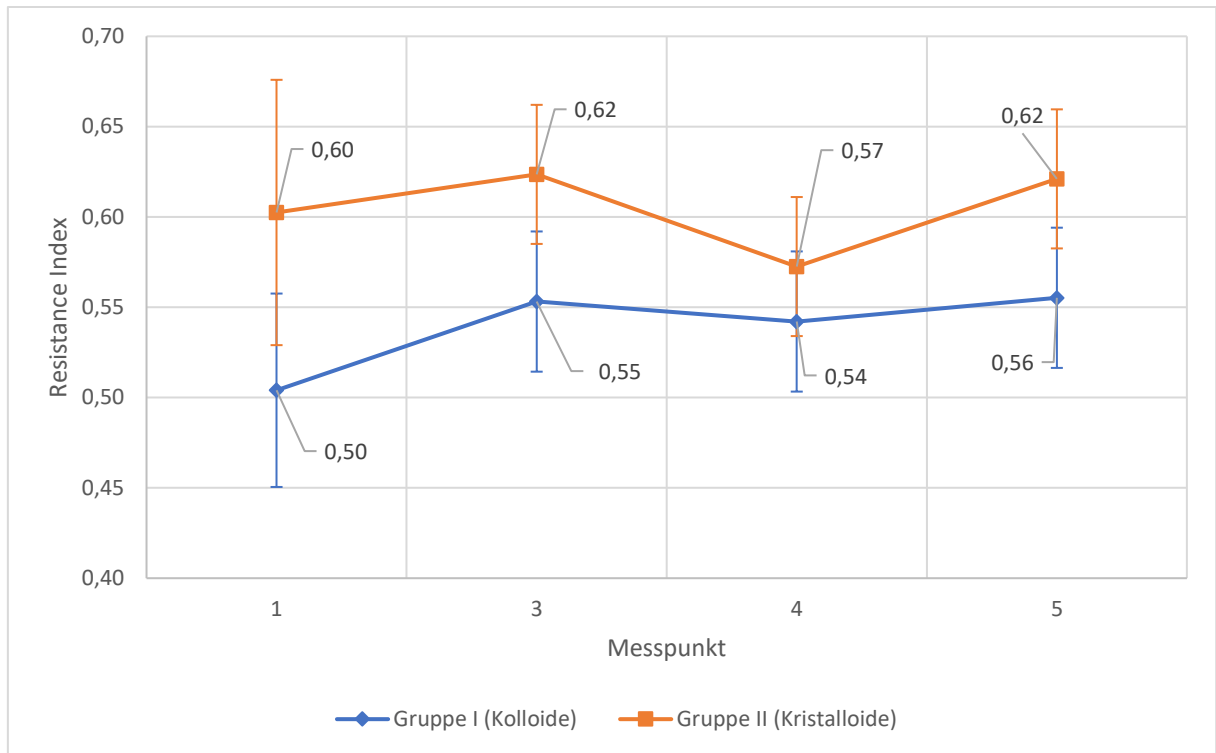


Diagramm 4 Resistance Index in Abhängigkeit des Messpunkts. Geschätzte Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall.

3.6 Histologie

Alle drei histologischen Merkmale eines Ischämie-Reperfusionsschadens (sinusoidale Stauung, zytoplasmatische Vakuolenbildung, Parenchymzellnekrose) konnten bei Tieren beider Versuchsgruppen beobachtet werden.

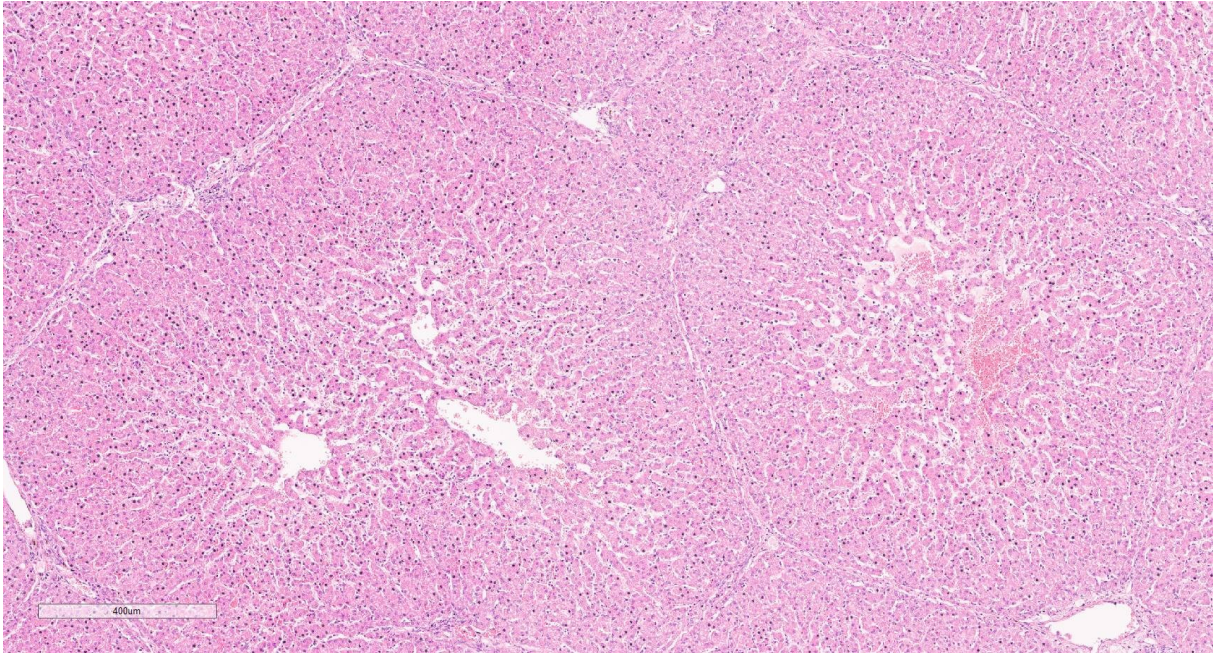


Abbildung 18 Sinusoidale Stauung

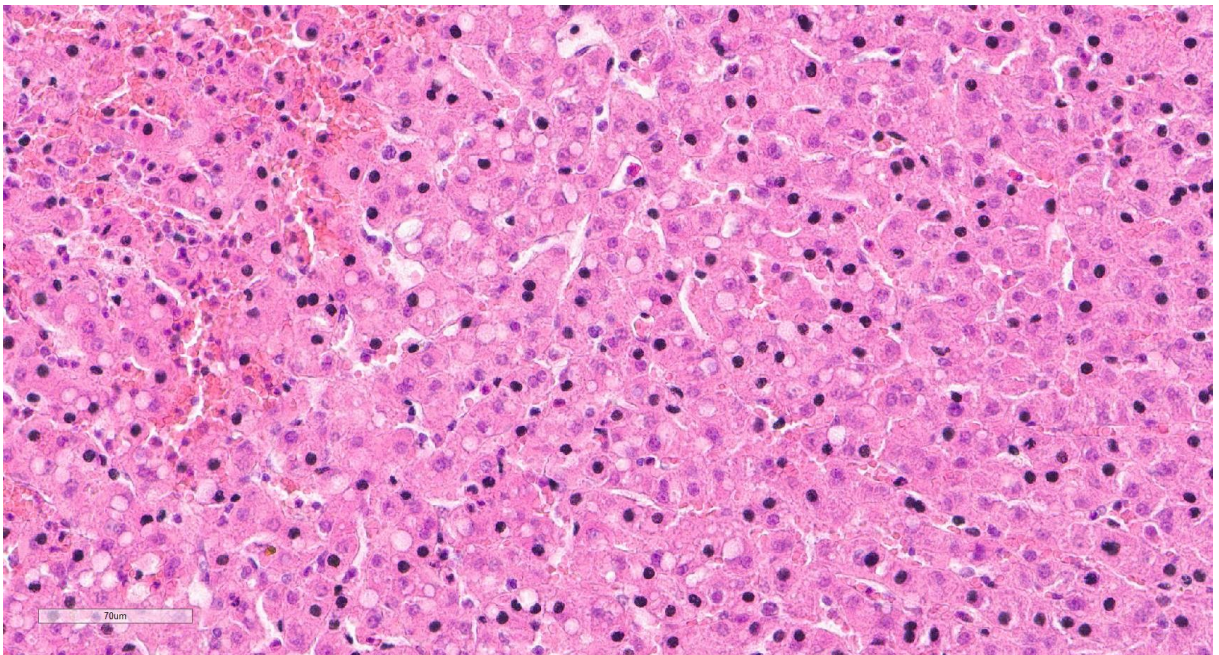


Abbildung 19 Zytoplasmatische Vakuolenbildung

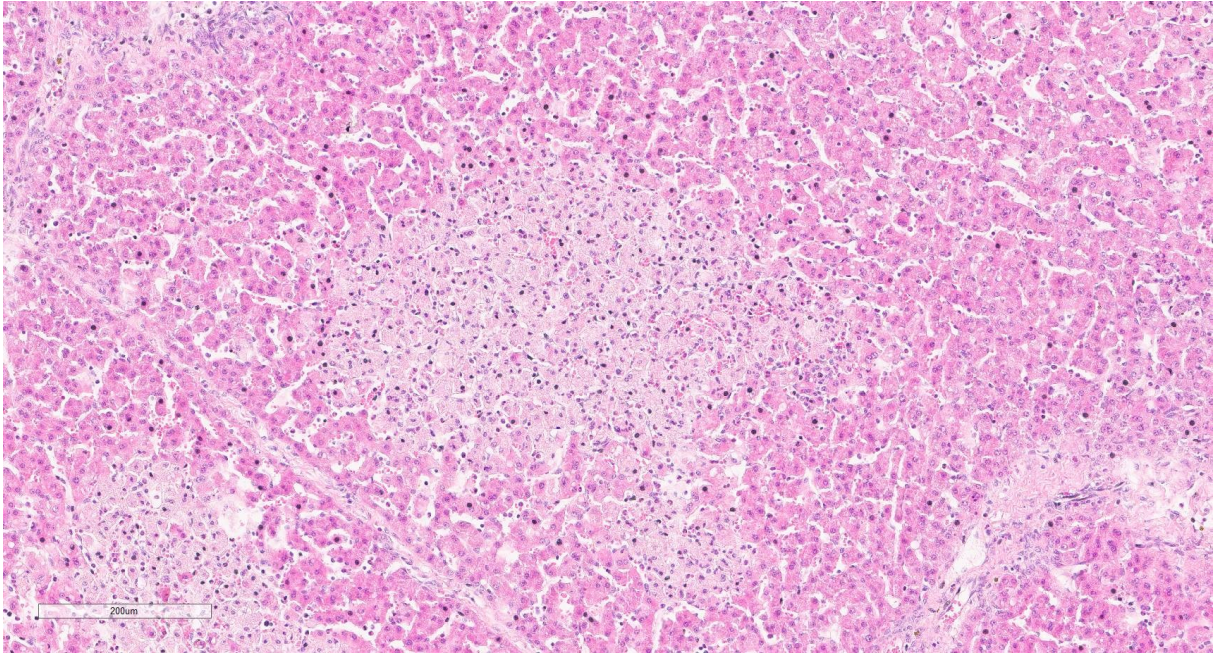


Abbildung 20 Leberzellnekrose

Die Häufigkeitsverteilung der kumulativen Score-Werte nach Suzuki et. al. in den beiden Therapiegruppen ist in Diagramm 5 dargestellt.

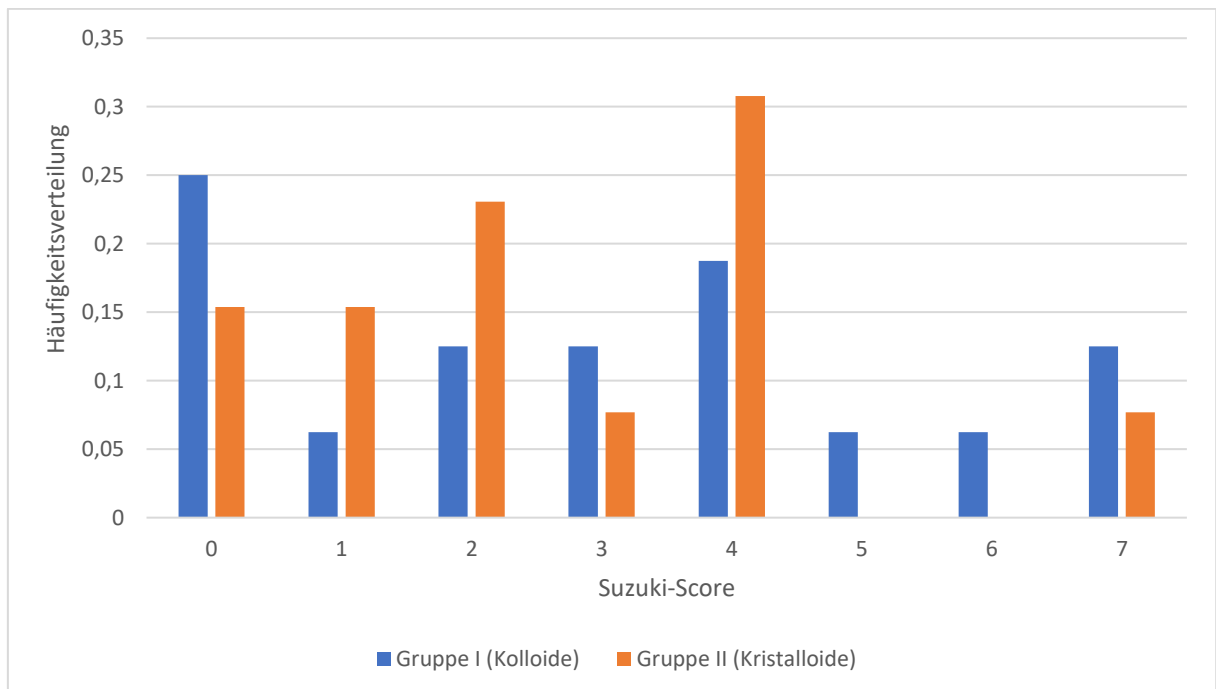


Diagramm 5 Häufigkeitsverteilung der erreichten Suzuki-Scorepunkte in Abhängigkeit der Therapiegruppe

Der berechnete Schwellenkoeffizient für Gruppe I beträgt 0,01 (-0,75 - 0,77; p = 0,982). Dies bedeutet, dass für Tiere der Gruppe I die Wahrscheinlichkeit im Vergleich minimal höher ist, niedrigere Scorewerte zu erreichen. Dieser Wert ist nicht signifikant.

3.7 Laborparameter

Aus den 4,5 Stunden nach Induktion des Ischämie-Reperfusionssyndroms erhobenen leberspezifischen Laborparametern ergeben sich teils signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen.

In Gruppe I finden sich signifikant niedrigere Serumwerte für die ALT, die Gamma-GT und die Alkalische Phosphatase. Der Quick-Wert ist in Gruppe II signifikant höher. Nicht signifikant hingegen sind die Unterschiede für die AST-Messungen, die Bilirubin-Messungen und die gemessenen Enzymaktivitäten der Cholinesterase.

Tabelle 4: Laborparameter zum Messzeitpunkt M5. Geschätzte Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervall.

	Gruppe I (Kolloide)	Gruppe II (Kristalloide)	p-Wert
ALT (U/L)	38,8 ± 5,69	56,3 ± 5,69	< 0,001
AST (U/L)	152,5 (100,0 – 232,2)	204,5 (134,2 – 311,2)	0,360
GGT (U/L)	28,2 ± 2,84	34,8 ± 2,84	0,004
Alkalische Phosphatase (U/L)	119,3 ± 14,1	153,4 ± 14,1	0,005
Bilirubin (mg/dL)	0,105 ± 0,009	0,101 ± 0,009	0,582
Quick-Wert (%)	75,9 ± 4,81	95,1 ± 4,81	< 0,0001
Cholinesterase (U/L)	0,34 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,053

3.8 Makrohämodynamik

Ein Vergleich makrohämodynamischer und metabolischer Parameter wird in Tabelle 5 gezeigt. Signifikant höhere Werte erreicht die kolloide Therapiegruppe für das Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen und den Base Excess. Pulsdruckvariation und Hämatokrit sind in dieser Gruppe signifikant niedriger. Keine relevanten Unterschiede finden sich beim arteriellen Sauerstoffangebot, der venösen Sauerstoffsättigung, der CO₂-Gap und den Laktatwerten.

Tabelle 5: Makrohämodynamische und metabolische Parameter zum Messzeitpunkt M5. Geschätzte Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervall.

	Gruppe I (Kolloide)	Gruppe II (Kristalloide)	p-Wert
Herzzeitvolumen (L/min)	3,03 (2,72 – 3,34)	2,37 (2,06 – 2,68)	0,006
Blutfluss Aorta descendens (L/min)	3,06 (1,86 – 4,26)	2,64 (1,44 – 3,85)	0,624
Schlagvolumen (ml)	32,7 (29,5 – 35,9)	21,7 (18,5 – 24,9)	< 0,001
Herzfrequenz (Schläge/min)	99,2 (84,2 – 114,2)	116,2 (101,2 – 131,2)	0,112
Mittlerer systolischer Druck (mmHg)	76,6 (69,9 – 83,3)	70,8 (64,1 – 77,5)	0,218
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	61,6 (55,1 – 68,2)	53,1 (46,6 – 59,7)	0,073
Mittlerer diastolischer Druck (mmHg)	48,6 (42,1 – 55,0)	41,4 (35,0 – 47,9)	0,126
Pulsamplitude (mmHg)	27,2 (24,1 – 30,4)	30,1 (27,0 – 33,2)	0,205
Syst. vaskulärer Widerstand (dyn*s*cm ⁻⁵)	1493 (1349 – 1651)	1637 (1480 – 1811)	0,209
Zentraler Venendruck (mmHg)	4,04 (3,37 – 4,70)	3,62 (2,96 – 4,28)	0,369
Pulsdruckvariation, PPV (%)	9,95 (6,30 – 13,6)	16,2 (12,5 – 19,8)	0,021
Globales Enddiastolisches Volumen (ml)	561,8 (527,7 – 595,5)	515,3 (481,1 – 549,4)	0,058
Extravaskuläres Lungenwasser (ml)	556,2 (500,0 – 612,4)	503,6 (447,4 – 559,9)	0,187
Hämatokrit (%)	24,1 (23,0 – 25,2)	27,9 (26,8 – 29,0)	< 0,001
Laktat (mmol/L)	2,53 (1,34 – 3,74)	3,51 (2,31 – 4,71)	0,299
Base Excess (mmol/L)	5,44 (4,27 – 6,61)	1,75 (0,58 – 2,92)	< 0,001
SvO ₂ (%)	60,2 (53,9 – 66,5)	51,3 (45,0 – 57,6)	0,054
DO ₂ (ml/min)	291,9 (251,9 – 331,9)	317,2 (277,2 – 357,1)	0,374
dCO ₂ (mmHg)	8,70 (6,61 – 10,8)	11,1 (9,05 – 13,2)	0,101

4 DISKUSSION UND FAZIT

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit hat die Auswirkungen von kolloider gegenüber kristalloider Flüssigkeitstherapie auf den mikrozirkulatorischen Blutfluss der Leber im hepatischen Ischämie-Reperfusionssyndrom untersucht. Dazu wurde eine prospektive randomisierte Studie an 32 Schweinen konzipiert, in denen eine kumulativ 48-minütige Ischämie und eine anschließende Reperfusion durch ein suprazöliakales Abklemmen der Aorta induziert wurde. Je 16 zufällig ausgewählte Tiere erhielten eine zielgerichtete Flüssigkeitstherapie mittels kolloider (6 % 130/0,4-Hydroxyethylstärke Lösung Volulyte® 6 %) bzw. kristalloider (balancierte Vollelektrolytlösung Sterofundin® ISO) Infusionslösungen.

Der mikrozirkulatorische Blutfluss wurde mittels Laser Speckle Contrast Imaging gemessen. Der primäre Endpunkt stellte die 4,5 Stunden nach Induktion des Ischämie-Reperfusionssyndroms per LSCI in mFlux gemessene hepatische Mikrozirkulation dar. Sekundäre Endpunkte waren die Ergebnisse der Kontrastmittel- und Dopplersonografie (TTP bzw. RI), der Histopathologie sowie der Parameter der klinischen Chemie (ALT, AST, GGT, AP, Bilirubin, Quick-Wert, ChE) und der Makrohämodynamik zum letzten Messzeitpunkt.

Die Auswertung der Laser-Speckle-Kontrastanalyse zum primären Endpunkt der Studie zeigte keine relevante Verbesserung der hepatischen Mikrozirkulation von Schweinen mit zielgerichteter kolloider Flüssigkeitstherapie gegenüber denen mit zielgerichteter kristalloider Flüssigkeitstherapie. Die Mikrozirkulation konnte in beiden Versuchsgruppen nach Induktion des Ischämie-Reperfusionssyndroms mittels zielgerichteter Flüssigkeitstherapie aufrechterhalten werden.

Kontrastmittelsonografische Messungen der time-to-peak nach 4,5 Stunden können keinen signifikanten Vorteil der kolloiden Therapiegruppe belegen. Dopplersonografisch weisen Tiere der Gruppe I signifikant niedrigere Werte des Resistance Index auf.

Weiter zeigen diese Tiere zum letzten Messpunkt signifikant niedrigere Transaminasen sowie teilweise verbesserte hämodynamische Werte, explizit ein größeres Schlag- und Herzzeitvolumen sowie eine geringere Pulsdruckvariation. Keine signifikanten

Unterschiede brachte die histologische Untersuchung, die Berechnung der CO₂-Gap und die Laktatbestimmung hervor.

4.2 Diskussion

Die eingangs aufgestellte Hypothese, dass eine zielgerichtete Flüssigkeitstherapie mit kolloiden Volumenersatzmitteln im Vergleich zu kristalloiden Volumenersatzmitteln einen verbesserten hepatischen mikrozirkulatorischen Blutfluss im Ischämie-Reperfusionssyndrom bewirkt, kann nicht anhand der vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden. Die zum letzten Messzeitpunkt 4,5 Stunden nach IRS-Induktion per Laser Speckle Contrast Imaging gemessene Gewebedurchblutung war in der kolloiden Therapiegruppe nicht signifikant besser. Die Mikrozirkulation der Leber ist unabhängig von der verwendeten Infusionslösung am Ende des Beobachtungszeitraums nicht kompromittiert.

Auch in der Kontrastmittelsonografie zeigt die kolloide Therapiegruppe nach IRS-Induktion keine reduzierte time-to-peak als Zeichen einer verbesserten Perfusion nach Ischämie und Reperfusion (Li et al. 2017). Die Durchblutung ist jedoch auch hier unabhängig von der verwendeten Infusionslösung zum letzten Messzeitpunkt nicht eingeschränkt.

Andererseits fallen signifikant niedrigere Werte des Resistance Index in der Therapiegruppe I auf. Die Maßzahlen liegen aber auch für Therapiegruppe II über den gesamten Versuchsablauf im physiologischen Bereich. Da der RI als Maß für den Gefäßwiderstand und die vaskuläre Compliance distal des Messpunkts gilt, kann eine Erhöhung Anzeichen für einen sinusoidalen Kollaps mit anschließender arteriolärer Kompression oder eine mechanische Obstruktion durch nekrotische Hepatozyten sein. Der erhöhte Widerstandsindex könnte so den Schweregrad einer Lebernekrose widerspiegeln und ist somit mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Tanaka et al. 2004). Im Speziellen könnte im Ischämie-Reperfusionssyndrom auch ein Anschwellen der Hepatozyten für eine Verengung der Sinusoide verantwortlich sein (Kolachala et al. 2016). Hydroxyethylstärkelösungen scheinen diesen Effekt abzumildern.

Die histopathologische Untersuchung der Schweinelebern erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieschemata. Die histologisch nachweisbaren Schäden waren überwiegend moderat, über 80 % der Tiere erhielten einen Score von 4 oder niedriger.

Laborchemisch konnten hingegen geringe Unterschiede festgestellt werden: Die Schweine, die HES erhielten, wiesen einen signifikant geringeren Anstieg der Alanin-Aminotransferase, der Gamma-GT und der Alkalischen Phosphatase auf. Dies deutet auf einen weniger stark ausgeprägten Parenchymschaden in Gruppe I und dementsprechend einen protektiven Effekt der Infusion mit kolloiden Lösungen hin. Erhöhte Werte der GGT und der AP sind mit der durch Ischämie und Reperfusion induzierten Apoptose von Gallengängen assoziiert und sprechen in Zusammenschau für eine cholestatische Komponente. Es hat sich gezeigt, dass Gallengangsepithelzellen und Cholangiozyten anfälliger für Ischämie-Reperfusionsschäden sind als Hepatozyten, weshalb der Erhaltung der Mikrozirkulation der Gallengänge eine besondere Bedeutung zukommt (Vries et al. 2018). Die Ergebnisse dieses Versuchs deuten darauf hin, dass dies durch die zielgerichtete Anwendung von kolloiden Lösungen eher erreicht werden könnte.

Auf der anderen Seite präsentierten die mit Kolloiden behandelten Tiere erniedrigte Quick-Werte. Eine bekannte potenzielle Nebenwirkung der HES-Präparate ist der negative Effekt auf die Blutgerinnung, welcher die reine Dilution von Gerinnungsfaktoren übersteigt (Rehm et al. 2017). Bei den neueren Tetrastarches sind diese Effekte gering. Klinisch ist vor allem die transient beeinträchtigte Fibrinpolymerisation relevant, deren Ausmaß bei zielgerichteter Anwendung jedoch minimal ist und durch die Verabreichung von Fibrinogen rasch wieder ausgeglichen werden kann (Kozek-Langenecker 2015). In diesem Versuch wird vermutlich vor allem der Dilutionseffekt apparent, wobei die Quick-Werte in beiden Versuchsgruppen im Normbereich liegen. Bei der kurzen Nachbeobachtungszeit von 4,5 Stunden ist ein erhöhter Verbrauch bzw. eine Dilution eher anzunehmen als eine verringerte Syntheseleistung.

Keine relevanten Unterschiede konnten bei Messungen der AST, des Bilirubins und der Cholinesterase festgestellt werden.

Schweine, die Kolloide erhielten, zeigten eine signifikant bessere Hämodynamik mit einem deutlich höheren Schlagvolumen, einem größeren Herzzeitvolumen und einer geringeren Pulsdruckvariation. Der für die Leber relevante Blutfluss in der Aorta descendens zeigte sich jedoch nicht signifikant vergrößert. In Anbetracht der pharmakokinetischen Eigenschaften lassen sich diese Messwerte vor allem auf den größeren Volumeneffekt der Kolloide zurückführen. Eine optimierte intraoperative Hämodynamik ist dabei in der Regel mit einem besseren Outcome verbunden (Calvo-Vecino et al. 2018; Shin et al. 2018). In einer kürzlich veröffentlichten randomisiert-kontrollierten Studie hatte die infundierte Substanzklasse allerdings keinen klinisch relevanten Einfluss auf die hämodynamische Stabilität sowie die postoperative Morbidität und Mortalität bei elektiven abdominalen Operationen (Reiterer et al. 2022).

Tiere der kolloiden Therapiegruppe wiesen ferner einen signifikant höheren Base Excess auf. In dieser Gruppe waren 4,5 Stunden nach Induktion des Ischämie-Reperfusionssyndroms Basendefizitwerte nahe des Ausgangswerts messbar. Ein Abfall des Base Excess hat sich als wichtiger Verlaufs- und Prognoseparameter im Schock erwiesen und war als Hinweis für eine metabolische Minderversorgung in Therapiegruppe II zu beobachten (Davis 1994; Zander 2002).

Bei der Betrachtung der anderen metabolischen Parameter finden sich keine signifikanten Ergebnisse. Dennoch lassen sich sowohl für das Laktat als Surrogatmarker einer Gewebshypoxie und Leberzellschädigung als auch für die veno-arterielle CO₂-Differenz als Marker für eine okkulte Gewebshypoperfusion in der kristalloiden Therapiegruppe vergleichsweise höhere Werte feststellen. Auch dies könnten Hinweise für die möglicherweise besser erhaltene Mikrozirkulation unter kolloider Flüssigkeitstherapie im Ischämie-Reperfusionssyndrom sein.

4.2.1 Einordnung in wissenschaftliches Umfeld

Obwohl die Flüssigkeitstherapie und deren Ziel – die Verbesserung der Mikrozirkulation - im klinischen Alltag bei vielen Krankheitsbildern eine herausragende Rolle spielen, sind die Effekte der verschiedenen Infusionslösungen auf die Gewebedurchblutung bislang kaum untersucht. Im Besonderen fehlen experimentelle Daten zum hepatischen Ischämie-Reperfusionssyndrom.

In anderen Szenarien konnten bereits positive Effekte einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie mit kolloiden Lösungen auf die Mikrozirkulation der Organe nachgewiesen werden.

Ein systematisches Review unterstrich zuletzt, dass für die Wiederherstellung der Mikrozirkulation in Tiermodellen des hämorrhagischen Schocks Lösungen mit höherem onkotischen Druck und einer größeren Viskosität nötig sind (Naumann et al. 2016). Diese haben den potentiellen Benefit, ungefüllte Kapillaren zu rekrutieren und die funktionelle Kapillardichte zu erhöhen. Eine zu hohe Viskosität der verabreichten Lösung hingegen kann den Blutfluss im Kapillarbett durch Erhöhung des Widerstands reduzieren und zudem die Blutgerinnung beeinträchtigen (Gombotz et al. 2013; Zimmerman et al. 2017).

Diverse experimentelle Studien demonstrierten darüber hinaus Vorteile von kolloiden Volumenersatzmitteln bei der Verbesserung der Mikrozirkulation in septischen Modellen. In einem Großtiermodell der induzierten Endotoxämie bei Schafen konnte eine Flüssigkeitstherapie mit Hydroxyethylstärke den mikrovaskulären Fluss sublingual und in der intestinalen Serosa, nicht jedoch in der intestinalen Mukosa, verbessern (Dubin et al. 2008). Auch an Ratten konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass eine HES-Flüssigkeitstherapie verglichen mit isotonischer Kochsalzlösung die Gewebedurchblutung des Darms in einem Sepsismodell erhält (Schäper et al. 2008). Hoffmann et. al. (2002) berichteten zuvor bereits von einer Verminderung der mikrozirkulatorischen Störungen bei Hamstern mit LPS-induzierter normotensiver Endotoxämie, die mit HES-130 behandelt wurden.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Studie, zeigten auch andere Untersuchungen vergleichbare Daten, welche die mutmaßlichen Vorteile einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie mit kolloiden Infusionslösungen tendenziell stützen.

Ähnlich wie in unserem Experiment hatte die Auswahl des Volumenersatzmittels keine signifikanten Auswirkungen auf den hepatischen arteriellen Fluss von Schweinen, an denen große abdominale Operationen unter zielgerichteter Flüssigkeitstherapie durchgeführt wurden. Lediglich der mikrozirkulatorische Blutfluss des Dünndarms profitierte in dieser Studie deutlich vom kolloiden Therapieschema (Hiltebrand et al. 2009).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Kimberger et. al. (2009), welche die zielgerichtete Anwendung von kolloiden Volumentherapeutika mit der zielgerichteten und restriktiven Anwendung von kristalloiden Volumentherapeutika in einem Schweinemodell der Kolonanastomosenchirurgie verglichen. Die Therapie mit Kolloiden bewirkte sowohl einen signifikant höheren Sauerstoffpartialdruck im Gewebe als auch einen verbesserten mikrozirkulatorischen Blutfluss.

Auch klinische Studien konnten zuletzt Hinweise liefern, dass eine perioperative GDFT die Morbidität und Mortalität von Patienten senken kann (Chong et al. 2018). Wenngleich ist die Heterogenität der in Meta-Analysen einbezogenen Studien groß: Es kommen unterschiedliche Protokolle, unterschiedliche physiologische Endpunkte und unterschiedliche Messverfahren zum Einsatz (Joosten et al. 2020). Aufgrund ihrer längeren intravaskulären Verweildauer erscheint es aus physiologischer Perspektive sinnvoll, kolloide Infusionslösungen in einen zielgerichteten Algorithmus zu implementieren. So kommen bei der Verabreichung eines Flüssigkeitsbolus im Sinne einer Fluid Challenge laut einer Studie in über 90 % der Fälle Kolloide (überwiegend HES) zum Einsatz (Messina et al. 2018).

Bezogen auf die mikrozirkulatorischen Auswirkungen der verwendeten Infusionsregime konnten in klinischen randomisiert-kontrollierten Studien bislang noch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (He et al. 2018; László et al. 2019).

4.2.2 Stärken der Studie

Die Stärken der Studie liegen insbesondere im standardisierten Versuchsablauf: Bei allen Schweinen konnten vergleichbare Ischämie- und Reperfusionsschäden an gleicher Stelle induziert werden. Ebenso erhielten alle Schweine eine an einem objektiven Parameter orientierte zielgerichtete Flüssigkeitstherapie, welche auf eine signifikante Zunahme des Herzzeitvolumens restringiert war. Dies war das Ergebnis einer zuvor durchgeführten Pilotstudie, welche den negativen Einfluss einer Volumenüberladung auf die Mikrozirkulation des Darms im Ischämie-Reperfusionssyndrom an Schweinen zeigte (Behem et al. 2019). Die Aufrechterhaltung der hepatischen Mikrozirkulation nach Ischämie und Reperfusion könnte also dem hier verwendeten restriktiven zielgerichteten Ansatz geschuldet sein.

Ein weiterer Vorteil des Versuchs ist die direkte großflächige Evaluation der Mikrozirkulation der Leber mittels Laser Speckle Contrast Imaging anstelle einer indirekten Messung, beispielsweise per sublingualem Sidestream Dark Field-Imaging. Die Erhebungen über den gesamten Versuchsablauf und der Gebrauch verschiedener Messmodalitäten (LSCI, Kontrastmittel- und Dopplersonografie, Histopathologie, Laboranalysen) machen die Ergebnisse robust und belastbar.

Ferner ist bemerkenswert, dass zu Versuchsbeginn eine Baselinemessung mit Erhebung aller Messgrößen stattfand. Diese war im Folgenden Grundlage zur Adjustierung der Versuchsergebnisse, was zu einer erhöhten statistischen Power sowie einer präziseren Schätzung der jeweiligen Parameter führte (Holmberg & Andersen 2022).

4.2.3 Limitationen der Studie

Einige Limitationen dieser Studie sollten dennoch berücksichtigt werden.

Prinzipiell handelt es sich hierbei um ein etabliertes Großtiermodell, um Ischämie-Reperfusionsschäden bei hohem Aortenclamping zu untersuchen (Schelzig et al. 2003). Gleichwohl sind die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf den Menschen und die klinische Praxis, beispielsweise bei Aortenoperationen oder regionalen Ischämie-

Reperfusionssyndromen, übertragbar. Klinische Studien am Menschen sind notwendig, um die gefundenen Ergebnisse zu verifizieren.

Zu beachten ist weiterhin, dass den Schweinen im Rahmen einer zweiten Untersuchung zu unterschiedlichen Zeitpunkten Noradrenalin verabreicht wurde (Behem et al. 2020). Aufgrund der 30-minütigen Äquilibrationsphase, die den Effekt der Vasopressorgabe auf die Mikrozirkulationsmessungen gering halten sollte, wurden in zwei Untergruppen längere Intervalle zwischen Reperfusion und zweitem Volumenladeschrittprotokoll gemessen. Daher floss die Untergruppe als fester Effekt in die statistische Berechnung mit ein. Hier ergaben sich - mit Ausnahme auf das Herzzeitvolumen, das Schlagvolumen und den zentralvenösen Druck - keine signifikanten Einflüsse auf die Ergebnisparameter.

Laser Speckle Contrast Imaging ist eine anerkannte, leistungsstarke und einfache Methode, um den relativen Blutfluss eines Organs zu quantifizieren. Allerdings besitzt dieses Bildgebungsverfahren insbesondere zwei Schwachpunkte: Zum einen sind aufgrund der komplexen Messphysik quantitative Messungen nur eingeschränkt möglich. Absolute Messungen des Blutflusses sind nicht möglich. Normalerweise werden willkürliche, nicht standardisierte Perfusionseinheiten verwendet, die teilweise unterschiedliche physikalische Phänomene repräsentieren und somit nicht für einen studienübergreifenden Vergleich geeignet sind (Vaz et al. 2016).

Zum anderen beträgt die maximale Eindringtiefe lediglich ca. 700 µm, weshalb nur eine Aussage über die Durchblutung kleinerer Gefäße an der Geweboberfläche getroffen werden kann (Davis et al. 2014).

Dennoch besteht eine lineare Korrelation mit dem tatsächlichen volumetrischen Blutfluss und in Studien mit intraabdominellen Messungen konnte eine gute Interobserver-Reproduzierbarkeit gezeigt werden (Stureson et al. 2013; Ambrus et al. 2016).

Ferner sollte beachtet werden, dass es sich hierbei um eine Akutstudie ohne einen längeren Nachbeobachtungszeitraum handelt. Aussagen über den Einfluss der verwendeten Infusionslösung auf das postoperative Outcome und langfristige Organveränderungen sind nicht möglich.

4.3 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend zeigte die Evaluation der hepatischen Mikrozirkulation im Ischämie-Reperfusionssyndrom bei suprazöliakalem Abklemmen der Aorta in einem Schweinemodell keine signifikanten Verbesserungen von zielgerichteter kolloider gegenüber kristalloider Flüssigkeitstherapie.

Die mikrovaskuläre Durchblutung der Leber konnte unabhängig von der verwendeten Infusionslösung mittels zielgerichteter Flüssigkeitstherapie nach 4,5 Stunden aufrechterhalten werden.

Nichtsdestotrotz lassen sich leichte Vorteile für kolloide Volumentherapeutika im Bereich der sekundären Outcomeparameter (Resistance Index, Makrohämodynamik, Laborparameter) erkennen, die in zukünftigen randomisiert-kontrollierten (klinischen) Studien mit größeren Stichproben weiter untersucht werden sollten.

Die ideale Zusammensetzung von Volumenersatzmitteln im Ischämie-Reperfusionssyndrom bleibt somit weiterhin Gegenstand der Forschung und aktueller Diskussionen. Der Evaluation der Mikrozirkulation, dem zentralen Ort der pathophysiologischen Prozesse und wichtigster Angriffspunkt therapeutischer Interventionen, sollte dabei besondere Bedeutung zukommen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das hepatische Ischämie-Reperfusionssyndrom trägt nicht nur zur hohen Morbidität und Mortalität in der Therapie von Aortenaneurysmen bei, sondern spielt auch eine wesentliche Rolle in der Leberchirurgie sowie im Rahmen verschiedener Schockformen. Die Mikrozirkulation stellt dabei den zentralen Ort der Pathophysiologie und Angriffspunkt möglicher therapeutischer Interventionen dar. Ungeklärt ist bislang, welche Auswirkungen die Wahl der Infusionslösung hat und ob kolloide Infusionslösungen kristalloiden Infusionslösungen in der Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation im Ischämie-Reperfusionssyndrom der Leber mittels zielgerichteter Flüssigkeitstherapie überlegen sind. Wir führten daher eine prospektive randomisierte Studie an 32 Schweinen durch, in denen eine kumulativ 48-minütige Ischämie und eine anschließende Reperfusion durch ein suprazöliakales Abklemmen der Aorta induziert wurde. Je 16 zufällig ausgewählte Tiere erhielten eine zielgerichtete Flüssigkeitstherapie mittels kolloider (6 % 130/0,4-Hydroxyethylstärke Lösung Volulyte® 6 %) bzw. kristalloider (balancierte Vollelektrolytlösung Sterofundin® ISO) Infusionslösungen.

Der mikrozirkulatorische Blutfluss wurde mittels Laser Speckle Contrast Imaging gemessen. Der primäre Endpunkt stellte die 4,5 Stunden nach Induktion des Ischämie-Reperfusionssyndroms per LSCI in mFlux gemessene hepatische Mikrozirkulation dar. Sekundäre Endpunkte waren die Ergebnisse der Kontrastmittel- und Dopplersonografie, der Histopathologie sowie der Parameter der klinischen Chemie und der Makrohämodynamik zum letzten Messzeitpunkt.

Die Auswertung der Laser-Speckle-Kontrastanalyse zum primären Endpunkt der Studie zeigte keine relevante Verbesserung der hepatischen Mikrozirkulation von Schweinen mit zielgerichteter kolloider Flüssigkeitstherapie gegenüber denen mit zielgerichteter kristalloider Flüssigkeitstherapie ($605,9 \pm 95,8$ vs. $550,1 \pm 103,1$; $p = 0,376$). Die Mikrozirkulation konnte in beiden Versuchsgruppen nach Induktion des Ischämie-Reperfusionssyndroms mittels zielgerichteter Flüssigkeitstherapie aufrechterhalten werden.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den Einfluss der Flüssigkeitstherapie auf die Mikrozirkulation im hepatischen Ischämie-Reperfusionssyndrom besser zu verstehen und Konsequenzen für die klinische Praxis abzuleiten.

6 SUMMARY

Hepatic ischemia/reperfusion injury not only contributes to the high morbidity and mortality in the treatment of aortic aneurysms, but also plays an important role in liver surgery and in various shock forms. The microcirculation is the central site of pathophysiology and the target of potential therapeutic interventions. However, the effects of selecting a particular type of fluid and whether colloids are superior to crystalloids in maintaining microcirculatory blood flow in liver ischemia/reperfusion injury using goal-directed fluid therapy remain unclear.

We therefore conducted a prospective randomized trial in 32 pigs in which a total of 48 minutes of ischemia and subsequent reperfusion was induced by supraceliac aortic-cross-clamping. Sixteen randomly selected animals each received goal-directed fluid therapy using colloids (6 % 130/0.4-hydroxyethyl-starch solution Volulyte® 6 %) or crystalloids (balanced multielectrolyte solution Sterofundin® ISO).

Microcirculatory blood flow was assessed using Laser-Speckle-Contrast-Imaging. The primary outcome was the hepatic microcirculation measured by LSCI in mFlux 4.5 hours after induction of ischemia/reperfusion injury. Secondary endpoints were the results of contrast-enhanced and Doppler sonography, histopathology, hepatic biomarkers as well as macrohemodynamic and metabolic variables at the last measurement point.

The evaluation of the Laser-Speckle-Contrast-Imaging for the primary endpoint of the study showed no relevant improvement in the hepatic microcirculatory blood flow of pigs with goal-directed colloid fluid therapy compared to those with goal-directed crystalloid fluid therapy (605.9 ± 95.8 vs. 550.1 ± 103.1 ; $p = 0.376$). Microcirculatory blood flow was maintained in both experimental groups after induction of ischemia/reperfusion injury by goal-directed fluid therapy.

Further studies are needed to better understand the impact of fluid therapy on microcirculation in hepatic ischemia/reperfusion injury and to derive implications for clinical practice.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- ADInstruments (2022): Solid-state vs. fluid-filled pressure catheters: know the difference.
URL: <https://www.adinstruments.com/blog/comparison-solid-state-fluid-filled> (Aufruf am 06.04.2022).
- Ambrus, R., Strandby, R.B., Svendsen, L.B., Achiam, M.P., Steffensen, J.F., Søndergaard Svendsen, M.B. (2016): Laser Speckle Contrast Imaging for Monitoring Changes in Microvascular Blood Flow. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes* 56, 87–96.
- Aumüller, G., Aust, G., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., Mayerhofer, A., Mense, S., Reißig, D. (2020): *Anatomie. 5., korrigierte Auflage: Duale Reihe*. Stuttgart: Thieme.
- B. Braun Melsungen AG (2013): Sterofundin® ISO.
- Backer, D. de, Ortiz, J.A., Salgado, D. (2010): Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Current opinion in critical care* 16, 250–254.
- Bagchi, A., Eikermann, M. (2013): Mashed potatoes and maize: are the starches safe? *Anesthesiology* 118, 244–247.
- Bailey, R.W., Brengman, M.L., Fuh, K.C., Hamilton, S.R., Herlong, H.F., Bulkley, G.B. (2000): Hemodynamic pathogenesis of ischemic hepatic injury following cardiogenic shock/resuscitation. *Shock (Augusta, Ga.)* 14, 451–459.
- Behem, C.R., Friedheim, T., Wipper, S.H., Pinnschmidt, H.O., Graessler, M.F., Gaeth, C., Holthusen, H., Rapp, A., Suntrop, T., Haunschild, J., Etz, C.D., Trepte, C.J.C. (2020): Real-Time Assessment of Spinal Cord Microperfusion in a Porcine Model of Ischemia/Reperfusion. *Journal of visualized experiments : JoVE*.
- Behem, C.R., Graessler, M.F., Pinnschmidt, H.O., Duprée, A., Sandhu, H.K., Debus, E.S., Wipper, S.H., Trepte, C.J.C. (2019): Volume Based Resuscitation and Intestinal Microcirculation after Ischaemia/Reperfusion Injury: Results of an Exploratory Aortic Clamping Study in Pigs. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 57, 284–291.
- Beldi, G., Bosshard, A., Hess, O.M., Althaus, U., Walpoth, B.H. (2000): Transit time flow measurement: experimental validation and comparison of three different systems. *The Annals of thoracic surgery* 70, 212–217.
- Beloeil, H., Mazoit, J.-X., Benhamou, D., Duranteau, J. (2005): Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *British journal of anaesthesia* 95, 782–788.
- Bezemer, R., Klijn, E., Khalilzada, M., Lima, A., Heger, M., van Bommel, J., Ince, C. (2010): Validation of near-infrared laser speckle imaging for assessing microvascular (re)perfusion. *Microvascular research* 79, 139–143.
- Bilzer, M., Gerbes, A.L. (2000): Preservation injury of the liver: mechanisms and novel therapeutic strategies. *Journal of Hepatology* 32, 508–515.
- Brenner, B., Burckhardt, G., Draguhn, A., Ehmke, H., Eysel, U., Fandrey, J., Garnier, Y., Geiger, J., Gekle, M., Göbel, K., Singer, D. (2019): *Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

- Briers, D., Duncan, D.D., Hirst, E., Kirkpatrick, S.J., Larsson, M., Steenbergen, W., Stromberg, T., Thompson, O.B. (2013): Laser speckle contrast imaging: theoretical and practical limitations. *Journal of biomedical optics* 18, 66018.
- Briers, J.D. (2001): Laser Doppler, speckle and related techniques for blood perfusion mapping and imaging. *Physiological measurement* 22, R35-66.
- Bude, R.O., Rubin, J.M. (1999): Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 211, 411–417.
- Buhre, W., Korte-de Boer, D. de, Abreu, M.G. de, Scheeren, T., Gruenewald, M., Hoeft, A., Spahn, D.R., Zarbock, A., Daamen, S., Westphal, M., Brauer, U., Dehnhardt, T., Schmier, S., Baron, J.-F., Hert, S. de, Gavranović, Ž., Cholley, B., Vymazal, T., Szczeklik, W., Bornemann-Cimenti, H., Soro Domingo, M.B., Grintescu, I., Jankovic, R., Belda, J. (2022): Prospective, randomized, controlled, double-blind, multi-center, multinational study on the safety and efficacy of 6% Hydroxyethyl starch (HES) sOlution versus an Electrolyte solution In patients undergoing eleCtive abdominal Surgery: study protocol for the PHOENICS study. *Trials* 23, 168.
- Cabrales, P., Martini, J., Intaglietta, M., Tsai, A.G. (2006): Blood viscosity maintains microvascular conditions during normovolemic anemia independent of blood oxygen-carrying capacity. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 291, H581-90.
- Caiado, A.H.M., Blasbalg, R., Marcelino, A.S.Z., da Cunha Pinho, M., Chammas, M.C., da Costa Leite, C., Cerri, G.G., Oliveira, A.C. de, Bacchella, T., Machado, M.C.C. (2007): Complications of liver transplantation: multimodality imaging approach. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 27, 1401–1417.
- Calvo-Vecino, J.M., Ripollés-Melchor, J., Mythen, M.G., Casans-Francés, R., Balik, A., Artacho, J.P., Martínez-Hurtado, E., Serrano Romero, A., Fernández Pérez, C., Asuero de Lis, S. (2018): Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low-moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial). *British Journal of Anaesthesia* 120, 734–744.
- Cannistrà, M., Ruggiero, M., Zullo, A., Gallelli, G., Serafini, S., Maria, M., Naso, A., Grande, R., Serra, R., Nardo, B. (2016): Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *International journal of surgery (London, England)* 33 Suppl 1, S57-70.
- Carden, D.L., Granger, D.N. (2000): Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of pathology* 190, 255–266.
- Cecconi, M., Parsons, A.K., Rhodes, A. (2011): What is a fluid challenge? Current opinion in critical care 17, 290–295.
- Chappell, D., Jacob, M. (2014): Role of the glycocalyx in fluid management: Small things matter. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 28, 227–234.
- Chong, M.A., Wang, Y., Berbenetz, N.M., McConachie, I. (2018): Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *European journal of anaesthesiology* 35, 469–483.
- Coppola, S., Froio, S., Chiumello, D. (2014): Fluid resuscitation in trauma patients: what should we know? *Current opinion in critical care* 20, 444–450.

- Davis, J.W. (1994): The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *The Journal of trauma* 36, 168–172.
- Davis, M.A., Kazmi, S.M.S., Dunn, A.K. (2014): Imaging depth and multiple scattering in laser speckle contrast imaging. *JBO* 19, 86001.
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (2020): S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen. AWMF-Registernummer 001 - 020. Nürnberg.
- Du Percie Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M.T., Baker, M., Browne, W.J., Clark, A., Cuthill, I.C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S.T., Howells, D.W., Karp, N.A., Lazic, S.E., Lidster, K., MacCallum, C.J., Macleod, M., Pearl, E.J., Petersen, O.H., Rawle, F., Reynolds, P., Rooney, K., Sena, E.S., Silberberg, S.D., Steckler, T., Würbel, H. (2020): The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS biology* 18, e3000410.
- Dubin, A., Edul, V.S.K., Pozo, M.O., Murias, G., Canullán, C.M., Martins, E.F., Ferrara, G., Canales, H.S., Laporte, M., Estenssoro, E., Ince, C. (2008): Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Critical care medicine* 36, 535–542.
- Fercher, A.F., Briers, J.D. (1981): Flow visualization by means of single-exposure speckle photography. *Optics Communications* 37, 326–330.
- Fondevila, C., Busuttill, R.W., Kupiec-Weglinski, J.W. (2003): Hepatic ischemia/reperfusion injury—a fresh look. *Experimental and Molecular Pathology* 74, 86–93.
- Fresenius Kabi Deutschland GmbH (2015): Volulyte® 6 % Infusionslösung.
- Gavelli, F., Teboul, J.-L., Monnet, X. (2019): How can CO₂-derived indices guide resuscitation in critically ill patients? *Journal of thoracic disease* 11, S1528-S1537.
- Geis, S., Prantl, L., Gehmert, S., Lamby, P., Nerlich, M., Angele, P., Egger, L., Jung, E.M. (2011): TTP (time to PEAK) and RBV (regional blood volume) as valuable parameters to detect early flap failure. *Clinical hemorheology and microcirculation* 48, 81–94.
- Gelman, S. (1995): The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 82, 1026–1060.
- Gombotz, H., Zacharowski, K., Spahn, D.R., Büchler, M.W. (Hg.) (2013): Patient blood management. Individuelles Behandlungskonzept zur Reduktion und Vermeidung von Anämie und Blutverlust sowie zum rationalen Einsatz von Blutprodukten. 1. Aufl.: Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis. s.l.: Georg Thieme Verlag KG.
- Gressner, A.M., Gressner, O.A. (2019): De-Ritis-Quotient. In: Gressner, A.M., Arndt, T. (Hg.): *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*: Springer Reference Medizin, S. 673. Berlin, Heidelberg: Springer.
- (2011): *Guide for the care and use of laboratory animals*. 8. ed., 2. printing. Washington, D.C.: National Academies Press.
- Guillen, J. (2012): FELASA guidelines and recommendations. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* : JAALAS 51, 311–321.
- Hahn, R.G. (2017): Adverse effects of crystalloid and colloid fluids. *Anaesthesiology intensive therapy* 49, 303–308.

- Hamilton, W.F., Moore, J.W., Kinsman, J.M., Spurling, R.G. (1928): SIMULTANEOUS DETERMINATION OF THE PULMONARY AND SYSTEMIC CIRCULATION TIMES IN MAN AND OF A FIGURE RELATED TO THE CARDIAC OUTPUT. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 84, 338–344.
- He, H., Liu, D., Ince, C. (2018): Colloids and the Microcirculation. *Anesthesia and analgesia* 126, 1747–1754.
- Heeman, W., Maassen, H., Calon, J., van Goor, H., Leuvenink, H., van Dam, G.M., Boerma, E.C. (2021): Real-time visualization of renal microperfusion using laser speckle contrast imaging. *JBO* 26, 56004.
- Heeman, W., Steenbergen, W., van Dam, G., Boerma, E.C. (2019): Clinical applications of laser speckle contrast imaging: a review. *Journal of biomedical optics* 24, 1–11.
- Heinrich, P.C., Müller, M., Graeve, L. (Hg.) (2014): Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 9. Aufl. 2014: Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Heslin, R.T., Sutzko, D.C., Axley, J., Novak, Z., Aucoin, V.J., Patterson, M.A., Pearce, B.J., Passman, M.A., Scali, S.T., McFarland, G.E., Beck, A.W. (2021): Association between thoracoabdominal aneurysm extent and mortality after complex endovascular repair. *Journal of vascular surgery* 73, 1925-1933.e3.
- Hiltebrand, L.B., Kimberger, O., Arnberger, M., Brandt, S., Kurz, A., Sigurdsson, G.H. (2009): Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery. *Critical care (London, England)* 13, R40.
- Hoffmann, J.N., Vollmar, B., Laschke, M.W., Inthorn, D., Schildberg, F.W., Menger, M.D. (2002): Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 97, 460–470.
- Holmberg, M.J., Andersen, L.W. (2022): Adjustment for Baseline Characteristics in Randomized Clinical Trials. *JAMA* 328, 2155–2156.
- Hulde, N., Schwarz, M., Rehm, M. (2017): Volumenersatzlösungen. In: Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (Hg.): *Die Anästhesiologie. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*: Springer eBook Collection. Living reference work, continuously updated edition, S. 1–31. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Hulde, N., Schwarz, M., Rehm, M. (2019): Volumenersatzlösungen. In: Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (Hg.): *Die Anästhesiologie*: Springer Reference Medizin, S. 443–473. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Hyvelin, J.-M., Gaud, E., Costa, M., Helbert, A., Bussat, P., Bettinger, T., Frinking, P. (2017): Characteristics and Echogenicity of Clinical Ultrasound Contrast Agents: An In Vitro and In Vivo Comparison Study. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 36, 941–953.
- Ince, C. (2014): The rationale for microcirculatory guided fluid therapy. *Current opinion in critical care* 20, 301–308.
- Ince, C. (2015): Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Critical care (London, England)* 19 Suppl 3, S8.

- Jacob, M., Chappell, D., Rehm, M. (2019): Intraoperatives Flüssigkeitsmanagement. In: Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B. (Hg.): Die Anästhesiologie: Springer Reference Medizin, S. 995–1007. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Janotka, M., Ostadal, P. (2021): Biochemical markers for clinical monitoring of tissue perfusion. *Molecular and cellular biochemistry* 476, 1313–1326.
- Joosten, A., Coeckelenbergh, S., Alexander, B., Delaporte, A., Cannesson, M., Duranteau, J., Saugel, B., Vincent, J.-L., van der Linden, P. (2020): Hydroxyethyl starch for perioperative goal-directed fluid therapy in 2020: a narrative review. *BMC anesthesiology* 20, 209.
- Kaspar, M., Partovi, S., Aschwanden, M., Imfeld, S., Baldi, T., Uthoff, H., Staub, D. (2015): Assessment of microcirculation by contrast-enhanced ultrasound: a new approach in vascular medicine. *Swiss medical weekly* 145, w14047.
- Kendrick, J.B., Kaye, A.D., Tong, Y., Belani, K., Urman, R.D., Hoffman, C., Liu, H. (2019): Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 35, S29-S34.
- Kimberger, O., Arnberger, M., Brandt, S., Plock, J., Sigurdsson, G.H., Kurz, A., Hildebrand, L. (2009): Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology* 110, 496–504.
- Kirov, M.Y., Kuzkov, V.V., Saugel, B. (Hg.) (2021): *Advanced Hemodynamic Monitoring: Basics and New Horizons*. 1st ed. 2021: Springer eBook Collection. Cham: Springer International Publishing; Imprint Springer.
- Kolachala, V.L., Jiang, R., Abramowsky, C.R., Gupta, N.A. (2016): Contrast-Based Real-Time Assessment of Microcirculatory Changes in a Fatty Liver After Ischemia Reperfusion Injury. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 62, 429–436.
- Koti, R.S., Yang, W., Dashwood, M.R., Davidson, B.R., Seifalian, A.M. (2002): Effect of ischemic preconditioning on hepatic microcirculation and function in a rat model of ischemia reperfusion injury. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 8, 1182–1191.
- Kozek-Langenecker, S.A. (2015): Fluids and coagulation. *Current opinion in critical care* 21, 285–291.
- Kurtz, A. (2019): Die CO₂-Bindungskurve. In: Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S. (Hg.): *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage: Georg Thieme Verlag KG.
- Lang, G. (2012): *Histotechnik. Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik*. 2nd ed. Dordrecht: Springer.
- Larsen, R. (2016): Störungen des Säure-Basen-Haushalts. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*, 822–831.
- László, I., Janovszky, Á., Lovas, A., Vargán, V., Öveges, N., Tánczos, T., Mikor, A., Trásy, D., Lóderer, Z., Piffkó, J., Szabó, A., Molnár, Z. (2019): Effects of goal-directed crystalloid vs. colloid fluid therapy on microcirculation during free flap surgery: A randomised clinical trial. *European journal of anaesthesiology* 36, 592–604.

- Li, H., Lu, J., Zhou, X., Pan, D., Guo, D., Ling, H., Yang, H., He, Y., Chen, G. (2017): Quantitative Analysis of Hepatic Microcirculation in Rabbits After Liver Ischemia-Reperfusion Injury Using Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology* 43, 2469–2476.
- Litton, E., Morgan, M. (2012): The PiCCO monitor: a review. *Anaesthesia and intensive care* 40, 393–409.
- Liu, A., Fang, H. (2020): Ischemic Preconditioning on Liver Ischemia Reperfusion Injury: How Far is the Bedside from the Bench? *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research* 33, 884–885.
- Ltaief, Z., Schneider, A.G., Liaudet, L. (2021): Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO₂ gap. *Critical care (London, England)* 25, 318.
- Luxembourg, B., Krause, M., Lindhoff-Last, E. (2007): Basiswissen Gerinnungslabor. *Dtsch Arztebl International* 104, A-1489.
- Malhi, H., Gores, G.J., Lemasters, J.J. (2006): Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths? *Hepatology (Baltimore, Md.)* 43, S31-44.
- Mancinelli, R., Glaser, S., Francis, H., Carpino, G., Franchitto, A., Vetusch, A., Sferra, R., Pannarale, L., Venter, J., Meng, F., Alpini, G., Onori, P., Gaudio, E. (2015): Ischemia reperfusion of the hepatic artery induces the functional damage of large bile ducts by changes in the expression of angiogenic factors. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 309, G865-73.
- Marik, P.E., Lemson, J. (2014): Fluid responsiveness: an evolution of our understanding. *British Journal of Anaesthesia* 112, 617–620.
- Marty, B., Morales, C.C., Tozzi, P., Ruchat, P., Chassot, P.-G., Segesser, L.K. von (2004): Partial inflow occlusion facilitates accurate deployment of thoracic aortic endografts. *Journal of Endovascular Therapy* 11, 175–179.
- Massberg, S., Messmer, K. (1998): The nature of ischemia/reperfusion injury. *Transplantation Proceedings* 30, 4217–4223.
- McIntire, L.V., Frangos, J.A., Rhee, B.G., Eskin, S.G., Hall, E.R. (1987): The effect of fluid mechanical stress on cellular arachidonic acid metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences* 516, 513–524.
- McNaughton, D.A., Abu-Yousef, M.M. (2011): Doppler US of the liver made simple. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 31, 161–188.
- Menger, M.D., Pelikan, S., Steiner, D., Messmer, K. (1992): Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "reflow paradox". *American Journal of Physiology-Legacy Content* 263, H1901-6.
- Messina, A., Pelaia, C., Bruni, A., Garofalo, E., Bonicolini, E., Longhini, F., Dellara, E., Saderi, L., Romagnoli, S., Sotgiu, G., Cecconi, M., Navalesi, P. (2018): Fluid Challenge During Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia and analgesia* 127, 1353–1364.
- Millar, Inc. (2013): Mikro-Tip® Catheter Pressure Transducer. Instructions for Use.

- Mitra, S., Khandelwal, P. (2009): Are all colloids same? How to select the right colloid? Indian Journal of Anaesthesia 53, 592–607.
- Montalvo-Jave, E.E., Escalante-Tattersfield, T., Ortega-Salgado, J.A., Piña, E., Geller, D.A. (2008): Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. The Journal of surgical research 147, 153–159.
- Montalvo-Jave, E.E., Piña, E., Montalvo-Arenas, C., Urrutia, R., Benavente-Chenhalls, L., Peña-Sanchez, J., Geller, D.A. (2009): Role of ischemic preconditioning in liver surgery and hepatic transplantation. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 13, 2074–2083.
- Mutter, T.C., Ruth, C.A., Dart, A.B. (2013): Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. The Cochrane database of systematic reviews, CD007594.
- Nastos, C., Kalimeris, K., Papoutsidakis, N., Tasoulis, M.-K., Lykoudis, P.M., Theodoraki, K., Nastou, D., Smyrniotis, V., Arkadopoulos, N. (2014): Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. Oxidative medicine and cellular longevity 2014, 906965.
- Naumann, D.N., Beaven, A., Dretzke, J., Hutchings, S., Midwinter, M.J. (2016): Searching For the Optimal Fluid to Restore Microcirculatory Flow Dynamics After Haemorrhagic Shock: A Systematic Review of Preclinical Studies. Shock (Augusta, Ga.) 46, 609–622.
- Ospina-Tascon, G., Neves, A.P., Occhipinti, G., Donadello, K., Büchele, G., Simion, D., Chierego, M.-L., Silva, T.O., Fonseca, A., Vincent, J.-L., Backer, D. de (2010): Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. Intensive care medicine 36, 949–955.
- Palma, C.D., Mamba, M., Geldenhuys, J., Fadahun, O., Rossaint, R., Zacharowski, K., Brand, M., Díaz-Cambronero, Ó., Belda, J., Westphal, M., Brauer, U., Dormann, D., Dehnhardt, T., Hernandez-Gonzalez, M., Schmier, S., Korte, D. de, Planí, F., Buhre, W. (2022): PragmaTic, prospEctive, randomized, controlled, double-blind, mulTi-centre, multinational study on the safety and efficacy of a 6% HydroxYethyl Starch (HES) solution versus an electrolyte solution in trauma patients: study protocol for the TETHYS study. Trials 23, 456.
- Peralta, C., Jiménez-Castro, M.B., Gracia-Sancho, J. (2013): Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. Journal of Hepatology 59, 1094–1106.
- (2022): physioklin.de: Beurteilung derzeitiger Infusionslösungen. URL: <https://www.physioklin.de/physiofundin/beurteilung-derzeitiger-infusionsloesungen.html> (Aufruf am 24.01.2022).
- Pulsion Medical Systems SE (2018): PiCCO Technology. Hemodynamic monitoring at the highest level.
- Rehm, M., Hulde, N., Kammerer, T., Meidert, A.S., Hofmann-Kiefer, K. (2017): Stand der Wissenschaft in der Flüssigkeits- und Volumentherapie : Ein anwenderfreundliches Stufenkonzept. Der Anaesthesist 66, 153–167.
- Reiterer, C., Kabon, B., Halvorson, S., Sessler, D.I., Mascha, E.J., Kurz, A. (2022): Hemodynamic Responses to Crystalloid and Colloid Fluid Boluses during Noncardiac Surgery. Anesthesiology 136, 127–137.

- Renz, H. (2018): Praktische Labordiagnostik. Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage: De Gruyter Studium. Berlin, Boston: De Gruyter.
- Reuter, D.A., Goetz, A.E. (2005): Messung des Herzzeitvolumens. *Der Anaesthesist* 54, 1135-51; quiz 1152-3.
- Reuter, D.A., Huang, C., Edrich, T., Shernan, S.K., Eltzschig, H.K. (2010): Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesthesia and analgesia* 110, 799–811.
- (2024): Risikoinformationen - Rote-Hand-Brief zu Hydroxyethylstärke (HES)-haltigen Infusionslösungen: Maßnahmen zur Minimierung von Risiken im Zusammenhang mit der Off-Label-Anwendung. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-hes.html> (Aufruf am 05.02.2024).
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M. (2001): Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 345, 1368–1377.
- Roussi, J., André, P., Samama, M., Pignaud, G., Bonneau, M., Laporte, A., Drouet, L. (1996): Platelet functions and haemostasis parameters in pigs: Absence of side effects of a procedure of general anaesthesia. *Thrombosis research* 81, 297–305.
- Sakka, S.G., Rühl, C.C., Pfeiffer, U.J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A. (2000): Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive care medicine* 26, 180–187.
- Saugel, B., Kouz, K., Scheeren, T.W.L. (2019): The '5 Ts' of perioperative goal-directed haemodynamic therapy. *British Journal of Anaesthesia* 123, 103–107.
- Saugel, B., Scheeren, T.W.L., Teboul, J.-L. (2017): Ultrasound-guided central venous catheter placement: a structured review and recommendations for clinical practice. *Critical care (London, England)* 21, 225.
- Saugel, B., Trepte, C.J., Heckel, K., Wagner, J.Y., Reuter, D.A. (2015): Hemodynamic management of septic shock: is it time for "individualized goal-directed hemodynamic therapy" and for specifically targeting the microcirculation? *Shock (Augusta, Ga.)* 43, 522–529.
- Schäper, J., Ahmed, R., Schäfer, T., Elster, A., Enigk, F., Habazettl, H., Mousa, S., Schäfer, M., Welte, M. (2008): Volume therapy with colloid solutions preserves intestinal microvascular perfusion in endotoxaemia. *Resuscitation* 76, 120–128.
- Scheeren, T.W.L., Wicke, J.N., Teboul, J.-L. (2018): Understanding the carbon dioxide gaps. *Current opinion in critical care* 24, 181–189.
- Schelzig, H., Sunder-Plassmann, L., Träger, K., Georgieff, M., Radermacher, P., Fröba, G. (2003): Ischämie- und Reperfusion des intestinalen und hepatischen Stromgebiets bei thorakalen Crossclamping. *Gefäßchirurgie* 8, 92–99.
- Schierling, W., Wipper, S., Behem, C.R., Hinck, D.C., Trepte, C.J., Debus, E.S., Pfister, K. (2019): Sonographic real-time imaging of tissue perfusion in a porcine haemorrhagic shock model. *Ultrasound in medicine & biology* 45, 2797–2804.

- Schmidt, E., Schmidt, F.W., Manns, M.P., Ballmann, M. (Hg.) (2000): Lebererkrankungen. Pathophysiologie - Diagnostik - Therapie ; ein Zwischenbericht für Klinik und Praxis ; mit 136 Tabellen. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Seldinger, S.I. (1953): Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica* 39, 368–376.
- Shin, C.H., Long, D.R., McLean, D., Grabitz, S.D., Ladha, K., Timm, F.P., Thevathasan, T., Pieretti, A., Ferrone, C., Hoeft, A., Scheeren, T.W.L., Thompson, B.T., Kurth, T., Eikermann, M. (2018): Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. *Annals of Surgery* 267, 1084–1092.
- Shoemaker, W.C., Appel, P.L., Kram, H.B., Waxman, K., Lee, T.S. (1988): Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94, 1176–1186.
- Striebel, H.W. (2020): Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin. 10., aktualisierte Auflage. Stuttgart, NewYork: Georg Thieme Verlag.
- Strnad, P., Tacke, F., Koch, A., Trautwein, C. (2017): Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 14, 55–66.
- Strunden, M.S., Bornscheuer, A., Schuster, A., Kiefmann, R., Goetz, A.E., Heckel, K. (2012): Glycocalyx degradation causes microvascular perfusion failure in the ex vivo perfused mouse lung: hydroxyethyl starch 130/0.4 pretreatment attenuates this response. *Shock (Augusta, Ga.)* 38, 559–566.
- Stureson, C., Milstein, D.M.J., Post, I.C.J.H., Maas, A.M., van Gulik, T.M. (2013): Laser speckle contrast imaging for assessment of liver microcirculation. *Microvascular research* 87, 34–40.
- Suttner, S. (2011): Hämodynamisches Monitoring. *DoctorConsult - The Journal. Wissen für Klinik und Praxis* 2, e221-e227.
- Suzuki, S., Toledo-Pereyra, L.H., Rodriguez, F.J., Cejalvo, D. (1993): Neutrophil infiltration as an important factor in liver ischemia and reperfusion injury. Modulating effects of FK506 and cyclosporine. *Transplantation* 55, 1265–1272.
- Tanaka, K., Numata, K., Morimoto, M., Shirato, K., Saito, S., Imada, T., Arata, S., Sugiyama, M. (2004): Elevated resistive index in the hepatic artery as a predictor of fulminant hepatic failure in patients with acute viral hepatitis: a prospective study using Doppler ultrasound. *Digestive diseases and sciences* 49, 833–842.
- Theodoraki, K., Arkadopoulos, N., Fragulidis, G., Voros, D., Karapanos, K., Markatou, M., Kostopanagiotou, G., Smyrniotis, V. (2006): Transhepatic lactate gradient in relation to liver ischemia/reperfusion injury during major hepatectomies. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 12, 1825–1831.
- Thomas, L. (2024a): Kapitel 01: Enzyme. URL: <https://www.labor-und-diagnose.de/k01.html> (Aufruf am 24.11.2024).
- Thomas, L. (2024b): Kapitel 05: Stoffwechsel-Parameter. URL: <https://www.labor-und-diagnose.de/k05.html> (Aufruf am 22.11.2024).

- Toffaletti, J.G. (1991): Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 28, 253–268.
- Vallet, B., Pinsky, M.R., Cecconi, M. (2013): Resuscitation of patients with septic shock: please "mind the gap"! *Intensive care medicine* 39, 1653–1655.
- van Beest, P.A., Lont, M.C., Holman, N.D., Loef, B., Kuiper, M.A., Boerma, E.C. (2013): Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive care medicine* 39, 1034–1039.
- Vaz, P.G., Humeau-Heurtier, A., Figueiras, E., Correia, C., Cardoso, J. (2016): Laser Speckle Imaging to Monitor Microvascular Blood Flow: A Review. *IEEE reviews in biomedical engineering* 9, 106–120.
- Vries, Y. de, Meijenfildt, F.A. von, Porte, R.J. (2018): Post-transplant cholangiopathy: Classification, pathogenesis, and preventive strategies. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* 1864, 1507–1515.
- Wanner, G.A., Ertel, W., Müller, P., Höfer, Y., Leiderer, R., Menger, M.D., Messmer, K. (1996): Liver ischemia and reperfusion induces a systemic inflammatory response through Kupffer cell activation. *Shock (Augusta, Ga.)* 5, 34–40.
- Welborn, M.B., Oldenburg, H.S., Hess, P.J., Huber, T.S., Martin, T.D., Rauwerda, J.A., Wesdorp, R.I., Espat, N.J., Copeland, E.M., Moldawer, L.L., Seeger, J.M. (2000): The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Critical care medicine* 28, 3191–3197.
- Westphal, M., James, M.F.M., Kozek-Langenecker, S., Stocker, R., Guidet, B., van Aken, H. (2009): Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology* 111, 187–202.
- Wollborn, J., Jung, C., Göbel, U., Bruno, R.R. (2020): Evaluation der Mikrozirkulation bei kritisch kranken Patienten : Relevanz, praktische Möglichkeiten und wissenschaftliche Evidenz. *Der Anaesthesist* 69, 753–757.
- Zammert, M., Gelman, S. (2016): The pathophysiology of aortic cross-clamping. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 30, 257–269.
- Zander, R. (2002): Diagnostische und therapeutische Bedeutung von Base Excess und Laktatkonzentration. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 37, 343–346.
- Zimmerman, R., Tsai, A.G., Salazar Vázquez, B.Y., Cabrales, P., Hofmann, A., Meier, J., Shander, A., Spahn, D.R., Friedman, J.M., Tartakovsky, D.M., Intaglietta, M. (2017): Posttransfusion Increase of Hematocrit per se Does Not Improve Circulatory Oxygen Delivery due to Increased Blood Viscosity. *Anesthesia and analgesia* 124, 1547–1554.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
AP	Alkalische Phosphatase
CEUS	<i>contrast-enhanced ultrasound</i>
ChE	Cholinesterase
dCO ₂	Veno-arterielle CO ₂ -Differenz
DO ₂	Sauerstoffangebot
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ESL	<i>endothelial surface layer</i>
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
F _{Et}	Endexpiratorischer Narkosegasanteil
GDFT	<i>goal-directed fluid therapy</i> (zielgerichtete Flüssigkeitstherapie)
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HES	Hydroxyethylstärke
HZV	Herzzeitvolumen
IE	Internationale Einheiten
IPC	Ischämische Präkonditionierung
IRS	Ischämie-Reperfusionssyndrom
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
LSCI	<i>Laser Speckle Contrast Imaging</i>
M	Messzeitpunkt
M.	Musculus
MS	Molare Substitution
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NO	Stickstoffmonoxid

PAK	Pulmonalarterienkatheter
PATD	Pulmonalarterielle Thermodilution
PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i>
PEEP	<i>positive end-expiratory pressure</i>
PiCCO	<i>Pulse Contour Cardiac Output</i>
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
RI	<i>Resistance Index (auch Resistive Index)</i>
ROI	<i>region of interest</i>
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand
TCPTD	Transkardiopulmonale Thermodilution
TTFM	<i>transit time flow measurement</i>
TTP	<i>time to peak</i>
V.	Vena
VLS	Volumenladeschrittprotokoll
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Strukturmodell eines Zentralvenenläppchens (Lobulus hepatis) (Aumüller et al. 2020)	2
Abbildung 2 Überblick über die multiplen pathophysiologischen Prozesse im Ischämie-Reperfusionssyndrom der Leber (Bhogal et al., 2020)	3
Abbildung 3 Vereinfachte Darstellung der Beziehung zwischen Flüssigkeitsgabe und Komplikationen auf mikrozirkulatorischer Ebene (Ince, 2014)	7
Abbildung 4 Präparation, proximale Ligatur und distale Umschlingung der A. femoralis dexter	16
Abbildung 5 Eingebrachter PiCCO-Katheter in die A. femoralis dexter	16
Abbildung 6 Präparation der A. carotis interna dextra (im Bild links) und V. jugularis interna dextra (im Bild rechts) nach medianem Halsschnitt	17
Abbildung 7 Einliegende arterielle und venöse Schleuse	17
Abbildung 8 Präparation der Aorta descendens (Behem et al., 2020)	19
Abbildung 9 Markierung des Klemmbereichs mittels vessel loop und proximal davon angelegte Blutflusssonde (Behem et al., 2020)	19
Abbildung 10 Exposition des Lobus hepatis sinister	20
Abbildung 11 Grafischer Versuchsablauf	23
Abbildung 12 Frank-Starling-Kurve (Russell et al., 2020)	25
Abbildung 13 Schematische Darstellung der Entstehung eines Laser-Speckle-Musters	26
Abbildung 14 Parametrische Darstellung des Kontrastmittelverhaltens in der Leber und Auswertung der korrespondierenden time-to-peak-Kurven in drei region of interests (Schierling et al., 2019)	29
Abbildung 15 Farbkodierte Dopplersonografie der Leber und Bestimmung des Resistance Index an der typischen Pulskurve einer Leberarterie (Schierling et al., 2019)	30
Abbildung 16 Vergleich der pulmonalarteriellen und transkardiopulmonalen Thermodilutionskurven (Reuter et al. 2010)	34
Abbildung 17 Darstellung und Auswertung der Flux-Werte in einem pseudocolorisierten Bild zu den Zeitpunkten M0, M2 und M5 bei Tieren der kolloiden Therapiegruppe (links) und der kristalloiden Therapiegruppe (rechts)	45

Abbildung 18 Sinusoidale Stauung	48
Abbildung 19 Zytoplasmatische Vakuolenbildung	48
Abbildung 20 Leberzellnekrose	49

10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Einteilung der zwei Versuchsgruppen	20
Tabelle 2 Histologische Kriterien für die Beurteilung des Leberzellschadens nach schwerem Ischämie-Reperfusionssyndrom (Suzuki et al. 1993).....	31
Tabelle 3 Mikro- und makrohämodynamische sowie metabolische Parameter zum Zeitpunkt M0. Mittelwerte mit Standardabweichung	41
Tabelle 4 Laborparameter zum Messzeitpunkt M5. Geschätzte Mittelwerte und 95 %- Konfidenzintervall.....	50
Tabelle 5 Makrohämodynamische und metabolische Parameter zum Messzeitpunkt M5. Geschätzte Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervall	51
Tabelle 6 Schematischer Versuchsablauf	80
Diagramm 1 Geschätzte mFlux-Werte sowie 95 %-Konfidenzintervalle nach Therapiegruppe zum primären Endpunkt	43
Diagramm 2 mFlux-Werte in Abhängigkeit des Messpunkts	44
Diagramm 3 Time-to-peak in Sekunden in Abhängigkeit des Messpunkts. Geschätzte Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall	46
Diagramm 4 Resistance Index in Abhängigkeit des Messpunkts. Geschätzte Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall	47
Diagramm 5 Häufigkeitsverteilung der erreichten Suzuki-Scorepunkte in Abhängigkeit der Therapiegruppe	49

11 VERÖFFENTLICHUNGEN

Behem, C. R., Friedheim, T., Wipper, S. H., Pinnschmidt, H. O., Graessler, M. F., Gaeth, C., Holthusen, H., Rapp, A., **Suntrop, T.**, Haunschild, J., Etz, C. D., & Trepte, C. J. C. (2020). Real-Time Assessment of Spinal Cord Microperfusion in a Porcine Model of Ischemia/Reperfusion. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (166), 10.3791/62047.

Behem, C. R., Friedheim, T., Holthusen, H., Rapp, A., **Suntrop, T.**, Graessler, M. F., Pinnschmidt, H. O., Wipper, S. H., von Lucadou, M., Schwedhelm, E., Renné, T., Pfister, K., Schierling, W., & Trepte, C. J. C. (2023). Goal-directed colloid versus crystalloid therapy and microcirculatory blood flow following ischemia/reperfusion. *Microvascular Research*, (152), 10.1016/j.mvr.2023.104630.

12 ANHANG

Tabelle 6: Schematischer Versuchsablauf

Arbeitsschritt	Details
Prämedikation und Sedation	<u>Intramuskuläre Injektion:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Ketamin 20 mg/kg KG - Azaperon 4 mg/kg KG - Midazolam 0,1 mg/kg KG - Atropin 1 mg
Intubation und Basismonitoring	<u>Monitoring:</u> 5-Kanal-EKG, Pulsoxymetrie, Kapnometrie, Atemfrequenz, Temperatur
Narkose	<u>Kontinuierliche intravenöse Infusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Fentanyl 0,01 mg/kg KG/h <u>Inhalation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Sevofluran (F_{et} 2,0 %) <u>Volumenkontrollierte Beatmung:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Tidalvolumen 10 ml/kg KG, FiO_2 0,4, PEEP 10 cmH₂O, I:E 1:1,6
Präparation	<u>Leisten:</u> <ul style="list-style-type: none"> - A. femoralis dexter: PiCCO-Katheter - A. femoralis sinister: 6 mm Flowprobe <u>Hals:</u> <ul style="list-style-type: none"> - A. carotis interna dextra: 8F-Schleuse inkl. aortalem Druckkatheter - V. jugularis interna dextra: 8F-Schleuse inkl. Swan-Ganz-Katheter - V. jugularis externa dextra: perkutane ZVK-Anlage <u>Thorakotomie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - LA-Katheter - Aorta: Flowprobe und Markierung des Klemmbereichs <u>Laparotomie:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> - Blasenkatheter und Urinmesssystem - Exposition des linken Leberlappens 	
Randomisierung	<u>Versuchsgruppe 1:</u> Kristalloide Flüssigkeitstherapie	<u>Versuchsgruppe 2:</u> Kolloide Flüssigkeitstherapie
Messpunkt 0 (M0): Baseline-Messung	<u>Makrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Transkardiopulmonale und pulmonalerterielle HZV-Messung <u>Mikrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Laser Speckle Contrast Imaging (mFlux) - Kontrastmittelultraschall (TTP) - Dopplersonografie (RI) <u>Vitalparameter</u> <u>BGA:</u> zentralvenös, arteriell, gemischt-venös <u>Venöse Blutentnahme:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ALT, AST, GGT, AP, Bilirubin, Quick-Wert, ChE 	
1. Hämodynamische Optimierung/ Volumenladeschritte (VLS1)	Durchführung eines Volumenladeschrittprotokolls mit Infusion von je 7 ml/kg KG Infusionslösung in beiden Gruppen ➔ Ziel: $\Delta\text{HZV} \leq 15\%$	
Messpunkt 1 (M1)	<u>Makrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Transkardiopulmonale und pulmonalerterielle HZV-Messung <u>Mikrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Laser Speckle Contrast Imaging (mFlux) - Kontrastmittelultraschall (TTP) - Dopplersonografie (RI) <u>Vitalparameter</u> <u>BGA:</u> zentralvenös, arteriell, gemischt-venös	
Ischämie	<u>Ischämische Präkonditionierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Minute - 2 Minuten - 5 Minuten 	

	<ul style="list-style-type: none"> - 10 Minuten <u>Ischämie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - 30 Minuten <u>Reperusionsphasen zwischen den Intervallen:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bis zur Normalisierung des Flussprofils der A. femoralis sinister bzw. max. 5 Minuten
Messpunkt 2 (M2): Am Ende der maximalen Ischämie	<u>Makrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Transkardiopulmonale und pulmonalarterielle HZV-Messung <u>Mikrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Laser Speckle Contrast Imaging (mFlux) - Kontrastmittelultraschall (TTP) - Dopplersonografie (RI) <u>Vitalparameter</u> <u>BGA:</u> zentralvenös, arteriell, gemischt-venös
Reperfusion	<ul style="list-style-type: none"> - Infusion von 7 ml/kg KG Infusionslösung - Bolusinjektionen von Adrenalin/Noradrenalin ➔ Ziel: MAP \geq 60 mmHg
Messpunkt 3 (M3): 1 h nach Reperfusion	<u>Makrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Transkardiopulmonale und pulmonalarterielle HZV-Messung <u>Mikrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Laser Speckle Contrast Imaging (mFlux) - Kontrastmittelultraschall (TTP) - Dopplersonografie (RI) <u>Vitalparameter</u> <u>BGA:</u> zentralvenös, arteriell, gemischt-venös
2. Hämodynamische Optimierung/ Volumenladeschritte (VLS2)	Durchführung eines Volumenladeschrittprotokolls mit Infusion von je 7 ml/kg KG Infusionslösung in beiden Gruppen ➔ Ziel: Δ HZV \leq 15 %

Messpunkt 4 (M4)	<u>Makrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Transkardiopulmonale und pulmonalarterielle HZV-Messung <u>Mikrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Laser Speckle Contrast Imaging (mFlux) - Kontrastmittelultraschall (TTP) - Dopplersonografie (RI) <u>Vitalparameter</u> <u>BGA:</u> zentralvenös, arteriell, gemischt-venös
Messpunkt 5 (M5): 4,5 h nach Induktion des Ischämie-Reperfusionssyndroms	<u>Makrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Transkardiopulmonale und pulmonalarterielle HZV-Messung <u>Mikrozirkulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Laser Speckle Contrast Imaging (mFlux) - Kontrastmittelultraschall (TTP) - Dopplersonografie (RI) <u>Vitalparameter</u> <u>BGA:</u> zentralvenös, arteriell, gemischt-venös <u>Venöse Blutentnahme:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ALT, AST, GGT, AP, Bilirubin, Quick-Wert, ChE
Tötung und Organentnahme	<ul style="list-style-type: none"> - Kaliumchlorid 20 ml - Explantation der Leber und Vorbereitung für histologische Diagnostik: Fixierung in Formaldehydlösung

13 ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter Betreuung von Dr. Christoph Behem und Supervision von Prof. Dr. Constantin Trepte durchgeführt.

Die Studie wurde von Prof. Dr. Constantin Trepte, Dr. Christoph Behem und Dr. Till Friedheim konzipiert. Der Tierversuchsantrag wurde von Dr. Behem gestellt.

Die Tierversuche wurden von Dr. Behem und Dr. Friedheim mit Unterstützung von Hannes Holthusen, Adina Rapp und mir durchgeführt. In diesen Versuchen erfolgte die Datenerhebung. Dabei war ich insbesondere mit der Vor- und Nachbereitung der Versuche und der Dokumentation von Messwerten betraut. Anschließend wurden die für diese Arbeit relevanten Daten von mir analysiert und für die statistische Auswertung vorbereitet. Diese erfolgte schließlich in enger Rücksprache mit Herrn Dr. Hans O. Pinnschmidt vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie.

Ich zeichne mich für die Erstellung der Tabellen und Diagramme verantwortlich. Die verwendeten Fotografien stammen ebenfalls von mir, sofern keine andere Quelle genannt wurde.

Die Anfertigung der histologischen Schnitte erfolgte nach Anleitung durch Astrid Becker aus der Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin.

Ich versichere, dass ich das Manuskript selbstständig verfasst und keine weiteren als die gekennzeichneten Quellen verwendet habe.

14 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen. Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

15 DANKSAGUNG

Zunächst bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Constantin Trepte für die Möglichkeit, dieses spannende Thema bearbeiten und Forschung auf höchstem Niveau durchführen zu können.

Mein größter Dank gilt Dr. Christoph Behem für die hervorragende Betreuung, insbesondere für die herzliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe trotz Immobilität, die humorvolle Versuchsleitung, die fachliche Expertise und die vielen hilfreichen Korrekturen.

Till Friedheim, Hannes Holthusen und Adina Rapp danke ich für die intensive, lehrreiche und überaus unterhaltsame Zeit im Labor, welche mir nachhaltig in Erinnerung geblieben ist.

Dank gebührt auch Dr. Hans O. Pinnschmidt, ohne den keine sinnvolle Statistik zustande gekommen wäre, sowie Astrid Becker, die mich in die histologischen Techniken eingeführt hat.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie für die fortwährende Unterstützung, Sebastian für die motivierenden Nachfragen und Karo für die stets präsente emotionale Begleitung durch diese Zeit.