

Aus dem Zentrum für Chirurgie der Universität Heidelberg
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Markus W. Büchler)
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Markus W. Büchler)

**Die Mikrodialyse zum Monitoring der Dünndarmischämie
und Differenzierung einer arteriellen
von einer venösen Ischämie am Schwein**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr.sc.hum.)
an der Medizinischen Fakultät Heidelberg
der Ruprecht-Karls-Universität
vorgelegt von
Negin Soleymanzadeh Gharabaghi
aus Teheran
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Hans-Georg Kräusslich

Doktorvater: Prof. Dr. med. Arianeb Mehrabi

Meiner Familie,
die mich stets unterstützt.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	4
ABBILDUNG- UND TABELLENVERZEICHNIS	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
1. EINLEITUNG.....	9
1.1. Die Dünndarmischämie	9
1.2. Die Mikrodialyse	12
1.4. Zielsetzung dieser Arbeit	15
2. MATERIAL UND METHODEN	16
2.1. Studiendesign.....	16
2.2. Studienaufbau	16
2.2.1. Präoperative Tierhaltung	16
2.2.2. Narkose	17
2.2.3. Gefäßzugang	17
2.2.4. Mediane Laparotomie und Präparation der Darmgefäße.....	18
2.2.5. Anlage eines Mikrodialysekatheters am Darm	19
2.2.6. Vorbereitung der Mikrodialyse am Darm	19
2.2.7. Experimentelle Induktion einer Darmischämie.....	20
2.2.8. Intraoperatives Monitoring.....	21
2.2.9. Beendigung der Versuche	21
2.3. Auswertung der Microdialyse Proben.....	21
2.4. Statistische Analyse	22
3. ERGEBNISSE.....	23
3.1. Hämodynamische Parameter	23
3.2. Mikrodialyse Parameter	25
3.2.1. Glukose.....	25
3.2.2. Laktat.....	26
3.2.3. Pyruvat	27
3.2.4. Laktat/Pyruvat-Verhältnis	28

3.2.5. Glycerin	29
3.2.6. Glutamat	30
3.3. Bestimmung der Cut-off-Werte in der Microdialyse	31
4. DISKUSSION	37
5. ZUSAMMENFASSUNG	46
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	48
7. EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN.....	60
8. LEBENSLAUF	62
9. DANKSAGUNG	64
10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	65

Abbildung- und Tabellenverzeichnis

<u>Abbildung 1: Darstellung des MD-Katheters (rechts), vergrößerte Darstellung der MD-Sonde (links) (eigene Darstellung)</u>	13
<u>Abbildung 2: Funktionsweise eine Mikrodialyse (eigene Darstellung)</u>	14
<u>Abbildung 3: Versuchsaufbau</u>	17
<u>Abbildung 4: Darstellung der Arteria mesenterica superior (AMS), auf dem Bild ist diese unterfahren mit einer Overholtklemme</u>	18
<u>Abbildung 5: Darstellung der Vena mesenterica superior (VMS), auf dem Bild ist diese mit einem gelben Gefäßzügel umfahren</u>	18
<u>Abbildung 6: Subseröse Platzierung des MD-Katheters im mesenterialen Bereich des Dünndarms</u>	19
<u>Abbildung 7: Darm nach AMS-Verschluss (links); Darm nach VMS-Verschluss (rechts)</u>	20
<u>Abbildung 8: Hämodynamischen Parameter: Mittlerer arterieller Druck. Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). $p > 0.05$ zwischen beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt der Messungen</u>	23
<u>Abbildung 9: Hämodynamischen Parameter: Zentral venöser Druck. Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). $p > 0.05$ zwischen beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt der Messungen</u>	24
<u>Abbildung 10: Intestinale Gewebeglukose (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen</u>	25
<u>Abbildung 11: Intestinales Gewebelaktat, (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen</u>	26
<u>Abbildung 12: Intestinales Pyruvat (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen</u>	27
<u>Abbildung 13: Laktat/Pyruvat-Verhältnis im intestinalen Gewebe (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen</u>	28

Abbildung 14: Intestinales Gewebeglycerol (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen. 29

Abbildung 15: Intestinales Gewebeglutamat (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen. 30

Tabelle 1: Prozentwerte nach Beginn der Ischämie bezogen auf die intestinale Gewebekonzentration von Glukose, Laktat sowie und das Laktat/Pyruvat Verhältnis. Die Prozentwerte beziehen sich auf die Konzentration im Zeitraum von der ersten bis zur sechsten Stunde. 31

Tabelle 2: Analyse zum Nachweis einer arteriellen Ischämie anhand der intestinalen Laktat Gewebewerten. AUC = Area under the curve; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall...... 33

Tabelle 3: Analyse zum Nachweis einer arteriellen Ischämie anhand der intestinalen Laktat/Pyruvat (L/P) Gewebewerten. AUC = Area under the curve; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall. 34

Tabelle 4: Analyse zum Nachweis einer arteriellen Ischämie anhand der intestinalen Glukosewerten. AUC = Area under the curve; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall. 35

Abkürzungsverzeichnis

AI Arterielle intestinale Ischämie

AMS Arteria mesenterica superior

CRP C-reaktives Protein

DD Dünndarm

DDI Dünndarmischämie

KDS Kurzdarmsyndrom

L/P Laktat/Pyruvat-Verhältnis

MAD Mittlerer arterieller Druck

MD Mikrodialyse

VI Venöse intestinale Ischämie

VMS Vena mesenterica superior

ZVD Zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1. Die Dünndarmischämie

Der Dünndarm (DD) bildet den längsten Teil des Verdauungstrakts beim Menschen mit einer Gesamtlänge von bis zu fünf Metern und wird in Jejunum (oraler Anteil) und Ileum (aboraler Anteil) gegliedert.

Die arterielle Blutversorgung des DD erfolgt über die Arteria mesenterica superior (AMS), die der Aorta abdominalis entspringt, der venöse Abfluss des DD erfolgt über die Vena mesenterica superior (VMS).

Eine erniedrigte Blutversorgung eines Organs, verbunden mit einer ungenügenden Sauerstoffversorgung des Organs wird als „Ischämie“ bezeichnet.

Die unzureichende Sauerstoffversorgung des Dünndarms oder die sogenannte Dünndarmischämie (DDI) kann anatomisch bedingt zwei Ursachen haben. Zum einen kann ein unzureichendes Angebot an sauerstoffreichem Blut (arterielle Ursache der Ischämie) oder eine reduzierte Versorgung des Organs vorliegen, welches durch einen unzureichenden Abfluss an sauerstoffarmen Blut aus dem Organ (venöse Ursache der Ischämie) einhergeht. Eine DDI kann postoperativ nach einer abdominalen Operation oder **Gastrointestinaltrakt** unabhängig eines chirurgischen Eingriffes auftreten.

Die Ätiologie für eine DDI können Einengungen der Gefäße bei intra- und extravaskulären Ursachen oder systemische Erkrankungen sein. Intravaskuläre Ursachen können durch Blutgerinnsel (Thrombosen und Embolien) oder Komplikationen nach einer chirurgischen Gefäßnaht (Stenosen) sein. Zu den extravaskulären Ursachen gehört u.a. die Kompres-

sion eines Gefäßes durch einen Tumor. Zu den systemischen Ursachen zählen ein hämorrhagischer oder septischer Schock, niedriges Herzzeitvolumen und eine nicht-okklusive mesenteriale Ischämie.

Der DD ist in der Lage kurze Perioden einer erniedrigten Blutversorgung zu kompensieren (Ballard et al. 1993, Lynch et al. 1988). Wird die DDI innerhalb dieser kurzen Zeitspanne erkannt und die Ursache behoben handelt es sich dabei um einen reversiblen Prozess, der folgenlos bleiben kann. Wird die DDI nach Überschreitung dieser Kompensationsmöglichkeiten erkannt, können sukzessive Schleimhautschäden und transmuralen Infarkten mit Perforation der DD-Wand die Folgen sein (Carrico et al. 1986, Granger et al. 1981, Bulkley et al. 1985, Schneider et al. 1994). Zu diesem Zeitpunkt stellt die Darmresektion oft die einzige Behandlungsoption dar, welche jedoch zu einer reduzierten Resorptionskapazität des verbleibenden Darms (Kurzdarmsyndrom) führen und darüber mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität des Betroffenen verbunden sein kann (Weih et al. 2012). Unbehandelt führt eine schwere DDI zu septischem Schock und einem generalisierten Organversagen und beim Erwachsenen zu einer Mortalität von bis zu 70% (Lundgren et al. 1973). Das Ausmaß der Minderdurchblutung und die Tragweite der daraus möglicherweise entstehenden Komplikationen ist initial beim Verdacht auf eine Darmischämie aktuell nicht genau eingrenzbar. Somit sind sowohl unnötige Vorsichtsmaßnahmen als auch eine verspätete Diagnostik und Therapie klinischer Alltag.

Da die klinischen Symptome einer DDI sehr unterschiedlich sind und der DD für eine direkte Untersuchung anatomisch nicht zugänglich ist, stellt die frühzeitige Diagnose einer postoperativen DDI nach einer Bauchoperation weiterhin eine Herausforderung dar (Sommer et al. 2004, Ballard et al. 1993). Daher ist für eine frühzeitige Diagnose einer

postoperativen DDI ein hoher klinischer Verdachtsindex erforderlich (Evennett et al. 2009). Beides führt zu einer übermäßigen Belastung für den betroffenen Patienten.

Bei klinischem Verdacht einer DDI stehen unterschiedliche diagnostische Optionen zur Verfügung.

Verschiedene Serummarker wie Laktat, Citrullin-D-Dimer, intestinales Fettsäure-bindendes Protein (I-FABP) und Diaminoxidase (DOA) können dabei auf eine DDI hinweisend sein (Evennett et al. 2009, Matsumoto et al. 2014). Am häufigsten wird ein erhöhtes Serumlaktat als Marker für eine DDI verwendet, dieser ist jedoch weder spezifisch noch sensitiv um eine DDI Diagnose zu stellen (Evennett et al. 2009, Matsumoto et al. 2014, Lange et al. 1994, James et al. 1999, Demir et al. 2012).

Radiologische Untersuchungen mittels Doppler-Ultraschall, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie stehen zur Abklärung einer möglichen DDI zur Verfügung, sind in der Frühphase einer DDI jedoch ungeeignet um diese sicher zu diagnostizieren (Lynch et al. 1988, Bradbury et al. 2002). Eine histologische Auswertung von DD Biopsien kann zwar sehr sensitiv und spezifisch sein, jedoch bedarf diese meist eine längere Auswertungszeit die diese Option für eine zeitnahe diagnostische und therapeutische Intervention ungeeignet macht. Ähnlich ist eine Darmkapsel-Endoskopie ebenso zeitaufwändig und in diesem Rahmen nicht von entscheidendem Nutzen.

Zusammenfassend sind bei einem klinischen Verdacht auf eine postoperative DDI die aktuell verfügbaren diagnostischen Optionen nur unzureichend zuverlässig um eine DDI in der möglichst reversiblen Frühphase zu erkennen. Daher sind neue diagnostische Optionen zur zeitnahen und zuverlässigen Erkennung einer DDI und somit einer entscheidenden Optimierung des Outcomes erforderlich. Idealerweise sollten neue diagnostische

Optionen nicht nur eine hohe Sensitivität und Spezifität für eine DDI haben, sondern zudem eine Echtzeitbewertung des Organs ermöglichen.

Weiterhin wäre es in diesem Rahmen vorteilhaft über eine klare Erkennung der Ursache der DDI eine Erhöhung der Selektivität der Ursachenbehebung zu erreichen, welche ein entscheidender Faktor zur Verkürzung der Zeit bis Ursachenbehebung der DDI sein kann. Insbesondere kann die frühe Unterscheidung zwischen einer arteriellen und einer venösen Ursache der DDI entscheidend sein, da beide Ursachen von unterschiedlichen spezifischen Behandlungsmodalitäten profitieren können, beispielsweise eine selektive Gefäßrevision bei einer postoperativen Gefäßkomplikation, eine Lyse-Therapie für venöse Ursachen wie bei einer Thrombose, und eine Embolektomie für arterielle Ursachen. Zu diesen genannten Zwecken könnte eine Mikrodialyse (MD) eine optimale minimal-invasive diagnostische Methode darstellen.

1.2. Die Mikrodialyse

Die Mikrodialyse (MD) ermöglicht eine minimal-invasive Echtzeitbewertung unterschiedlicher Stoffwechselprozesse innerhalb eines Gewebes. Daher könnte die MD eine ideale diagnostische Option darstellen zur frühen Erkennung einer DDI und Differenzierung dessen Ursachen sein. Zur Durchführung einer MD wird ein Messkatheter innerhalb oder auf der Oberfläche eines zu untersuchenden Organs platziert und mittels einer MD-Pumpe mit einer Perfusat-Lösung bei einer geringen Flussrate perfundiert (Abb. 1). Die im Organ eingebrachte Katheterspitze verfügt über eine semipermeable Membran über die eine MD mit dem Gewebe stattfindet (Abb. 2). Bei dieser MD erfolgt eine passive Diffusion von

verschiedenen Stoffwechselprodukten zwischen der extrazellulären Flüssigkeit des Organs und der Perfusat-Lösung. Die aus dem Perfusat nach der MD gewonnene Dialysat-Lösung wird anschließend gewonnen und analysiert. Die ermittelten Konzentrationen der verschiedenen Stoffwechselprodukte im Dialysat ermöglichen Rückschlüsse auf stattgehabte metabolische Prozesse im Organ, bevor diese im peripheren Blut nachweisbar werden. Beispielsweise kann über eine MD diagnostizierte anaerobe Stoffwechsellage im Organ hinweisend auf eine Ischämie mit möglicherweise folgenden Komplikationen sein. Zur kontinuierlichen Überwachung von Stoffwechselveränderungen im Rahmen einer Darmischämie wurde die MD bereits experimentell am Schwein (Sommer et al. 2004, Ungerstedt J et al. 2003, Birke-Sorensen et al. 2010, Tenhunen et al. 1999, Sommer et al. 2004, Åkesson et al. 2016, Solligård et al. 2005) und am Menschen (Pynnönen et al. 2013, Jansson et al. 2003, Jansson et al. 2004, Sorensen et al. 2008) angewendet.

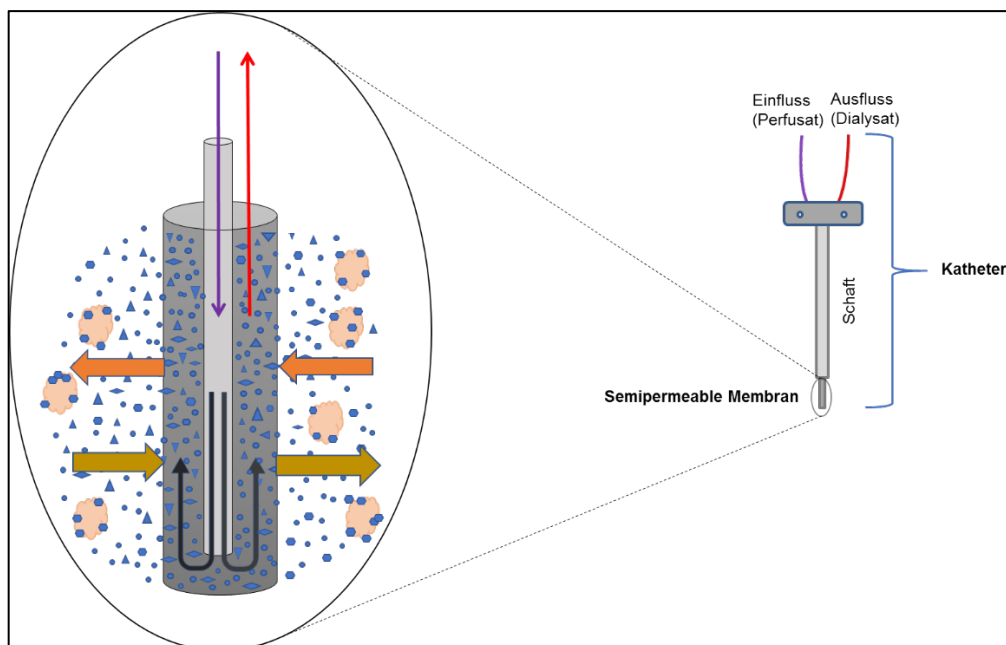


Abbildung 1: Darstellung des MD-Katheters (rechts), vergrößerte Darstellung der MD-Sonde (links) (eigene Darstellung).

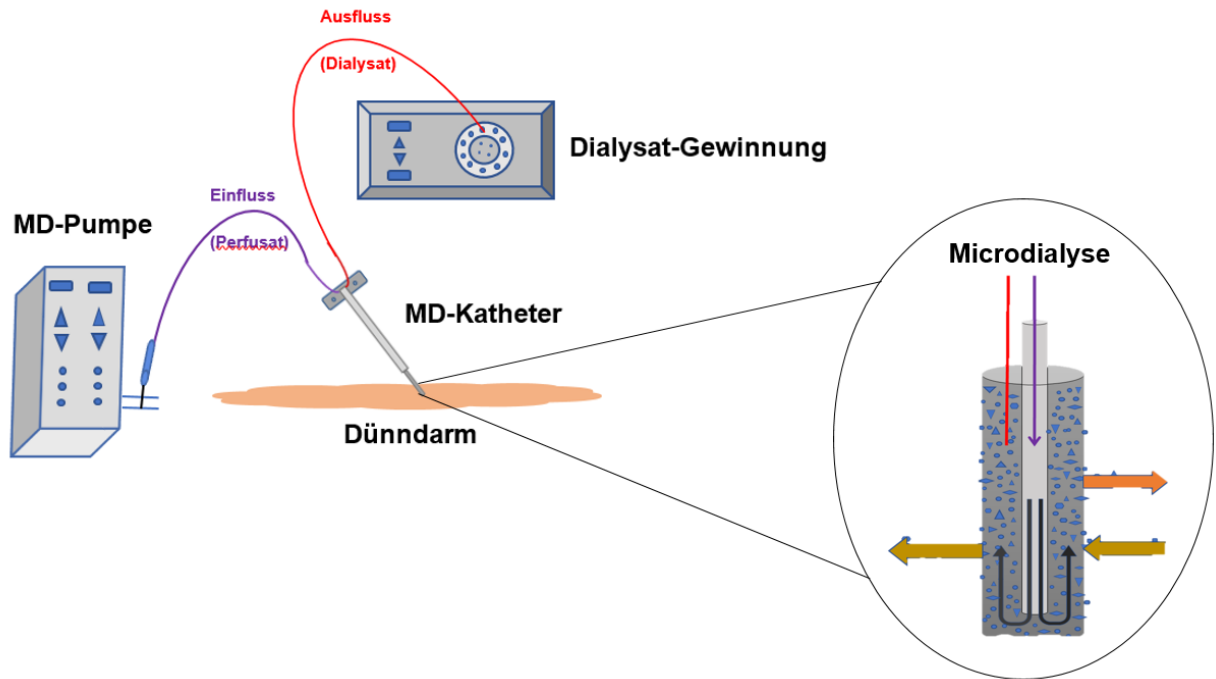


Abbildung 2: Funktionsweise eine Mikrodialyse (eigene Darstellung).

Ob eine MD Auftreten einer postoperativen intestinalen Ischämie nach einer Bauchoperation frühzeitig erkennen und dabei gleichzeitig zwischen venösen und arteriellen Ursachen unterscheiden kann, wurde bisher nicht untersucht. Diese Möglichkeit auszuwerten erscheint sinnvoll, da eine MD in einem solchen Fall bestenfalls ein klinisch nutzbares Hilfsmittel wäre, um die Rate unnötiger oder vorzeitiger Laparotomien bei Patienten mit Verdacht auf eine postoperative DDI zu verringern und dabei auch die Patienten zu selektionieren für eine gezielte Therapie einer frühzeitig nachgewiesenen DDI.

1.4. Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel dieser experimentellen Studie war es, in einem Schweinmodell einer Dünndarmischämie zu untersuchen, ob eine Microdialyse postoperativ das Auftreten einer chirurgisch induzierten Dünndarmischämie erkennen und zwischen einer arteriellen und einer venösen Ursache unterscheiden kann.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine experimentelle Vergleichsstudie am Schwein mit zwei DDI Gruppen zu je n=8 Tieren: Gruppe 1: Arterielle DDI und Gruppe 2: Venöse DDI. Die Randomisierung der Tiere erfolgte über einen online zugänglichen Randomisierungsprogramm (www.random.org/lists/). Es wurden deutsche weibliche Landrassenschweine (26–28 kg) verwendet. Weibliche Schweine wurden ausgewählt, da bei diesen eine Bauchhöhleneröffnung im Sinne einer medianen Laparotomie mit einem geringeren Risiko einer Harnröhrenverletzung, im Vergleich zu männlichen Tieren, durchgeführt werden kann. Das Studienprotokoll dieser Studie wurde durch das zuständige Regierungspräsidium Karlsruhe genehmigt (Aktenzeichen 35-9185.81/G-235/15). Die Studie erfolgte in Übereinstimmung mit den gültigen nationalen und europäischen Tierschutzrichtlinien. Die Versuche wurden in den für Großtiere ausgelegten Operationssälen der Interfakultären Biomedizinischen Forschungseinrichtung (IBF) der Universität Heidelberg durchgeführt.

2.2. Studienaufbau

2.2.1. Präoperative Tierhaltung

Vor dem Eingriff wurden die Schweine zwei bis drei Tage im artgerechten Tierstall der IBF gehalten und versorgt. Zwölf Stunden vor dem operativen Eingriff wurden die Tiere mit freiem Zugang zu Wasser nüchtern gehalten.

2.2.2. Narkose

Nach einer intramuskulären Prämedikation mit 4 mg/kg Azaperon (Stresnil®) und 0,5 mg/kg Medizolam (Dormicum®) erfolgte die intravenöse Narkoseeinleitung mit 10 mg/kg Ketamin (Ketanest®) und 0,5 mg/kg Midazolam (Dormicum®). Anschließend wurden die Tiere endotracheal mit einem geblockten 7-mm-Tubus intubiert und über ein Beatmungsgerät (Heyer Anesthesia Narkomat) mit einem Gemisch aus 0,5-1,0 l Sauerstoff pro Minute, 1,5-2,0 l Lachgas pro Minute und 1-2 % Isofluran beatmet. Die Körpertemperatur wurde mit einer Wärmedecke auf 36-37 °C gehalten.

2.2.3. Gefäßzugang

Zur intraoperativen kontinuierlichen Überwachung der kardiovaskulären Parameter (mittlerer arterieller Druck [MAD] und zentraler Venendruck [ZVD]) wurde jedem Tier über einen Halszugang ein 16 G-Katheter jeweils in die Arteria und in die Vena jugularis interna eingeführt. Um den Flüssigkeitsverlust auszugleichen, wurde während der Überwachungszeit Ringerlösung (B. Braun, Melsungen, Deutschland; 15 ml/kg/h) über den zentralen Venenkatheter verabreicht. Der weitere Versuchsaufbau wird in Abbildung 2 dargestellt.

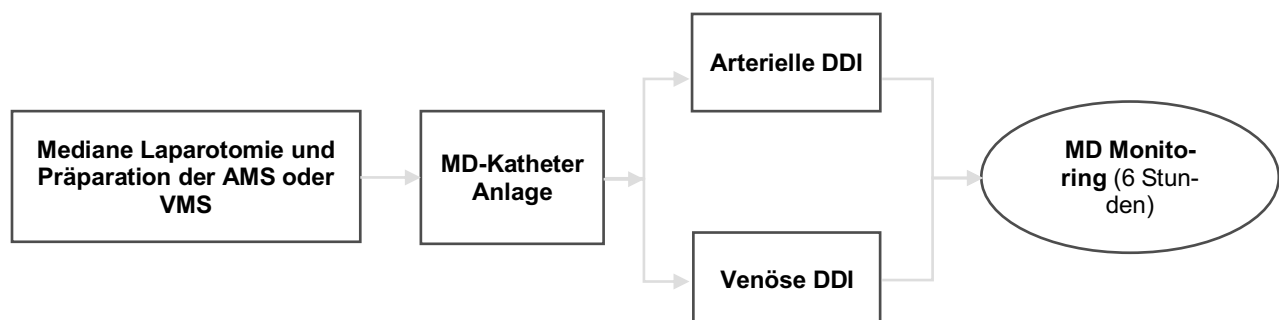


Abbildung 3: Versuchsaufbau

2.2.4. Mediane Laparotomie und Präparation der Darmgefäße

Über eine mediane Laparotomie erfolgte je nach Gruppe die standardisierte Freilegung der entsprechenden Darmgefäße. Die AMS wurde durch eine rechtsseitige Präparation der Mesenterialwurzel des Dünndarms am Abgang aus der Aorta identifiziert (Abb. 4). Die VMS wurde am Zusammenfluss mit der Milzvene dargestellt (Abb. 5).

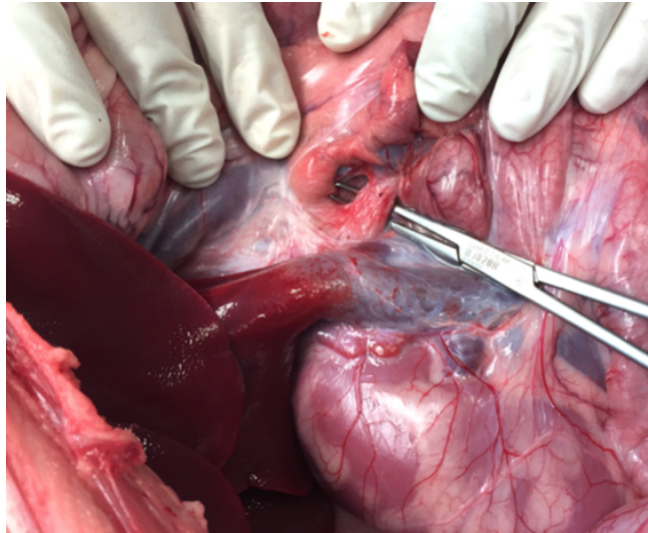


Abbildung 4: Darstellung der Arteria mesenterica superior (AMS), auf dem Bild ist diese unterfahren mit einer Overholt-klemme.

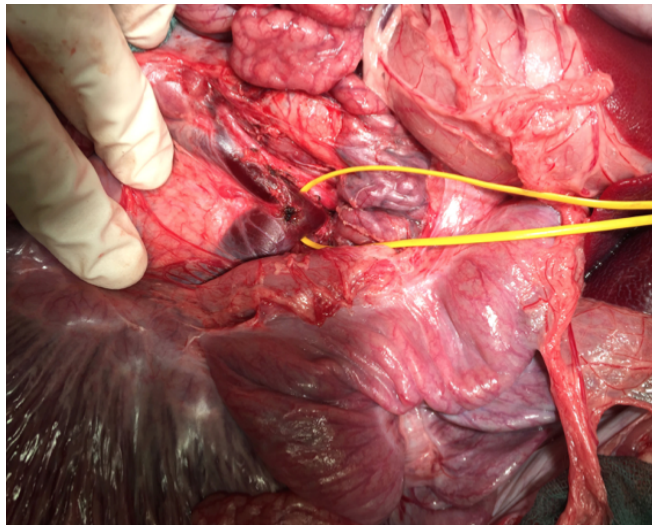


Abbildung 5: Darstellung der Vena mesenterica superior (VMS), auf dem Bild ist diese mit einem gelben Gefäßzügel umfahren.

2.2.5. Anlage eines Mikrodialysekatheters am Darm

Für die Anwendung der MD wurde ein gastrointestinaler MD-Katheter (CMA 62; M Dialysis AB, Stockholm, Schweden) mit einer 30 mm langen semipermeablen Membran verwendet. Der Katheter wurde nach den Anweisungen des Herstellers gespült, um die darin enthaltene Luft zu eliminieren. Anschließend wurde der Katheter mit einer Spaltkanülen-Einführhilfe subserosal standardisiert in das terminale Ileum 100 cm vor der Ileozökalklappe in die Dünndarmwand innerhalb des Mesenteriums eingebracht und mit einer Naht fixiert (Abb. 6).

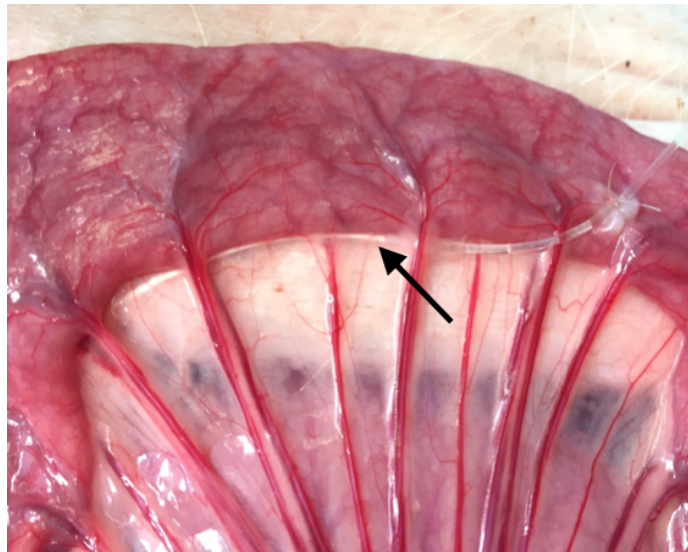


Abbildung 6: Subseröse Platzierung des MD-Katheters im mesenterialen Bereich des Dünndarms.

2.2.6. Vorbereitung der Mikrodialyse am Darm

Nach Anlage wurde der Katheter mit einer Pumpe (CMA 107; M Dialysis AB, Stockholm, Schweden) verbunden und mit isotonischer, steriler T1-Lösung (147 mmol/l Na⁺, 4 mmol/l K⁺, 2,3 mmol/l Ca²⁺, 156 mmol/l Cl⁻; M Dialysis AB, Stockholm, Schweden) mit

einer Durchflussrate von 1 $\mu\text{l}/\text{min}$ perfundiert. Das Dialysat wurde in Mikrovials gesammelt. Durch die lokale Verletzung des Gewebes durch das Einsetzen des Mikrodialysekatheters entsteht eine lokale hyperämische Reaktion und einen Anstieg der Stoffwechselmarker (Anderson et al. 1994). Daher wird vor Beginn der eigentlichen Messung eine Anfangsphase von 30-60 min benötigt um ein Gleichgewicht der Microdialyse zu erreichen (Hutchinson et al. 2015). Daher wurde nach Anlage des Katheters eine 1 Stunde die Microdialyse durchgeführt, bevor eine Ischämie induziert wurde und die eigentliche Microdialyse-Messung erfolgte.

2.2.7. Experimentelle Induktion einer Darmischämie

Entsprechend der Versuchsgruppe wurde das dargestellte Darmgefäß (AMS oder VMS) mittels einer Overholt-Klemme vollständig abgeklemmt (Abb. 7) und die vollständige Unterbrechung des Blutflusses dopplersonografisch sichergestellt (Medi-Stim, Deisenhofen, Deutschland).



Abbildung 7: Darm nach AMS-Verschluss (links); Darm nach VMS-Verschluss (rechts).

2.2.8. Intraoperatives Monitoring

Nach Beginn einer intestinalen Ischämie wurde das Monitoring der Hämodynamischen Parameter und der Microdialyse gestartet jeweils zeitgleich alle 30 Minuten für einen Gesamtzeitraum von 6 Stunden. Nach Gewinnung der Microdialyse-Proben wurden sofort eingefroren und bis zur weiteren Analyse bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Während des 6-stündigen Monitorings wurden die kardiovaskulären Parameter, einschließlich MAD und ZVD, und die Körpertemperatur wurden ständig überwacht und in Abständen von 30 Minuten dokumentiert.

2.2.9. Beendigung der Versuche

Nach dem Monitoringzeitraum wurden die Tiere in tiefer Narkose mit einer intravenösen Injektion von 2 mmol/kg KCl getötet.

2.3. Auswertung der Microdialyse Proben

Nach dem Auftauen wurden die MD-Proben mit einem Microdialyse-Analysator (ISCUS-flex; M Dialysis AB, Stockholm, Schweden) analysiert. Zu den MD-Parametern gehörten Glukose (mmol/l, die den lokalen Blutfluss widerspiegelt), Laktat (mmol/l, das den anaeroben Stoffwechsel widerspiegelt), Pyruvat ($\mu\text{mol/l}$, das den aeroben Stoffwechsel widerspiegelt), Glycerin ($\mu\text{mol/l}$, das die Verletzung der Zellmembran widerspiegelt), sowie Glutamat ($\mu\text{mol/l}$) und Harnstoff (mmol/l, Indikator für Zellischämie).

2.4. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von SPSS für Windows (SPSS Corp., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Zur Auswertung der unterschiedlichen Parameter zwischen den zwei experimentellen Gruppen wurde ein t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Cut-off-Werte wurden mit einer ROC-Kurvenanalyse ausgewertet. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts angegeben. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Hämodynamische Parameter

Der mittlere arterielle Druck und der zentralvenöse Druck blieben für beide Gruppen während des Beobachtungszeitraums konstant, und es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der arteriellen der venösen Ischämie-Gruppe beobachtet (Abb. 8 und 9).

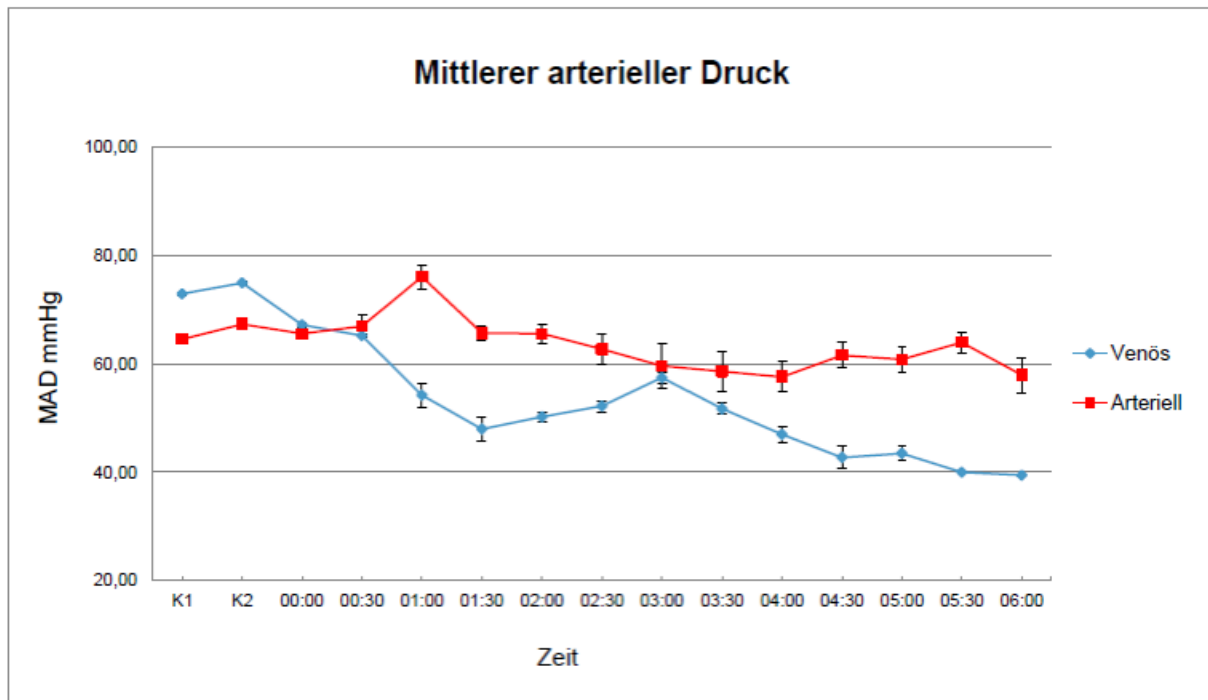


Abbildung 8: Hämodynamischen Parameter: Mittlerer arterieller Druck. Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). $p > 0.05$ zwischen beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt der Messungen.

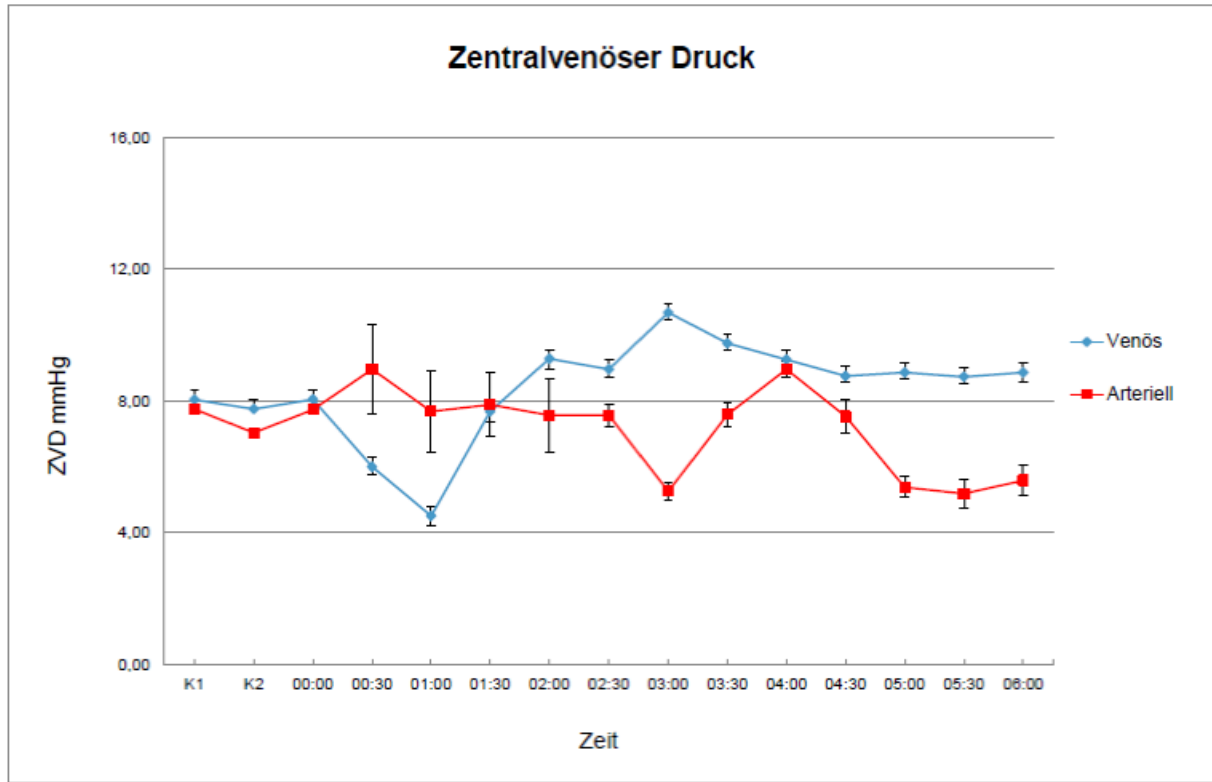


Abbildung 9: Häodynamischen Parameter: Zentral venöser Druck. Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). $p > 0.05$ zwischen beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt der Messungen.

3.2. Mikrodialyse Parameter

3.2.1. Glukose

Nach Beginn einer Ischämie nahmen die Gewebs-Glukosespiegel in beiden Gruppen ab. In der AI-Gruppe war die Abnahme deutlich ausgeprägter und erreichte ab 1 Stunde kontinuierliche Werte um Null. In der VI-Gruppe nahm die Gewebs-Glukosekonzentration nach Beginn der Ischämie konstant ab, die Abnahme war jedoch weniger ausgeprägt. Die niedrigsten Werte wurden in dieser Gruppe nach 2 Stunden erreicht. Danach stieg der Glukosespiegel wieder bis zur 5-Stunden-Marke an, um dann wieder abzunehmen. Die Glukosespiegel waren in der AI-Gruppe 30 Minuten nach Beginn der Ischämie signifikant niedriger als in der VI-Gruppe (Abb. 10).

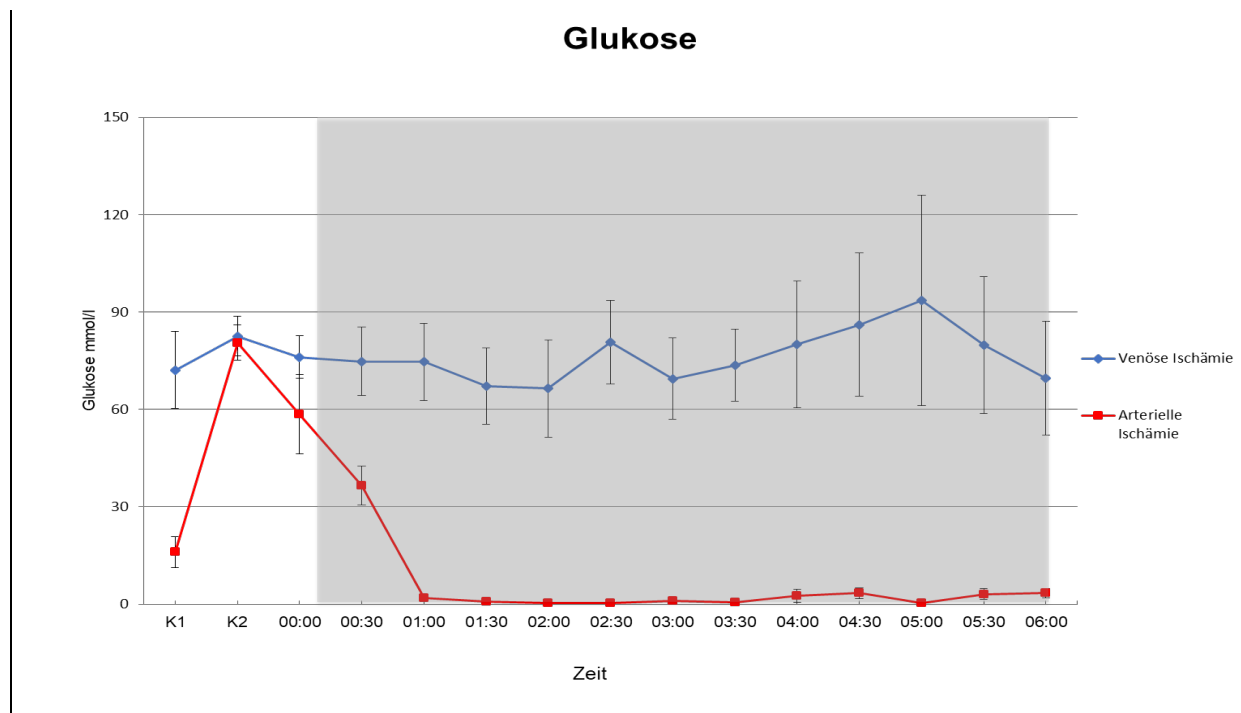


Abbildung 10: Intestinale Gewebsglukose (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden. Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen).

3.2.2. Laktat

Nach Beginn der Ischämie nahmen die intestinalen Laktatkonzentrationen in beiden Gruppen zu. Die Laktatwerte waren in der AI-Gruppe signifikant höher als in der VI-Gruppe von 1,5-2,5 Stunden und von 5-5,5 Stunden. Zwischen 3 und 4,5 Stunden konvergierten die Laktatspiegel leicht und die mittleren Konzentrationswerte unterschieden sich in diesem Zeitraum nicht signifikant (Abb. 11).

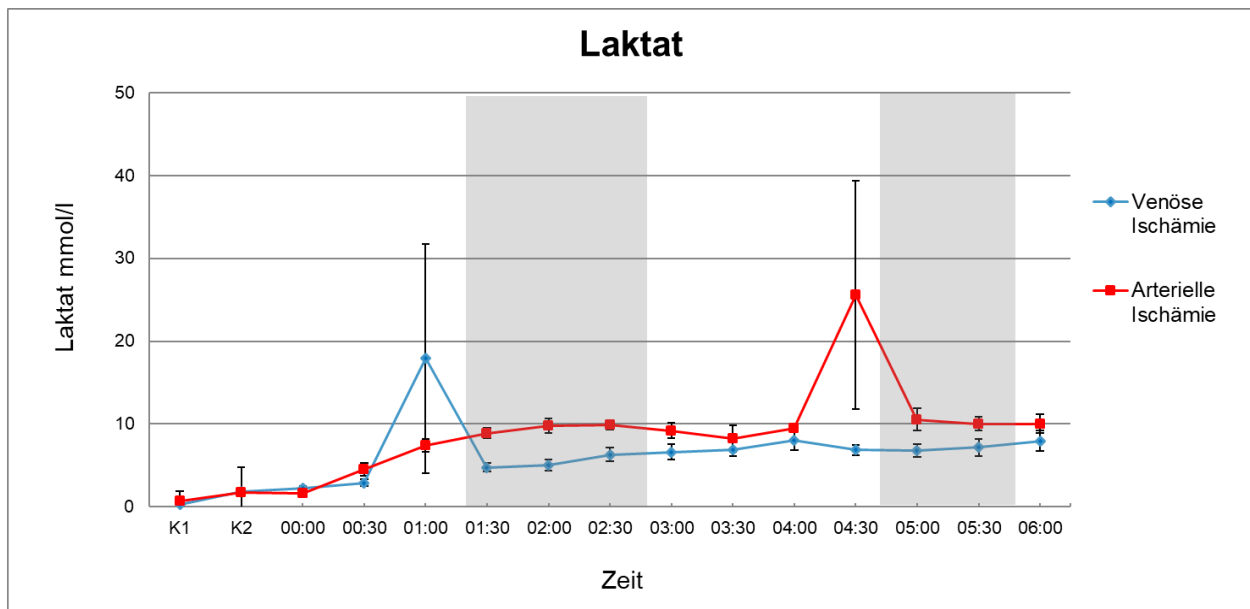


Abbildung 11: Intestinales Gewebelaktat, (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen.

3.2.3. Pyruvat

Die Pyruvat Spiegel blieben 0,5 Stunden nach Beginn der Ischämie in beiden Gruppen konstant. Danach nahmen in der AI-Gruppe die intestinalen Pyruvatkonzentrationen für die Dauer des Beobachtungszeitraums konstant ab, während sie in der VI-Gruppe für den gesamten Beobachtungszeitraum bei etwa 200 $\mu\text{mol/l}$ lagen. Ab 1,5 Stunden waren die Pyruvatwerte in der VI-Gruppe signifikant höher als in der AI-Gruppe (Abb. 12).

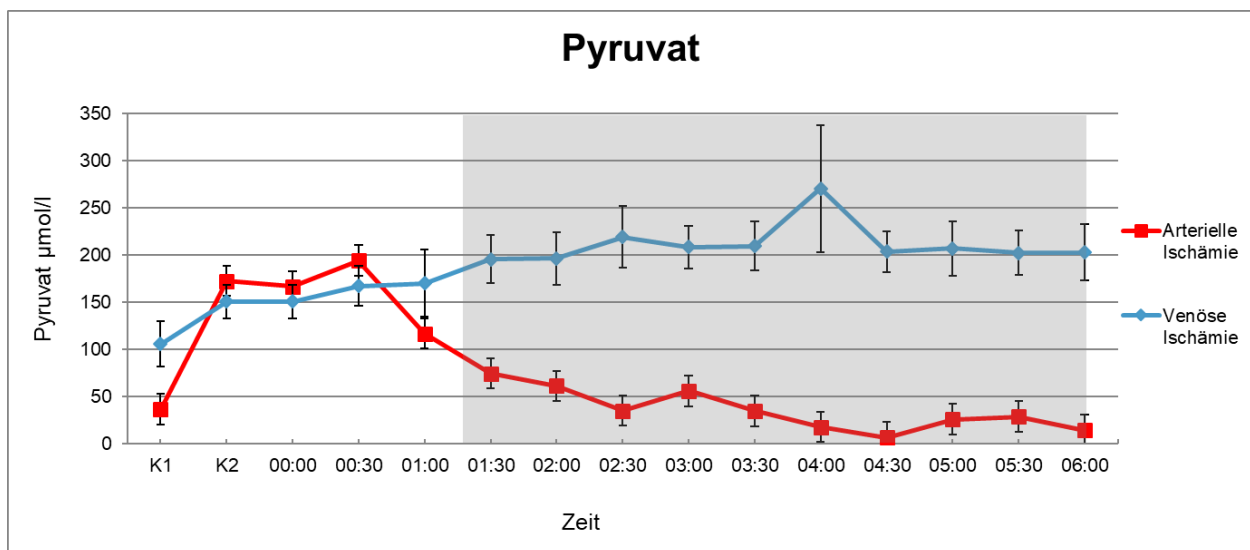


Abbildung 12: Intestinales Pyruvat (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen.

3.2.4. Laktat/Pyruvat-Verhältnis

In der ersten halben Stunde nach Beginn der Ischämie unterschied sich das L/P-Verhältnis zwischen den AI- und VI-Gruppen nicht signifikant. Ab 1 Stunde war das L/P-Verhältnis in der AI-Gruppe höher als in der VI-Gruppe, diese Unterschiede waren signifikant bis zur 4,5 h Marke (Abb. 13).

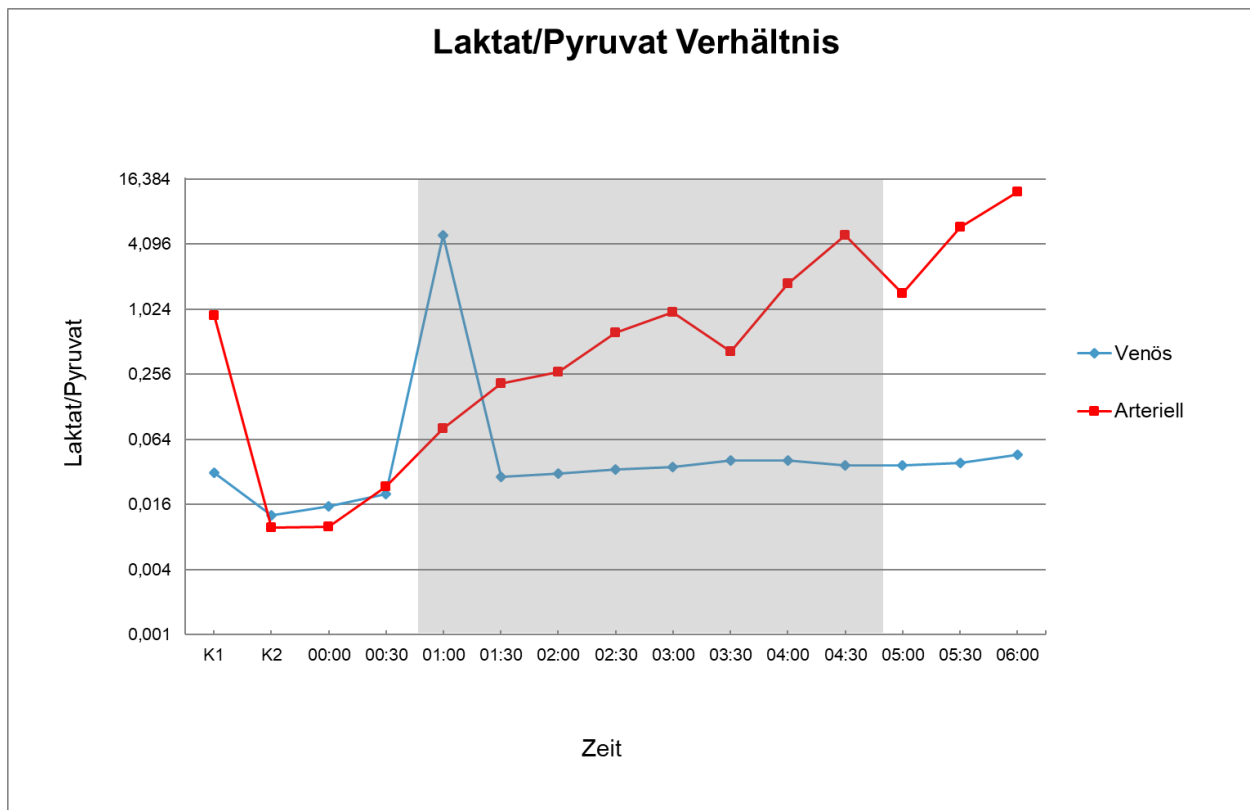


Abbildung 13: Laktat/Pyruvat-Verhältnis im intestinalen Gewebe (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen.

3.2.5. Glycerin

In der ersten Stunde nach Beginn der Ischämie nahmen die Glycerinwerte in beiden Gruppen zu, wobei die Zunahme in der AI-Gruppe steiler war. Nach 3 Stunden lagen die Glycerinwerte in der VI-Gruppe zwischen 70 und 120 $\mu\text{mol/l}$, während sie in der AI-Gruppe weiter anstiegen und nach 6 Stunden Werte über 450 $\mu\text{mol/l}$ erreichten. Ab 1,5 Stunden waren die Glycerinwerte in der AI-Gruppe im Vergleich zur VI-Gruppe signifikant höher, mit einer Ausnahme der Werte bei 3 und 3,5 Stunden (Abb. 14).

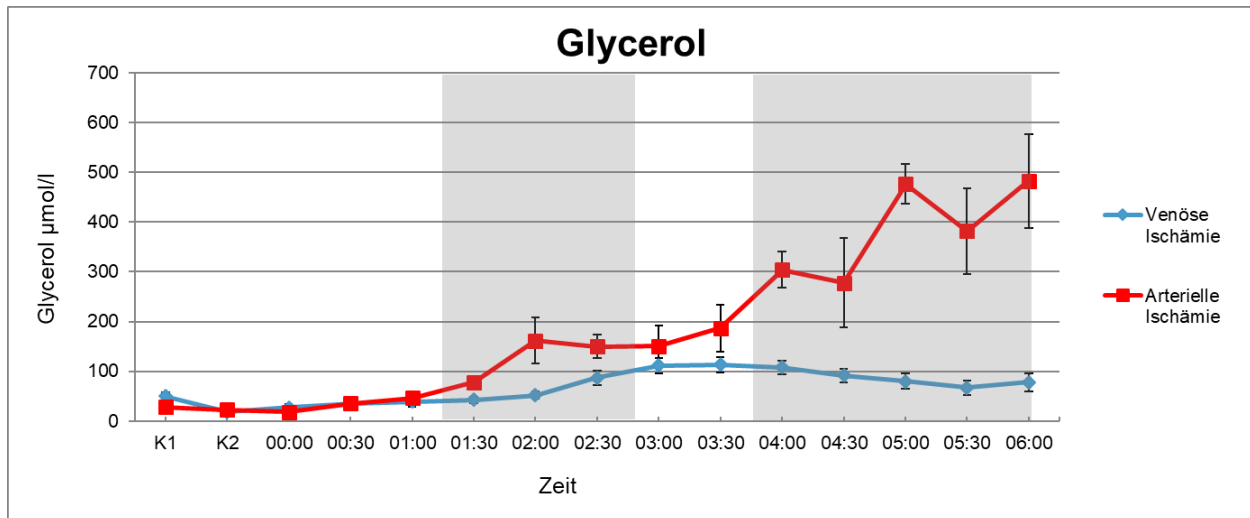


Abbildung 14: Intestinales Gewebeglycerol (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen.

3.2.6. Glutamat

In der ersten Stunde nach Beginn der Ischämie waren die Gewebs-Glutamatspiegel in beiden Gruppen ähnlich. Die Glutamatwerte nahmen in der VI-Gruppe danach ständig ab. In der AI-Gruppe erreichten die Glutamatwerte nach 2,5 Stunden und 4 Stunden einen Höchstwert und nahmen anschließend auch ab. Die Glutamatwerte waren in der AI-Gruppe 1,5 bis 2,5 Stunden sowie 4 und 6 Stunden nach Beginn der Ischämie signifikant höher als in der VI-Gruppe (Abb. 15).

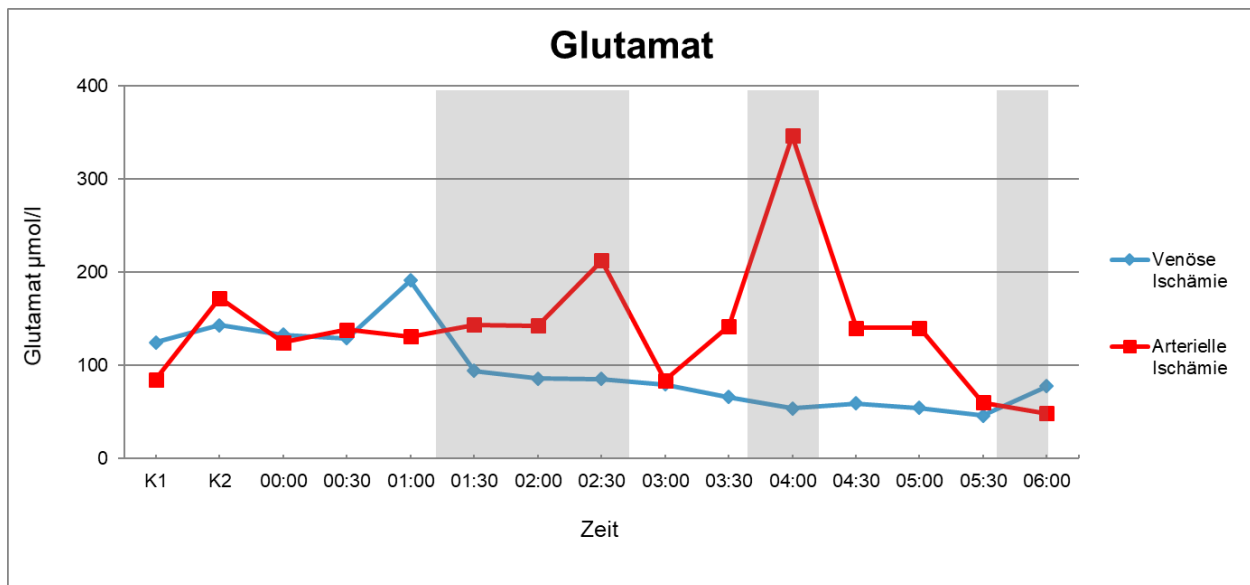


Abbildung 15: Intestinales Gewebsglutamat (Mikrodialyse). Microdialyse Beginn (K1) und nach 30 Minuten Equilibrium (K2), Beginn der Ischämie bei Zeitpunkt 00:00 (Zeit in Stunden). Grau unterlegte Daten: $p < 0,05$ zwischen beiden Gruppen.

3.3. Bestimmung der Cut-off-Werte in der Microdialyse

Die MD-Werte zum Zeitpunkt 0 wurden in einem nichtischämischen, normal durchbluteten Darm unmittelbar vor einer Ischämieinduktion gemessen. Somit kann jedes Tier als seine eigene Kontrolle agieren, da die während des zeitlichen Verlaufs der Studie überwachten Werte in Bezug zu den Werten des Anfangszustands gesetzt werden können. Die einzelnen Prozentwerte wurden bezogen auf die Werte zum Zeitpunkt 0 berechnet. Die Konzentrationsveränderung der bedeutenden Ischämie-Marker Glukose, Laktat und L/P-Verhältnis sind nach Beginn der Ischämie (von Stunde 1 bis 6) in Tabelle 1 dargestellt.

Zeit ab Beginn der Ischämie	Gruppe	Glukose %	Laktat %	L/P Verhältnis %
1 Stunde	AI	-96,7	+347,6	+803,9
	VI	-1,8	+655,1	+43,5
2 Stunden	AI	-98,6	+492,5	+2572,5
	VI	-12,7	+117,8	+67,0
3 Stunden	AI	-98,3	+453,6	+1390,3
	VI	-8,6	+202,6	+102,9
4 Stunden	AI	-95,7	+469,4	+21070,9
	VI	+5,2	+238,7	+83,6
5 Stunden	AI	-99,4	+534,9	+24819,1
	VI	+23	+186,6	+94,7

6 Stunden	AI	-94,2	+504,5	+60635,6
	VI	-8,5	+236,5	+140,2

Tabelle 1: Prozentwerte nach Beginn der Ischämie bezogen auf die intestinale Gewebekonzentration von Glukose, Laktat sowie und das Laktat/Pyruvat Verhältnis. Die Prozentwerte beziehen sich auf die Konzentration im Zeitraum von der ersten bis zur sechsten Stunde.

Diese Daten bringen drei wesentliche Ergebnisse hervor:

1. Die ischämieinduzierte Senkung des intestinalen Glukosespiegels ist in der arteriellen Ischämiegruppe stärker ausgeprägt im Vergleich zur venösen Ischämiegruppe. Im Durchschnitt betrug die Senkung des intestinalen Glukosespiegels in der arteriellen Ischämiegruppe zu jedem Zeitpunkt mehr als 90 %.
2. Der Anstieg des Laktats in der arteriellen Ischämiegruppe ist ausgeprägter als in der venösen Ischämiegruppe, außer im Laufe der ersten Stunde. In beiden Gruppen betrug der Laktatanstieg zu jedem Zeitpunkt durchschnittlich mehr als 100 %.
3. Die Erhöhung des L/P-Verhältnisses ist in der arteriellen Ischämiegruppe ausgeprägter als in der venösen Ischämiegruppe und liegt im Durchschnitt zu jedem Zeitpunkt bei mehr als 800 %.

Mit diesen Beobachtungen konnten folgende Cut-off-Werte ermittelt werden:

Bei einem 100%igen Anstieg des Laktats konnte 2 Stunden nach der Operation ein Cut-off-Wert für den Nachweis einer Ischämie definiert werden. Die absoluten Cut-off-Werte

für die Unterscheidung waren zu jedem Zeitpunkt hoch sensitiv und spezifisch. Eine 100%ige Sensitivität und Spezifität wurde nach 4 Stunden erreicht (Tabelle 2).

Zeit ab Beginn der Ischämie	AUC ± SD (95 % KI)	Cut-off-Wert Laktat mmol/l	Sensitivität %	Spezifität %
1 Stunde	0,031 ± 0,047 (0-0,124)	-	-	-
2 Stunden	0,875 ± 0,098 (0,683-1,0)	5,54	0	75
3 Stunden	0,818 ± 0,131 (0,562-1,0)	6,87	81,8	75
4 Stunden	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	5,35	100	100
5 Stunden	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	4,06	100	100
6 Stunden	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	4,81	100	100

Tabelle 2: Analyse zum Nachweis einer arteriellen Ischämie anhand der intestinalen Laktat Gewebewerten. AUC = Area under the curve; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall.

Basierend auf den oben genannten Ergebnissen konnte eine Erhöhung des L/P-Verhältnisses um mehr als 800 % als Cut-off-Wert für die Unterscheidung zwischen der arteriellen und venösen Ischämie ermittelt werden. Eine Steigerung des L/P-Verhältnisses um mehr als 800 % identifiziert die arterielle Ischämie zuverlässig und unterscheidet sie 1 Stunde nach Ischämiebeginn von der venösen Ischämie. Die absoluten Cut-off-Werte, die zu jedem Zeitpunkt eine hohe Sensitivität und Spezifität hatten, werden in Tabelle 3

gezeigt. Bereits ab einer Stunde nach Ischämiebeginn ist beim L/P-Verhältnis eine 100%ige Sensitivität und Spezifität erreicht.

Zeit ab Beginn der Ischämie	AUC ± SD (95 % KI)	Cut-off-Wert L/P-Verhältnis	Sensitivität %	Spezifität %
1 Stunde	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	273,5	100	100
2 Stunden	0,933 ± 0,074 (0,789-1,0)	314,2	100	90
3 Stunden	0,818 ± 0,131 (0,562-1,0)	102,1	100	100
4 Stunden	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	505,4	100	100
5 Stunden	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	444,9	100	100
6 Stunden	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	439,2	100	100

Tabelle 3: Analyse zum Nachweis einer arteriellen Ischämie anhand der intestinalen Laktat/Pyruvat (L/P) Gewebewerten. AUC = Area under the curve; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall.

Ein mehr als 90%iger Rückgang der Glukose gegenüber dem nicht-ischämischen Ausgangswert war kein zuverlässiger Marker für die Erkennung von Ischämie oder für die Unterscheidung zwischen der arteriellen und der venösen Ischämie, da die ROC-Analyse eine geringe „Area under the curve“ (AUC) von $< 0,3$ ergab. Weil die prozentualen Veränderungen des Glukosespiegels nicht als Cut-off-Werte dienlich waren, wurden die absoluten Glukosewerte zu Unterschiedlichen Zeitpunkten ausgewertet. Die ROC-Analyse der absoluten Gewebeglukosewerte zeigte, dass ein Cut-off-Wert von 0,91 mmol/l bereits eine Stunde nach Ischämiebeginn mit 100%iger Spezifität und Sensitivität eine arterielle Ischämie von einer venösen Ischämie unterscheidet (Tabelle 4).

Zeit ab Beginn der Ischämie	AUC ± SD (95 % KI)	Cut-off-Wert Glukose mmol/L	Sensitivität %	Spezifität %
1 Stunde	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	0,91	100	100
2 Stunden	0,933 ± 0,074 (0,789-1,0)	0,27	100	90
3 Stunden	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	0,29	100	100
4 Stunden	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	1,0	100	100
5 Stunden	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	0,63	100	100
6 Stunden	1,000 ± 0,0 (1,0-1,0)	0,82	100	100

Tabelle 4: Analyse zum Nachweis einer arteriellen Ischämie anhand der intestinalen Glukosewerten. AUC = Area under the curve; SD = Standardabweichung; KI = Konfidenzintervall.

4. Diskussion

Die MD bietet eine möglicherweise zuverlässige Monitoring-Methode für eine postoperative intestinale Ischämie und ist dabei weniger zeitaufwendig als andere klinische Überwachungsverfahren (Pynnönen et al. 2013, Berger et al. 2005, Maurer et al. 2007). Sie ist schnell und einfach im klinischen Setting anzuwenden und erlaubt die Definition unterschiedlicher Alarmgrenzwerte für eine intestinale Ischämie (Birke-Sorensen et al. 2010). Soweit bekannt ist die vorliegende Studie die erste, die eine MD verwendet hat, um das volle Ausmaß der primären arteriellen und venösen postoperativen Darmischämie in einem großen experimentellen Tiermodell zu bewerten. Die Möglichkeit der Unterscheidung zwischen einer arteriellen und venösen Ursache der postoperativen Darmischämie, ermöglicht die gezielte Einleitung einer Therapie, welche je nach Ursache deutlich verschieden sein kann, wie beispielsweise eine Lysetherapie bei Thrombose oder eine Embolektomie bei Embolie. Diese Studie stellt einen ersten Nachweis dar, dass eine MD den Beginn einer postoperativen Ischämie früh erkennen und durch die Beurteilung der Änderungen spezifischer Stoffwechselfparameter zwischen einer arteriellen und venösen Ischämie unterscheiden kann.

Eine Ischämie reduziert den Gewebe-Glukose-spiegel in der Darmwand (Sommer et al. 2004, Sommer et al. 2003). Im Rahmen dieser Studie wurde ein Rückgang der intestinalen Glukose nach arterieller Ischämie beobachtet. Diese sank nur in den ersten zwei Stunden nach venöser Ischämie, aber der Rückgang war nicht so ausgeprägt wie nach arterieller Ischämie. Der Anstieg der Glukosewerte in der venösen Ischämie Gruppe im Zeitraum von drei bis fünf Stunden nach Ischämiebeginn kann durch einen verminderten

Glukosestoffwechsel infolge einer beeinträchtigten glykolytischen Enzymaktivität und einer kompensierenden autoregulatorischen Reaktion (wie z. B. einer verstärkten Glukoneogenese) zur Abgabe von Glukose erklärt werden (Jansson et al. 2003). Solche kompensierenden autoregulatorischen Reaktionen scheinen zeitabhängig zu sein, da der Gewebe-Glukose-spiegel in der letzten Stunde des Beobachtungszeitraums in unserer Studie wieder gesunken ist. Eine Verlängerung des Beobachtungszeitraums könnte zu einer weiteren Senkung des Gewebe-Glukose-spiegels in der venösen Ischämie Gruppe führen. Die Ischämie verändert den Darmstoffwechsel von aerob zu anaerob, was zu einem Anstieg des Laktats und einem Rückgang des Pyruvatspiegels führt (Sommer et al. 2004). Möglicherweise bestätigt die vorliegende Studie diese Ergebnisse, indem sie einen erhöhten Laktatspiegel und einen niedrigeren Pyruvatspiegel nach arterieller Darmischämie zeigt. Der Laktat- und Pyruvatstoffwechsel wird jedoch durch mehrere Faktoren beeinflusst, was die Interpretation der absoluten Werte im Vergleich zu anderen Verbindungen erschwert (Solligård et al. 2005, Takanari et al. 2009). Daher sollte das L/P-Verhältnis auch bei der Interpretation der MD-Ergebnisse berücksichtigt werden. Das L/P-Verhältnis ist ein quantitatives Maß, das unabhängig von der relativen Erholung ist (Hutchinson et al. 2015) und ein Marker für Zellischämie (Raveh et al. 2018). Ein hohes L/P-Verhältnis ist mit einer Ischämie und einem ungünstigen Ergebnis verbunden (Heresbach et al. 1997). Wir haben zuvor ein erhöhtes L/P-Verhältnis als signifikanten Frühmarker für Komplikationen nach Nierentransplantation beschrieben (Keller et al. 2008). In der vorliegenden Studie war das L/P-Verhältnis eine Stunde nach Beginn der arteriellen Ischämie signifikant höher als bei der venösen Ischämie, was darauf hindeutet, dass ein hohes L/P-Verhältnis ein Hinweis auf eine arterielle intestinale Ischämie ist.

Der Glycerinspiegel ist ein integraler Bestandteil der Zellmembran und wird freigesetzt, wenn die doppelschichtige Phospholipidmembran aufgrund von Zellschäden abgebaut wird. Er ist ein wichtiger Marker für ischämiebedingte Zellverletzungen (Yabar et al. 2014, Nowak et al. 2002). Glycerin hängt mit dem Schweregrad und der Dauer der Ischämie zusammen und kann ein nützlicher Marker für die Erkennung einer Ischämie sein, bevor die Verletzung irreversibel wird (Silva et al. 2005). Darüber hinaus kann Glycerin ein besserer Biomarker für Ischämie sein als Laktat (Sommer et al. 2004, Åkesson et al. 2016, Solligård et al. 2005). In unserer Studie stieg der Glycerinspiegel in beiden Gruppen an. Verschiedene Arten von Ischämie könnten jedoch unterschiedliche Glycerinspiegel hervorrufen; in der arteriellen Ischämie Gruppe stiegen die Werte weiter an, während sie in der venösen Ischämie Gruppe nach 3 Stunden ein Plateau erreichten.

Glutamat ist eine intrazelluläre Aminosäure mit einer wichtigen Rolle im Zwischenstoffwechsel (Timofeev et al. 2011). Der Glutamatspiegel steigt während der Ischämie (Nilsson et al. 1999) aufgrund einer beeinträchtigten Glutamataufnahme und verminderter Glutaminsynthetaseaktivität (Hillered et al. 1998, Sarrafzadeh et al. 2000).

In unserer Studie war Gewebeglutamat in der KI-Gruppe höher als in der VI-Gruppe. Während des 6-stündigen Beobachtungszeitraums sanken die relativen Glutamatwerte jedoch in beiden Gruppen. Wir berichteten über einen ähnlichen Rückgang des Gewebeglutamatspiegels, der nach einer Gefäßthrombose infolge einer Nierentransplantation mit MD in einem experimentellen Schweinemodell erfolgte (Fonouni et al. 2015). Unter normalen physiologischen Bedingungen tauschen spezifische Träger intrazelluläres Glutamat gegen extrazelluläres Kalium (Nilsson et al. 1999). In dieser Studie haben wir den arteriellen und venösen Blutfluss vollständig unterbrochen, was den Darmstoffwechsel

stark beeinträchtigt haben kann. Die stark erhöhten extrazellulären Kaliumwerte könnten den Austausch von Kalium und Glutamat beeinflusst haben, was möglicherweise den niedrigen Gehalt an Gewebeglutamat in unserer Studie erklärt.

Diese Daten zeigen, dass durch die gezielte Interpretation verschiedener metabolischer Parameter kann mittels einer MD im Darmgewebe beim Schwein früh eine postoperative intestinale Ischämie erkannt werden und zuverlässig zwischen einer arteriellen und einer venösen Ursache der Ischämie unterschieden werden. Daher stellt die MD möglicherweise eine klinisch nützliche Monitoring-Methode dar, um beim Verdacht auf eine postoperative intestinale Ischämie frühzeitig und gezielt die Maßnahmen zur Behebung der Ursache, die am effizientesten sind, um das postoperative Outcome zu optimieren, einleiten zu können. Bezüglich der optimalsten Parameter zum Erkennen und Differenzieren einer Darmischämieursache konnte gezeigt werden, dass Laktatwerte 2 Stunden nach Beginn der Ischämie mittels der Anwendung des Grenzwertes Laktatanstieg von mehr als 100 % im Vergleich zu dem nicht-ischämischen Wert die Ischämie zuverlässig nachweisen können. Es konnte zudem gezeigt werden, dass man über das L/P-Verhältnis eine arterielle Ischämie mit der Überschreitung des Grenzwertes von 800 % zum non-ischämischen Wert zuverlässig bereits 1 Stunde nach Beginn der Ischämie von einer venösen Ischämie unterscheiden kann. Zu jedem Zeitpunkt erreicht dieser Marker eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 90 – 100 %. Zudem konnte gezeigt werden, dass man auch über die Reduktion des absoluten Glukose-Spiegels im Gewebe (Grenzwert Glukose < 0,91 mmol/l) ebenfalls 1 Stunde nach Beginn der Ischämie einer arteriellen Ischämie mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 % von einer venösen Ischämie

unterscheiden kann. Die kombinierte Verwendung von Glukosespiegeln und L/P- Verhältnis Werte im Gewebe erweist sich als effektive Methode, um eine arterielle und venöse Ischämie frühzeitig zu erkennen und damit die entsprechend gezielte konservative, interventionelle oder chirurgische Therapie zeitnah einleiten zu können. Auch könnte die MD die Rate unnötiger oder vorzeitiger Laparotomien verringern, indem konservative Ansätze rechtzeitig umgesetzt werden können.

In eine Studie von Birke-Sorensen et al. Konnte gezeigt werden, dass die intestinale Ischämie durch einen Rückgang der intestinalen Glukose nachgewiesen werden konnte (Birke-Sorensen et al. 2010) und dabei der Cut-off-Werts von $< 0,2$ mmol/l eine Sensitivität und Spezifität von 100 % erreicht. Die intestinale Glukose war in dieser Studie kein zuverlässiger Marker für den Nachweis einer Ischämie trotz signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen. Wir fanden heraus, dass die Konzentration von Gewebelaktat die intestinale Ischämie nach zwei Stunden bei einem Cut-off-Wert von mehr als 100 % Anstieg im Vergleich zum anfänglichen nicht-ischämischen Wert nachweisen kann. Die Laktatkonzentration erreichte jedoch erst vier Stunden nach Beginn der Ischämie eine 100 %ige Sensitivität und Spezifität. Das L/P-Verhältnis wurde als früher Marker für Ischämie berichtet und entdeckte die meisten ischämischen Segmente innerhalb von einer Stunde bei einem Cut-off-Wert von > 25 (Birke-Sorensen et al. 2010): Die Erhöhung des Cut-off-Levels auf ein L/P von > 50 erhöhte die Spezifität. Wir konnten in vorliegender Studie zeigen, dass das L/P-Verhältnis die arterielle Ischämie zuverlässig identifizieren kann und eine Stunde nach Beginn der Ischämie von einer venösen Ischämie unterscheiden kann mit dem Cut-off-Wert Anstieg L/P-Verhältnis von mehr als 800 % gegenüber

dem ursprünglichen nicht-ischämischen Wert. Zu jedem Zeitpunkt hatte das L/P-Verhältnis eine 100 %ige Sensitivität und 90 - 100 % Spezifität. Nach Nachweis der intestinalen Ischämie basierend auf der Laktatkonzentration, kann daher anhand des L/P-Verhältnis die Ursache zwischen arteriell und venös differenziert werden. In unseren Experimenten identifizierte die intestinale Glukose (Cut-off-Wert < 0,91 mmol/l) die arterielle Ischämie eine Stunde nach Beginn und differenzierte sie von der venösen Ischämie mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 %. Die Verwendung dieser Marker in Kombination könnte helfen, eine Ischämie frühzeitig zu erkennen und die richtige Therapie (konservativ, interventionell und chirurgisch) rechtzeitig einzuleiten, um das betroffene Organ zu retten. Eine neue Überwachungsmethode der intestinalen Ischämie muss zuverlässig, schneller als die klinische Beobachtung und einfach zu messen sein, bevor sie in den klinischen Alltag eingeführt wird. Der Darmstoffwechsel ist hauptsächlich aerob und im Vergleich zu anderen Geweben besonders empfindlich auf Ischämie. Bis zur Diagnose einer Ischämie können Darmschäden bereits irreversibel sein (Birke-Sorensen et al. 2010). Darmschäden durch Ischämie treten allmählich auf und der Grad der Verletzung ist nach zwei Stunden ist signifikant höher als nach einer Stunde (Birke-Sorensen et al. 2010). In der vorliegenden Studie traten alle wichtigen Änderungen der MD-Parameter, die auf eine intestinale Ischämie hindeuten, in den ersten zwei Stunden auf. Die könnte früh genug sein, um das Risiko von irreversiblen Darmschäden aufgrund der Ischämie zu verringern. Ischämie-Reperfusionsexperimente an Schweinen zeigten, dass die intestinale Ischämie durch die MD auch innerhalb von ein bis zwei Stunden nach Beginn mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden kann (Birke-Sorensen et al. 2010). Die vorliegende

Studie zeigt den möglichen klinischen Wert der MD zur Unterscheidung zwischen arterieller und venöser Ischämie in einem experimentellen Großtiermodell durch die Analyse von Veränderungen in bestimmten Metaboliten. In der klinischen Situation würden diese Informationen eine rechtzeitige Verabreichung einer geeigneten Therapie zur Wiederherstellung der Darmdurchblutung und zur Rettung des Organs innerhalb von zwei Stunden nach Beginn der Ischämie ermöglichen. Auch kann die Rate unnötiger oder vorzeitiger Laparotomien durch rechtzeitige Umsetzung konservativer Ansätze verringert werden. Daher kann die MD auch die postoperative Behandlung von Patienten mit Verdacht auf Darmischämie nach Darmverlängerungsverfahren oder Dünndarmtransplantation verbessern (Frongia et al. 2013, Frongia et al. 2019, Nickkholgh et al. 2013). In diesen Einstellungen beginnt die Überwachungsperiode jedoch nie mit normalen nicht-ischämischen Werten. Insbesondere nach der Dünndarmtransplantation ergeben sich die Stoffwechselwerte nach der primären Ischämie während des Transfers und der anschließenden Revaskularisierung. Daher sind die Werte dieser Studie nicht angemessen anwendbar und spezifische Cut-off-Werte müssen zur postoperativen Überwachung von Darmverlängerungsverfahren oder Dünndarmtransplantationen bewertet werden.

Unsere Untersuchung weist Einschränkungen auf. Die Experimente wurden in einem Schweinmodell und nicht im klinischen Umfeld durchgeführt. Jedoch ähneln die Anatomie, Physiologie und Biochemie von Schweinen denen des Menschen. Außerdem ist das Schweinmodell ein etabliertes experimentelles Modell in der Darmforschung und die von uns verwendeten MD-Marker sind auch in der klinischen Situation etabliert (Birke-Sorensen et al. 2010). Experimentelle MD-Daten von verschiedenen Schweinen sind mit menschlichen Daten vergleichbar (Weih 2012). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie

müssen jedoch durch zukünftige Studien in größeren experimentellen Modellen und/oder klinischen Umgebungen validiert werden.

Die intestinale MD-Katheterplatzierung durch Laparoskopie oder Laparotomie ist ein invasives Verfahren, das eine zusätzliche Intervention für jeden Patienten mit Verdacht auf Darmischämie erfordert. Es besteht die Gefahr, dass sich einige Patienten ohne Darmischämie grundlos einer Operation zur Platzierung des Katheters unterziehen. Aus diesem Grund ist dieses Verfahren in den Fällen einer vermuteten Darmischämie ohne vorangegangene abdominelle Operation zu aufwändig. Es wird daher empfohlen, diesen Ansatz nur zur postoperativen Überwachung des Darms auf eine Ischämie als Komplikation bei einem abdominalchirurgischen Eingriff zu verwenden. Bei der Laparoskopie oder Laparotomie aufgrund kann der MD-Katheter im Rahmen der Operation leicht eingesetzt werden, ohne einen eigenen Eingriff dafür zu benötigen oder den ohnehin durchgeführten Eingriff zu verlängern oder zu erschweren.

Der Darm ist mehrere Meter lang und der Katheter kann an verschiedenen Stellen platziert werden. Die Ergebnisse können je nach Platzierung des Katheters variieren. In der vorliegenden Studie wurde der Katheter im terminalen Ileum gelegt, daher können die hier vorgestellten Ergebnisse und Schlussfolgerungen nur für diese Darmregion relevant sein. Die MD-Überwachung ist nur im Bereich des Katheters empfindlich gegenüber metabolischen Veränderungen. Weitere Studien sind notwendig, um zu überprüfen, ob die Ergebnisse auf andere Bereiche des Dünndarms übertragbar sind. Das Schweinemodell ist ein in der Darmforschung gut etabliertes experimentelles Modell und die verwendeten MD-Marker sind auch in der klinischen Situation am Menschen etabliert. Obwohl die ex-

perimentellen MD-Daten von verschiedenen Schweineorganen mit humanen Daten vergleichbar sind müssen die Ergebnisse der vorliegenden Studie aus den oben genannten Gründen der spezifischen Grenzwertermittlung jedoch durch zukünftige Studien am Menschen validiert werden. Diese Studie stellt also einen konzeptionellen Beweis dar und dient der Planung weiterer Studien im gleichen Setting, so dass die erhobenen Daten für weitere experimentelle Fragestellungen wichtige Referenzwerte darstellen und dadurch in diesem Rahmen von großer Bedeutung sind.

5. Zusammenfassung

Durch die frühzeitige Erkennung der Ursache der Darmischämie kann gezielt die notwendige Therapie zum Schutz von Organ und Patient rechtzeitig eingeleitet werden. Die Mikrodialyse (MD) überwacht die metabolischen Veränderungen im Organ. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob die MD zwei der Hauptursachen der Darmischämie erkennen, unterscheiden und überwachen kann: Venenthrombose und eine arterielle Embolie.

Sechzehn Schweine wurden zufällig in eine venöse (n = 8 VI) oder eine arterielle (n = 8, AI) Darm-ischämie-Gruppe eingeteilt und wurden alle 30 Minuten überwacht. Dabei wurden die Konzentrationen von Glukose, Laktat, Pyruvat, Glutamat und Glycerin im Darmgewebe mit MD und Serum Laktat für einen Zeitraum von 6 Stunden gemessen.

In der ersten Stunde waren der Gewebe-Glukose-Spiegel und der -Laktatwert in der AI-Gruppe signifikant höher. Im Gegensatz dazu unterschieden sich Pyruvat, L/P-Verhältnis, Glycerin und Glutamat nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Eine Stunde nach Beginn der Ischämie waren Glukose und L/P-Verhältnis signifikant höher in der AI-Gruppe; Pyruvat war in der VI-Gruppe signifikant höher. Laktat, Glycerin, und Glutamat waren in der AI höher als in der VI-Gruppe. Jedoch waren diese Unterschiede während des Testzeitraums nicht signifikant.

Die Mikrodialyse kann zuverlässig zwischen venösen und arteriellen Ursachen der intestinalen Ischämie in einem Schweinemodell unterscheiden, indem es Veränderungen der Stoffwechselfparameter überwacht, die für jede Ursache spezifisch sind. Daher kann die

MD ein klinisch nützliches Echtzeit-Überwachungsinstrument bei Verdacht auf Darmischämie und nach einer Darmtransplantation darstellen, um das betroffene Organ und den Patienten zu retten. Die Möglichkeiten der Übertragung dieser Daten auf den Menschen muss jedoch in weiteren Studien geprüft werden.

6. Literaturverzeichnis

Åkesson O, Abrahamsson P, Johansson G, Blind PJ. Surface microdialysis on small bowel serosa in monitoring of ischemia. *J Surg Res.* 2016;204:39–46.

Anderson C, Andersson T, Wårdell K. Changes in skin circulation after insertion of a microdialysis probe visualized by laser Doppler perfusion imaging. *J Invest Dermatol* 1994;102:807–11.

Ballard JL, Stone WM, Hallett JW, Pairolero PC, Cherry KJ. A critical analysis of adjunct techniques used to assess bowel viability in acute mesenteric ischemia. *Am Surg.* 1993;59:309–11.

Berger C, Sakowitz OW, Kiening KL, Schwab S. Neurochemical Monitoring of Glycerol Therapy in Patients With Ischemic Brain Edema. *Stroke* 2005;36:e4–6.
doi:10.1161/01.STR.0000151328.70519.e9.

Birke-Sorensen H, Andersen NT. Metabolic markers obtained by microdialysis can detect secondary intestinal ischemia: An experimental study of ischemia in porcine intestinal segments. *World J Surg.* 2010;34:923–32.

Bradbury MS, Kavanagh PV, Bechtold RE, Chen MY, Ott DJ, Regan JD, Weber TM. Mesenteric venous thrombosis: diagnosis and noninvasive imaging. *Radiographics*. 2002;22:527–41.

Bulkley GB, Kvietys PR, Parks DA, Perry MA, Granger DN. Relationship of blood flow and oxygen consumption to ischemic injury in the canine small intestine. *Gastroenterology*. 1985;89:852–7.

Carrico C, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg*. 1986;121:196–208.

Demir IE, Ceyhan GO, Friess H. Beyond lactate: Is there a role for serum lactate measurement in diagnosing acute mesenteric ischemia? *Dig Surg*. 2012;29:226–35.

Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg*. 2009;33:1374–83.

Fonouni H, Tahmasbi Rad M, Golriz M, Faridar A, Esmailzadeh M, Jarahian P, Hafezi M, Jafarieh S, Macher-Goeppinger S, Longerich T, Orakcioglu B, Sakowitz O, Schmidt J, Mehrabi A. Using microdialysis for early detection of vascular thrombosis after kidney transplantation in an experimental porcine model. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:541–7.

Fonouni H, Golriz M, Majlesara A, Faridar A, Esmailzadeh M, Jarahian P, Rad MT, Hafezi M, Garoussi C, Macher-Goeppinger S, Longerich T, Orakcioglu B, Sakowitz OW, Mehrabi A. Is microdialysis useful for early detection of acute rejection after kidney transplantation? *Int J Surg.* 2015;18:88-94.

Frongia G, Kessler M, Weih S, Nickkholgh A, Mehrabi A, Holland-Cunz S. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome — A systematic review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2013;48:1794–805.

Frongia G, Nickkholgh A, Hafezi M MR, Arvin J, Saffari A, Golriz M, Aydin E, Weih S, Kessler M, Emami G, Garoussi C, Okun JG, Schmidt K, Thiel C, Brune M, Günther P,

Holland-Cunz S, Mehrabi A. Significance of the Extent of Intestinal Resection on the Outcome of a Short-bowel Syndrome in a Porcine Model. *J Investig Surg.* 2015:1–9.

Frongia G, Majlesara A, Saffari A, Abbasi DS, Gharabaghi N, Okun JG, Thiel C, Günther P, Vianna R, Mehrabi A. Simultaneous Serial Transverse Enteroplasty (STEP) in Size Mismatch Small Bowel Transplantations. *J Gastrointest Surg.* 2019 Feb;23(2):331-338.

Golriz M, Hafezi M, Garoussi C, Fard N, Arvin J, Fonouni H, Nickkholgh A, Kulu Y, Frongia G, Schemmer P, Mehrabi A. Do we need animal hands-on courses for transplantation surgery? *Clin Transpl.* 27 Suppl 2:6–15.

Granger DN, Kvietys PR. The splanchnic circulation: intrinsic regulation. *Annu Rev Physiol.* 1981;43:409–18.

Heresbach D, Pagenault M, Gueret P, Crenn P, Heresbach-Le Berre N, Malledant Y, Fauchet R, Horellou MH, Silver J, Messing B, Bretagne JF. Leiden factor V mutation in four patients with small bowel infarctions. *Gastroenterology.* 1997 Jul;113(1):322-5.

Hillered L, Valtysson J, Enblad P, Persson L. Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:486–91.

Hutchinson PJ, Jalloh I, Helmy A, Carpenter KL, Rostami E, Bellander BM, Boutelle MG, Chen JW, Claassen J, Dahyot-Fizelier C, Enblad P, Gallagher CN, Helbok R, Hillered L, Le Roux PD, Magnoni S, Mangat HS, Menon DK, Nordström CH, O'Phelan KH, Oddo M, Perez Barcena J, Robertson C, Ronne-Engström E, Sahuquillo J, Smith M, Stocchetti N, Belli A, Carpenter TA, Coles JP, Czosnyka M, Dizdar N, Goodman JC, Gupta AK, Nielsen TH, Marklund N, Montcriol A, O'Connell MT, Poca MA, Sarrafzadeh A, Shannon RJ, Skjøth-Rasmussen J, Smielewski P, Stover JF, Timofeev I, Vespa P, Zavala E, Ungerstedt U. Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum. *Intensive Care Med*. 2015;41:1517–28.

James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354:505–8.

Jansson K, Ungerstedt J, Jonsson T, Redler B, Andersson M, Ungerstedt U, Norgren L. Human intraperitoneal microdialysis: increased lactate/pyruvate ratio suggests early visceral ischaemia. A pilot study. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Sep;38(9):1007-11.

Jansson K, Strand I, Redler B, Magnuson A, Ungerstedt U, Norgren L. Results of intra-peritoneal microdialysis depend on the location of the catheter. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64:63–70.

Johnson CA, Parker MV, Goff JM Jr. Mesenteric venous thrombosis in a patient with prothrombin 20210A mutation and antithrombin III deficiency: challenges to conventional anticoagulation--a case report. *Vasc Endovascular Surg.* 2003;37(4):293-6.

Keller AK, Jorgensen TM, Olsen LH, Stolle LB. Early Detection of Renal Ischemia by In Situ Microdialysis: An Experimental Study. *J Urol.* 2008;179:371–5.

Keller AK, Jorgensen TM, Ravlo K, Nielsen TK, Olsen LH, Stolle LB. Microdialysis for detection of renal ischemia after experimental renal transplantation. *J. Urol.* 2009; 182:1854–9.

Lange H, Jackel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg* 1994;160:381–4.

Lundgren O, Svanvik J. Mucosal Hemodynamics in the Small Intestine of the Cat during Reduced Perfusion Pressure. *Acta Physiol Scand* 1973;88:551–63.
doi:10.1111/j.1748-1716.1973.tb05484.x.

Lynch TG, Hobson RW 2nd, Kerr JC, Brousseau DA, Silverman DG, Reilly CA, Tseng H. Doppler ultrasound, laser Doppler, and perfusion fluorometry in bowel ischemia. *Arch Surg*. 1988;123:483–6.

Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, Yamazaki M, Shimizu M, Hayashida K, Kitano M. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. *Br J Surg*. 2014;101:232–8.

Maurer MH, Haux D, Sakowitz OW, Unterberg AW, Kuschinsky W. Identification of Early Markers for Symptomatic Vasospasm in Human Cerebral Microdialysate after Subarachnoid Hemorrhage: Preliminary Results of a Proteome-Wide Screening. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1675–83. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600466.

Mehrabi A, Golling M, Busch Ch, Hashemi B, Ahmadi R, Völkl A, Gebhard MM, Klar E, Kraus T. Experimental Monitoring of Hepatic Glucose, Lactate, and Glutamate Metabolism by Microdialysis during Surgical Preparation of the Liver Hilus. *J Surg Res.* 2002;105:128–35.

Mehrabi V, Mehrabi A, Jamshidi SH, Pedram MS, Sabagh MS, Jaberansari N, Fonouni HR, Sharifi AH, Malekzadeh R, Frongia G. Modified Spiral Intestinal Lengthening and Tailoring for Short Bowel Syndrome. *Surg Innov.* 2015. Feb;23(1):30-5.

Nickkholgh A, Contin P, Abu-Elmagd K, Golriz M, Gotthardt D, Morath C, Schemmer P, Mehrabi A. Intestinal transplantation: Review of operative techniques. *Clin Transplant.* 2013;27:56–65.

Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Säveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery.* 1999;45:1176-85.

Nowak G, Ungerstedt J, Wernerman J, Ungerstedt U, Ericzon B-G. Metabolic changes in the liver graft monitored continuously with microdialysis during liver transplantation in a pig model. *Liver Transpl.* 2002;8:424–32.

Nowak G, Ungerstedt J, Wernerson A, Ungerstedt U, Ericzon BG. Hepatic cell membrane damage during cold preservation sensitizes liver grafts to rewarming injury. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10:200–5.

Pynnönen L, Minkkinen M, Perner A, Rätty S, Nordback I, Sand J, Tenhunen J. Validation of Intraluminal and Intraperitoneal microdialysis in ischemic small intestine. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:170.

Raveh Y, Rodriguez Y, Pretto E, Souki F, Shatz V, Ashrafi B, Manmohansigh V, Demos M, Livingstone J, Nasrallah G, Andrews D, Beduschi T, Vianna R, Nicolau-Raducu R. Thrombotic and hemorrhagic complications during visceral transplantation: risk factors, and association with intraoperative disseminated intravascular coagulation-like thromboelastographic qualities: a single-center retrospective study. *Transpl Int.* 2018 Oct;31(10):1125-1134

Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Callsen TA, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis for early detection of cerebral hypoxia in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2000;9(5):e2.

Schneider TA, Longo WE, Ure T, Vernava AM. Mesenteric ischemia - Acute arterial syndromes. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:1163–74.

Silva MA, Richards DA, Bramhall SR, Adams DH, Mirza DF, Murphy N. A study of the metabolites of ischemia-reperfusion injury and selected amino acids in the liver using microdialysis during transplantation. *Transplantation*. 2005;79:828–35.

Solligård E, Juel IS, Bakkelund K, Jynge P, Tvedt KE, Johnsen H, Aadahl P, Grønbech JE. Gut luminal microdialysis of glycerol as a marker of intestinal ischemic injury and recovery. *Crit Care Med*. 2005;33:2278–85.

Sommer T, Larsen JF. Detection of intestinal ischemia using a microdialysis technique in an animal model. *World J Surg*. 2003;27:416–20.

Sommer T, Larsen JF. Intraperitoneal and intraluminal microdialysis in the detection of experimental regional intestinal ischaemia. *Br J Surg*. 2004;91:855–61.

Sorensen HB. Free jejunal flaps can be monitored by use of microdialysis. *J Reconstr Microsurg*. 2008;24:443–8.

Takanari K, Kamei Y, Toriyama K, Yagi S, Torii S. Differences in blood flow volume and vascular resistance between free flaps: Assessment in 58 cases. *J Reconstr Microsurg.* 2009;25:39–45.

Tenhunen JJ, Kosunen H, Alhava E, Tuomisto L, Takala JA. Intestinal luminal microdialysis: a new approach to assess gut mucosal ischemia. *Anesthesiology.* 1999;91:1807–15.

Timofeev I, Carpenter KL, Nortje J, Al-Rawi PG, O'Connell MT, Czosnyka M, Smielewski P, Pickard JD, Menon DK, Kirkpatrick PJ, Gupta AK, Hutchinson PJ. Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. *Brain.* 2011;134:484–94.

Ungerstedt J, Nowak G, Ericzon B-G, Ungerstedt U. Intraperitoneal microdialysis (IPM): a new technique for monitoring intestinal ischemia studied in a porcine model. *Shock.* 2003;20:91–6.

Weih S, Kessler M, Fonouni H, Golriz M, Hafezi M, Mehrabi A. Current practice and future perspectives in the treatment of short bowel syndrome in children - A systematic review. *Langenbeck's Arch Surg.* 2012;397:1043–51.

Weih S, Nickkholgh A, Kessler M, Frongia G, Hafezi M, Golriz M, Fard N, Holland-Cunz S, Mehrabi A. Models of Short Bowel Syndrome in Pigs: A Technical Review. *Eur Surg Res.* 2013;51:66–78.

Weld KJ, Montiglio C, Bush AC, Dixon PS, Schwertner HA, Hensley DM, et al. Predicting irreparable renal ischemic injury using a real-time marker in the porcine model. *J Urol* 2008;180:2218–25. doi:10.1016/j.juro.2008.07.017.

Weld KJ, Montiglio C, Bush AC, Harroff HH, Cespedes RD. Real-time analysis of renal interstitial metabolites during induced renal ischemia. *J Endourol* 2008;22:571–4. doi:10.1089/end.2007.0256. (Wled 2008a).

Yabar CS, Fischer UM, Tannous AE, Liao GP, Kreiner LA, Shah SK, Walker PA, Ko TC, Millas SG, Souchon EA, Kao LS. Survival with near total small intestinal loss associated with mesenteric vein thrombosis: a report of prothrombin G20210A mutation. *Am Surg.* 2014 May;80(5):E147-9.).

7. Eigene Veröffentlichungen

1. **Portal vein arterialization as a salvage procedure in hepatopancreatobiliary surgery: a systematic review.** Majlesara A, Ghamarnejad O, Khajeh E, Golriz M, **Gharabaghi N**, Hoffmann K, Chang DH, Büchler MW, Mehrabi A. *Can J Surg.* 2021 Mar 19;64(2):E173-E182. doi: 10.1503/cjs.012419.PMID: 33739801
2. **A fast and easy-to-learn technique for liver resection in a porcine model.** Majlesara A, Krause J, Khajeh E, Ghamarnejad O, **Gharabaghi N**, Tinoush P, Mohammadi S, Al-Saeedi M, Mehrabi A, Golriz M. *J Int Med Res.* 2021 Feb;49(2):300060521990219. doi: 10.1177/0300060521990219.
3. **Oral Preconditioning of Donors After Brain Death With Calcineurin Inhibitors vs. Inhibitors of Mammalian Target for Rapamycin in Pig Kidney Transplantation.** Abbasi Dezfouli S, Nikdad M, Ghamarnejad O, Khajeh E, Arefidoust A, Mohammadi S, Majlesara A, Sabagh M, **Gharabaghi N**, Kentar M, Younsi A, Eckert C, Poth T, Golriz M, Mehrabi A, Nickkholgh A. *Front Immunol.* 2020 Jun 18; 11:1222. doi: 10.3389/fimmu.2020.01222. eCollection 2020.
4. **The development of real-time multispectral imaging for the diagnostics of bladder cancer.** Bolenz C, Rother J, Meessen S, Grychtol B, Majlesara A, **Gharabaghi N**, Günes C, Ritter M, Deliolanis N, Michel MS, Kriegmair MC. *Urologe A.* 2019 Dec;58(12):1435-1442. doi: 10.1007/s00120-019-01037-3.PMID: 31531693 Review. German.
5. **Broccoli sprout supplementation in patients with advanced pancreatic cancer is difficult despite positive effects-results from the POWDER pilot study.** Lozanovski VJ, Polychronidis G, Gross W, **Gharabaghi N**, Mehrabi A, Hackert T, Schemmer P, Herr I. *Invest New Drugs.* 2020 Jun;38(3):776-784. doi: 10.1007/s10637-019-00826-z. Epub 2019 Jun
6. **Histopathological effects of modern topical sealants on the liver surface after hepatectomy: an experimental swine study.** Fonouni H, Khajeh E, Ghamarnejad O, Kashfi A, Aydogdu E, Majlesara A, Mohammadi S, **Gharabaghi N**, Konstantinidis L, Longerich T, Mehrabi A, Kulu Y. *Sci Rep.* 2019 May 8;9(1):7088. doi: 10.1038/s41598-019-43694-6.

7. **Mechanical strength of biliary defect closure after topical sealing: Comparison of four sealants in a porcine model.** Al-Saeedi M, Fonouni H, Kashfi A, Ghamarnejad O, Majlesara A, **Gharabaghi N**, Stahlheber O, Kraus TW, Mehrabi A, Kulu Y. *Asian J Surg.* 2019 Jul;42(7):723-730. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.11.009. Epub 2018 Dec 29.
8. **Simultaneous Serial Transverse Enteroplasty (STEP) in Size Mismatch Small Bowel Transplantations.** Frongia G, Majlesara A, Saffari A, Abbasi DS, **Gharabaghi N**, Okun JG, Thiel C, Günther P, Vianna R, Mehrabi A. *J Gastrointest Surg.* 2019 Feb;23(2):331-338. doi: 10.1007/s11605-018-3893-8. Epub 2018 Aug 8.
9. **Hemostatic efficiency of modern topical sealants: Comparative evaluation after liver resection and splenic laceration in a swine model.** Fonouni H, Kashfi A, Majlesara A, Stahlheber O, Konstantinidis L, **Gharabaghi N**, Kraus TW, Mehrabi A, Oweira H. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018 Apr;106(3):1307-1316. doi: 10.1002/jbm.b.33937. Epub 2017 Jun 23.
10. **Toward knowledge-based liver surgery: holistic information processing for surgical decision support.** März K, Hafezi M, Weller T, Saffari A, Nolden M, Fard N, Majlesara A, Zelzer S, Maleshkova M, Volovyk M, **Gharabaghi N**, Wagner M, Emami G, Engelhardt S, Fetzer A, Kenngott H, Rezai N, Rettinger A, Studer R, Mehrabi A, Maier-Hein L. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2015 Jun;10(6):749-59. doi: 10.1007/s11548-015-1187-0.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Soleymanzadeh Gharabaghi
Vorname: Negin
Adresse: Zollhofgarten 6
69115 Heidelberg
Telefon: 0172 4780785
E-Mail: neginsgharabaghi@gmail.com
Geburtsdatum: 18. September 1981
Geburtsort: Teheran
Staatsangehörigkeit: Deutsch



Beruflicher Werdegang

02/2013 – 12/2018

**Wissenschaftliche Projektkoordinatorin
am Chirurgischen Universitätsklinikum Heidelberg**

Bereich: Sektion Leber- und Transplantationschirurgie
Tätigkeit: Management der wissenschaftlichen Aktivitäten

07/2012 – 06/2016

Projektkoordinatorin am Chirurgischen Universitätsklinikum Heidelberg

Bereich: Sonderforschungsbereich SFB/TR 125
Cognition-Guided Surgery – Wissens- und modellbasierte Chirurgie
Thema: Wissensbasierte navigierte Leberchirurgie

Akademische Ausbildung

10/2019 – 03/2021

Masterstudium Management & Leadership

SRH Hochschule Heidelberg

Thema: Die Wahl von Führungsstilen im Vergleich
des medizinischen und industriellen Umfelds

Abschluss: Master of Arts

03/2005 – 02/2012

Diplomstudium Chemische Technik mit Schwerpunkt Umwelttechnik

Hochschule Mannheim

Abschluss: Dipl.-Ing.

04/2011 – 09/2011

Diplomarbeit bei Henkel Teroson AG & Co. KGaA

Standort Heidelberg

Abschluss: Diplom

10/2003 – 03/2005

Chemie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Schulbildung

09/2000 – 06/2003

Gymnasium an der Delmestraße, Bremen

LK: Biologie / Religionswissenschaften

Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Besondere Kenntnisse

EDV-Kenntnisse

Windows, Mac, MS Office (Word, Excel, PowerPoint), Adobe
Photoshop, SPSS, Endnote, ISH-Med, SAP,
Grundkenntnisse in POLYMATH, PRO II

Sprachkenntnisse

Deutsch (Muttersprache)
Persisch (Muttersprache)
English

Versuchstierkunde

FELASA B nach den Richtlinien der Federation of European
Laboratory Animal Science (FELASA), Grundlagenmodul
„Schwein“

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Arianeb Mehrabi für die Überlassung des interessanten Themas und die uneingeschränkte Unterstützung während des gesamten Projektes. Sein großes Engagement hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

An dieser Stelle möchte ich auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Giovanni Frongia für die Betreuung dieser experimentellen Studie danken.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Oma für Ihre moralische Unterstützung im Rahmen dieser Doktorarbeit.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinem Bruder Sahand der zu jeder Uhrzeit für mich da war, mich in schwierigen Phasen aufgebaut und mir immer geholfen hat, wenn ich nicht weiterwusste. Er hat mich immer ermutigt nicht aufzugeben.

10. Eidesstattliche Versicherung

1. Bei der eingereichten Dissertation handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift