

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. P. Schmucker

**Intestinales metabolisches Monitoring der Therapieeffekte einer
Vasopressor- versus einer Volumentherapie im hämorrhagischen Schock**

- Eine tierexperimentelle Studie -

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Nils Onken
aus Hannover

Lübeck 2007

1. **Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Klaus**
2. **Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab**

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.03.2008

Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	3
2. Abkürzungsverzeichnis	5
3. Einleitung	7
3.1 Häorrhagischer Schock	7
3.2 Therapiestrategien	10
3.3 Monitoring und zellulärer Stoffwechsel	11
3.4 Parameter des zellulären Stoffwechsels	13
3.4.1 Laktat	14
3.4.2 Laktat/Glukose-Quotient	14
3.4.3 Glycerol	15
3.5 Fragestellung	15
4. Material und Methoden	17
4.1 Anästhesie und Präparation	17
4.2 Versuchsdurchführung	18
4.3 Mikrodialyse	20
4.3.1 Prinzipien der Mikrodialyse	20
4.3.2 Wiederfindungsrate	22
4.4. Vasopressin (ADH)	23
4.5 130 kD HES	25
4.6 Statistik	26
5. Ergebnisse	28
5.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)	28
5.2 Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO ₂)	29
5.3 Herz-Zeit-Volumen (HZV)	30
5.4 Zentraler Venendruck (ZVD)	32
5.5 Säure-Basen-Haushalt	33
5.5.1 pH – Wert	33
5.5.2 Pufferbasen	33
5.5.3 Laktat	33
5.6 Gastral regionale Tonometrie (p _r CO ₂)	35

5.7 Laktat/Glukose-Quotienten	36
5.7.1 Laktat/Glukose-Quotient (Serum)	36
5.7.2 Laktat/Glukose-Quotient (Leber).....	37
5.8 Laktat (Leber)	38
5.9 Glycerol (Leber).....	40
6. Diskussion	41
6.1 Schockmodell	41
6.2 Hämodynamik.....	42
6.2.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD).....	42
6.2.1.1 ADH	42
6.2.1.2 130 kD HES	44
6.2.2 Herz-Zeit-Volumen (HZV)	45
6.2.2.1 ADH	46
6.2.2.2 130 kD HES	46
6.2.3 Zentraler Venendruck (ZVD).....	47
6.2.3.1 ADH	47
6.2.3.2 130 kD HES	48
6.2.4 Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO ₂).....	48
6.2.5 Säuren-Basen-Haushalt.....	49
6.3 Gastral regionale Tonometrie (prCO ₂).....	50
6.4 Stoffwechselmonitoring	51
6.4.1 Laktatkonzentration	51
6.4.2 Glycerolkonzentration	53
6.4.3 Laktat/Glukose-Quotient	54
7. Zusammenfassung.....	56
7.1 Monitoring.....	56
7.2 Therapieauswirkungen im klinischen Kontext	57
8. Literaturverzeichnis	60
9. Abbildungsverzeichnis	69
10. Tabellenverzeichnis	69
11. Publikationen	70
12. Danksagung	71
13. Lebenslauf	72

2. Abkürzungsverzeichnis

#	Signifikanzen innerhalb der ADH-Gruppe
\$	Signifikanzen zwischen Schock- und steady-state in allen Gruppen
°C	Grad Celsius
*	Signifikanzen 130 kD HES- vs. ADH-Gruppe
**	Signifikanzen 130 kD HES- vs. Kontrollgruppe
k	Signifikanzen ADH- vs. Kontrollgruppe
§	Signifikanzen innerhalb der HES-Gruppe
μ	Signifikanzen innerhalb der Kontrollgruppe
μg	Mikrogramm
μl	Mikroliter
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ADH	Antidiuretisches Hormon (Synonym: Antidiuretin, Vasopressin)
ATP	Adenosintriphosphat
BGA	Blutgasanalyse
Bzw.	Beziehungsweise
C	Kohlenstoff
c-AMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CO ₂	Kohlendioxid
DO ₂	Sauerstoffangebot
dyn	Kraft
et al.	und andere
F	French
G	Gage
h	Stunde
HCO ₃	Hydrogencarbonat
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HZV	Herz-Zeit-Volumen
IL	Interleukin
Inj.	Injektion
IPPV	Intermittierende positive Druckbeatmung
IU	Internationale Einheit
kD	Kilo Dalton

kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MD	Mikrodialyse
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mM	millimolar = mmol/l
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MS	Molarer Substitutionsgrad
n	Anzahl
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
o.g.	oben genannt
p	Signifikanzniveau
PAD	Pulmonal-arterieller Blutdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pH-Wert	Pondus Hydrogenii, dekadischer Logarithmus der Oxoniumkonzentration
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
p _r CO ₂	Parziell regionaler Kohlendioxidpartialdruck
RR	Arterieller Blutdruck
SBE	Standard Basenüberschuss
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SvO ₂	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
T	Zeitpunkt
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TPR	Total peripherer Widerstand
V.	Vena
Vgl.	Vergleiche
VO ₂	Sauerstoffextraktionsrate
vs.	versus
Vv.	Venae
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentralvenöser Blutdruck

3. Einleitung

Folgen von Unfällen stellen in der westlichen Welt die Todesursache Nummer eins in der Altersgruppe < 35 Jahre dar [130]. Patienten erleiden im Rahmen eines Traumas häufig einen hypovolämisch-hämorrhagischen Schock, einen klinischen Zustand mit reduzierter Durchblutung und Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe aufgrund eines großen Blutverlustes. Für den initialen Ausgleich von Flüssigkeitsverlusten stehen verschiedene Infusionsstrategien zur Verfügung, wobei den kristallinen und kolloidalen Volumenpräparaten insbesondere in der präklinischen Phase ein besonderer Stellenwert zugeschrieben wird. Diskussionen über die unterschiedlichen Therapiekonzepte sind Inhalt aktueller Literatur und wissenschaftlicher Veranstaltungen.

3.1 Hämorrhagischer Schock

Der hämorrhagische und traumatisch-hämorrhagische Schock sind spezielle Formen des hypovolämen Schocks. Aufgrund innerer (Varizen, Aneurysmen, Operationen) oder äußerer Blutungen (z.B. Stichverletzungen) entsteht ein intravasaler Volumenmangel, der zu messbaren Veränderungen sowohl der Makro- als auch Mikrozirkulation und konsekutiv zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot (DO_2) und -verbrauch führt [2]. Bedingt durch eine hohe Inzidenz spielt der hämorrhagische Schock in der Humanmedizin eine besondere Rolle. Aktuellen Berechnungen zufolge erleiden jährlich in Deutschland ca. 33.000 bis 38.000 Patienten ein schweres Polytrauma [69, 80]. Eine ebenso hohe Zahl von Patienten wird aufgrund des zugrunde liegenden Unfallmechanismus oder einer vitalen Bedrohung über einen Schockraum stationär aufgenommen. Anhand des geschätzten Blutverlustes und verschiedener klinischer Zeichen wie Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF) und peripherer Hautdurchblutung erfolgt eine Einteilung in vier unterschiedliche Stadien (Vgl. Tabelle 1). Ab dem Stadium III ist eine medikamentöse Behandlung unerlässlich, ab dem Stadium IV ist mit einem irreversiblen Schockzustand zu rechnen.

Tabelle 1

Stadium	RR	HF	Blutverlust	Klinische Symptome
I	Normal	normal bis ↑	15 %	Muskelschwäche, Durstgefühl, Unruhe
II	↓	↑	15 – 30 %	(wie Stadium I) zusätzlich: Tachypnoe, Oligurie
III	↓↓	↑↑	30 – 40 %	(wie Stadium II) zusätzlich: Bewusstseinsstörungen
IV	↓↓	↑↑	> 40 %	Irreversibler, hämorrhagischer Schock

Tabelle 1: Einteilung der Schockstadien nach klinischen Parametern und Symptomen

(Grafik modifiziert nach Christ [12])

Durch die Reduktion des intravasalen Volumens setzen im Organismus reflektorisch gegenregulatorische Mechanismen mit dem Ziel ein, den Blutdruck, das Herz-Zeit-Volumen (HZV) und den zentralvenösen Blutdruck (ZVD) auf ein annähernd physiologisches Niveau zurückzuführen. Verantwortlich für diesen als kompensiert hämorrhagischen Schock bezeichneten Zustand ist eine sympathiko-adrenerge Gegenregulation, die über die Freisetzung der Katecholamine Noradrenalin aus der postganglionären Endplatte und Adrenalin aus dem Nebennierenmark vermittelt wird. Katecholamine steigern die kardiale Kontraktilität und Herzfrequenz über β_1 -Adrenozeptoren sowie die periphere Vasokonstriktion und somit den systemischen Widerstand über α -Adrenozeptoren [1].

Zusätzlich kompensiert das aus der Hypophyse freigesetzte Hormon Vasopressin (ADH) die reduzierte Kreislauftsituation des Organismus, indem es durch Flüssigkeitsretention in

den Nieren das intravasale Volumen steigert und in höheren Konzentrationen eine direkte vasokonstriktorische Wirkung ausübt [16, 53, 136].

Im Zustand des Volumenmangels führt die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu einer verminderten Perfusion der Nierengefäße. Hierdurch wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System stimuliert, welches die kardiale Vorlast über eine Konstriktion der venösen Kapazitätsgefäße erhöht. Das Enzym Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Nierenglomeruli katalysiert die Freisetzung von Angiotensin II. Dieses wirkt direkt vasokonstriktorisch und fördert zusätzlich eine ADH-Sekretion aus der Hypophyse und Aldosteronsekretion aus der Nebennierenrinde [1]. Folgen dieser reflektorischen Mechanismen sind eine Steigerung der Wasser- und Natriumretention in den Nieren, wodurch das intravasale Volumen und die Osmolalität erhöht werden [12, 56, 57].

Diese genannten Mechanismen sind darauf ausgerichtet, die Durchblutung wichtiger Organsysteme wie des Zentralnervensystems und des Myokards zu gewährleisten. Bei zu hohem Volumenmangel bzw. Blutverlust kann der Organismus die Kompensationsmechanismen jedoch nicht mehr aufrecht halten, und die Mikrozirkulation lebenswichtiger Organsysteme wird beeinträchtigt. Das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch induziert eine Gewebshypoxie. Folge der Hypoxie ist eine vermehrte Energiegewinnung über die anaerobe Glykolyse. Endprodukte dieses Stoffwechselweges sind Laktat, saure Metabolite (metabolische Azidose) und Sauerstoffradikale, die einen hochtoxischen Effekt auf Zellmembranen ausüben. Durch den Sauerstoffmangel im Gewebe werden verschiedene proinflammatorische Mediatoren und Zytokine (TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8, etc.) freigesetzt, die eine Gefäßwandschädigung induzieren, das sogenannte „kapilläre Leck“. Flüssigkeitsverschiebungen aus dem Intra- in den Extravasalraum lassen ein lokales Ödem entstehen, welches eine weitere Verschlechterung der Sauerstoffversorgung bewirkt. Kann das Therapieziel mit Wiederherstellung der Organperfusion nicht rechtzeitig erreicht werden, entsteht ein irreversibles therapierefraktäres Schockstadium [1, 2].

3.2 Therapiestrategien

Zielgröße einer therapeutischen Intervention im Rahmen einer Schockbehandlung ist die Wiederherstellung bzw. Aufrechterhaltung des systemischen und lokalen Sauerstoffangebots, das abhängig von der arteriellen Sauerstoffkonzentration, der Hämoglobinkonzentration sowie dem HZV ist. Je nach Blutverlust im hämorrhagischen Schock kann der Organismus zunächst reflektorisch das HZV steigern und über die Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate (VO_2) das Sauerstoffangebot an das Gewebe verbessern. Bei unzureichender Kompensation entsteht letztlich der Zustand einer anämischen Hypoxie [17].

Primäre Ansätze der Therapie des hämorrhagischen Schocks sind neben der Blutstillung (primär, ggf. später chirurgisch) die Wiederherstellung der Normovolämie durch Flüssigkeitssubstitution mit kristalloiden oder kolloidalen Volumenersatzmitteln [9]. Während bei einem „reinen Volumenmangelschock“ die Behandlung mit kristalloiden oder kolloidalen Flüssigkeiten eine kausale Therapie darstellt, ist bei einem stumpfen Bauchtrauma oder penetrierenden Trauma das vorrangige Ziel in einer schnellen chirurgischen Versorgung zu sehen und für die Prognose entscheidend [11, 68].

Obwohl der Blutdruck ein wenig zuverlässiger Parameter für das Ausmaß des Volumendefizits darstellt, wird er als wichtigster Wert in der Überwachung der Diagnostik und Therapie erachtet. Zielwerte des systemischen Blutdrucks in einer adäquaten Schockbehandlung nach Blutverlust sind dabei abhängig von dem zugrunde liegenden Trauma. Bei einem traumatischen Blutverlust durch eine penetrierende Verletzung kann das Therapiekonzept der „*permissiven Hypotension*“ angewendet werden. Ziel hierbei ist es, den systemischen Blutdruck in der Primärbehandlung unter normotensiven Werten (< 80 – 100 mmHg) zu halten, da eine forcierte Volumentherapie mit einem raschen Anstieg des systemischen Blutdrucks insgesamt mit einem höheren Blutverlust und damit einer schlechteren Prognose verbunden ist [11, 30]. Liegt bei einem Patienten ein Schock mit Schädel-Hirn-Trauma (isoliert oder begleitend) vor, ist die permissive Hypotension hingegen kontraindiziert, da die zentralvenöse Autoregulation gestört ist und sich die zerebrale Perfusion weiter verschlechtern kann.

Seit einigen Jahren existiert in der Primärtherapie von Traumapatienten mit ausgeprägter Hypotonie das Konzept der Bolusgabe von hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösungen. Dieser als „*Small-Volume-Resuscitation*“ bezeichneten Therapie konnte zwar in einigen

Untersuchungen eine Effektivität nachgewiesen werden [64, 65], dennoch ist sie in der klinischen und präklinischen Routine noch nicht etabliert und daher nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Über die Art der Flüssigkeitssubstitution in der Schocktherapie, insbesondere in der präklinischen Phase, existieren keine einheitlichen Empfehlungen bzw. Leitlinien [3, 102]. Es gibt derzeit keine aussagekräftigen Studien oder Metaanalysen, die eindeutig Vorteile von kristalloiden, kolloidalen oder anderen Volumenersatzmitteln (z.B. Albumin, sauerstofftragende Substanzen) belegen können. In der Primärbehandlung sollte eine Kombination aus kristalloiden und kolloidalen Lösungen mit dem Ziel der raschen Stabilisierung des Blutdrucks und der Mikroperfusion vor einer eventuell indizierten chirurgischen Versorgung stehen [12, 102].

Eine Alternative zur Behandlung der Hypotonie im Rahmen eines Schockgeschehens stellt die Erhöhung des peripheren Widerstandes zur Anhebung des arteriellen Blutdruckes dar. In der klinischen und präklinischen Praxis stehen hierfür Katecholamine und Vasopressoren zur Verfügung, die über die o.g. unterschiedlichen Rezeptorsysteme ihre Blutdruck steigernde Wirkung entfalten. In der derzeit verfügbaren Literatur existiert gemäß ausführlicher Recherche keine eindeutige Therapieempfehlung für den Einsatz von Katecholaminen im hämorrhagischen Schock. Das Anheben des systemischen Blutdrucks ist nicht für jede Schockform gleichbedeutend mit einer verbesserten Prognose. Tierexperimentelle als auch humane Studienergebnisse belegen jedoch, dass ADH im Endstadium eines therapierefraktären hypovolämen [96] und septischen [125] Schocks als Erfolg versprechende Therapieoption erwogen werden kann. Pharmakologisch bedeutsam erscheint eine günstige Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten von Gehirn, Herz und Nieren und zu Lasten von Haut, Muskulatur und insbesondere des Dünndarms [24].

3.3 Monitoring und zellulärer Stoffwechsel

Zur frühzeitigen Erkennung von potenziell bedrohlichen Situationen und Verläufen akut kranker Patienten ist neben der körperlichen Untersuchung ein umfangreiches Monitoring im intensivmedizinischen Alltag unerlässlich. In der klinischen Routine sind besonders der

mittlere arterielle Blutdruck, der zentrale Venendruck, die Herzfrequenz, der Hämatokrit (Hkt), die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂), arterielle Blutgasanalysen und das HZV etabliert. Unklar ist, welche Parameter in der Überwachung als relevant für die Erfolgsbeurteilung einer Volumentherapie erachtet werden können.

Entscheidend für das Versagen vitaler Organsysteme ist letztlich die Gewebshypoxie als Ausdruck einer gestörten Mikroperfusion, also ein Versagen auf zellulärer Ebene. Parameter der globalen Hämodynamik oder der *globalen Gewebsoxygenierung* geben jedoch keinen direkten Aufschluss über die regionale Sauerstoffversorgung potenziell gefährdeter Organsysteme [30, 64, 116]. Rückschlüsse über die zelluläre Homöostase anhand im Blut gemessener zellulärer Marker (z.B. Laktat) sind nur bedingt hilfreich. Die von geschädigten Zellen abgegebenen Stoffwechselprodukte gelangen zunächst in das Interstitium und sekundär in die Blutbahn. Die diagnostische Wertigkeit der im Blut gemessenen Werte steigt daher mit der Organspezifität der jeweiligen zellulären Marker (z.B. Troponin T aus dem Myokard). Als biochemische Indikatoren einer suffizienten Gewebsoxygenierung dienen in der klinischen Praxis Parameter wie das Serumlaktat, der arterielle pH-Wert oder das Basendefizit. Eine Optimierung dieser Parameter in der Schocktherapie hat in der Vergangenheit jedoch nicht zu einer Verbesserung der Morbidität oder Mortalität geführt [15]. Es liegt daher nahe, den Zustand einzelner Organsysteme anhand direkt und kontinuierlich im Interstitium bzw. Extrazellulärraum bestimmter Metabolite des Zellstoffwechsels zu beurteilen. Hierdurch ist eine objektive Beurteilung biochemischer Prozesse auf zellulärer Ebene möglich. Theoretisch sollten kritische Zustände verschiedener Organsysteme durch regionale Messungen früher und sensitiver erfasst werden, als es mit systemisch erhobenen Parametern möglich ist.

Eine derartige Überwachung des Extrazellulärraumes und des Zellstoffwechsels ist mit dem In-vivo-Verfahren der Mikrodialyse seit über 30 Jahren möglich. Ein in das zu untersuchende Gewebe eingebrachter Mikrodialysekatheter enthält eine semipermeable Membran. Durch den Katheter wird eine Perfusionslösung über eine spezielle Pumpe mit einer voreingestellten Perfusionsgeschwindigkeit (0,1 - 10 µl/min) gefördert. Über die semipermeable Membran findet der Austausch zwischen dem Extrazellulärraum und der Perfusionsflüssigkeit statt, wobei die unterschiedlichen Stoffkonzentrationen die treibende Kraft darstellen [60]. Die gewonnene Flüssigkeit wird in einem am Ende des Katheters befindlichen speziellen Behälter (Microvial) gesammelt und für unmittelbare oder spätere Analysen asserviert (Vgl. Abbildung 1 a).

Seit Einführung der Mikrodialyse wird das Verfahren genutzt, um Substanzen aus dem Extrazellulärraum verschiedener Organsysteme, wie Fettgewebe, Niere, Muskulatur, Haut, Leber und ZNS, zu untersuchen. Sie ist derzeit eine der verbreitetsten Methoden, um die Zusammensetzung des Extrazellulärspaces zu analysieren [60]. Aufgrund der Anwendung des Verfahrens der Mikrodialyse besteht in der vorliegenden Arbeit der Vorteil, dass die Konzentrationen spezifischer Substanzen in der interstitiellen Flüssigkeit kontinuierlich nach nur einmaliger Traumatisierung untersucht werden können. Anhand der gewählten Messintervalle sind Rückschlüsse über den dynamischen Verlauf der metabolischen Prozesse im Schock und unter der Therapie möglich.

3.4 Parameter des zellulären Stoffwechsels

Die Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeiten gibt Aufschluss über die biochemischen Prozesse der Zellen in den untersuchten Geweben und Organen. Ursprünglich wurde mit Hilfe der Mikrodialyse in der Neurointensivmedizin untersucht, wie schwer Gehirnzellen durch Ischämie, Traumen oder Blutungen beeinträchtigt sind. Anhand der Daten aus der Mikrodialyse sind Rückschlüsse auf den Funktionszustand der Zellen nach Abfall der lokalen Sauerstoffversorgung möglich. Messungen in ZNS-Regionen mit normaler Sauerstoffversorgung zeigen dabei unveränderte Messwerte. Zellen aus dem Bereich der Penumbra, dem vulnerablen Gewebe um eine Läsion im ZNS, reagieren hingegen auf ein vermindertes Sauerstoffangebot mit erhöhten Konzentrationen von Laktat und Glycerol (Bestandteil der Zellmembran) sowie mit gesteigerten Laktat/Glukose-Verhältnissen [101, 126].

Die initial im Sektor der Neurochirurgie durch die Methode der Mikrodialyse gewonnenen Erkenntnisse und Erfahrungen ließen sich in den vergangenen Jahren erfolgreich in die Bereiche des perioperativen Managements und der Intensivmedizin übertragen, wo sie seitdem zunehmend ihre Anwendung finden.

3.4.1 Laktat

Erhöht gemessene Konzentrationen des Blutlaktates werden als evidente metabolische Marker im Schockgeschehen angesehen, wobei die Höhe der Konzentrationen proportional zum Defekt des oxidativen Stoffwechsels stehen soll [94]. Als Hauptursache für den vermehrten Anfall des Laktates im Schock wird in wissenschaftlichen Studien und im klinischen Alltag eine gesteigerte anaerobe Glykolyse gesehen. Laktat entsteht im Rahmen der anaeroben Glykolyse aus Pyruvat unter Katalysierung des Enzyms Laktatdehydrogenase an der inneren Mitochondrienmembran ($\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{Laktat} + \text{NAD}^+$). Laktat allein betrachtet ist jedoch kein aussagekräftiger Parameter, um den Zellmetabolismus adäquat zu beurteilen. Neben einem stärkeren Anfall über die anaerobe Glykolyse (Hypoxie, Ischämie) sind Konzentrationserhöhungen des Laktates unter Katecholamin-induzierter Stimulation der Na^+K^+ -ATPase sowie über einen Hypermetabolismus bekannt [45, 76-78].

3.4.2 Laktat/Glukose-Quotient

Der Laktat/Glukose-Quotient ist ein bekannter Marker der Ischämie [34, 74, 118]. Unter aeroben Bedingungen tritt Pyruvat in den Zitratzyklus ein, indem ein Großteil der im Organismus benötigten Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) produziert wird. Reduziert sich im Rahmen einer Ischämie im Gewebe der lokale Blutfluss und somit die Sauerstoff- und Glukoseversorgung, nehmen die Zellen prozentual mehr Glukose auf, um über den Weg der anaeroben Glykolyse möglichst viel ATP generieren zu können. Das über die Blutzufuhr verminderte Angebot bei gleichzeitig gesteigerter Aufnahme von Glukose in die Zellen ist an einem messbaren Abfall der Glukosekonzentration im interstitiellen Raum erkennbar. Das Ergebnis im interstitiellen Raum ist eine gesteigerte Laktatkonzentration aus der anaeroben Glykolyse und eine abfallende Glukosekonzentration, daraus ergibt sich ein erhöhter Laktat/Glukose-Quotient.

3.4.3 Glycerol

Glycerol ist eine wichtige Komponente der Zellmembran. Der Nachweis erhöhter Konzentrationen im Mikrodialysat aus der interstitiellen Flüssigkeit ist als Zeichen eines anhaltenden Zellschadens möglich, bei dem Glycerol aus der Zellmembran freigesetzt wird. Die Freisetzung wird durch das intrazelluläre Enzym Phospholipase katalysiert, welches durch Calcium aktiviert wird. Der Transport von Calcium-Ionen aus der Zelle heraus ist energieabhängig und somit auch abhängig von der regionalen Sauerstoffversorgung und der Glukosezufuhr [28, 38]. Sistiert diese Energiezufuhr im Rahmen einer Ischämie oder Hypoxie, strömt vermehrt Calcium in das Innere der Zelle ein und aktiviert seinerseits die Phospholipasen, die die Zellmembran zerstören. Ein Anstieg des Glycerols in der untersuchten interstitiellen Flüssigkeit gibt direkten Aufschluss über den irreversiblen Zellschaden auf dem Boden einer Ischämie oder Hypoxie.

3.5 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurde ein tierexperimentelles Modell mit einem ausgeprägten, Blutdruck-kontrollierten hämorrhagischen Schock gewählt. Ziel war es, das im klinischen Alltag etablierte systemische Monitoring mit lokalen Monitoringverfahren im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes, wie dem Verfahren der Mikrodialyse und der gastralen Tonometrie, zu vergleichen und auf die diagnostische Wertigkeit zu überprüfen. Neben der Beobachtung während des hämorrhagischen Schockes wurden zwei Medikamente miteinander verglichen, die unterschiedliche pharmakologische Therapiestrategien darstellen: 130 kD Hydroxyethylstärke 6% (Voluven® 6% Infusionslösung; FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH, Bad Homburg v.d.H.) und Vasopressin (Pitressin®, Parke-Davis GmbH, Berlin). Beide Medikamente werden im klinischen Alltag eingesetzt, um therapiebedürftige Hypotonien zu beheben. Anhand der vorliegenden Arbeit soll beleuchtet werden, ob ein rein systemisches Monitoring ausreichende Rückschlüsse über den tatsächlichen Funktionszustand einzelner Gewebe oder Organsysteme ermöglicht.

Mit Hilfe der Mikrodialysetechnik wurden diese lokalen Veränderungen während des Schocks und der anschließenden Therapiephasen detektiert und die Unterschiede zwischen den Therapieoptionen verdeutlicht.

4. Material und Methoden

Gemäß der aktuell geltenden Tierschutzrichtlinien wurden alle tierexperimentellen Untersuchungen der Studie vom Ministerium für Umweltschutz, Natur und Forsten des Landes Schleswig-Holstein als zuständige Behörde genehmigt (Aktenzeichen V 252-72241.123-2 (37-4/02)).

4.1 Anästhesie und Präparation

Schleswig-Holsteiner Hybridschweine (n=22; 35,4 kg Körpergewicht [26 - 47,2 kg]) wurden über Nacht bei freiem Zugang zu Wasser nüchtern gehalten. Mit 7 mg/kgKG Ketamin wurden die Tiere über eine intramuskuläre Injektion sediert und mit Atropin (Atropinsulfat Braun® 0,5mg Inj.-Lösung; BRAUN, Melsungen) vor der oro-trachealen Intubation prämediziert. 5 µg/kgKG/h Fentanyl (Fentanyl-Janssen® 0,5 mg; JANSSEN-CILAG, Neuss) und 10 mg/kgKG/h Propofol (Disoprivan® 2%; ZENECA / GLAXO SMITH KLINE, Hamburg) wurden zur intravenösen Narkose verwendet, mit 120 µg/kgKG/h Pancuronium (Pancuronium duplex Curamed®; SCHWABE / CURAMED, Karlsruhe) wurden die Tiere muskelrelaxiert. Über eine Verweilkanüle im linken Ohr wurde die Narkose zusammen mit 1,8 ml/kgKG/h laktatfreier Ringer-Lösung (Ringer-Lösung DAB 7 Braun®; B|BRAUN, Melsungen) durch einen Infusomaten (Ivac Infusomat Modell 598; IVAC, Giessen) kontinuierlich appliziert.

Die Beatmung erfolgte volumenkontrolliert (IPPV) durch einen Ventilator (Julian Plus; DRÄGER Medical AG & Co., Lübeck). Der inspiratorische Sauerstoffanteil betrug in einem Sauerstoff-Luft-Gemisch 30 % bei einem Atemzugvolumen von 10 ml/kgKG. Bei einem Inspirations/Expirationsverhältnis von 1:2 wurden dem zirkulierenden Inhalationsgemisch 1,0 l/min Frischgas in oben beschriebener Zusammensetzung kontinuierlich zugeführt.

Nach Einleitung der Narkose wurden beidseits die Vv. jugulares und einseitig die A. femoralis (rechts) chirurgisch präpariert und unter Sicht katheterisiert (10F Brite tip Sheath; CORDIS, USA; 6F Brite tip Sheath; CORDIS, USA). Über die rechte V. jugularis

wurde ein Swan-Ganz-Katheter (Swan-Ganz CCO mboV; BAXTER Deutschland GmbH, Unterschleissheim) unter kontinuierlicher Monitorkontrolle der rechtsventrikulären und der pulmonal-arteriellen Druckwerte (Dinamap MPS; JOHNSON&JOHNSON, USA) platziert. Nach rechtsseitiger Laparotomie unter Zuhilfenahme eines Ultraschallskalpells (Ultracision; ULTRACISION, Smithfield/RI, USA) wurde in den rechten Leberlappen ein Mikrodialysekatheter (CMA 60, CMA Microdialysis, Stockholm, Schweden) mit einer Insertionskanüle unter Sicht gelegt und mit einer Naht fixiert. Über Mikrodialysepumpen (CMA 107, CMA Microdialysis, Stockholm, Schweden) wurden die Katheter mit laktatfreier Ringerlösung mit einer Flussrate von 1 µl/min perfundiert und das Dialysat für spätere Analysen in Mikrovials (CMA Microdialysis, Stockholm, Schweden) bei -35°C auf Trockeneis asserviert. Abschließend wurde eine Tonometriesonde (Tonometrics™ Catheter REF TONO-14F; DATEX- Ohmeda Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) für die Messung des gastral-regionalen CO₂-Partialdruckes (p_rCO₂) als indirekten Parameter der gastrointestinalen Durchblutung im Bereich des oberen Splanchnikusgebietes in den Magen gelegt.

4.2 Versuchsdurchführung

Der Versuch wurde in drei Phasen eingeteilt:

- Phase I: Äquilibration (30 min; konstante Versuchsbedingungen)
- Phase II: Hypovolämischer Schock (60 min; MAD = 30 mmHg)
- Phase III: Therapie (120 min; MAD = 60 mmHg, bzw. Kontrollgruppe)

Eingeschlossen wurden insgesamt n=22 Tiere, die auf drei Versuchsgruppen verteilt wurden.

- Kontrollgruppe (n=7): 30 min stabiler Ausgangszustand, Aderlass mit nachfolgend 180 min Schock
- ADH-Gruppe (n=8): 60 min Schock, kontinuierliche Therapie mit 8-Arginin-Vasopressin (Zielgröße: MAD = 60 mmHg)
- HES-Gruppe (n=7): 60 min Schock, Therapie mit 130 kD HES (Zielgröße: MAD = 60 mmHg)

Über die in der rechten A. femoralis eingelegte arterielle Kanüle wurde der Blutdruck kontinuierlich invasiv gemessen und alle 15 min notiert. Zeitgleich wurden folgende hämodynamischen und oxymetrischen Parameter über den Swan-Ganz Katheter erfasst: der pulmonal-arterielle Blutdruck (PAD), der ZVD, das HZV und die SvO₂. Über einen Kapnographen (Tonocap Tonometrics; DATEX-ENGSTRØM Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) wurde das durch die Magenmukosa produzierte CO₂ per Äquilibration mit dem eingebrachten Tonometrieballon in Intervallen von 15 min bestimmt. Weiterhin wurden alle 15 min 6 ml arterielles Blut entnommen, wovon 2 ml in einem Blutgasanalysegerät (ABL 555; RADIOMETER, Kopenhagen, Dänemark) u.a. auf pO₂, pCO₂, Säure-Base-Parameter und den Hämatokrit quantitativ untersucht wurden. Die Serumglukose wurde in einem tragbaren Blutzuckermessgerät (Ascensia Elite; BAYER VITAL, Leverkusen) gemessen. Für spätere Analysen wurden jeweils die restlichen 4 ml für 10 min bei 5000 G zentrifugiert, der Überstand bei -35°C auf Trockeneis tiefgefroren.

Nach Beendigung der Phase der Äquilibration folgte die Induktion des hypovolämischen Schocks nach dem Messzeitpunkt T₀. Durch einen blutigen Aderlass über die linksseitige V. jugularis wurde 16 ± 5 ml/kgKG Blut entnommen und der arterielle Mitteldruck (MAD) auf einen Mittelwert von 32 ± 4 mmHg gesenkt. Nach 45 min Schock erfolgte die Zuteilung der Tiere zu den drei Gruppen in randomisierter, einfach verblindeter Form.

Nach 60 min wurden die Tiere entweder mit kontinuierlicher Infusion von ADH (1 U/ml; ADH-Gruppe) oder mit einer Infusion von 130 kD HES (HES-Gruppe) über die periphere Verweilkanüle behandelt. Die Dosis des ADH betrug initial 0,04 IU/kgKG/min und wurde im Verlauf des Versuchs bedarfsgerecht angepasst. Ziel der Therapie war die Wiederherstellung eines MAD von 60 mmHg über einen Zeitraum von 120 min (Phase III), der mittels individueller Flussraten durch einen Perfusor (Perfusor® segura FT; BRAUN, Melsungen) gesteuert titriert wurde. Tiere der Kontrollgruppe wurden nicht therapiert und verblieben somit insgesamt für 180 min in einem Status der anämischen Hypovolämie.

Nach Ende der Phase III sind alle Tiere im Rahmen der Letalversuche in tiefer Analgosedierung unter einer kardioplegen Lösung verstorben.

Tabelle 2

Zeit (min)	Phase I			Phase II				Phase III							
	-30	-15	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180
HZV	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ZVD	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MAD	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
prCO ₂	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BGA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
SvO ₂	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MD Leber	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••

Tabelle 2: Darstellung des Versuchsablaufs

(x: Bestimmung der Messwerte; ••: Sammelperiode des Dialysats in den Mikroviales mit anschließendem Austausch)

4.3 Mikrodialyse

4.3.1 Prinzipien der Mikrodialyse

Das Verfahren der Mikrodialyse zur Messung niedermolekularer, wasserlöslicher Substanzen in nahezu allen Geweben des Körpers beruht auf dem Dialyseprinzip. Die Funktion des Katheters gleicht der einer Kapillare. Über eine spezielle Pumpe (CMA 107; CMA/Microdialysis AB, Solna, Schweden) wird der zweilumige Katheter mit einer Perfusionsflüssigkeit kontinuierlich perfundiert. Über das innere Lumen gelangt die Flüssigkeit an das distale Ende des Katheters, von dort aus zurück über das äußere

Lumen des Katheters, wo die Dialyse zwischen der Perfusions- und der interstitiellen Flüssigkeit entlang des im Gewebe vorherrschenden Konzentrationsgradienten stattfindet [60]. Der Abstrom des Dialysates führt zurück zum proximalen Ende des Katheters in einen speziellen Auffangbehälter (Microvials; CMA/Microdialysis AB, Solna, Schweden) (Vgl. Abbildung 1 a). Neben der Art bestimmt auch die Länge der verwendeten semipermeablen Membran die Zusammensetzung und Konzentration des Dialysates. In der vorliegenden Studie wurden Katheter verwendet, die den Durchtritt von Stoffen mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 20 kD über eine Membranlänge von 30 mm ermöglichten (CMA 60 Microdialysis; CMA/Microdialysis AB, Solna, Schweden).

Durch Mikrodialysepumpen (CMA 107; CMA Microdialysis, Solna, Schweden; Vgl. Abbildung 1b) gesteuert, wurden die Katheter bei einer Flussrate von 1 $\mu\text{l}/\text{min}$ mit laktatfreier Ringerlösung perfundiert. Das gewonnene Dialysat wurde in speziellen Probengefäßen (Microvial; CMA Microdialysis, Solna, Schweden) jeweils über einen Zeitraum von 15 min gesammelt und für die spätere Analyse der Metaboliten bei -35°C auf Trockeneis aufbewahrt. In einem Mikrodialyse-Analysator (CMA 600; CMA Microdialysis, Solna, Schweden, (Vgl. Abbildung 2)) wurden mittels spektrophotometrischer Analyse die Konzentrationen von Laktat, Glukose und Glycerol bestimmt sowie der Laktat/Glukose-Quotient berechnet.

Abbildungen 1 a) und 1 b)

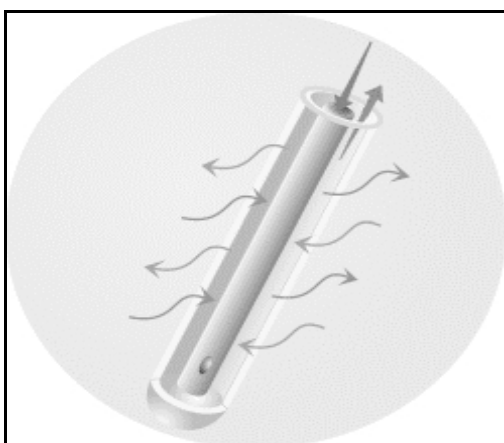


Abbildung 1 a) Prinzip der Dialyse-Membran b) CMA Mikrodialyse Pumpe 107

(Quelle: Firmenprospekt Firma CMA; CMA Microdialysis, Solna, Schweden)

Das Verfahren der Mikro dialyse bietet zahlreiche Vorteile im Hinblick auf die von uns zu untersuchenden Fragestellungen. In der vorliegenden Studie waren Moleküle von Interesse, deren Molekulargewicht und -größe im Bereich deutlich unter 20 kD liegen. Die Bestimmung der Konzentrationen von Molekülen dieser Größe wird bei anderen Methoden von großmolekularen Substanzen wie z.B. Proteinen gestört (Tyndall-Effekt). Bei mikro dialytischen Analysen ist dieses Messproblem nicht von Bedeutung, da die Proteine aufgrund der selektiven Membranbeschaffenheit nicht in das Dialysat diffundieren können. Eine Deproteinierung des Dialysates ist somit nicht nötig.

Abbildung 2:



Abbildung 2: CMA 600 Mikro dialyse-Analysator

(Quelle: Firmenprospekt Firma CMA; CMA Microdialysis, Solna, Schweden)

4.3.2 Wiederfindungsrate

Im Unterschied zu anderen Analysemethoden beruht die Mikro dialyse auf einem dynamischen Verfahren. Es ist daher nur näherungsweise möglich, die tatsächlichen Konzentrationen von Substanzen mit diesem Verfahren zu bestimmen. Die durch die

Mikrodialyse gemessenen Konzentrationen stehen durch verschiedene Faktoren (Molekülradius, Proteinbindung, Lipophilie, Dauer der Sammelperiode, Perfusionsgeschwindigkeit im Katheter, Fläche der Dialysemembran) im Verhältnis zu der tatsächlichen Konzentration in den untersuchten Geweben [47, 82]. Dieses Verhältnis wird als Wiederfindungsrate bezeichnet. Je nach Fragestellungen sind die Art der Katheter, die Zeitintervalle der Sammelperiode, die Flussrate und die Zusammensetzung der Perfusionsflüssigkeit zu wählen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie war vor allem die Dynamik der Stoffwechseleränderungen im Verlauf des Schocks und der Therapie von Interesse. Es wurden die relativen Verläufe der Laktat- und Glycerolkonzentrationen in der Leber bestimmt sowie die Laktat/Glukose-Quotienten aus der Leber und dem Serum errechnet.

4.4. Vasopressin (ADH)

Die Biosynthese des zyclischen Nonapeptids Vasopressin (ADH: antidiuretisches Hormon) erfolgt auf Ebene des Hypothalamus vorwiegend im Nucleus supraopticus, von wo aus die Neurosekretion über den Tractus supraopticus-hypophyseus in den Hypophysenhinterlappen erfolgt [57]. Das physiologische ADH beim Menschen ist biochemisch das 8-Arginin-Vasopressin (Vgl. Abbildung 3), beim Schwein 8-Lysin-Vasopressin [25]. Eine wichtige Funktion von ADH ist am distalen Tubulus und am Sammelrohr der Nieren die Feinregulation der Harnausscheidung über den dort exprimierten Vasopressin-Rezeptor vom Subtyp 2 (V_2 -Rezeptor) [53, 57]. An den glatten Muskelzellen der Blutgefäße ist der V_1 -Rezeptor exprimiert, über den ADH – vermittelt die Signalkaskade des Phosphatidylinositol-Komplexes zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes und somit zum Anstieg des arteriellen Blutdruckes führt [86].

In physiologischen Dosen wirkt 8-Arginin-Vasopressin über den V_2 -Rezeptor nahezu ausschließlich antidiuretisch, worin historisch die Bezeichnung dieses Hormones als Antidiuretin begründet liegt. Im Rahmen einer myokardialen Insuffizienz oder unter pharmakologischer Therapie sind deutlich höhere Konzentrationen von ADH im Blut

messbar, die für die Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes über den V₁-Rezeptor benötigt werden [25, 57].

Abbildung 3:

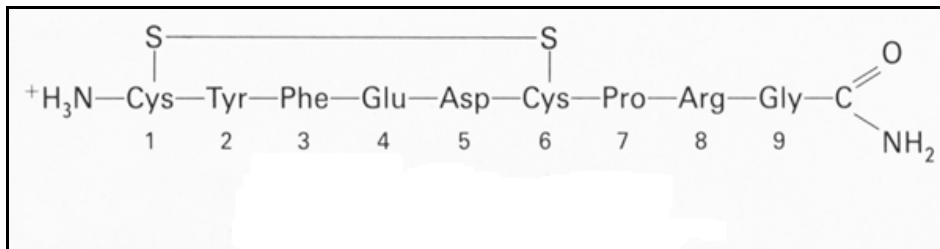


Abbildung 3: Semistrukturformel des ADH – Analogons 8-Arginin-Vasopressin

(Modifiziert nach <http://www.bentham.org/sample-issues/ctmc2-3/roller/fig7.gif>; Stand 04.07.2005)

Veränderungen innerhalb der Aminosäuresequenz führen zu unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen. Eine Desaminierung an Position 1 der Sequenz verstärkt die antidiuretische Wirkung am V₂-Rezeptor, die Einführung des D-Arginin an Position 8 hebt den vasokonstriktorisches Effekt am V₁-Rezeptor nahezu auf, was in der Therapie des Diabetes insipidus centralis mit 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP) von großer Bedeutung ist [25, 140]. Die Behandlung von hypotonen Schockzuständen mit ADH in der Klinik erfolgte, nachdem nachgewiesen werden konnte, dass Patienten unter kardio-pulmonalen Reanimationen mit erhöhtem endogenen ADH-Konzentrationen eine größere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen [18].

8-Arginin-Vasopressin (Pitressin®; Parke-Davis GmbH, Berlin) wurde in der vorliegenden Studie als Vasopressin-Analogon benutzt und ist in pharmakologischer Dosierung ein potenter Vasokonstriktor [25]. In vorherigen Tierexperimenten konnte an Schweinen und an Hunden eine blutdrucksteigernde Wirkung durch dieses Medikament nachgewiesen werden [40, 119, 124, 131, 136]. Tile, Stadlbauer et al. zeigten dabei in ihren Studien, dass exogenes ADH ein kurz- und langfristiges Überleben der Tiere nach hämorrhagischem Schock entscheidend verbessert [119, 124, 131].

4.5 130 kD HES

Lösungen zum Volumenersatz und zur Volumentherapie sind essenzieller Bestandteil der anästhesiologischen Patientenversorgung. Hydroxyethylstärke ist ein Bestandteil verschiedener kolloidaler Infusionslösungen, die in der Volumensubstitutionstherapie angewandt werden. Die pharmakologischen Wirkungen der Hydroxyethylstärke beruhen neben der Konzentration in isotoner Natriumchlorid-Lösung auf dem mittleren Molekulargewicht der verwendeten Stärke, dem molaren Substitutionsgrad (MS) und dem Substitutionsverhältnis. Der MS ist der Quotient aus der Gesamtzahl der Glukoseeinheiten und der Hydroxyethylgruppen. Säugetiere metabolisieren Hydroxyethylstärke über das Enzym α -Amylase [41]. Ein relativ höherer MS erschwert den Abbau der HES-Moleküle durch dieses Enzym. Darüber hinaus bestimmt die Anzahl der Hydroxyethylgruppen an den Positionen C₂ und C₆ der Glukoseeinheiten die Geschwindigkeit des Abbaus. Der Quotient aus der Zahl der Hydroxyethylgruppen an C₂ zu C₆ wird als Substitutionsverhältnis bezeichnet.

Abbildung 4

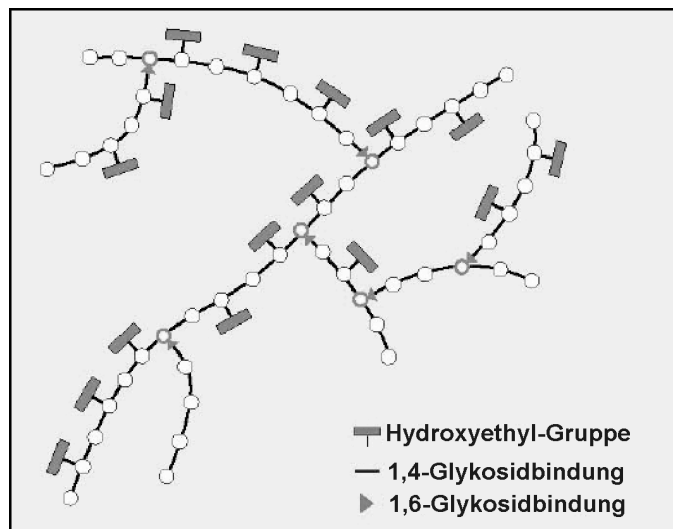


Abbildung 4: Darstellung des Aufbaus von Hydroxyethylstärke

(Quelle: Voluven®, wissenschaftliche Information, FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH, Bad Homburg v.d.H.)

In der vorliegenden Studie wurde eine 6% Hydroxyethylstärke-Lösung (130 kD HES; Voluven®) benutzt, dessen mittleres Molekulargewicht bei 130 kD liegt, der Substitutionsgrad beträgt 0,4 bei einem Substitutionsverhältnis von C2/C6 von ~ 9/1 [75]. 130 kD HES zeichnet sich im Vergleich zum infundierten Volumen durch einen nahezu einhundertprozentigen Volumeneffekt aus, der 4-6 Stunden nach Infusionsbeginn messbar bleibt [8]. Durch den Aufbau des Moleküls wird der Anteil der onkotisch wirksamen Moleküle konstant gehalten, die Größe der Moleküle liegt dabei oberhalb der Nierenschwelle von 60 kD. Im Gegensatz zu anderen auf Hydroxyethylstärke-basierenden Infusionslösungen ist trotz längerer Anwendung keine Akkumulation im Plasma feststellbar [133], und bekannte, unerwünschte Nebenwirkungen (Störung des Gerinnungssystems, Reduktion der Gewebseinlagerung, allergische Reaktionen) wurden in bisherigen Studien mit 130 kD HES signifikant seltener beobachtet [29, 59]. Nach Abbau durch die α -Amylase erfolgt die Elimination über die Nieren innerhalb von 24 Stunden [41].

4.6 Statistik

Die gewonnenen Daten wurden in dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Excel X für Mac Microsoft Corp., Dublin, Irland) erfasst und später über das Programm SPSS (Version 11 für Mac OS X, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm Standardfehler (SEM) dargestellt. Die Ermittlung der statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mit der Kruskal-Wallis-Analyse und dem Mann-Whitney-U-Test. Die Auswertung der Einzeldaten innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf wurde über den Wilcoxon-Test durchgeführt. Das angenommene Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ veranschlagt.

In denen über die Mikrodialyse bestimmten Parametern (Laktat, Glycerol, Laktat/Glukose-Quotient) wurden deren relativen Veränderungen zugrunde gelegt. Der Mittelwert der während der Äquilibrationsphase ermittelten Konzentrationen wurde als Referenz für die Ausgangswerte gesetzt (100%).

Aufgrund technischer Grenzen bzw. fehlerhafter Datengewinnung konnten bei einzelnen Tieren nicht alle Parameter zu jedem Messpunkt erhoben werden. Diese Tiere sind in der

statistischen Auswertung nicht berücksichtigt worden, die Gruppengröße weicht bei den betreffenden Parametern entsprechend nach unten ab und ist in diesen Fällen dementsprechend gekennzeichnet.

5. Ergebnisse

Nach Beendigung der Phase des stabilen Ausgangszustandes (Phase I) wurde mit dem akuten Aderlass begonnen. Bis Ende der Phase II bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, speziell gekennzeichnet sind lediglich Unterschiede, die das o.g. Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreichten.

5.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

Abbildung 5

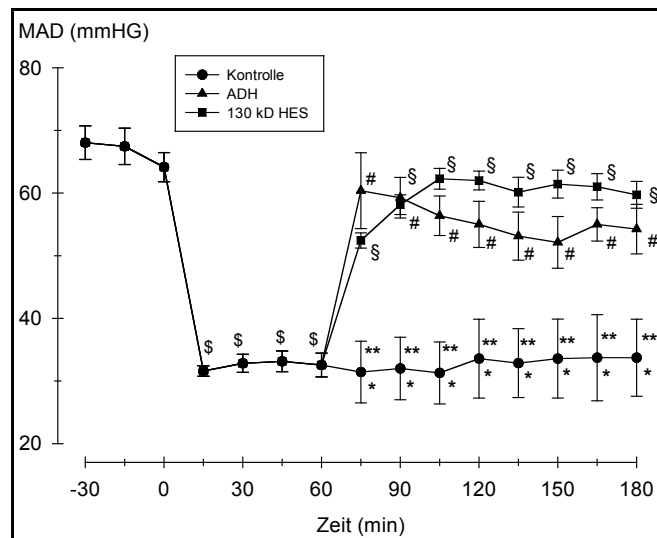


Abbildung 5: Verlauf des MAD über den Versuchszeitraum während des hämorrhagischen Schocks und nachfolgender unterschiedlicher Therapieverfahren

Bis T_{60} betrug die Anzahl der Tiere $n=22$, während der Phase III sind in der Kontroll- und HES-Gruppe $n=7$, in der ADH-Gruppe $n=8$ Tiere berücksichtigt. (\$: $p < 0,05$ T_{15-60} vs. T_0 (alle Gruppen); #: $p < 0,05$ T_{75-180} vs. T_{60} (ADH-Gruppe); §: $p < 0,05$ T_{75-180} vs. T_{60} (HES-Gruppe); *: $p < 0,05$ (HES- vs. ADH-Gruppe); **: $p < 0,05$ (HES- vs. Kontrollgruppe)

Der MAD war in der vorliegenden Untersuchung sowohl für die Phase des hämorrhagischen Schocks (Phase II) als auch für die Phase der Therapie (Phase III) Zielparameter der Studie. Durch die induzierte Hypovolämie sank der MAD signifikant von 64 mmHg (± 11 mmHg) auf 33 mmHg (± 8 mmHg; $p < 0,05$) bis zum Ende der Phase II. Während der Phase III lagen die MAD in der ADH- und der HES-Gruppe signifikant höher im Vergleich zu der Kontrollgruppe und zu dem Ende der Phase II ($p < 0,05$). Zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied während der Phase III festgestellt werden ($p > 0,05$). Nach 180 min lagen die MAD in der Kontrollgruppe mit 34 mmHg (± 16 mmHg) signifikant unterhalb der Ausgangswerte zum Beginn der Phase I ($p < 0,05$) und ohne statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zum Ende der Phase II ($p = 0,41$). In der ADH-Gruppe wurde ein MAD von 54 mmHg (± 10 mmHg), in der HES-Gruppe ein MAD von 60 mmHg (± 5 mmHg) nach 180 min gemessen.

5.2 Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂)

Vom stabilen Ausgangszustand mit Werten von 79% ($\pm 9\%$) fiel die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) unter Induktion der Hypovolämie signifikant auf 58% ($\pm 14\%$; $p < 0,05$) nach 60 min ab. Während der Phase III ergab sich in der Kontrollgruppe lediglich ein geringfügiger, tendenziell weiterer Abfall der SvO₂ auf Werte von 56% ($\pm 20\%$). Die Tiere der ADH-Gruppe zeigten hingegen kurzfristig nach Therapiebeginn einen Anstieg der SvO₂ mit passagerem Maximum auf 65% ($\pm 12\%$) und fielen dann im Verlauf auf 50% ($\pm 15\%$) zum Ende der Beobachtungsphase. Während der Phase III ergaben sich sowohl zwischen der ADH- und der Kontrollgruppe ($p > 0,05$) als auch innerhalb der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Ende der Phase II ($p > 0,05$).

Die Tiere der HES-Gruppe hingegen erreichten bereits 15 min nach Therapiebeginn eine signifikante Zunahme der SvO₂ auf das Ausgangsniveau ($p < 0,05$). Ab dem Zeitpunkt T₁₀₅ wurden Sättigungswerte von 80% ($\pm 11\%$) verzeichnet, die bis zum Ende des Versuchszeitraumes stabil blieben. Somit lagen die SvO₂-Werte ab jenem Zeitpunkt bis zum Ende signifikant über denen der ADH-Gruppe ($p < 0,05$) und tendenziell höher als in der Kontrollgruppe. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Beginn der Phase I und den Werten nach 180 min verzeichnet werden ($p = 0,35$).

Abbildung 6

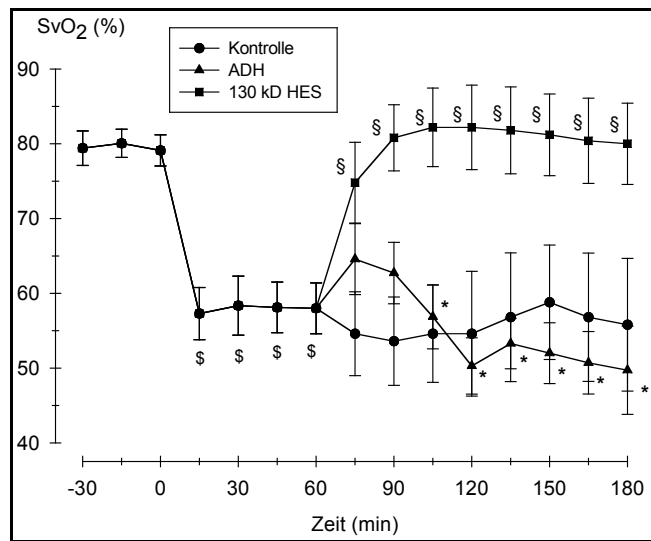


Abbildung 6: Verlauf der SvO₂ in den einzelnen Gruppen während des hämorrhagischen Schocks und nachfolgender unterschiedlicher Therapieverfahren

Bis T₆₀ sind n=17 Tiere, in der Phase III für die Kontrollgruppe n=5, für die ADH-Gruppe n=7 und für die HES-Gruppe n=5 berücksichtigt. (§: p<0,05 T₁₅₋₆₀ vs. T₀ (alle Gruppen); §: p<0,05 T₇₅₋₁₈₀ vs. T₆₀ (HES-Gruppe); *: p<0,05 (HES- vs. ADH-Gruppe)).

Durch die starke Reduktion des HZV unterhalb des Messbereichs des Swan-Ganz-Katheters konnten bei einigen Tieren die SvO₂ nicht bestimmt werden. Entsprechende Tiere sind nicht für die statistische Auswertung berücksichtigt worden.

5.3 Herz-Zeit-Volumen (HZV)

Nach Induktion der Hypovolämie sank das HZV ausgehend von 3,3 l/min (± 0,9 l/min) auf 1,4 l/min (± 0,4 l/min) und lag während der gesamten Phase II signifikant niedriger als in der Phase I (p<0,05). Die Kontrolltiere blieben im Verlauf der Phase III stabil bei Werten von 1,4-1,5 l/min (± 0,4 l/min) und zeigten keine signifikanten Unterschiede zur Phase II (p>0,05). Nach Beginn der ADH-Therapie zeigte sich ein tendenzieller Anstieg des HZV,

ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich in der gesamten Phase III jedoch nicht ($p > 0,05$). Im Unterschied zu den beiden anderen Gruppen konnte 130 kD HES das HZV signifikant steigern. Während der gesamten Phase III lagen die Werte oberhalb der beiden Vergleichsgruppen ($p < 0,01$). Nach 180 min lag das HZV bei 2,8 l/min ($\pm 0,4$ l/min) und somit signifikant höher als vor Einleitung der Therapie ($p < 0,05$) auf dem Ausgangsniveau.

Tabelle 3

Phase	Zeit (min)	Kontrollgruppe	ADH-Gruppe	HES-Gruppe
I	0	3,3 \pm 0,9	3,3 \pm 0,9	3,3 \pm 0,9
II	60	1,4 \pm 0,4 ^(§)	1,4 \pm 0,4 ^(§)	1,4 \pm 0,4 ^(§)
III	90	1,5 \pm 0,4 ^(μ; **)	1,7 \pm 0,3 ^(#; *)	2,8 \pm 0,3 ^(§)
	120	1,4 \pm 0,5 ^(μ; **)	1,6 \pm 0,3 ^(#; *)	3,0 \pm 0,4 ^(§)
	150	1,4 \pm 0,4 ^(μ; **)	1,6 \pm 0,3 ^(#; *)	3,0 \pm 0,3 ^(§)
	180	1,5 \pm 0,4 ^(μ; **)	1,6 \pm 0,5 ^(#; *)	2,8 \pm 0,4 ^(§)

Tabelle 3: HZV (in l/min) der einzelnen Gruppen während des hämorrhagischen Schocks und nachfolgender unterschiedlicher Therapieverfahren

Bis T₆₀ sind n=17 Tiere, in der Phase III für die Kontrollgruppe n=5, ADH-Gruppe n=6 und in der HES-Gruppe n=6 berücksichtigt. (§: $p < 0,05$ T₆₀ vs. T₀ (alle Gruppen); μ : $p < 0,05$ T₉₀₋₁₈₀ vs. T₆₀ Kontrollgruppe; #: $p < 0,05$ T₉₀₋₁₈₀ vs. T₆₀ (ADH-Gruppe); §: $p < 0,05$ T₉₀₋₁₈₀ vs. T₆₀ (HES-Gruppe); *: $p < 0,05$ (HES- vs. ADH-Gruppe); **: $p < 0,05$ (HES- vs. Kontrollgruppe).

Abweichungen der Gruppengröße sind durch den Messbereich des Herzkatheters begründet. Bei Unterschreiten der unteren Messgrenze konnte zeitweilig kein HZV (wie auch SvO₂) gemessen werden. Bei fehlenden Werten wurden diese Tiere nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen.

5.4 Zentraler Venendruck (ZVD)

Abbildung 7

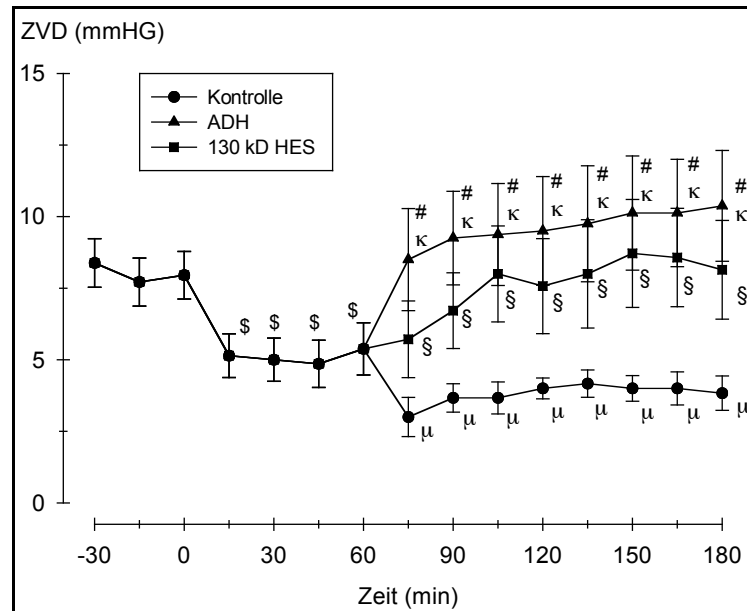


Abbildung 7: Verlauf des zentralen Venendrucks (ZVD) während des hämorrhagischen Schocks und nachfolgender unterschiedlicher Therapieverfahren

Bis T_{60} betrug die Anzahl der Tiere $n=21$, in der Phase III in Kontrollgruppe $n=6$, in der ADH-Gruppe $n=8$ und in der HES-Gruppe $n=7$. ($\$$: $p < 0,05$ T_{15-60} vs. T_0 (alle Gruppen); μ : $p < 0,05$ T_{75-180} vs. T_{60} (Kontrollgruppe); #: $p < 0,05$ T_{75-180} vs. T_{60} (ADH-Gruppe); §: $p < 0,05$ T_{75-180} vs. T_{60} (HES-Gruppe); κ : $p < 0,05$ (ADH- vs. Kontrollgruppe)).

In allen drei Gruppen fiel der ZVD nach Induktion der anämischen Hypovolämie während der Phase II signifikant ab und lag am Zeitpunkt T_{60} bei 5,7 mmHg ($\pm 4,1$ mmHg; $p < 0,05$). In beiden Therapiegruppen stiegen die ZVD anschließend wieder an, wobei die ADH-Therapie tendenziell höhere ZVD induzierte als 130 kD HES. Es fanden sich in beiden Gruppen keine statistischen Unterschiede im Vergleich zu dem Zeitpunkt T_0 ($p > 0,05$). Während der Phase III lagen die ZVD in der Kontrollgruppe signifikant unterhalb der ADH-Gruppe ($p < 0,05$) und tendenziell niedriger als in der HES-Gruppe. Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Phase II fanden sich innerhalb dieser Gruppe bereits ab dem Zeitpunkt T_{80} ($p < 0,05$).

Aufgrund eines technischen Defektes des Druckaufnehmers konnten die ZVD bei einem Tier aus der Kontrollgruppe nicht kontinuierlich gemessen werden, es wurden daher nur 6 Tiere berücksichtigt.

5.5 Säure-Basen-Haushalt

5.5.1 pH – Wert

In der Kontroll- und ADH-Gruppe entwickelte sich während der Phase II eine metabolische Azidose mit signifikant niedrigeren pH-Werten ausgehend von T₀ mit 7,38 (± 0,07) auf 7,27 (± 0,07; p<0,05) bzw. auf 7,28 (± 0,14; p<0,05) nach T₁₈₀. Unter der 130 kD HES-Therapie wurde keine Azidose beobachtet.

5.5.2 Pufferbasen

Ähnlich den pH-Werten reagierten die Pufferbasen SBE und HCO₃ auf die metabolische Azidose und deren Therapie. Zum Ende der Phase III lagen die Konzentrationen für HCO₃ und SBE in der Kontrollgruppe (p<0,02) und in der ADH-Gruppe (p<0,02) signifikant unter den Werten zum Zeitpunkt T₆₀. In der HES-Gruppe konnte durch die Therapie der Ausgangszustand der Phase I wieder erreicht werden. Die Konzentrationen lagen signifikant über denen der beiden anderen Gruppen (p<0,02).

5.5.3 Laktat

Zum Ende der Phase I lagen die Werte der Tiere des Serumlaktates bei 2,0 mmol/l (± 1,0 mmol/l). Durch Einleitung der anämischen Hypovolämie stiegen die Werte signifikant an und lagen nach 60 min bei 3,4 mmol/l (± 1,9 mmol/l; p<0,02).

Tabelle 4

Zeit	0 min	60 min	90 min	120 min	180 min
Kontrollgruppe					
pH	7,42 ± 0,06	7,38 ± 0,07 ^(§)	7,31 ± 0,04 ^(μ;**)	7,31 ± 0,05 ^(μ;**)	7,27 ± 0,07 ^(μ;**)
SBE (mM)	0,2 ± 2,5	-3,0 ± 3,1 ^(§)	-5,4 ± 3,7 ^(μ;**)	-6,3 ± 4,0 ^(μ;**)	-8,5 ± 5,6 ^(μ;**)
HCO₃ (mM)	24,9 ± 2,2	22,0 ± 2,6 ^(§)	20,4 ± 3,4 ^(μ;**)	19,4 ± 3,6 ^(μ;**)	17,5 ± 4,8 ^(μ;**)
Laktat (mM)	2,0 ± 1,0	3,4 ± 1,9 ^(§)	5,2 ± 2,6 ^(μ;**)	5,6 ± 2,9 ^(μ;**)	6,2 ± 3,5 ^(μ;**)
ADH-Gruppe					
pH	7,42 ± 0,06	7,38 ± 0,07 ^(§)	7,35 ± 0,12 ^(#)	7,33 ± 0,11 ^(#)	7,28 ± 0,14 ^(#)
SBE (mM)	0,2 ± 2,5	-3,0 ± 3,1 ^(§)	-4,7 ± 5,1 ^(#;*)	-5,8 ± 5,3 ^(#;*)	-7,5 ± 5,4 ^(#;*)
HCO₃ (mM)	24,9 ± 2,2	22,0 ± 2,6 ^(§)	20,6 ± 4,0 ^(#;*)	19,6 ± 4,1 ^(#;*)	18,7 ± 3,9 ^(#;*)
Laktat (mM)	2,0 ± 1,0	3,4 ± 1,9 ^(§)	4,9 ± 2,0 ^(#;*)	4,9 ± 1,8 ^(#;*)	6,0 ± 2,1 ^(#;*)
HES-Gruppe					
pH	7,42 ± 0,06	7,38 ± 0,07 ^(§)	7,36 ± 0,06 ^(§)	7,35 ± 0,06 ^(§)	7,37 ± 0,06 ^(§)
SBE (mM)	0,2 ± 2,5	-3,0 ± 3,1 ^(§)	-2,7 ± 2,2 ^(§)	-1,8 ± 1,8 ^(§)	-1,4 ± 1,1 ^(§)
HCO₃ (mM)	24,9 ± 2,2	22,0 ± 2,6 ^(§)	22,6 ± 1,8 ^(§)	23,2 ± 1,5 ^(§)	23,1 ± 1,8 ^(§)
Laktat (mM)	2,0 ± 1,0	3,4 ± 1,9 ^(§)	1,9 ± 0,8 ^(§)	1,6 ± 0,7 ^(§)	1,1 ± 0,5 ^(§)

Tabelle 4: Parameter des Säure – Basen – Haushaltes während des hämorrhagischen Schocks und nachfolgender unterschiedlicher Therapieverfahren

(§: p < 0,05 T₆₀ vs. T₀ (alle Gruppen); μ: p < 0,05 T₉₀₋₁₈₀ vs. T₆₀ (Kontrollgruppe); #: p < 0,05 T₉₀₋₁₈₀ vs. T₆₀ (ADH-Gruppe); §: p < 0,05 T₉₀₋₁₈₀ vs. T₆₀ (HES-Gruppe); *: p < 0,05 (HES- vs. ADH-Gruppe); **: p < 0,05 (HES- vs. Kontrollgruppe).

Zwischen der Kontroll- und der ADH-Gruppe konnten während der gesamten Phase III keine signifikanten Unterschiede gemessen werden ($p > 0,05$). Unter der 130 kD HES-Therapie sank das Serumlaktat in der Phase III wieder ab und lag nach T_{180} bei 1,1 mmol/l ($\pm 0,5$ mmol/l). Damit lagen die Werte signifikant unter denen zum Zeitpunkt T_{60} ($p < 0,02$) und signifikant unter den Werten der beiden anderen Gruppen zum Zeitpunkt T_{180} ($p < 0,01$).

5.6 Gastral regionale Tonometrie ($p_r\text{CO}_2$)

Abbildung 8

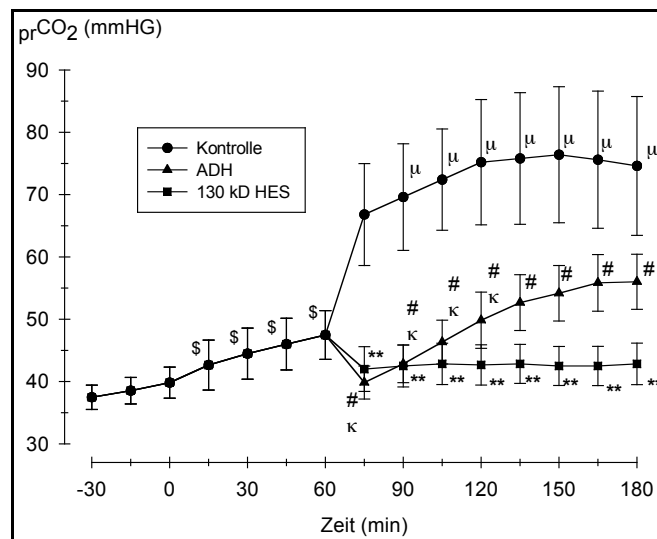


Abbildung 8: Gastral regionales Kohlendioxid ($p_r\text{CO}_2$) der einzelnen Gruppen während des hämorrhagischen Schocks und nachfolgender unterschiedlicher Therapieverfahren

Bis T_{60} betrug die Anzahl der Tiere $n=17$, während der Phase III sind in der ADH-Gruppe und der HES-Gruppe $n=6$, in der Kontrollgruppe $n=5$ Tiere berücksichtigt. (\$: $p < 0,05$ T_{15-60} vs. T_0 (alle Gruppen); μ : $p < 0,05$ T_{90-180} vs. T_{60} (Kontrollgruppe); #: $p < 0,05$ T_{75-180} vs. T_{60} (ADH-Gruppe); **: $p < 0,05$ (HES- vs. Kontrollgruppe); κ : $p < 0,05$ (ADH- vs. Kontrollgruppe)).

Das $p_r\text{CO}_2$ stieg ausgehend von der Phase I von initial 40 mmHg (± 10 mmHg) auf 48 mmHg (± 16 mmHg) zum Ende der Phase II ($p < 0,05$). Während der Phase III wurde in der

Kontrollgruppe eine weitere signifikante Zunahme beobachtet. Nach T_{180} min lag das p_{rCO_2} mit 75 mmHg (± 25 mmHg) deutlich über den Ausgangswerten ($p < 0,05$). Die mit ADH behandelten Tiere zeigten ab T_{75} einen signifikanten Anstieg des p_{rCO_2} . Zum Zeitpunkt T_{180} lagen die Werte bei 56 mmHg (± 10 mmHg; $p < 0,05$). Statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu der Kontrollgruppe konnten bis T_{135} ($p < 0,05$) beobachtet werden, anschließend näherten sich die Werte beider Gruppen an.

In der HES-Gruppe sank zu Beginn der Phase III das p_{rCO_2} von 47 mmHg (± 16 mmHg) am Ende der Phase II auf 42 mmHg (± 8 mmHg) und blieb konstant auf diesem Niveau. Während der gesamten Phase III lagen die Werte für das p_{rCO_2} signifikant unterhalb der Kontrollgruppe ($p < 0,05$), im Vergleich zu der ADH-Gruppe konnten zu keiner Zeit signifikante Unterschiede beobachtet werden ($p > 0,05$).

5.7 Laktat/Glukose-Quotienten

5.7.1 Laktat/Glukose-Quotient (Serum)

Ausgehend von den Basalwerten zum Ende der Phase I lagen die Laktat/Glukose-Quotienten im Serum bei T_{60} um den Faktor 2 ($\pm 0,94$) höher als zum Beginn der Phase I ($p < 0,05$). Nach Einleitung der Phase III stiegen die Werte in der Kontroll- und ADH-Gruppe weiter an, zum Zeitpunkt T_{180} betrug der relative Laktat/Glukose-Quotient im Serum 5,2 ($\pm 3,94$) in der Kontrollgruppe bzw. 3,8 ($\pm 3,42$) in der ADH-Gruppe und lagen damit signifikant höher als zu Beginn der Beobachtungsperiode ($p < 0,01$). Die relativen Laktat/Glukose-Quotienten bei den mit 130 kD HES behandelten Tieren fielen nach Therapieinduktion auf Werte unterhalb des Ausgangszustandes zum Zeitpunkt T_0 ab. Am Ende der Phase III lag der Quotient bei 0,7 ($\pm 0,41$; $p < 0,05$) und somit signifikant unterhalb der Kontroll- und der ADH-Gruppe ($p < 0,05$).

Abbildung 9

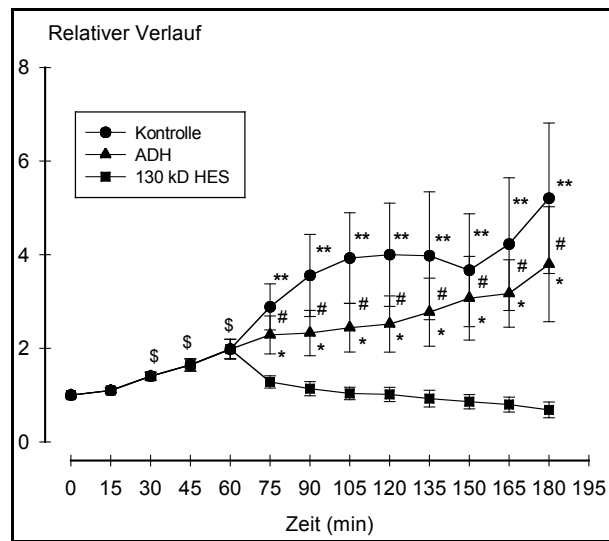


Abbildung 9: Darstellung des Laktat/Glukose-Quotienten im Serum während des hämorrhagischen Schocks und nachfolgender unterschiedlicher Therapieverfahren

Bis T₆₀ sind n=21, in der Phase III in der Kontrollgruppe n=6, der ADH-Gruppe n=8 und der HES-Gruppe n=7 berücksichtigt. (\$: p<0,05 T₃₀₋₆₀ vs. T₀ (alle Gruppen); #: p<0,05 T₇₅₋₁₈₀ vs. T₆₀ (ADH-Gruppe) ; *: p<0,05 (HES- vs. ADH-Gruppe); **: p<0,05 (HES-Gruppe vs. Kontrollgruppe)).

5.7.2 Laktat/Glukose-Quotient (Leber)

Der Schockinduktion folgte ein ausgeprägter Anstieg der relativen Laktat/Glukose-Quotienten in der Leber in allen drei Gruppen. Während der Phase III konnte in der ADH-Gruppe ein Anstieg um ca. 800 % im Vergleich zum Beginn der Phase I verzeichnet werden. Die Werte in der Kontrollgruppe veränderten sich in der Phase III nicht mehr signifikant. 130 kD HES hingegen bewirkte einen Abfall der Laktat/Glukose-Quotienten in der Leber. Ab T₁₀₅ waren sowohl innerhalb der HES-Gruppe im Vergleich zu T₆₀ als auch im Vergleich mit der ADH-Gruppe signifikante Unterschiede feststellbar, zum Zeitpunkt T₁₉₅ auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe (p<0,05).

Abbildung 10

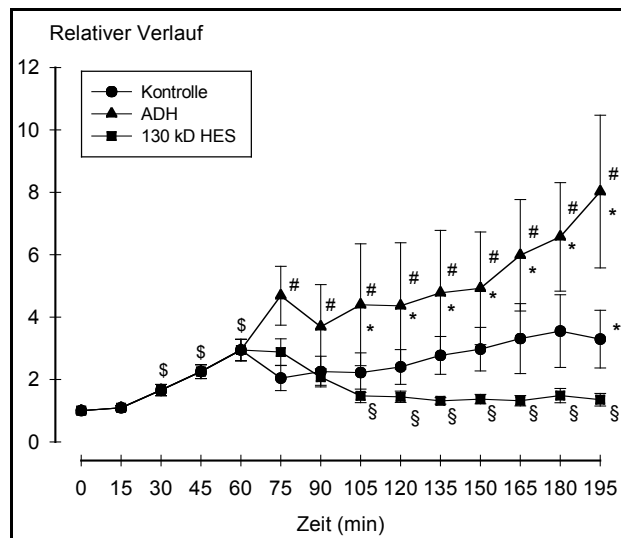


Abbildung 10: Darstellung des Laktat/Glukose-Quotienten in der Leber während des hämorrhagischen Schocks und nachfolgender unterschiedlicher Therapieverfahren

Bis T_{60} sind $n=20$, in der Phase III in der Kontrollgruppe $n=6$, in der ADH-Gruppe und in der HES-Gruppe $n=7$ Tiere berücksichtigt. (\$: $p<0,05$ T_{30-60} vs. T_0 (alle Gruppen); #: $p<0,05$ T_{75-195} vs. T_{60} (ADH-Gruppe); §: $p<0,05$ $T_{105-195}$ vs. T_{60} (HES-Gruppe); *: $p<0,05$ (HES- vs. ADH-Gruppe); **: $p<0,05$ (HES- vs. Kontrollgruppe))

5.8 Laktat (Leber)

Ausgehend von den Ausgangswerten (=100 %) zum Zeitpunkt T_0 stiegen die relativen Laktatkonzentrationen in der Leber zum Ende des Schocks hin (T_{60}) auf $2,1 (\pm 0,7)$ und lagen somit signifikant über dem Ausgangszustand ($p<0,001$). Zwischen den drei Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede. In der Kontrollgruppe stiegen die relativen Laktatkonzentrationen in der Leber bis zum Messzeitpunkt T_{120} bis auf $3,3 (\pm 1,9)$ an und blieben bis zum Ende der Beobachtung auf diesem Niveau. Ab dem Zeitpunkt T_{105} lagen die Konzentrationen signifikant über den Messwerten von T_{60} ($p<0,05$). In der Phase III zeigte sich unter der ADH-Therapie ein kontinuierlicher Anstieg des Leber-Laktates, wobei die Konzentrationen tendenziell höher lagen als in der Kontrollgruppe. Die Werte in der HES-Gruppe waren während der Phase III signifikant niedriger als in den

beiden anderen Gruppen. Sie zeigten keine Änderungen der relativen Konzentrationen im Vergleich zu den Werten während der Schockphase.

Abbildung 11

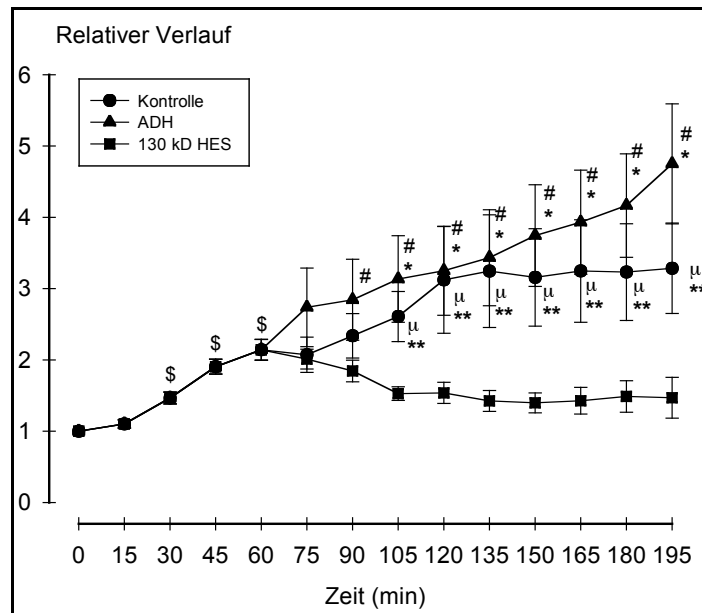


Abbildung 11: Laktatkonzentrationen des Mikrodialysates aus der Leber während des hämorrhagischen Schocks und nachfolgender unterschiedlicher Therapieverfahren in den einzelnen Gruppen

Bis T_{60} betrug die Anzahl der Tiere $n=20$, während der Phase III sind in der ADH-Gruppe und in der HES-Gruppe $n=7$, in der Kontrollgruppe $n=6$ Tiere berücksichtigt. (\$: $p<0,05$ T_{30-60} vs. T_0 (alle Gruppen); μ : $p<0,05$ $T_{105-195}$ vs. T_{60} (Kontrollgruppe); #: $p<0,05$ T_{90-195} vs. T_{60} (ADH-Gruppe); *: $p<0,05$ (HES- vs. ADH-Gruppe); **: $p<0,05$ (HES- vs. Kontrollgruppe)).

Ein Tier der Kontrollgruppe sowie ein Tier der ADH-Gruppe sind aufgrund technischer Probleme bei der Messung der Laktatkonzentrationen nicht in die Auswertung integriert worden. Aus diesem Grund weicht die Gruppengröße auch bei dem Parameter der Laktat/Glukose-Quotienten nach unten hin ab.

5.9 Glycerol (Leber)

Die mittels Mikrodialyse gemessenen Glycerolkonzentrationen zeigten vom Beginn der Beobachtung bis zum Zeitpunkt T_{60} einen signifikanten Anstieg von 1,0 (100%) auf 1,7 ($\pm 0,9$; $p < 0,05$). In der Folge fielen die Glycerolwerte in der Kontroll- und ADH-Gruppe leicht ab. In beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede zur Phase I und II beobachtet.

In der HES-Gruppe fanden sich ab dem Zeitpunkt T_{90} signifikant niedrigere Werte des Glycerols als am Ende der Phase II ($p < 0,05$). Statistisch konnten während der gesamten Beobachtungszeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Abbildung 12

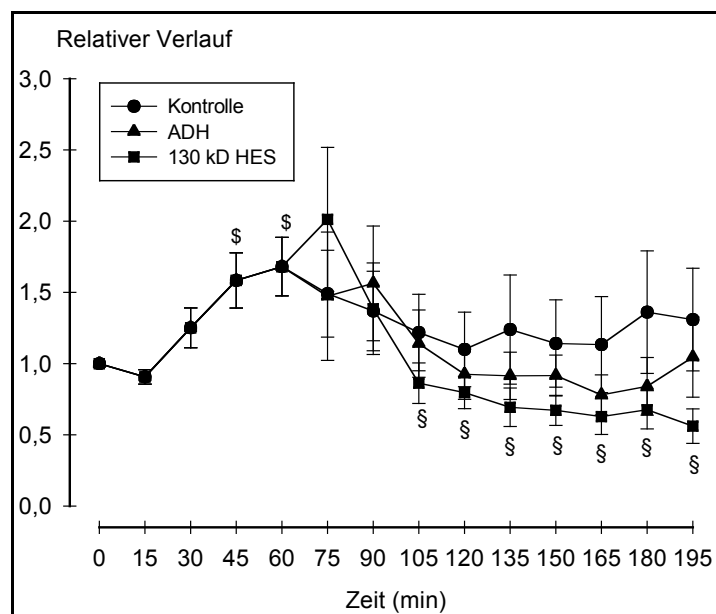


Abbildung 12: Leber-Glycerol während des hämorrhagischen Schocks und nachfolgender unterschiedlicher Therapieverfahren in den einzelnen Gruppen

Bis Ende der Phase II sind $n=18$ und anschließend aus jeder Gruppe jeweils $n=6$ Tiere berücksichtigt. (§: $p < 0,05$ T_{45-60} vs. T_0 (alle Gruppen); §: $p < 0,05$ $T_{105-195}$ vs. T_{60} (HES-Gruppe)).

6. Diskussion

Mit Hilfe des gewählten Versuchsaufbaus sollten die Auswirkungen eines kontrollierten hämorrhagischen Schocks mit anschließender Therapie auf den Stoffwechsel des oberen Gastrointestinaltraktes untersucht werden. Die durch Mikrodialyse und Tonometrie gewonnenen Daten wurden mit herkömmlichen hämodynamischen Parametern verglichen, die als Goldstandard im präklinischen und klinischen Bereich gelten.

6.1 Schockmodell

Ein modifiziertes Schockmodell nach Wiggers wurde gewählt, weil deren Anwendung schon in den vierziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts zeigen konnte, dass eine anhaltende Hypotension, induziert durch einen hämorrhagisch-traumatischen Schock auf $MAD < 40$ mmHg, eine starke vitale Gefährdung des Organismus darstellt [139]. Neben dem hier verwendeten blutdruckkontrollierten Modell werden volumenfixierte Schockmodelle eingesetzt [121], um eine kontrollierte Hypovolämie einzuleiten. Beide Modelle führen letztlich über eine Abnahme der zirkulierenden Blutmenge zu einer Reduktion des Herz-Zeit-Volumens mit konsekutiver Gewebshypoxie. Der Abfall des arteriellen Blutdrucks aktiviert reflektorisch das sympathiko-adrenerge Nervensystem [70]. Während im peripheren Gefäßstrombett die Aktivierung des Systems zu einer Konstriktion der Arteriolen und Venolen führt, bleibt das Kapillarsystem von Gehirn, Herz und Lunge davon ausgenommen. Dieser als Zentralisation des Blutkreislaufes bekannte Effekt ist Ursache für eine Minderperfusion peripherer Stromgebiete (v.a. Splanchnikus, Haut) zugunsten lebenswichtiger Organsysteme [70, 104].

Es ist davon auszugehen, dass durch die Induktion des hämorrhagischen Schocks in unserer Untersuchung auch die Mikrozirkulation des Gastrointestinaltraktes erheblich beeinträchtigt wurde. Von speziellem Interesse waren die Auswirkungen auf die Mikrozirkulation im Bereich der Leber und des oberen Splanchnikusgebietes durch eine Therapie mit 8-Arginin-Vasopressin und 130 kD HES.

Prinzipiell ist die Wirkung des „menschlichen“ 8-Arginin-Vasopressin beim Schwein, das über 8-Lysin-Vasopressin-Rezeptoren verfügt, nicht komplett auf den menschlichen Organismus zu übertragen. Bereits publizierte Studien postulieren, dass die Wirkung von 8-Arginin-Vasopressin auf das kardiovaskuläre System am Menschen größer ist als beim Schwein [66, 99, 137].

6.2 Hämodynamik

6.2.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

Die Höhe des MAD war Stellgröße des Studienprotokolls für die Induktion der anämischen Hypovolämie und für den Volumenersatz während der Phase III. Durch den ausgeprägten Aderlass sank der MAD nach Beginn dieser Phase signifikant ab. Noch während der Phase II bewirkte ein reflektorisch erhöhter Sympathikotonus den geringfügigen Anstieg des arteriellen Blutdrucks [4, 48]. Trotz dieses beobachteten Effektes der Gegenregulation blieben die MAD-Werte während der gesamten Phase III in der Kontrollgruppe signifikant unterhalb derer der ADH- und der HES-Gruppe und stellten somit eine geeignete Kontrolle zu den beiden Therapiegruppen dar.

6.2.1.1 ADH

Die komplexe, vasokonstriktorische Wirkung von ADH ist auch in der aktuell verfügbaren Literatur pathophysiologisch nicht vollständig geklärt. ADH erhöht über die V_1 -Rezeptoren der Zellen die intrazelluläre Wirkung der „second-messenger“ Inositolphosphat und Diacylglycerol, worüber spannungsabhängige Calciumkanäle aktiviert werden und sich die Calciumkonzentrationen intrazellulär erhöhen. Dieses führt zu einer Vasokonstriktion der Gefäße [26, 81]. Ferner sind die ATP-sensitiven Kaliumkanäle (K_{ATP}) der glatten

Gefäßmuskelzellen für die Regulation des Gefäßtonus und den Blutfluß wichtig. Es ist bekannt, dass eine Gewebshypoxie und Hypoperfusion im hypovolämischen und septischen Schock K_{ATP} -Kanäle aktivieren kann [71, 113]. Diese Aktivierung führt zu einer Hyperpolarisation und inhibiert somit die spannungsabhängigen Calciumkanäle, was zu einem Abfall der intrazellulären Calciumkonzentration und Vasodilatation führt [134]. Wakatsuki konnte nachweisen, dass ADH in der Lage ist, diese Kanäle direkt zu blockieren [134]. Zusätzliche Pathomechanismen im hypovolämischen Schock folgen einer Aktivierung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthetase (NO-Synthetase) durch Interleukin-1-beta [14]. Die vermehrte Produktion von Stickstoffmonoxid in den Endothelien der Gefäße führt bekanntlich zu einer Vasodilatation. Kusano et al. konnten zeigen, dass ADH die Freisetzung von Interleukin-1-beta blockiert und somit diesen Aktivierungsweg der Vasodilatation unterbinden kann. Über welchen Mechanismus ADH diese Blockade auslöst, ist bislang nicht bekannt, diskutiert wird eine über die V_1 -Rezeptoren vermittelte Wirkung [67]. Diese aufgeführten Mechanismen sind vor allem in Studien im septischen Schock nachgewiesen, in Teilen sind diese Erkenntnisse jedoch auch im hypovolämischen Schock anwendbar [36, 132, 134].

Ergebnisse früherer klinischer Studien zeigen, dass in verschiedenen Schockzuständen stark erhöhte Konzentrationen dieses Hormones im Blut als physiologische Reaktion auf einen Blutdruckabfall messbar sind. Die daraus abgeleiteten hämodynamischen Qualitäten von ADH konnten in tierexperimentellen [96] und klinischen Studien [115, 129] unter ausgeprägter Hypovolämie erfolgreich nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie konnte der MAD unter der ADH-Therapie auf 60 mmHg eingestellt werden (Vgl. Abschnitt 6.1). Während der gesamten Interventionsphase lagen die MAD somit signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Zum Ende der Phase III fiel der MAD leicht, aber ohne statistische Signifikanz ab. Dieser tendenziell nachlassende Effekt ist durch die persistierende fulminante Hypovolämie zu erklären, da der ausgeprägte Volumenmangel durch eine alleinige vasokonstriktorische Therapie nicht dauerhaft kompensiert werden konnte. In vorherigen Studien im septischen [70] und hypovolämischen [20] Schock wurde gezeigt, dass nach Verbrauch des gespeicherten, endogenen ADH eine ausgeprägte Hypotension eintritt. Diese pathophysiologischen Erkenntnisse könnten auch in diesem tierexperimentellen Modell zugrunde liegen und Ursache für den nachlassenden Effekt der ADH-Therapie sein. Eine Bestimmung des Hormones ADH aus dem Serum der Tiere während der Studie war jedoch aufgrund fehlender verfügbarer technischer Ressourcen nicht möglich. Daher konnten diese Werte für die Auswertung nicht herangezogen

werden. Da der isolierte Effekt des Hormones auf die hämodynamischen Parameter und zellulären Stoffwechsel auf die hämodynamischen Parameter und den zellulären Stoffwechsel durch eine reine vasokonstriktorische Therapie überprüft wurde, wären Folgestudien interessant, in denen eine Kombination mit einem Volumenersatzmittel von Beginn der Therapie an untersucht werden.

6.2.1.2 130 kD HES

Die Volumensubstitution mit kolloidalen und kristalloiden Ersatzmitteln besitzt in der Notfallmedizinischen und intraoperativen Therapie seit langer Zeit einen essenziellen Stellenwert. Im Gegensatz zu kristalloiden Lösungen permeieren kolloidale Lösungen nicht über Kapillarmembranen und wirken daher länger im Gefäßsystem. Über die Erhöhung des onkotischen Druckes wird die intravasale Bindung für Wasser erhöht, worin der besondere Volumeneffekt begründet liegt. Unterschieden werden körpereigene (Humanalbumin, gefrorenes Frischplasma) und künstliche Kolloide (Hydroxyethylstärke, Dextrane und Gelatine) [25]. Entscheidend für die Volumenwirksamkeit und Verweildauer der Kolloide sind die Molekülgröße, die Dispersion der Lösung, der kolloidosmotische Druck, die Eigenviskosität und der Metabolismus [9, 49, 75].

Bei praktisch allen Schockformen - mit Ausnahme des kardiogenen Schocks - besteht ein absoluter oder relativer Volumenbedarf. Die Wahl des Volumenersatzes in der Schocktherapie wird derzeit kontrovers diskutiert und ist Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Ziel einer initialen Kreislauftherapie ist die Normovolämie durch kolloidale und kristalline Lösungen unter Inkaufnahme einer Hämodilution.

In einer Untersuchung von Schmittinger et al. war die Sterblichkeit bei Tieren im hämorrhagisch-traumatischen Schock (definiertes Lebertrauma), die mit kristallinen bzw. kolloidalen Volumenersatzmitteln therapiert wurden, im Vergleich zu mit ADH, Adrenalin oder Placebo behandelten Tieren deutlich erhöht [114]. In der Arbeit wurde die Flüssigkeitstherapie 30 min nach dem Trauma mit 1000 ml Gelatine und Ringer-Laktat begonnen und nach weiteren 30 min das Lebertrauma chirurgisch versorgt. Trotz Wiederherstellung der Hämodynamik bzw. Makrozirkulation in dieser Studie führte ein

hoher Blutverlust zu einer vergleichsweise höheren Letalität. Als Ursache der Letalität wurde eine verstärkte Hämodilution gesehen, die u.a. zum Verlust von gerinnungsaktiven Substanzen und Dilutionskoagulopathie mit starkem Blutverlust führte. Im Unterschied zur Arbeit von Schmittinger wurde in der vorliegenden Studie anstatt einer auf Gelatine-Basis bestehenden Lösung 130 kD HES benutzt. Diesem relativ neu entwickelten kolloidalen Volumenersatzmittel wurden im Vergleich zu anderen HES-Präparaten weniger Nebenwirkungen auf die Blutgerinnung und auf den Blutverlust während operativer Eingriffe nachgewiesen [51, 75]. Jacobsen et al. zeigten bereits 1994, dass 130 kD HES neben der hämodynamischen Stabilität die Mikrozirkulation entscheidend verbessert [43]. In den Arbeiten von Kasper und Boldt wurden die positiven Volumeneffekte bestätigt [8, 50], die auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden konnten.

Im Vergleich zu den mit ADH therapierten Schweinen zeigte sich in der HES-Gruppe eine bessere Steuerung des MAD, was durch den stabilen Volumeneffekt bzw. die Erhöhung des onkotischen Drucks erklärt werden kann (Vgl. Abschnitt 6.1). So wurde - wie auch unter der ADH-Therapie - der MAD gemäß Studienprotokoll eingestellt. Die Volumensubstitution kompensierte die Hypovolämie, der tendenzielle Abfall des MAD in der ADH-Gruppe wurde in der HES-Gruppe hingegen nicht beobachtet.

6.2.2 Herz-Zeit-Volumen (HZV)

Zwischen Blutdruck, dem Herz-Zeit-Volumen und total peripherem Widerstand (TPR) besteht folgende bekannte Beziehung:

$$RR \text{ (mmHg)} = \text{HZV (l/min)} * \text{TPR (dyn*s*cm}^{-5}\text{)}$$

Durch die Induktion des hypovolämischen Schocks am Anfang der Phase II wurde das intravasale Volumen reduziert und konsekutiv das HZV signifikant gesenkt.

6.2.2.1 ADH

Die Therapie mit ADH steigerte das HZV nur kurzfristig und nicht signifikant auf Werte von 1,8 l/min. Ursache des fehlenden Anstiegs im Rahmen der Schocktherapie sind die pharmakologischen Wirkungen des ADH auf die kardialen Funktionen, die sowohl direkt (V_1 -Rezeptoren) als auch indirekt (Baroreflex) induziert sind [31]. ADH bewirkt an der Herzmuskelzelle eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration und wirkt darüber positiv inotrop [135]. Dieser Effekt ist jedoch nicht ausreichend, um den über die V_1 -Rezeptor-vermittelte Vasokonstriktion der Koronargefäße zu kompensieren, weshalb es zu einer Abnahme des HZV kommt [10, 89]. Der Baroreflex als reflektorische Antwort auf einen Anstieg des MAD und des TPR reduziert zusätzlich das HZV [19, 33]. Welche Konzentrationen und welcher pharmakologische Weg die Aktivierung des Baroreflexes durch ADH auslösen können, ist im Detail noch nicht geklärt. In verschiedenen pathologischen Zuständen ist der Einfluss des Baroreflexes auf das kardio-vaskuläre System reduziert oder aufgehoben. Tsuneyoshi zeigte diesen Effekt bei Patienten im kritischen septischen Schock [125], andere Studien wiesen diese reduzierte Wirkung des autonomen Nervensystems unter exogener ADH-Wirkung bei Patienten mit orthostatischer Hypotension [112] oder auch diabetischer Nephropathie nach [95].

6.2.2.2 130 kD HES

Die Therapie mit 130 kD HES konnte in der vorliegenden Arbeit das HZV im Vergleich zu der Kontroll- und ADH-Gruppe signifikant steigern und das Ausgangsniveau wiederherstellen. Diese auf das HZV positiven pharmakologischen Wirkungen der kolloidalen Ersatzmittel sind durch zahlreiche Studien belegt [62, 92, 128] und in der Volumenwirkung und Volumenwirkdauer begründet. Neben der schnell einsetzenden Wirkung von 130 kD HES ist die Erhöhung des onkotischen Drucks für einen länger anhaltenden Effekt entscheidend. Es entsteht ein Druckgradient zwischen Intra- und Extravasalraum bzw. zwischen Plasma und korpuskulären Bestandteilen, anschließend folgt ein Einstrom von Flüssigkeit aus den Endothelzellen und Erythrozyten sowie aus dem Interstitium in das Gefäßsystem. Die Mobilisierung von endogener Flüssigkeit

unterstützt maßgeblich die direkten hämodynamischen Effekte von 130 kD HES [90, 100, 117].

6.2.3 Zentraler Venendruck (ZVD)

Für die Beurteilung des vorhandenen Blutvolumens und der rechtsventrikulären Auswurfleistung stellt der ZVD, der Blutdruck vor dem rechten Vorhof, eine wichtige Größe im klinischen Alltag dar. Das Füllungsvolumen des venösen Gefäßsystems und damit auch das zirkulierende Blutvolumen ist Faktor für die Höhe des präkordialen Blutdrucks. Übermäßige Transfusionen erhöhen, starke Blutverluste senken das Volumen in den herznahen Gefäßen und geben Aufschluss über den Füllungszustand des Gefäßsystems.

Nach Induktion des hypovolämischen Schocks wurde eine signifikante Abnahme des ZVD in allen Gruppen beobachtet. In der Kontrollgruppe blieb der Venendruck bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf diesem niedrigen Niveau.

6.2.3.1 ADH

Der Einsatz von ADH führte sowohl zu einem signifikanten Anstieg innerhalb der Gruppe verglichen mit dem Zeitpunkt T_{60} als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe über den Versuchszeitraum hinweg. Es ist bekannt, dass die massive Konstriktion über die V_1 -Rezeptoren-Stimulation zu einer Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens aus der Skelettmuskulatur, der Haut und des Splanchnikusgebietes zu Gunsten von Herz und Gehirn führt. Dieses „venöse Pooling“ bewirkt die Erhöhung des ZVD [35, 108]. ADH potenziert zusätzlich die Wirkung von Angiotensin II und Katecholaminen und damit deren Einfluss auf den ZVD [32]. Im Vergleich hierzu zeigte sich in Studien über den septischen Schock kein signifikanter Unterschied beim ZVD nach Infusion von ADH [125]. Allerdings

lag das Ausgangsniveau des ZVD deutlich höher, was als Grund für den fehlenden Anstieg in der vorliegenden Studie anzusehen ist.

6.2.3.2 130 kD HES

Der Anstieg des ZVD nach Gabe von 130 kD HES begründet sich im intravasalen Volumeneffekt über die Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes sowie durch den Volumensubstitutionseffekt. Es konnten während der Phase III dabei keine signifikanten Unterschiede zu der Kontroll- bzw. ADH-Gruppe gefunden werden. Die ADH-Therapie bewirkte über die massive Vasokonstriktion der peripheren Gefäße einen tendenziell größeren Anstieg des ZVD als 130 kD HES. Der stärkere Volumeneffekt der kolloidalen Lösung hat jedoch eine Verbesserung der peripheren Durchblutung zur Folge, wie weiter unten noch näher beleuchtet werden wird. In Anbetracht unserer erhobenen Daten und der verfügbaren Literatur scheint der ZVD nicht geeignet, um Rückschlüsse über den exakten Flüssigkeitshaushalt zu treffen [52, 79, 93].

6.2.4 Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂)

Die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung fiel erwartungsgemäß in allen Gruppen nach Einleitung des Schocks signifikant ab. Es besteht eine Korrelation zwischen abfallendem MAD, HZV und SvO₂ [107]. Die SvO₂ wird als Maß der globalen Gewebsoxygenierung im klinischen Alltag eingesetzt. Aussagen über die regionale Sauerstoffversorgung potenziell gefährdeter Organe sind anhand der SvO₂ nicht möglich, so dass aus den Änderungen der SvO₂ nicht frühzeitig ohne zusätzliche Parameter eine Gewebshypoxie identifiziert werden kann [116].

Unter physiologischen Bedingungen übersteigt das Sauerstoffangebot den Bedarf des Organismus. Ein Abfall des Sauerstofftransportes, der arteriellen Sauerstoffkonzentration oder des Herz-Zeit-Volumens führt zu einer Steigerung der Sauerstoffextraktion, wodurch

als Ausdruck des hohen peripheren Sauerstoffverbrauchs eine niedrige SvO₂ resultiert. In der Kontroll- bzw. ADH-Gruppe waren während der Phase III innerhalb und zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede der SvO₂ messbar. Die Wiederherstellung des MAD unter der ADH-Therapie hatte keine signifikanten Einflüsse auf die SvO₂, da sich die VO₂ bei anhaltend niedrigem HZV nur unwesentlich ändert.

In der HES-Gruppe führte die Therapie mit 130 kD HES hingegen während der Phase III zu einer signifikanten Steigerung der SvO₂, was in der Erhöhung des HZV begründet ist. Diese in der vorliegenden Arbeit beobachteten Auswirkungen sind konform zu vorherigen Ergebnissen im Tierversuch [63].

6.2.5 Säuren-Basen-Haushalt

Nach Induktion der Hypovolämie ergab sich bei den Versuchstieren in der arteriellen Blutgasanalyse eine schwere Azidose. Der Blutvolumenverlust führte zu einer starken Umverteilung des Restvolumens zu Gunsten von Herz und Gehirn. Die Minderdurchblutung der Organsysteme mündete in einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch. Nach Überschreiten des kritischen Sauerstoffangebotes setzte in den Zellen die Energiegewinnung über die anaerobe Glykolyse ein. Auf die reduzierte Organperfusion folgte eine Anhäufung von Laktat aus der anaeroben Glykolyse bzw. vermehrten H⁺-Produktion aufgrund einer ATP-Hydrolyse [78]. Systemisch stellte sich eine Laktatazidose ein.

Pathophysiologisch wird dieses Phänomen folgendermaßen erklärt: die Therapie mit 130 kD HES kann den abfallenden pH-Wert und Verlust von Pufferbasen kompensieren. Die Wiederherstellung des systemischen Blutdruckes mit ADH hingegen geht zu Lasten der peripheren Durchblutung. Die massive Vasokonstriktion und das niedrige HZV verschlechtert das Sauerstoffangebot, was sich im weiteren Abfall des pH-Wertes und der Pufferbasen dokumentieren lässt. Wie auch in der Kontrollgruppe wurde in der ADH-Gruppe die Entwicklung einer ausgeprägten Laktatazidose beobachtet.

6.3 Gastral regionale Tonometrie (p_{rCO_2})

Ein Anstieg des regional freigesetzten CO_2 ist ein früher Marker für eine Hypovolämie bzw. Hypoperfusion des Splanchnikusbereiches [42, 123]. Hamilton-Davies et al. verglichen in einer Studie die gastrale CO_2 -Freisetzung mit herkömmlichen hämodynamischem Monitoring. Ihre Ergebnisse zeigen, dass ein Anstieg des CO_2 früher nachweisbar ist als systemische Zeichen der Hypovolämie wie MAD, Herzfrequenz oder Parameter der arteriellen Blutgasanalyse [37]. In der vorliegenden Arbeit wurden mittels der Tonometrie bereits 15 min nach Induktion der Hypovolämie signifikante Zunahmen des regional freigesetzten CO_2 in allen drei Gruppen festgestellt. Die Tiere der Kontroll- und der ADH-Gruppe wiesen während der Phase III einen weiteren signifikanten Anstieg im Vergleich zum Ende der Phase II auf. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestanden jedoch nur zwischen der HES-Gruppe und den Kontrolltieren. Zwischen der ADH- und der HES-Gruppe demarkierte sich im Rahmen des Beobachtungszeitraumes, evtl. aufgrund des limitierten zeitlichen Intervalls, keine Signifikanz.

Die Verminderung der Durchblutung im Splanchnikusgebiet unter ADH wird im klinischen Alltag z.B. in der Behandlung der Ösophagusvarizenblutung ausgenutzt [115]. Die Wirkung des Vasopressin auf die Gefäßwand verläuft dosisabhängig. Die Gruppe um Dünser et al. setzte ADH zusammen mit Norepinephrin im vasodilatatorischen Schock ein und stellte anhand der gastral Tonometrie fest, dass die Kombination von beiden Medikamenten zu einer besseren gastrointestinalen Perfusion führt als mit Norepinephrin allein [18]. Es wurde jedoch eine relativ niedrige Dosierung des ADH gewählt, da in einer Arbeit von Martinez et al. eine Vasodilatation an isolierten Arterien im Splanchnikusbereich unter niedrigen ADH-Konzentrationen nachgewiesen wurde [88].

Die Wertigkeit der gastral Tonometrie als sichere Nachweismethode einer gastral Zirkulationsstörung hat sich bislang nicht etabliert. In der Arbeit von Tenhunen et al. konnte im Tiermodell eine Hypoperfusion des Gewebes zwar sensitiv mit der Methode nachgewiesen werden. Eine Differenzierung, ob das CO_2 aus einem aeroben oder anaeroben Milieu entstammt oder über die zellulären Funktion war anhand dieser Methode nicht möglich [122]. Dünser et al. stellen in ihren Untersuchungen fest, dass die Ergebnisse der gastral Tonometrie in pathophysiologischen Zuständen nicht zuverlässig zu bewerten sind [18].

Interessanterweise konnten sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der ADH-Gruppe ein signifikanter Anstieg der CO₂-Freisetzung beobachtet werden, wobei lediglich die Kontrolltiere während der Beobachtungsphase signifikant höhere Werte aufwiesen als die Tiere aus der HES-Gruppe, nicht jedoch die Tiere aus der ADH-Gruppe. Wie weiter unten noch näher erläutert wird, zeigen sich in den mittels der Mikrodialyse gewonnenen Daten (Leber-Laktat, Serum-Laktat, Laktat/Glukose-Quotient) bereits frühzeitig signifikante Unterschiede zwischen der HES- und der Kontrollgruppe bzw. zwischen der HES- und der ADH-Gruppe, somit früher als in der gastralen Tonometrie. Unter Annahme der pharmakologisch bekannten Wirkungen des ADH mit der ausgeprägten Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet sind die vorliegenden Daten kontrovers zu sehen. Im Rahmen der Beobachtungsphase konnte kein anhaltend signifikanter Unterschied zwischen der ADH- und der Kontrollgruppe bzw. der HES-Gruppe detektiert werden. Aussagen über die pharmakologischen Wirkungen von ADH in Bezug auf die beschriebene Verschlechterung der Durchblutung im oberen Splanchnikusbereich sind anhand der Daten der gastralen Tonometrie in der frühen Phase der Schocktherapie nicht möglich. Somit zeigt sich die gastrale Tonometrie in dieser Phase dem Verfahren der Mikrodialyse unterlegen.

6.4 Stoffwechselmonitoring

6.4.1 Laktatkonzentration

Die genauen biochemischen Vorgänge in zellulären Systemen durch Änderungen der Gewebsoxygenierung während des hämorrhagischen Schocks sind bislang nicht eindeutig geklärt. Im klinischen Alltag stellen die Hyperlaktatämie und Laktatazidose prognostisch ungünstige Faktoren in der Beurteilung kritisch kranker Patienten im Rahmen verschiedener Schockzustände dar [109]. Als Ursache wurde von einigen Autoren die Störung der Mikrozirkulation mit Sauerstoffschuld der Zellen und aktiviertem anaeroben Stoffwechsel gesehen [94]. Wie neuere Untersuchungen zeigen, ist eine Hyperlaktatämie nicht ausschließlich in einer zellulären Hypoxie begründet. Fink et al. propagieren das Vorliegen einer mitochondrialen Dysfunktion mit konsekutiver Hyperlaktatämie [21-23], weitere Ergebnisse mehrerer Untersuchungen belegen, dass

das sympathische Nervensystem im Schock die membranständige $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ aktiviert, was zu einer vermehrten aeroben Glykolyse führt [44-46, 78, 84]. Die Laktatkonzentration lässt somit keine Differenzierung zu, ob der Anstieg auf einem vermehrten anaeroben Stoffwechsel oder einer intrazellulärer Verwertungsstörung von Glukose oder Pyruvat beruht.

Die Mikrodialyse-Daten der vorliegenden Arbeit zeigen eine signifikante Zunahme der Laktatkonzentrationen im Serum und in der Leber während des Schocks. Die Konzentrationen in der Leber zeigen ab T_{30} und somit zeitlich 30 min früher als die Serumwerte einen signifikanten Anstieg ($p < 0,05$). Wie weiter oben beschrieben ist, bestehen verschiedene pathophysiologische Theorien über die Steigerung der Laktatkonzentrationen. Häufig schon beschrieben ist die vermehrte Aktivität der anaeroben Glykolyse unter der Sauerstoffschuld im hämorrhagischen Schock [83, 109, 110]. Neuere Erkenntnisse belegen den Einfluss von Katecholaminen auf den zellulären Laktatestoffwechsel. Durch Adrenalin aktivierte β_2 -Rezeptoren bewirken einen intrazellulären Anstieg der c-AMP-Konzentration. Folge ist eine aktivierende Konformationsänderung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ [13]. Die Arbeitsgruppe um James aus Cincinnati konnte in ihren Arbeiten den Einfluss der Katecholamine auf die Laktatfreisetzung im hämorrhagischen Schock belegen [45, 83, 84, 91]. In einer kontrollierten Hypovolämie an Ratten wurden signifikant niedrigere Laktatkonzentrationen und niedrigere $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ -Aktivitäten gemessen, wenn die Tiere mit β_2 -Rezeptoren-Blockern wie Propanolol oder Phenoxybenzamin behandelt wurden [91]. In einer Folgeuntersuchung konnte via Mikrodialyse bestätigend gezeigt werden, dass eine selektive Blockade der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ durch das Herzglykosid g-Strophanthin (Quabain) die Wirkungen der Hämorrhagie und des Adrenalins auf das Laktat vermindern kann [83]. Landry et al. diskutierten auf der Grundlage der neuen Erkenntnisse in einer 2005 in Lancet veröffentlichten Studie, dass eine Hyperlaktatämie zu einer höheren Flexibilität des Gewebes in der Energiegewinnung befähigt [78]. Organsysteme mit höherer Sauerstoffversorgung metabolisieren Laktat über den Cori-Zyklus (Glukoneogenese) und erhalten somit eine höhere Konzentration an Glukose aufrecht, die wiederum vermehrt über die anaerobe Glykolyse zur ATP-Gewinnung genutzt werden kann [78, 105].

In der vorliegenden Untersuchung wurden während der Phase III in der Kontroll- (3facher Anstieg) und ADH-Gruppe (ca. 5facher Anstieg) weitere ausgeprägte Anstiege der Laktatkonzentration in der Leber verzeichnet, die signifikant oberhalb der HES-Gruppe lagen. Unter der ADH-Therapie wurden sogar tendenziell höhere Konzentrationen als in der Kontrollgruppe gemessen. Neben der Vasokonstriktion und konsekutiv verminderten

Splanchnikusdurchblutung potenziert ADH die Wirkung der Katecholamine [90], was wiederum die Wirkung auf die Na⁺-K⁺-ATPase verstärken könnte.

Für die Laktatelimination sind an erster Stelle Leber (50-70%), gefolgt von Nieren und Herz verantwortlich. Die Leber kann normalerweise deutlich mehr Laktat eliminieren, als der Körper produziert. Bei Verschlechterung der Mikrozirkulation und Dysoxie der Leber kann dort das gesteigert anfallende Laktat aus dem Splanchnikusgebiet nicht verstoffwechselt werden und wird letztlich selbst zum Laktat produzierenden Organ [94].

Die Leberlaktatkonzentrationen zeigen einen Abfall nach Beginn der 130 kD HES-Therapie. Dieses Phänomen ist auf die Verbesserung der intestinalen Durchblutung unter der kolloidalen Infusion zurückzuführen, was Holbeck et al. bereits in ihrer Arbeit 2002 an Ratten zeigen konnten. Diese Verbesserung beruht auf einer optimierten Rheologie und einer additiv beschriebenen Abschwellung der Endothelzellen [39].

6.4.2 Glycerolkonzentration

Ergebnisse zahlreicher Studien belegen, dass erhöhte interstitielle Laktat- und Glycerolkonzentrationen Rückschlüsse auf den anaeroben Stoffwechsel und konsekutiver Desintegration der Zellmembranen zulassen [61, 98, 103]. Ursprung des vermehrt anfallenden Glycerols ist neben einer gesteigerten Lipolyse unter sympathikoadrenerger Stimulation die direkte Membranschädigung im Rahmen der gestörten Mikrozirkulation während des Schocks [5, 101]. Folge der Ischämie ist ein Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration, die zur Aktivierung der membranständigen Phospholipase mit Abbau der Zellmembranen führt [28].

Nach Induktion des Schocks zeigt sich in den Mikrodialysedaten ein signifikanter Anstieg der Glycerolwerte in den Gruppen. Anschließend blieb im Gegensatz zu den diesbezüglich bisher veröffentlichten Ergebnissen und pathophysiologischen Überlegungen eine weitere Zunahme der Werte in der Kontroll- und ADH-Gruppe aus. Die Therapie mit 130 kD HES konnte hingegen die Glycerolwerte signifikant senken.

Möglicherweise ist der gewählte Beobachtungszeitraum zu kurz, um weitere Membranschäden in der Kontroll- und ADH-Gruppe zu detektieren. Vergleiche mit

anderen tierexperimentellen Schockmodellen zeigen, dass die Zeitdauer bis zu signifikanten Anstiegen der Glycerolkonzentrationen je nach Schockmodell variieren. Zusätzlich fehlen in der aktuellen Literatur valide Daten zur Auswirkung von ADH auf die Glycerolfreisetzung in der Leber. Diesen Aspekt gilt es in Folgestudien zu untersuchen, um die Aussagekraft der Glycerolbestimmung im hämorrhagischen Schock zu bestätigen.

6.4.3 Laktat/Glukose-Quotient

Der Laktat/Glukose-Quotient ist in der neurochirurgischen Patientenüberwachung seit geraumer Zeit ein Indikator für eine cerebrale Ischämie [27, 74]. Aktuelle Studienergebnisse zeigen, dass der Laktat/Glukose-Quotient ein prädiktiver Wert bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und cerebraler Ischämie darstellt [106, 127]. Der Laktat/Glukose-Quotient wurde in aktuellen Publikationen außerhalb des hirnrorganischen Stoffwechselmonitorings als Parameter einer lokalen Ischämie nachgewiesen, wie Holbeck et al. im septischen [39] sowie Sommer et al. im hypovolämischen Schock [118] zeigten. Der Anstieg des Quotienten ist Folge eines veränderten Gleichgewichtes zwischen Substrat (Glukose) und Endprodukt (Laktat). Ischämie-bedingt ist die lokale Versorgung mit Glukose über das Blut vermindert, der Verbrauch dieses Substrates in der aeroben und anaeroben Glykolyse erhöht. Letzteres führt zu einer Erhöhung der Laktatkonzentrationen, so dass ein ansteigender Laktat/Glukose-Quotient durch ansteigende Laktatkonzentrationen als auch durch fallende Glukosekonzentrationen registriert wird.

Vom Laktat/Glukose-Quotienten unterschieden werden muss der Laktat/Pyruvat-Quotient, der als aussagekräftiger Parameter für eine zelluläre Hypoxie gilt. In der vorliegenden Studie wurden während des Beobachtungszeitraumes noch keine signifikanten Anstiege des Laktat/Pyruvat-Quotienten in der Leber und im Serum registriert. Es ist daher zu spekulieren, dass durch das gewählte kontrollierte Schockmodell noch keine relevante zelluläre Hypoxie in der Leber induziert worden ist, sich das Verhältnis zwischen Laktat und Glukose jedoch als Zeichen der Ischämie und gesteigerten Glykolyse als Vorstufe hierfür bereits drastisch verändert hat. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit bisher veröffentlichten Mikrodialyse-Daten, die einen ansteigenden Laktat/Glukose-Quotienten als frühen Indikator einer Ischämie sehen [5, 39, 118], einen erhöhten Laktat/Pyruvat-

Quotienten als Parameter einer reversiblen Hypoxie/Dysoxie nachwiesen und belegten, dass erhöhte Glycerolkonzentrationen ein Anhaltspunkt eines letztlich irreversiblen Zellmembranschaden darstellen [54, 55].

Die Ergebnisse der Mikrodialyse aus dem Serum und der Leber zeigen einen eindrucksvollen Anstieg des Laktat/Glukose-Quotienten. Interessanterweise unterschieden sich die gemessenen Werte in der ADH-Gruppe deutlich von den Werten aus dem Serum. So lagen die Laktat/Glukose-Quotienten unter der vasokonstriktorischen ADH-Therapie in der Leber über denen der Kontrollgruppe und insgesamt deutlich höher als im Serum. Diese beobachteten Veränderungen beruhen auf der deutlichen Reduktion der Leberdurchblutung und des konsekutiv verminderten Glukose- und Sauerstoffangebots, sowie einer erhöhten Sauerstoffextraktionsrate unter der ADH-Therapie. Knotzer et al. wiesen kürzlich an Hausschweinen nach, dass die vaskuläre Durchblutung und das Sauerstoffangebot im Splanchnikusbereich dosisabhängig durch das ADH reduziert wird [58].

Im Gegensatz hierzu konnte die 130 kD HES-Therapie neben der Makrozirkulation offensichtlich auch die Mikrozirkulation wiederherstellen. Der abfallende Laktat/Glukose-Quotient ist als Ausdruck einer verbesserten Durchblutung und somit Behebung der Ischämie der Endstrombahn zu sehen. Über die Senkung der Blutviskosität kommt es zwar zu einer Reduktion der Sauerstoffträger, die verbesserten Fließeigenschaften des Blutes erhöhen jedoch das Sauerstoffangebot. Das unter Schockzuständen beschriebene Endothelödem der Gefäße wird aufgrund des höheren kolloid-osmotischen Druckes der Volumentherapie aufgehoben, was ebenfalls eine Verbesserung der Gewebsoxygenierung bewirkt, da die Diffusionsstrecke zwischen Gewebe und den Zellen verkleinert wird [72, 73].

7. Zusammenfassung

7.1 Monitoring

Die Beurteilung kritisch kranker Patienten im klinischen Alltag stellt eine große Herausforderung in der intensivmedizinischen und perioperativen Überwachung dar. Wesentliche Aufgaben des Monitorings sind die Überwachung kardiovaskulärer Funktionen und des Sauerstofftransportes zu den Organen. Globale Parameter der Hämodynamik und der Labormedizin werden weiterhin in der Routine eingesetzt, um Rückschlüsse auf Funktionen einzelner Organsysteme zu ziehen. Der Gastrointestinaltrakt stellt im operativen und intensivmedizinischen Bereich ein besonders komplikationsträchtiges Organsystem dar. Die mesenterialen Organe sind aufgrund eines hohen Sauerstoffverbrauchs äußerst vulnerabel für Mangelzustände im Rahmen verschiedener Schockzustände, weshalb eine frühzeitige Diagnostik von Organinsuffizienzen im Bereich des Gastrointestinaltraktes für die Mortalität und Morbidität von Patienten entscheidend ist. Im klinischen Alltag werden für die Detektion von gastrointestinalen Störungen vor allem die Serumlaktatkonzentration und die gastrale Tonometrie eingesetzt [97, 111]. Verfahren, wie z.B. die hepatovenöse Sauerstoffsättigung oder die endoluminale Pulsoxymetrie, eignen sich bislang nicht für die klinische Routineüberwachung. Über die Mikrodialyse hingegen sind Einblicke in pathophysiologische Vorgänge auf zellulärer Ebene möglich, wobei Veränderungen zeitlich früher zu beobachten sind als bei Betrachtung globaler Überwachungsparameter. Über die Messung regionaler Konzentrationen von Laktat, Glukose, Pyruvat und Glycerol sowie der berechenbaren Quotienten Laktat/Pyruvat und Laktat/Glukose sind differenzierte Schlussfolgerungen über die energetische Versorgung und den Zustand der Zellen (Ischämie, Hypoxie oder Zellmembranschaden) möglich, die unabhängig von global hämodynamischen Parametern (MAD, HZV, ZVD, SvO₂, etc.) der Patientenüberwachung sind. Im Vergleich hierzu sind die mit der gastralen Tonometrie bestimmten regionalen Stoffwechseleränderungen im Splanchnikusgebiet nicht repräsentativ für den Stoffwechselzustand des gesamten Magen-Darm-Traktes. Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten zeigen zudem, dass die Wertigkeit der gastralen Tonometrie in der Frühphase des hämorrhagischen Schocks weniger aussagekräftig ist als die Mikrodialyse, mit der Anstiege der Ischämie marker frühzeitig erkennbar sind. Hier

kann die Mikrodialyse die klinische Überwachung ergänzen und lokale Dysfunktionen je nach Platzierung der Sonden erkennen [54, 55, 123, 126]. Für eine bessere Differenzierung zwischen Ischämie und Hypoxie anhand des Laktat/Pyruvat- und Laktat/Glukose-Quotienten in der Mikrodialyse wären Folgestudien sinnvoll, die die Wertigkeit dieser Messmethode funktionell und morphologisch vergleichen.

7.2 Therapieauswirkungen im klinischen Kontext

Ziel der vorliegenden tierexperimentellen Studie war es, Auswirkungen einer kontrollierten Hämorrhagie auf den Stoffwechsel des oberen Splanchnikusbereich und der Leber im Schock und anschließend unter zwei verschiedenen Therapieansätzen zu untersuchen. Aufgrund des gewählten Modells mit relativ kurzer Beobachtungsphase sind anhand der Daten keine Aussagen zu langfristigen Auswirkungen möglich.

Anhand der Ergebnisse kann gezeigt werden, dass die vasokonstriktorische Therapie mit ADH die durch den Schock induzierte Ischämie in der Leber und im oberen Splanchnikusbereich weiter verstärkt, wobei irreversible Auswirkungen auf den zellulären Stoffwechsel und die zellulären Strukturen der Leber noch nicht erfasst werden konnten. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Daten der Arbeitsgruppe um Kotzner et al., die an gesunden Schweinen unter ADH-Therapie eine dosisabhängige Reduktion des intestinalen Blutflusses und Sauerstoffangebotes beschrieben [58]. Im Unterschied zu dem von Kotzner et al. verwendeten Tiermodell mit gesunden Schweinen wurden in der vorliegenden Arbeit deutliche Anstiege von Laktat und des Laktat/Glukose-Quotienten beobachtet, was auf die pathophysiologischen Umstände des induzierten ausgeprägten hämorrhagischen Schocks zurückzuführen ist. Die Wiederherstellung eines adäquat systemischen Blutdruckes mit ADH im Rahmen der Schocktherapie geht zu Lasten der gastrointestinalen Durchblutung, was die ansteigenden Konzentrationen der Ischämie marker in den Daten der Mikrodialyse belegen.

Die positiven Effekte von ADH in der Therapie zur Überwindung katecholamin- und volumenersatzresistenter Schockzustände sind mehrfach bewiesen [18, 85, 87, 129, 138]. Zur kritischen Beurteilung der Daten ist zu beachten, dass kontrollierte oder unkontrollierte Schockmodelle gewählt worden sind und dass die Lokalisierung und

Entstehung des Traumas den Erfolg der gewählten Therapie beeinflusst. Die Langzeitnebenwirkungen der ADH-Therapie - vor allem auf den Gastrointestinaltrakt - sind bislang nicht ausreichend untersucht und erfordern weitere Studien.

Die Volumenersatztherapie verbessert messbar sowohl die Makro- als auch die Mikrozirkulation in der Frühphase des hämorrhagischen Schocks. Die Daten der Mikrodialyse belegen, dass die Wiederherstellung des systemischen Blutdrucks mit Beendigung der Ischämie im Splanchnikusgebiet einhergeht, was mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Boldt konform ist. Boldt konnte in einer klinischen Studie an Patienten mit operativen Eingriffen am Abdomen nachweisen, dass 130 kD HES die Gewebsoxygenierung und Mikrozirkulation deutlich verbessert und im Vergleich mit Ringer-Laktat-Lösungen therapeutisch überlegen ist. Pathophysiologisch beobachtete Boldt einen abfallenden, interstitiellen kolloid-osmotischen Druck, der zu einem Endothel- und Gewebsödem mit verschlechterter Kapillardurchblutung der Endstrombahn führte [72]. Systemische Parameter wie Blutdruck und Blutgaswerte (PaCO_2 und PaO_2) unterschieden sich dabei nicht. Der Vergleich mit 200/0,5 HES und 70/0,5 HES zeigte einen früheren Wirkungseintritt und eine bessere Gewebsoxygenierung unter Therapie mit 130 kD HES. Eine Erklärung für den früheren und stärkeren Anstieg von lokalen O_2 -Konzentrationen ist die Molekülgröße zwischen 60 kD und 130 kD, die einen rascheren Volumeneffekt ermöglichte. Hauptbestandteile von 70/0,5 HES werden durch die α -Amylase abgebaut und renal ausgeschieden, was sich anhand niedriger Plasmaspiegel nachweisen lässt. Die optimale Wirkung von 200/0,5 HES auf die Mikrozirkulation und Gewebsoxygenierung wird hingegen erst nach Freisetzung kleinerer Moleküle ermöglicht, was einen relativ späteren Wirkeintritt erklärt. 130 kD HES scheint somit ein optimaler Kompromiss zwischen schneller Wirkung auf die Rheologie und Gewebsoxygenierung und zuverlässigem Abbau mit anhaltendem Volumeneffekt in den ersten Stunden der Therapie darzustellen [120].

Anhand der vorliegenden Daten werden die beschriebenen Auswirkungen vorheriger Studien einer 130 kD HES-Therapie auf die systemischen Parameter, die Mikrozirkulation und die Gewebsoxygenierung im Blutdruck-kontrollierten hämorrhagischen Schock bestätigt [6-9, 72, 73, 120]. Aus dieser Sicht sollte 130 kD HES zur Wiederherstellung einer Mikrozirkulationsstörung mit Volumenbedarf bevorzugt eingesetzt werden. Die reine vasokonstriktorische Therapie mit ADH konnte den systemischen Blutdruck zwar wiederherstellen, verschlechterte jedoch die zelluläre Funktion in wichtigen Organsystemen, wie z.B. der Leber und des Gastrointestinaltraktes.

Aussagen über Auswirkungen beider Therapien sind aufgrund des Studienprotokolls nicht möglich und in weiteren Untersuchungen zu ergänzen. Ebenso gilt es, eine kombinierte Therapie von 130 kD HES mit einem vasokonstriktorisches Medikament, wie z.B. ADH, zu überprüfen.

8. Literaturverzeichnis

1. Adams, H. A., Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen, Empfehlungen der interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI Teil II. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2005(46): p. 111-124.
2. Adams, H. A., Baumann, G. et al., [Definition of shock types]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2001. 36 Suppl 2: p. S140-3.
3. Alderson, P., Roberts, I. et al., Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(4): p. CD000567.
4. Aneman, A., Differentiation of the peptidergic vasoregulatory response to standardized splanchnic hypoperfusion by acute hypovolaemia or sepsis in anaesthetized pigs. *Acta Physiol Scand*, 1999. 166(4): p. 293-300.
5. Backstrom, T., Liska, J. et al., Splanchnic metabolism during gut ischemia and short-term endotoxin and hemorrhagic shock as evaluated by intravasal microdialysis. *Shock*, 2004. 21(6): p. 572-8.
6. Boldt, J., Knothe, C. et al., Cardiorespiratory and microcirculatory effects following volume replacement using a new hydroxyethyl starch preparation. *Anaesthesist*, 1992. 41(6): p. 316-23.
7. Boldt, J., Lehmann, A. et al., Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000. 14(3): p. 264-8.
8. Boldt, J., Mentges, D. et al., Volume therapy: new aspects of an old topic? *Yearbook of intensive care an emergency medicine*, 1997: p. 399-410.
9. Boldt, J. und Suttner, S., Plasma substitutes. *Minerva Anesthesiol*, 2005. 71(12): p. 741-58.
10. Boyle, W. A., 3rd und Segel, L. D., Direct cardiac effects of vasopressin and their reversal by a vascular antagonist. *Am J Physiol*, 1986. 251(4 Pt 2): p. H734-41.
11. Chesnut, R. M., Avoidance of hypotension: conditio sine qua non of successful severe head-injury management. *J Trauma*, 1997. 42(5 Suppl): p. S4-9.
12. Christ, F. und Lackner, C. K., *Präklinische Versorgung des Patienten mit Schock*. *Internist (Berl)*, 2004. 45(3): p. 267-76.
13. Clausen, T., Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev*, 2003. 83(4): p. 1269-324.
14. Danielsen, N., Dahlin, L. B. et al., Inflammatory cells and mediators in the silicone chamber model for nerve regeneration. *Biomaterials*, 1993. 14(15): p. 1180-5.
15. Dellinger, R. P., Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med*, 2003. 31(3): p. 946-55.
16. Den Ouden, D. T. und Meinders, A. E., Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review. *Neth J Med*, 2005. 63(1): p. 4-13.

17. Dieterich, H. J., Recent developments in European colloid solutions. *J Trauma*, 2003. 54(5 Suppl): p. S26-30.
18. Dunser, M. W., Wenzel, V. et al., Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin. *Drugs*, 2003. 63(3): p. 237-56.
19. Ebert, T. J., Cowley, A. W., Jr. et al., Vasopressin reduces cardiac function and augments cardiopulmonary baroreflex resistance increases in man. *J Clin Invest*, 1986. 77(4): p. 1136-42.
20. Errington, M. L. und Rocha E Silva, M., Jr., The secretion and clearance of vasopressin during the development of irreversible haemorrhagic shock. *J Physiol*, 1971. 217(1): p. 43P-45P.
21. Fink, M., Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1997. 110: p. 87-95.
22. Fink, M. P., Cytopathic hypoxia. A concept to explain organ dysfunction in sepsis. *Minerva Anesthesiol*, 2000. 66(5): p. 337-42.
23. Fink, M. P., Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*, 2001. 17(1): p. 219-37.
24. Forrest, P., Vasopressin and shock. *Anaesth Intensive Care*, 2001. 29(5): p. 463-72.
25. Forth, W., Henschler, D. et al., *Endokrinopharmakologie. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 1998, Spektrum Verlag: Heidelberg. p. S. 595.
26. Fox, A. W., Vascular vasopressin receptors. *Gen Pharmacol*, 1988. 19(5): p. 639-47.
27. Frykholm, P., Hillered, L. et al., Relationship between cerebral blood flow and oxygen metabolism, and extracellular glucose and lactate concentrations during middle cerebral artery occlusion and reperfusion: a microdialysis and positron emission tomography study in nonhuman primates. *J Neurosurg*, 2005. 102(6): p. 1076-84.
28. Frykholm, P., Hillered, L. et al., Increase of interstitial glycerol reflects the degree of ischaemic brain damage: a PET and microdialysis study in a middle cerebral artery occlusion-reperfusion primate model. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 71(4): p. 455-61.
29. Gallandat Huet, R. C., Siemons, A. W. et al., A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 2000. 47(12): p. 1207-15.
30. Gillham, M. J. und Parr, M. J., Resuscitation for major trauma. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002. 15(2): p. 167-72.
31. Gold, J., Cullinane, S. et al., Vasopressin in the treatment of milrinone-induced hypotension in severe heart failure. *Am J Cardiol*, 2000. 85(4): p. 506-8, A11.
32. Goldsmith, S. R., Vasopressin as vasopressor. *Am J Med*, 1987. 82(6): p. 1213-9.
33. Goldsmith, S. R., Francis, G. S. et al., Hemodynamic effects of infused arginine vasopressin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1986. 8(4): p. 779-83.
34. Goodman, J. C., Valadka, A. B. et al., Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. *Crit Care Med*, 1999. 27(9): p. 1965-73.

35. Granger, D. N., Richardson, P. D. et al., Intestinal blood flow. *Gastroenterology*, 1980. 78(4): p. 837-63.
36. Groeben, H., Bottiger, B. W. et al., Catecholamine-resistant hypotension -- an update. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2005. 40(7): p. 412-8.
37. Hamilton-Davies, C., Mythen, M. G. et al., Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med*, 1997. 23(3): p. 276-81.
38. Hillered, L., Valtysson, J. et al., Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. 64(4): p. 486-91.
39. Holbeck, S. und Grande, P. O., Hypovolemia is a main factor behind disturbed perfusion and metabolism in the intestine during endotoxemia in cat. *Shock*, 2002. 18(4): p. 367-73.
40. Holmes, C. L., Patel, B. M. et al., Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*, 2001. 120(3): p. 989-1002.
41. Hribar-Habinc, M. und Devic, D., Administration of Voluven, a plasma expander, in emergency medicine. *Med Arh*, 2003. 57(4 Suppl 1): p. 33-5.
42. Jakob, S. M., Tenhunen, J. J. et al., Effects of systemic arterial hypoperfusion on splanchnic hemodynamics and hepatic arterial buffer response in pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001. 280(5): p. G819-27.
43. Jakobsen, K. B., Christensen, A. J. et al., Use of colloids in acute hypovolemia, *Ugeskr Laeger*, 1994. 156(45): p. 6664-9.
44. James, J. H., Fang, C. H. et al., Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest*, 1996. 98(10): p. 2388-97.
45. James, J. H., Luchette, F. A. et al., Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*, 1999. 354(9177): p. 505-8.
46. James, P. E., Miyake, M. et al., Simultaneous measurement of NO(*) and PO(2) from tissue by in vivo EPR. *Nitric Oxide*, 1999. 3(4): p. 292-301.
47. Jansson, P. A., Fowelin, J. et al., Characterization by microdialysis of intracellular glucose level in subcutaneous tissue in humans. *Am J Physiol*, 1988. 255(2 Pt 1): p. E218-20.
48. Jochem, J., Involvement of the renin-angiotensin system in endogenous central histamine-induced reversal of critical haemorrhagic hypotension in rats. *J Physiol Pharmacol*, 2004. 55(1 Pt 1): p. 39-55.
49. Jungheinrich, C., Scharpf, R. et al., The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg*, 2002. 95(3): p. 544-51, table of contents.
50. Kasper, S. M., Dahlmann, H. et al., Lactated Ringer's solution versus hydroxyethyl starch for volume replacement in autologous blood donors with cardiovascular disease: a controlled, randomized trial. *Vox Sang*, 1998. 75(1): p. 26-31.
51. Kasper, S. M., Meinert, P. et al., Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology*, 2003. 99(1): p. 42-7.

52. Kehlet, H. und Dahl, J. B., Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*, 2003. 362(9399): p. 1921-8.
53. King, L. S. und Agre, P., Pathophysiology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Physiol*, 1996. 58: p. 619-48.
54. Klaus, S., Heringlake, M. et al., Metabolic changes detected by microdialysis during endotoxin shock and after endotoxin preconditioning. *Intensive Care Med*, 2003. 29(4): p. 634-41.
55. Klaus, S., Staubach, K. H. et al., Tissue metabolism during endotoxin shock after pretreatment with monophosphoryl lipid A. *Cardiovasc Res*, 2003. 59(1): p. 105-12.
56. Klinke, R. und Silbernagel, S., *Das Kreislaufsystem. Lehrbuch der Physiologie*. 1996, Georg Thieme Verlag. p. S. 170-172.
57. Klinke, R. und Silbernagel, S., *Endokrines System. Lehrbuch der Physiologie*. 1996, Georg Thieme Verlag. p. S. 443-453.
58. Knotzer, H., Pajk, W. et al., Arginine vasopressin reduces intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005. 289(1): p. H168-73.
59. Konrad, C. J., Markl, T. J. et al., In vitro effects of different medium molecular hydroxyethyl starch solutions and lactated Ringer's solution on coagulation using SONOCLOT. *Anesth Analg*, 2000. 90(2): p. 274-9.
60. Korth, U. und Klein, J., *Methodik und Anwendung der Mikrodialyse. Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 2001: p. 732-739.
61. Korth, U., Merkel, G. et al., Tourniquet-induced changes of energy metabolism in human skeletal muscle monitored by microdialysis. *Anesthesiology*, 2000. 93(6): p. 1407-12.
62. Kramer, G. C., Perron, P. R. et al., Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery*, 1986. 100(2): p. 239-47.
63. Krantz, T., Warberg, J. et al., Venous oxygen saturation during normovolaemic haemodilution in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005. 49(8): p. 1149-56.
64. Kreimeier, U., Christ, F. et al., Small-volume resuscitation for hypovolemic shock. Concept, experimental and clinical results. *Anaesthesist*, 1997. 46(4): p. 309-28.
65. Kreimeier, U. und Messmer, K., Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. 46(6): p. 625-38.
66. Krismer, A. C., Lindner, K. H. et al., Cardiopulmonary resuscitation during severe hypothermia in pigs: does epinephrine or vasopressin increase coronary perfusion pressure? *Anesth Analg*, 2000. 90(1): p. 69-73.
67. Kusano, E., Tian, S. et al., Arginine vasopressin inhibits interleukin-1 beta-stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate production via the V1 receptor in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Hypertens*, 1997. 15(6): p. 627-32.
68. Kwan, I., Bunn, F. et al., Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding following trauma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(1): p. CD002245.
69. Kühne, C. A., Ruchholtz, S. et al., Trauma centers in Germany. Status report. *Unfallchirurg*, 2006. 109(5): p. 357-66.

70. Landry, D. W., Levin, H. R. et al., Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*, 1997. 95(5): p. 1122-5.
71. Landry, D. W. und Oliver, J. A., The ATP-sensitive K⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest*, 1992. 89(6): p. 2071-4.
72. Lang, K., Boldt, J. et al., Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2001. 93(2): p. 405-9, 3rd contents page.
73. Lang, K., Suttner, S. et al., Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anaesth*, 2003. 50(10): p. 1009-16.
74. Langemann, H., Mendelowitsch, A. et al., Experimental and clinical monitoring of glucose by microdialysis. *Clin Neurol Neurosurg*, 1995. 97(2): p. 149-55.
75. Langeron, O., Doelberg, M. et al., Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg*, 2001. 92(4): p. 855-62.
76. Levy, B., Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*, 2006. 12(4): p. 315-21.
77. Levy, B., Gibot, S. et al., Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*, 2005. 365(9462): p. 871-5.
78. Levy, B., Sadoune, L. O. et al., Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med*, 2000. 28(1): p. 114-9.
79. Lichtwarck-Aschoff, M., Zeravik, J. et al., Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 1992. 18(3): p. 142-7.
80. Liener, U. C., Rapp, U. et al., Incidence of severe injuries. Results of a population-based analysis. *Unfallchirurg*, 2004. 107(6): p. 483-90.
81. Lolait, S. J., O'carroll, A. M. et al., Molecular biology of vasopressin receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 1995. 771: p. 273-92.
82. Lonroth, P., Smith, U. et al., Interstitial glycerol concentration measured by microdialysis in two subcutaneous regions in humans. *Am J Physiol*, 1990. 258(6 Pt 1): p. E918-22.
83. Luchette, F. A., Jenkins, W. A. et al., Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. *J Trauma*, 2002. 52(3): p. 415-9.
84. Luchette, F. A., Robinson, B. R. et al., Adrenergic antagonists reduce lactic acidosis in response to hemorrhagic shock. *J Trauma*, 1999. 46(5): p. 873-80.
85. Luckner, G., Dunser, M. W. et al., Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med*, 2005. 33(11): p. 2659-66.
86. Löffler, G., *Endokrine Gewebe IV. Biochemie und Pathobiochemie*. 1997, Springer Verlag: Heidelberg. p. S. 867-868.

87. Martikainen, T. J., Tenhunen, J. J. et al., The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg*, 2003. 97(6): p. 1756-63.
88. Martinez, M. C., Vila, J. M. et al., Relaxation of human isolated mesenteric arteries by vasopressin and desmopressin. *Br J Pharmacol*, 1994. 113(2): p. 419-24.
89. Maturi, M. F., Martin, S. E. et al., Coronary vasoconstriction induced by vasopressin. Production of myocardial ischemia in dogs by constriction of nondiseased small vessels. *Circulation*, 1991. 83(6): p. 2111-21.
90. Mazzoni, M. C., Borgstrom, P. et al., Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol*, 1988. 255(3 Pt 2): p. H629-37.
91. Mccarter, F. D., James, J. H. et al., Adrenergic blockade reduces skeletal muscle glycolysis and Na(+), K(+)-ATPase activity during hemorrhage. *J Surg Res*, 2001. 99(2): p. 235-44.
92. Messmer, K. und Kreimeier, U., Microcirculatory therapy in shock. *Resuscitation*, 1989. 18 Suppl: p. S51-61.
93. Michard, F. und Teboul, J. L., Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*, 2002. 121(6): p. 2000-8.
94. Mizock, B. A. und Falk, J. L., Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*, 1992. 20(1): p. 80-93.
95. Mohring, J., Glanzer, K. et al., Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1980. 2(4): p. 367-76.
96. Morales, D., Madigan, J. et al., Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation*, 1999. 100(3): p. 226-9.
97. Morgan, A. und Hosking, S., Ocular blood flow tonometer reproducibility: the effect of operator experience and mode of application. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2001. 21(5): p. 401-6.
98. Muller, M., Science, medicine, and the future: Microdialysis. *Bmj*, 2002. 324(7337): p. 588-91.
99. Mulligan, K. A., Mcknite, S. H. et al., Synergistic effects of vasopressin plus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, 1997. 35(3): p. 265-71.
100. Nakayama, S., Sibley, L. et al., Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock*, 1984. 13(2): p. 149-59.
101. Nordstrom, C. H., Reinstrup, P. et al., Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology*, 2003. 98(4): p. 809-14.
102. Orlinsky, M., Shoemaker, W. et al., Current controversies in shock and resuscitation. *Surg Clin North Am*, 2001. 81(6): p. 1217-62, xi-xii.
103. Peerdeman, S. M., Girbes, A. R. et al., Cerebral microdialysis as a new tool for neurometabolic monitoring. *Intensive Care Med*, 2000. 26(6): p. 662-9.
104. Peitzman, A. B., Billiar, T. R. et al., Hemorrhagic shock. *Curr Probl Surg*, 1995. 32(11): p. 925-1002.

105. Pison, C. M., Chauvin, C. et al., Mechanism of gluconeogenesis inhibition in rat hepatocytes isolated after in vivo hypoxia. *Am J Physiol*, 1995. 268(5 Pt 1): p. E965-73.
106. Pokela, M., Biancari, F. et al., The role of cerebral microdialysis in predicting the outcome after experimental hypothermic circulatory arrest. *Scand Cardiovasc J*, 2001. 35(6): p. 395-402.
107. Rabanal, J. M., Mons, R. et al., Changes in PCO₂ and pH gradients in a canine model of experimental acute hemorrhage. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 1999. 46(7): p. 290-6.
108. Reilly, P. M. und Bulkley, G. B., Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med*, 1993. 21(2 Suppl): p. S55-68.
109. Rixen, D., Raum, M. et al., A pig hemorrhagic shock model: oxygen debt and metabolic acidemia as indicators of severity. *Shock*, 2001. 16(3): p. 239-44.
110. Rixen, D., Raum, M. et al., Local lactate and histamine changes in small bowel circulation measured by microdialysis in pig hemorrhagic shock. *Shock*, 2002. 18(4): p. 355-9.
111. Ruffolo, D. C., Gastric tonometry: early warning of tissue hypoperfusion. *Crit Care Nurs Q*, 1998. 21(3): p. 26-32.
112. Saad, C. I., Ribeiro, A. B. et al., The role of vasopressin in blood pressure maintenance in diabetic orthostatic hypotension. *Hypertension*, 1988. 11(2 Pt 2): p. I217-21.
113. Salzman, A. L., Vromen, A. et al., K(ATP)-channel inhibition improves hemodynamics and cellular energetics in hemorrhagic shock. *Am J Physiol*, 1997. 272(2 Pt 2): p. H688-94.
114. Schmittinger, C. A., Wenzel, V. et al., Drug therapy during CPR. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2003. 38(10): p. 651-72; quiz 673-5.
115. Shelly, M. P., Greatorex, R. et al., The physiological effects of vasopressin when used to control intra-abdominal bleeding. *Intensive Care Med*, 1988. 14(5): p. 526-31.
116. Sibbald, W. J., Messmer, K. et al., Roundtable conference on tissue oxygenation in acute medicine, Brussels, Belgium, 14-16 March 1998. *Intensive Care Med*, 2000. 26(6): p. 780-91.
117. Smith, G. J., Kramer, G. C. et al., A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res*, 1985. 39(6): p. 517-28.
118. Sommer, T. und Larsen, J. F., Validation of intramural intestinal microdialysis as a detector of intestinal ischaemia. *Scand J Gastroenterol*, 2004. 39(5): p. 493-9.
119. Stadlbauer, K. H., Wagner-Berger, H. G. et al., Vasopressin, but not fluid resuscitation, enhances survival in a liver trauma model with uncontrolled and otherwise lethal hemorrhagic shock in pigs. *Anesthesiology*, 2003. 98(3): p. 699-704.
120. Standl, T., Burmeister, M. A. et al., Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES 70/0.5 or HES 200/0.5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg*, 2003. 96(4): p. 936-43, table of contents.
121. Swan, H., Nelson, A. W. et al., Experimental hemorrhage: absolute predictability of survival; a tool for evaluation of therapy. *Bull Soc Int Chir*, 1972. 31(5): p. 365-9.

122. Tenhunen, J., Circulatory and Metabolic Changes in Experimental Intestinal Hypoperfusion - Local Metabolic Monitoring by Intestinal Microdialyses. Kuopio University Publications D. Medical Sciences, 2002. 291: p. 84.
123. Tenhunen, J. J., Jakob, S. et al., Jejunal luminal microdialysate lactate in cardiac tamponade--effect of low systemic blood flow on gut mucosa. *Intensive Care Med*, 2002. 28(7): p. 953-62.
124. Tile, M., Acute Pelvic Fractures: I. Causation and Classification. *J Am Acad Orthop Surg*, 1996. 4(3): p. 143-151.
125. Tsuneyoshi, I., Yamada, H. et al., Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*, 2001. 29(3): p. 487-93.
126. Ungerstedt, U., Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med*, 1991. 230(4): p. 365-73.
127. Valadka, A. B., Goodman, J. C. et al., Comparison of brain tissue oxygen tension to microdialysis-based measures of cerebral ischemia in fatally head-injured humans. *J Neurotrauma*, 1998. 15(7): p. 509-19.
128. Velasco, I. T., Pontieri, V. et al., Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*, 1980. 239(5): p. H664-73.
129. Voelckel, W. G., Lurie, K. G. et al., Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock. *Anesth Analg*, 2000. 91(3): p. 627-34.
130. Voelckel, W. G., Raedler, C. et al., Arginine vasopressin, but not epinephrine, improves survival in uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma in pigs. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1160-5.
131. Voelckel, W. G., Von Goedecke, A. et al., Treatment of hemorrhagic shock. New therapy options. *Anaesthesist*, 2004. 53(12): p. 1151-67.
132. Voelckel, W. G. und Wenzel, V., Managing hemorrhagic shock: fluids on the way out--drugs on the way in? *Crit Care Med*, 2003. 31(10): p. 2552-3.
133. Waitzinger, J., Bepperling, F. et al., Hydroxyethyl starch (HES) [130/0.4], a new HES specification: pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy volunteers. *Drugs R D*, 2003. 4(3): p. 149-57.
134. Wakatsuki, T., Nakaya, Y. et al., Vasopressin modulates K(+)-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol*, 1992. 263(2 Pt 2): p. H491-6.
135. Walker, B. R., Childs, M. E. et al., Direct cardiac effects of vasopressin: role of V1- and V2-vasopressinergic receptors. *Am J Physiol*, 1988. 255(2 Pt 2): p. H261-5.
136. Wenzel, V., Lindner, K. H. et al., Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*, 1999. 99(10): p. 1379-84.
137. Wenzel, V., Lindner, K. H. et al., Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(2): p. 527-33.

138. Wenzel, V., Lindner, K. H. et al., Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *J Am Coll Cardiol*. Vol. 35. 2000. 527-33.
139. Wiggers, C. und Werle, J., Exploration of a Method for Standardizing Hemorrhagic Shock. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1942. 49: p. 604-606.
140. Woods, R. L. und Johnston, C. I., Role of vasopressin in hypertension: studies using the Brattleboro rat. *Am J Physiol*, 1982. 242(6): p. F727-32.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 a) Prinzip der Dialyse-Membran b) CMA Mikrodialyse Pumpe 107	21
Abbildung 2: CMA 600 Mikrodialyse-Analysator	22
Abbildung 3: Semistrukturformel des ADH – Analogons 8-Arginin-Vasopressin.....	24
Abbildung 4: Darstellung des Aufbaus von Hydroxyethylstärke.....	25
Abbildung 5: Verlauf des MAD über den Versuchszeitraum	28
Abbildung 6: Verlauf der SvO ₂ in den einzelnen Gruppen.	30
Abbildung 7: Verlauf des zentralen Venendrucks (ZVD).....	32
Abbildung 8: Gastral regionales Kohlendioxid (p _r CO ₂) der einzelnen Gruppen	35
Abbildung 9: Darstellung des Laktat/Glukose-Quotienten im Serum.....	37
Abbildung 10: Darstellung des Laktat/Glukose-Quotienten in der Leber	38
Abbildung 11: Leber-Laktat im Vergleich.....	39
Abbildung 12: Leber-Glycerol der einzelnen Gruppen.....	40

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Schockstadien nach klinischen Parametern und Symptomen	8
Tabelle 2: Darstellung des Versuchsablaufs.....	20
Tabelle 3: HZV (in l/min) der einzelnen Gruppen	31
Tabelle 4: Parameter des Säure – Basen – Haushaltes.....	34

11. Publikationen

1. Onken N, Keck A, Klaus S, Bahlmann L, Heringlake M, Gliemroth J, Schmucker P: **„Auswirkungen der Katecholamintherapie auf den zellulären Metabolismus nach hypovolämen Schock.“** DAK, München, 09.-12.04.2003, Abstract-Band 124 (2003)
- 2- Gliemroth J, Klaus S, Bahlmann L, Onken N, Keck A, Arnold H: **„Comparison of tissue metabolism during endotoxemia and haemorrhagic shock.“** DGNC, Saarbrücken, 25.-28.05.2003, Abstract-Band (2003)
3. Ocker H, Heringlake M, Gliemroth J, Bahlmann L, Onken N, Keck A, Klaus S, Schmucker P: **„Mikrodialyse während des hämorrhagischen Schockes am Großtiermodell.“** DAK, Nürnberg, 19.-22.06.2004, Abstract-Band 152 (2004)
- 4 Klaus S, Bahlmann L, Heringlake M, Onken N, Keck A, Ocker H, Schmucker P: **„Auswirkungen der Volumetherapie nach hämorrhagischem Schock auf den gastrointestinalen Metabolismus.“** DAK, Nürnberg, 19.-22.06.2004, Abstract-Band 125 (2004)
5. Keck A, Onken N, Gliemroth J, Pöling J, Hermes D, Bahlmann L, Klaus S, Schmucker P: **„Kontinuierliches biochemisches Gewebsmonitoring zur Therapieüberwachung nach hämorrhagischem Schock.“**, Intensivmedizin und Notfallmedizin, Volume 43, 202-208 (2006)

12. Danksagung

Für die Ermöglichung der Arbeit an der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik in Lübeck möchte ich **Herrn Prof. Dr. med. Peter Schmucker** danken.

Insbesondere gilt mein Dank aber **Herrn PD Dr. med. Stephan Klaus** für die Überlassung des Themas und vor allem für die stets hervorragende Betreuung meiner Arbeit. Dank seiner wissenschaftlichen Anleitung konnte dieses spannende Forschungsprojekt so gut umgesetzt werden.

Frau Manuela Zarzinsky danke ich für die praktische Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Herrn Prof. Dr. phil. Michael Hüppe gilt mein Dank für die Beratung bei den statistischen Analysen und der graphischen Darstellung der Ergebnisse.

Ganz besonderen Dank richte ich an dieser Stelle an meinen langjährigen Freund, Mitbewohner, Kommilitonen und „Mitarbeiter“ **Herrn Dr. med. Alexander Keck**. Die gemeinsame Projektzeit bleibt unvergessen!

Für Ihre professionellen Korrekturen dieser Arbeit möchte ich meinen Freunden **Anne Stadler** und **Heino Reents** herzlich danken.

Für Ihre langjährige Förderung sowie liebevolle und moralische Unterstützung während des Studiums und der Erstellung dieser Arbeit widme ich diese Arbeit meiner Ehefrau **Annika** und meinen Eltern, **Barbara** und **Dr. med. Dirk Onken**.

13. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Nils Onken
Anschrift: Schubertstrasse 30
in 28209 Bremen
Geburtsdatum: 09. Oktober 1976
Geburtsort: Hannover
Familienstand: verheiratet



Schulische Ausbildung

1983 – 1987 Anne – Frank Grundschule, Lüneburg
1987 – 1989 Orientierungsstufe Stadtmitte, Lüneburg
1989 – 1996 Gymnasium Wilhelm – Raabe – Schule, Lüneburg
Mai 1996 Allgemeine Hochschulreife

Medizinische Ausbildung

1996 – 1997 Zivildienst Med. Intensivstation, Städtisches Krankenhaus Lüneburg
Oktober 1997 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck
September 1999 Ärztliche Vorprüfung an der Medizinischen Universität Lübeck
August 2000 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Medizinischen Universität Lübeck
September 2000 Famulatur Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus Lüneburg
November 2000 Beginn der tierexperimentellen Datenerhebung an den Kliniken für Anästhesie und Neurochirurgie der Medizinischen Universität Lübeck

Februar – März 2001	Praxisfamulatur Pädiatrie Lüneburg
August 2001	Famulatur Chirurgie, Städtisches Krankenhaus Lüneburg
Oktober 2001	Praxisfamulatur Dermatologie, Lüneburg
Februar – März 2002	Famulatur Kinderanästhesie, Medizinische Universität Lübeck
August 2002	Beendigung der tierexperimentellen Datenerhebung
September 2002	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Medizinischen Universität Lübeck
Februar – Mai 2003	1. Tertial des Praktischen Jahres, Innere Medizin, Asklepios Klinik Bad Oldesloe bei Prof. Dr. med. G. Hintze
Juni – September 2003	2. Tertial des Praktischen Jahres Chirurgie, Sana Klinik Krankenhaus Süd Lübeck bei Prof. Dr. med. Ch. Blöchle
Oktober – Februar 2004	3. Tertial des Praktischen Jahres Pädiatrie, Professor Hess Kinderklinik am Klinikum Bremen-Mitte bei Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz
April 2004	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation an der Medizinischen Universität Lübeck
Seit August 2004	Weiterbildungsassistentenarzt zum Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Prof.-Hess-Kinderklinik am Klinikum Bremen-Mitte bei Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz